



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 11 117 T2 2005.06.16**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 221 839 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 11 117.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/27167**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 968 588.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/030144**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A01N 25/28**

A61K 9/50, B01J 13/16, B01J 13/10

(30) Unionspriorität:

426140 22.10.1999 US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(73) Patentinhaber:

**3M Innovative Properties Co., Saint Paul, Minn.,
US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, IT

(72) Erfinder:

QUONG, Douglas, Saint Paul, US

(54) Bezeichnung: **HYDROGEL-MIKROKÜGELCHEN MIT EINER SEKUNDÄREN SCHICHT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft im weitesten Sinn die Immobilisierung und Freisetzung von Wirkstoff, bei dem es sich um ein Pheromon handelt, in Hydrogel-Mikrokügelchen mit einer sekundären Schicht. Die Hydrogel-Mikrokügelchen können zur Immobilisierung von wasserlöslichen und wasserunlöslichen Wirkstoffen, wie Agrochemikalien wie Pheromonen, verwendet werden.

[0002] Verfahren zum Abtöten unerwünschter Schädlinge in Obstplantagen, an Feldfrüchten und in Wäldern ist mit der Verwendung von Organophosphat-Insektiziden verbunden. Alternative Verfahren beinhalten eine Störung der Paarung von Insekten, wobei Insektenpheromone zur Bekämpfung von Schädlingen und zum Schutz von landwirtschaftlich genutzten Feldfrüchten verwendet werden. Bei Verfahren zur Paarungsstörung bei Insekten wird die Duftwolke des Paarungspheromons eines Insektenweibchens typischerweise durch andere punktuelle Pheromonquellen überdeckt. Dadurch verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Insektenmännchen ein Weibchen findet und stört und verringert folglich die Larvenproduktion. Die Insektenpopulation der nächsten Generation wie auch die potenziellen Fruchtschäden sind somit geringer.

[0003] Herkömmliche sprühbare Pheromonformulierungen liegen im Allgemeinen als mit Flüssigkeit gefüllte Mikrokapseln, die einen Wirkstoff enthalten, vor. Diese Mikrokapseln weisen in der Regel eine Polyharnstoffmembran auf, die unter Verwendung eines Grenzflächenverfahrens mit einem Isocyanat und einem Amin hergestellt werden kann. Die Mikroverkapselung mithilfe dieses Verfahrens ist beispielsweise in US-Patent Nr. 4,487,759 (Nesbitt et al., 1984) beschrieben. Diese Polyharnstoffmembranen ermöglichen in Verbindung mit den meisten Insektenpheromonen die Freisetzung von Wirkstoffen in die Atmosphäre über bis zu insgesamt 2–3 Wochen.

[0004] Die Verwendung der Grenzflächenkondensation zum Verkapseln von Substanzen, wie Arzneimitteln, Pestiziden und Herbiziden, wird in US-Patent Nr. 3,577,515 gelehrt. Das Verkapselungsverfahren umfasst zwei nicht mischbare flüssige Phasen (üblicherweise Wasser und ein organisches Lösungsmittel), wobei die eine in der anderen durch Rühren dispergiert wird, und die anschließende Polymerisation der Monomere aus jeder Phase an der Grenzfläche zwischen der Grundphase (kontinuierlichen Phase) und den dispergierten Tröpfchen. Polyurethane und Polyharnstoffe sind Materialien, die für die Herstellung von Mikrokapseln geeignet sind. Die Mikrokapseln umfassen eine polymere Kugel und einen flüssigen Kern mit, abhängig von den verwendeten Monomeren und Lösungsmitteln, einem Durchmesser im Bereich von 30 µm bis 2 mm.

[0005] Zur Abgabe von Pheromonen, Duftstoffen und anderen nicht wasserlöslichen Wirkstoffen wurden auch hochviskose und eingedickte Hydrogele verwendet. US-Patent Nr. 4,755,377 beschreibt beispielsweise ein Verfahren zum Verkapseln von Parfüm- oder Duftstoffmaterial in einer Gelzusammensetzung auf Wasserbasis. Das resultierende Material liegt in Form eines hoch viskosen halbfesten Stoffs vor. US-Patent Nr. 5,645,844 beschreibt die Verwendung von Chitosanpaste zur Abgabe von Pheromonen zur Störung der Paarung von Insekten, wobei das Material von einem Gerät, wie einer Spritzpistole für Abdichtmittel, abgegeben werden kann. Aufgrund ihrer Dickflüssigkeit und hohen Viskosität handelt es sich bei diesen Materialien jedoch im Allgemeinen um nicht sprühbare Zusammensetzungen.

[0006] Die meisten Hydrogele sind für den Menschen sicher und nicht giftig. Hydrogele werden zum Verkapseln von biologischen Materialien verwendet, wobei die Formulierung für die Lebensfähigkeit der Zellen, Proteine und verwandten Materialien keine tödliche Bedrohung darstellt. US-Patent Nr. 4,689,293 beschreibt das Verfahren einer Verkapselung von lebendem Gewebe oder lebenden Zellen in Alginatkügelchen. Die Verkapselungshülle ermöglicht das Eindringen von Materialien und Sauerstoff in die Zellen und ermöglicht das Herausdiffundieren von Stoffwechselnebenprodukten aus dem Gel. In US-Patent Nr. 5,635,609 umfasst die beschriebene Verkapselungstechnik ein verestertes Polysaccharid (d.h. Alginat) und ein Polyamin (d.h. Chitosan), wobei die Membranen der äußeren Fläche über kovalente Amidbindungen gebildet werden. US-Patent Nr. 4,439,488 lehrt ein Verfahren zum Verkapseln von Pheromonen, wobei die biologischen Stoffe in einer wässrigen Paste eines Gel bildenden Polyhydroxypolymers gelöst oder dispergiert werden. Das Zusetzen von Borsäure bei einem alkalischen pH-Wert überführt die Paste in ein Gel, wodurch die Stoffe in eine Schutzmatrix eingeschlossen werden.

[0007] JP-Patent S 60-252403 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines sprühbaren Pheromonstoffs mit langsamer Abgabe, der durch Emulsionscopolymerisation erhalten wird. In JP-Patent H-9-1244-08 ist die äußere Fläche des Abgabesystems (d.h. Kunstharz oder anorganische Substanz) mit einem wasserundurchlässigen Material beschichtet. Das wasserundurchlässige Mittel kann ein Material vom Typ Silizium-, Fluor- oder Paraffinhydrogencarbid sein.

[0008] JP-Patent Nr. 04 310233 (Kureha Chem. Ind. Co. Ltd.) offenbart Mikrokapseln umfassend eine Membran, die aus einem Präpolymer aus Harnstoff-Formaldehyd oder aus Melamin-Formaldehyd und einem wasserlöslichen kationischen Harnstoffharz gebildet ist. WO 98/45036 offenbart ein Verfahren zum Verkapseln eines teilweise mit Wasser mischbaren organischen Materials in einer Polyharnstoff- oder Polyurethanhülle. US-Patent Nr. 4,746,513 offenbart Mikrokapseln mit schneller Freisetzung aus einem mit Wasser wieder aufquellbaren Gel. WO 98/44912 offenbart Suspensionen von Mikrokapseln, die biologisch aktive Materialien und eine Menge Klebstoff enthalten, der das Anhaften der Mikrokapseln an einem Substrat verursacht. JP-Patent Nr. 05 238957 (Kibun Food Chemifa KK) offenbart eine Zusammensetzung mit Langzeitwirkung, die aus Algininsäure, Chitosan und Calciumionen hergestellt wird. JP-Patente Nr. 09 012447 und 10 182320 (Daiichi Kogyo Seiyaku Co. Ltd.) offenbaren Mikrokapseln zur langsamen Freisetzung von Materialien, einschließlich Allylisothiocyanat. US-Patent Nr. 4,230,809 offenbart druckbeständige homogene Polyurethan-Polyharnstoff-Teilchen. Biomaterials, Band 20, April 1999 (1999-04), S. 773-783, und Biomaterials, Band 17, Nr. 11, April 1996, S. 1069-1079, offenbaren Alginatpolykation-Mikrokapseln. US-Patent Nr. 4,557,755 offenbart mikroverkapselte Agrochemikalien, wobei die Mikrokapselhülle ein wasserlösliches kationisches Harnstoffharz und ein Präpolymer zusammengesetzt aus Formaldehyd und einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Harnstoff, Melamin und Thioharnstoff, umfasst.

[0009] Es wird ein Verfahren zur Abgabe von Wirkstoff, bei dem es sich um ein Pheromon handelt, mithilfe einer Vielzahl von Mikrokügelchen, die in einer Lösung suspendiert sind, bereitgestellt, wobei die Mikrokügelchen eine hydrophile Matrix, in der Pheromontröpfchen eingeschlossen sind, und eine sekundäre Schicht, die der Matrixfläche benachbart ist, umfassen. Die Matrix ist außerdem im Stande, ein breites Spektrum an entweder wasserlöslichen oder nicht wasserlöslichen Wirkstoffen zu immobilisieren. In einem Aspekt der Erfindung kann die hydrophile Matrix aus einem natürlich vorkommenden Material hergestellt sein, um ein umweltverträgliches Mikrokügelchen bereitzustellen.

[0010] In einem Aspekt der Erfindung diffundiert der in der Matrix eingeschlossene Wirkstoff durch die hydrophile Matrix und die sekundäre Schicht und wird über einen längeren Zeitraum in die Umgebung freigesetzt.

[0011] In einem anderen Aspekt können die Mikrokügelchen nach einem anfänglichen Dehydratisieren und Freisetzen des Wirkstoffes rehydratisieren. Auf diese Weise kann die Freisetzung und die Langlebigkeit des Wirkstoffs durch Einstellung der Feuchtigkeit der Umgebung, in die die Mikrokügelchen abgegeben wurden, gesteuert werden.

[0012] Fig. 1 ist eine Querschnittsansicht, die eine bevorzugte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Mikrokügelchens darstellt.

[0013] Angesichts des zunehmenden Bewusstseins über die Toxizität von Insektiziden für Menschen und anderer Umweltschutzbedenken wäre es von Vorteil, ein Abgabesystem für Wirkstoffe mit einer verlängerten Freisetzungszeit und einem Hydrogelmaterial bereitstellen zu können, sodass es nicht giftig und biologisch abbaubar ist. Es wäre ebenfalls vorteilhaft, ein System für die sprühfähige Langzeit-Abgabe eines Wirkstoffs bereitzustellen, das in Verbindung mit einem breiten Spektrum an Wirkstoffen anwendbar ist, womit das Problem der Reaktivität des Wirkstoffs mit einem der Membranbestandteile ausgeschaltet wird.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Abgabe eines Wirkstoffs, bei dem es sich um ein Pheromon handelt, mithilfe von Mikrokügelchen mit einer sekundären Schicht bereit, wobei die Mikrokügelchen aus einem hydrophilen Matrixkern hergestellt sind, in dem Pheromontröpfchen eingeschlossen und immobilisiert sind. Es hat sich überraschend herausgestellt, dass die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Inneren der Mikrokügelchen durch das Hinzufügen einer sekundären Schicht auf die Oberfläche der Mikrokügelchen, um den Diffusionsweg des Wirkstoffs zu ändern und damit die Freisetzungseigenschaften des Wirkstoffs zu verlängern und zu verbessern, verändert werden kann. Außerdem stellt die sekundäre Schicht vorteilhafterweise einen physikalischen Schutz der Hydrogelmatrix mit dem darin eingeschlossenen Wirkstoff gegen Berstkräfte, UV-Strahlung und andere äußere Umwelteinflüsse dar.

[0015] Die sekundäre Schicht kann eine Membran, ein Vlies, ein Überzug, ein Film oder ein anderes Material sein, die außerhalb der und benachbart zur äußeren Fläche des Matrixkerns angeordnet ist. Zur Vereinfachung wird der Begriff "sekundäre" Schicht hier zur Beschreibung der Schicht verwendet, die direkt außerhalb der Fläche des Matrixkerns liegt. Somit ist es denkbar, dass die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen mehrere Schichten aufweisen können.

[0016] Die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen umfassen ein Matrix bildendes Material und sind

vorzugsweise im Wesentlichen kugelförmig. Die Matrix bildenden Materialien des Mikrokügelchenkerns sind hydrophil und wasserlöslich. In der Matrix eingeschlossen und fein dispergiert sind Tröpfchen mit einer Größe im Mikrobereich des Wirkstoffs, bei dem es sich um ein Pheromon handelt. Wirkstoffe, die in Hydrogel-Mikrokügelchen immobilisiert werden können, schließen Acetate, Aldehyde, Alkohole, Ester, Epoxyverbindungen, Ether und Ketone ein, insbesondere reaktive Ketone, in denen die Doppelbindung der Carbonylgruppe mit einer oder mehreren Doppelbindungen konjugiert ist, beispielsweise Acetophenon, bei dem die Carbonylgruppe mit Doppelbindungen des aromatischen Rings konjugiert ist.

[0017] Vorteilhafterweise ist der Hydrogel-Matrixkern vorzugsweise aus umweltverträglichen oder biologisch verträglichen Materialien hergestellt, die eine ausreichende Immobilisierung der in Öl löslichen Wirkstoffe ermöglichen, sodass der Wirkstoff mittels herkömmlicher Techniken abgegeben und versprüht werden kann. Unter Verwendung eines hydrophilen Matrixkerns schließen die Hydrogel-Mikrokügelchen Tröpfchen mit einer Größe im Mikrobereich des Wirkstoffs in der Matrix ein. Dies steht im Gegensatz zu Abgabesystemen, in denen die Mikroverkapselung von Wirkstoffen, die mittels Grenzflächenkondensation erreicht wird, zur Anwendung kommt. Die Immobilisierung von Wirkstoff in einem hydrophilen Matrixkern verleiht den Hydrogel-Mikrokügelchen vorteilhafterweise die Fähigkeit, öllösliche Wirkstoffe zu immobilisieren, und senkt das Risiko einer unerwünschten Reaktivität zwischen dem Wirkstoff und dessen Immobilisierungsmittel auf ein Minimum. Somit macht die Immobilisierung von Wirkstoffen durch die Verwendung der in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen das immobilisierte Material weder inert noch unwirksam.

[0018] Es hat sich ebenfalls überraschend herausgestellt, dass die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen ein Verfahren zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoff(en) durch zyklische Hydratisierung und Rehydratisierung der Mikrokügelchen bereitstellen. Dies ist das Ergebnis des überraschenden Vorzugs der Immobilisierung von Wirkstoffen in Hydrogel-Mikrokügelchen, wobei das Mikrokügelchen im Stande ist, unter feuchten Bedingungen "anzuschwellen" und unter trockenen Bedingungen zu schrumpfen. "Anschwellen", wie vorliegend verwendet, beschreibt das Verhalten eines Mikrokügelchens, bei dem sich die Größe (Volumen) aufgrund der Absorption von Wasser erhöht (vergrößert). Die Anschwellefähigkeit der Mikrokügelchen ist wahrscheinlich auf die hydrophile Natur der Matrix bildenden Materialien zurückzuführen, die zur Immobilisierung des Wirkstoffs verwendet werden.

[0019] Es hat sich überraschend herausgestellt, dass die Hydrogel-Mikrokügelchen in Gegenwart von Feuchte im Stande sind, Feuchtigkeit zu absorbieren, zu rehydratisieren und so folglich in dem Mikrokügelchen enthaltenen Wirkstoff freizusetzen. Dieses Verhalten kann zyklisch sein. Auf diese Weise kann durch die Steuerung der Feuchtigkeit (oder Trockenheit) der Umgebungsluft die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus den Mikrokügelchen reguliert werden, sodass bestimmte Freisetzungssperioden im Allgemeinen vorhersagbar sind. Somit ist es erfindungsgemäß möglich, Wirkstoff bei Bedarf aus dem Mikrokügelchen freizusetzen. Freisetzung bei Bedarf, oder "intelligente Freisetzung", kann dann von Vorteil sein, wenn die Freisetzung zu bestimmten Zeiten erwünscht ist. Die Fähigkeit der Mikrokügelchen, mehr Wirkstoff aus der Matrix freizusetzen, kann die Länge der Freisetzungssperiode erhöhen. Die Mikrokügelchen werden vorzugsweise in zum Erreichen der gewünschten Wirkung wirksamen Mengen an eine vorbestimmte Umgebung abgegeben. Beispielsweise werden Mikrokügelchen mit darin eingeschlossenen Pheromonen vorzugsweise an einen gewünschten Bereich in Mengen abgegeben, dass eine Störung der Paarung bewirkt wird, und die Freisetzung wird über mehr als 4 Wochen erreicht, besonders bevorzugt kann das Mikrokügelchen mehr als ungefähr 6 Wochen lang und am meisten bevorzugt mehr als ungefähr 8 Wochen lang freisetzen.

[0020] Während des Trocknungsprozesses (d.h. Dehydratisierung) bildet sich infolge der Verdampfung von Wasser aus der hydrophilen Matrix eine Filmschicht auf der Oberfläche. Sowohl zu Anfang als auch während der Verwendung sind die Mikrokügelchen durch ein großes Verhältnis Oberfläche zu Volumen gekennzeichnet, was zur Erhaltung der Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs während der Verwendung beiträgt. Es hat sich somit herausgestellt, dass die gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Mikrokügelchen hervorragende Abgabesysteme bereitstellen, da sie im Stande sind, Wirkstoff über längere Zeiträume freizusetzen. Außerdem kann, da der Wirkstoff in einer Matrix auf Wasserbasis dispergiert ist, zusätzlicher Schutz vor Umwelteinflüssen (d.h. UV-Strahlung) bereitgestellt werden.

[0021] Es hat sich zwar herausgestellt, dass in der Erfindung beschriebene Mikrokügelchen mit einem Durchmesser von bis zu ungefähr 5 Millimetern (mm) hergestellt werden können, es ist jedoch bevorzugt, dass die Mikrokügelchen einen Durchmesser von ungefähr 1 Mikrometer (μm) bis ungefähr 1000 μm und besonders bevorzugt von ungefähr 1 μm bis ungefähr 500 μm aufweisen, um sicherzustellen, dass die Mikrokügelchen aus herkömmlichen Sprühdüsen problemlos versprühbar sind. Am meisten bevorzugt weisen die Mikrokügelchen einen Durchmesser von weniger als ungefähr 400 μm auf, um die Verstopfung herkömmlicher Düsen auf

ein Minimum zu beschränken. Es ist jedoch denkbar, dass die Mikrokügelchen nach dem Aufkommen von bisher in der Industrie noch nicht verwirklichten größeren Sprühdüsen mit einem sehr viel größeren Durchmesser bereitgestellt werden können.

[0022] Bei Sprühanwendungen, insbesondere der Flugzeugbestäubung, ist es wünschenswert, dass die Mikrokügelchen im Stande sind, in Lösung (z. B. Wasser) suspendiert zu bleiben, damit sichergestellt ist, dass die Mikrokügelchen nicht in der Suspension zu Boden sinken, sich absetzen oder koagulieren. Eine einheitliche Suspension gewährleistet eine gleichmäßige Verbreitung durch Sprühen. Die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen sind vorzugsweise im Stande, suspendiert zu bleiben, sodass die Notwendigkeit des Röhrens während der Anwendung (oder Lagerung) auf ein Minimum beschränkt, wenn nicht sogar ausgeschaltet wird. Die Suspension, die die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen enthält, kann auch verschiedene Suspendierhilfsmittel einschließen. Zu Beispielen für geeignete Suspendierhilfsmittel gehören Rhamsan-Gummi, Xanthan-Gummi, Gellan-Gummi, Pektin und Gummi arabicum.

[0023] Aufgrund der Handhabung, denen die Mikrokügelchen ausgesetzt sind, ist es wünschenswert, dass die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen etwas elastisch und nicht zerbrechlich sind. Die typische Vernebelung einer Suspension während einer Sprühanwendung zwingt die Suspension beispielsweise durch zwei rotierende Lochscheiben, die sich unmittelbar vor der Auslassdüse befinden. Eine ausreichende Elastizität der Mikrokügelchen begrenzt die direkte Beschädigung der Mikrokügelchen, während sie die Scheiben passieren.

[0024] Die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen umfassen einen hydrophilen Matrixkern, worin Tröpfchen eines Wirkstoffs, bei dem es sich um ein Pheromon handelt, eingeschlossen sind, und eine sekundäre Schicht benachbart zu dem Matrix bildenden Material und dem Wirkstoff. Unter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) ist eine bevorzugte Ausführungsform dargestellt, in der eine Vielzahl von Wirkstofftröpfchen **10** in der Hydrogelmatrix **12** eingeschlossen ist und eine Schicht **14** benachbart zur äußeren Fläche **16** der Matrix **12** angeordnet ist. Wie aus [Fig. 1](#) hervorgeht, befinden sich die Wirkstofftröpfchen vorzugsweise zwischen und in der Hydrogelmatrix, wobei die Matrix ein immobilisierendes Netz um die Tröpfchen schafft. Der Grad und das Ausmaß des Röhrens sowie die Art des Tensids, das zur Bildung der Mikrokügelchen verwendet wird, können die Größe und die Dispersität der Pheromontröpfchen in der Matrix des Mikrokügelchens beeinflussen. Tröpfchen haben vorzugsweise einen Durchmesser von ungefähr 0,01 nm bis ungefähr 200.000 nm. Besonders bevorzugt haben die Tröpfchen einen Durchmesser von ungefähr 1 bis ungefähr 1000 nm.

[0025] Das Matrix bildende Material, das in der vorliegenden Erfindung nützlich ist, ist biokompatibel, wasserlöslich und weist anhängende funktionelle Gruppen auf und komplexiert mit Ionen (z. B. mehrwertigen Kationen und/oder Anionen) zur Bildung von Hydrogelen. Zu funktionellen Gruppen des Matrix bildenden Materials gehören beispielsweise Carboxyle, Hydroxyle, primäre und sekundäre Amine, Aldehyde, Ketone, Ester oder Kombinationen davon. Vorzugsweise kann das Matrix bildende Material des hydrophilen Matrixkerns aus natürlich vorkommenden Polysacchariden, wie Alginaten, Chitosanen, Gummis, Agaren, Carrageenanen, hergestellt sein oder die Matrix kann aus synthetischen, wasserlöslichen Monomeren, Oligomeren oder Polymeren, wie beispielsweise Polyvinylalkohol, Poly(N-isopropylacrylamid), Acrylamiden, Acrylaten, Methacrylaten oder Kombinationen davon, hergestellt sein.

[0026] Zu geeigneten natürlich vorkommenden Polysacchariden gehören die wasserlöslichen Salze der Algin-, Pektin- und Hyaluronsäure, die wasserlöslichen Salze oder Ester von Polyglucuronsäure, Polymannuronsäure, Polylygalacturonsäure und Polyarabinsäure sowie Kappa-Carrageenangummi. Die bevorzugten Polysaccharide sind das Ammonium-, Magnesium-, Kalium-, Natrium- und andere Alkalimetallsalze der Alginäure und das am meisten bevorzugte Polysaccharid ist Natriumalginat.

[0027] "Alginat" ist die allgemeine Bezeichnung für Alginäure und deren Salze. Alginat bestehen aus Säureresten der D-Mannosyluronsäure (Mannuronsäure – "M") und L-Gulopyranosyluronsäure (Guluronsäure – "G"). Das Verhältnis von Mannuronsäure- zu Guluronsäureresten ist als das M:G-Verhältnis bekannt. Das Alginat, das zum Immobilisieren von Wirkstofftröpfchen verwendet wird, sollte sorgfältig ausgewählt werden, um eine ordnungsgemäße Bildung der Mikrokügelchen sicherzustellen, die Stabilität der Mikrokügelchen während der Lagerung und der Abgabeanwendungen zu gewährleisten und dafür zu sorgen, dass die Mikrokügelchen auf geeignete Weise anschwellen und schrumpfen können, um den gewünschten Wirkstoff über einen längeren Zeitraum (vorzugsweise 4–6 Wochen) abzugeben. Vorzugsweise wird ein Alginat so ausgewählt, dass die gebildete Matrix eine ausreichende Festigkeit aufweist, um den Scherkräften (Bedingungen) gegenüber, denen die Mikrokügelchen während der Anwendung mittels einer Sprühdüse ausgesetzt sind, beständig zu sein – d.h., die Mikrokügelchen sind während der Sprühanwendung berstfest.

[0028] Aus Gründen der Festigkeit und Stabilität der Mikrokügelchen ist es wünschenswert, ein passendes Molekulargewicht des Alginats sowie ein geeignetes M:G-Verhältnis zu wählen. Obwohl Alginat mit einem hohen Anteil Mannuronsäure im Allgemeinen für Eindickanwendungen nützlich sind, wohingegen Alginat mit einem hohen Anteil Guluronsäure häufig zur Ausbildung von Gels Anwendung finden, sind beide Alginatkategorien (einzelne oder eine Mischung davon) für die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen geeignet. Ein bevorzugtes Alginat, das Festigkeit und Berstbeständigkeit verleiht, ist ein Alginat, das einen hohen Anteil Guluronsäure aufweist, z. B. mehr als ungefähr 30 Gew.-%. Alginatzusammensetzungen mit zu hohen Anteilen Mannuronsäure können zu weniger stabilen und weniger steifen Mikrokügelchen führen als Gele mit hohem Guluronsäureanteil. Alginat mit hohem Mannuronsäureanteil verleihen Mikrokügelchen jedoch die Fähigkeit anzuschwellen und mehr Wasser zu absorbieren als Mikrokügelchen mit einem hohen Guluronsäuregehalt. Somit sollten bei der Wahl eines geeigneten Alginats die Vorteile, die von jeweils dem M- und G-Rest bestimmt sind, sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

[0029] Die Alginat haben vorzugsweise ein Molekulargewicht im Bereich von ungefähr 100.000 kg/Mol bis ungefähr 2.500.000 kg/Mol, besonders bevorzugt ungefähr 200.000 kg/Mol bis ungefähr 1.500.000 kg/Mol. Außerdem haben die Alginat vorzugsweise ein M:G-Verhältnis im Bereich von ungefähr 0,2 bis ungefähr 3,5, besonders bevorzugt ungefähr 0,3 bis ungefähr 1,85.

[0030] Geeignete Alginat, die einen hohen Anteil Guluronsäure aufweisen, sind beispielsweise Alginat der Algen *Laminaria hyperborea*, Stamm, ganze Pflanze oder Wedel. Zu bevorzugten Alginaten mit hohen Anteilen Mannuronsäure gehören beispielsweise *Ascophyllum nodosum*.

[0031] Gelmatrizes, die durch Vernetzen von Polysacchariden mit anhängenden Carboxylatgruppen hergestellt werden, sind in der vorliegenden Erfindung ebenfalls nützlich.

[0032] Diese Verbindungen setzen sich aus wasserunlöslichen Alginaten zusammen, die mit Ausnahme von Magnesium und den Alkalimetallsalzen die Salze der Alginat mit Metallen der Gruppe II einschließen. Die wasserunlöslichen Alginatgele werden typischerweise durch chemische Umwandlung wasserlöslicher Alginat in einer wässrigen Lösung in wasserunlösliche Alginat hergestellt. Diese Umwandlung wird üblicherweise durch die Reaktion eines wasserlöslichen Alginats mit mehrwertigen Kationen, die aus einem löslichen zwei- oder dreiwertigen Metallsalz freigesetzt werden, durchgeführt.

[0033] Zu den wasserlöslichen Alginaten können das Ammonium-, Magnesium-, Kalium-, Natrium- und andere Alkalimetallsalze der Alginat gehörigen. Wasserunlösliche zwei- oder dreiwertige Metallsalze, die in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sollten zwei Anforderungen erfüllen: (1) Das wasserunlösliche Metallsalz enthält ein zwei- oder dreiwertiges Metallion, das mit den anhängenden Carboxylatgruppen des wasserlöslichen Polysaccharids komplexieren kann und dabei die Bildung eines wasserunlöslichen Polysaccharidgels verursacht und (2) das wasserunlösliche Metallsalz reagiert mit einer wasserlöslichen Säure unter Bildung eines wasserlöslichen Metallsalzes.

[0034] Ein übliches und geeignetes Alginatgel ist aus Calciumalginat zusammengesetzt.

[0035] Zu Quellen für die vernetzenden Calciumionen, die zur Herstellung von Alginatgelen verwendet werden, gehören beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Calciumchlorid, Calciumphosphat, Calciumtartrat, Calciumnitrat und Calciumhydroxid. Zu weiteren akzeptablen Vernetzungsmitteln können Lanthanchlorid, Eisen(III)-chlorid, Kobalt(II)-Chlorid sowie im Allgemeinen andere Verbindungen mit mehrwertigen Kationen, wie Calcium (Ca++), Kupfer (Cu++), Barium (Ba++), Strontium (Sr++), gehören.

[0036] Die Gelbildungszeit der Calciumalginatgele kann durch Regulierung der Konzentration freier Calciumionen in der Lösung eingestellt werden. Typischerweise wird die Konzentration freier Calciumionen durch Manipulation der Ionisierungsgeschwindigkeit des Calciumsalzes und/oder durch Zugabe weiterer Verbindungen zur Lösung, die mit den freien Calciumionen reagieren, gesteuert.

[0037] Es hat sich vorteilhafterweise herausgestellt, dass ein breites Spektrum an Wirkstoffen, bei denen es sich um Pheromone handelt, einschließlich nicht wasserlöslicher Materialien sowie Alkoholen, immobilisiert und abgegeben werden kann.

[0038] Bevorzugte Wirkstoffe, die in den Matrixkern eingeschlossen werden, sind teilweise mit Wasser mischbare organische Moleküle von Verbindungen mit einem Molekulargewicht im Bereich von ungefähr 100 bis ungefähr 400, vorzugsweise von ungefähr 150 bis 300. Die Verbindungen enthalten ein Heteroatom, das ein ge-

wisses Ausmaß an Wassermischbarkeit verleiht. Bei vielen Verbindungen von Interesse ist das einzige Heteroatom Sauerstoff und beispielsweise in hydroxysubstituierten oder ketosubstituierten Carbonsäuren können bis zu drei Heteroatome pro Molekül vorhanden sein. Nicht substituierte Carbonsäuren enthalten natürlich zwei Sauerstoffatome und einfache Aldehyde, Ketone und Ether enthalten nur ein Sauerstoffatom. Verbindungen, die Stickstoff- und/oder Schwefelatome enthalten, sind ebenfalls von Interesse.

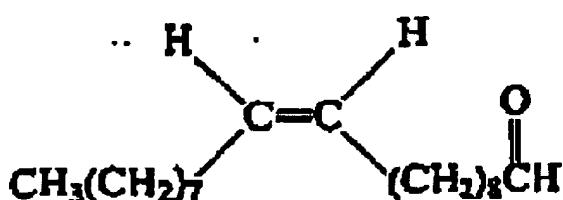
[0039] Von besonderem Interesse sind biologisch aktive Verbindungen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff "biologisch aktiv" Materialien, die Lebensabläufe von Organismen beeinflussen. Zu biologisch aktiven Materialien gehören natürlich und künstlich hergestellte Pheromone und synthetische Pheromonanaloge. Materialien dieser Art von besonderem Interesse sind solche Materialien, die in einen Lebensablauf eingreifen, der für das Überleben des Zielschädlings entscheidend ist.

[0040] Das erfindungsgemäße Verfahren kann zur Immobilisierung von Pheromonen mit funktionellen Gruppen, wie Acetaten, Aldehyden, Ketonen, Alkoholen, Estern, Ethern, Epoxiden oder Kombinationen davon, verwendet werden. Pheromone können als Verbindungen definiert werden, die natürlich hergestellt von einem Mitglied einer Tierart abgegeben werden und die das Verhalten oder die Entwicklung eines anderen Mitglieds derselben Tierart beeinflussen können. Pheromone sind im Allgemeinen artspezifisch, weswegen die Anwendung von Pheromonen zur Veränderung des Verhaltens von Insekten nur minimale Auswirkungen auf nicht zu bekämpfende Schädlinge hat. Pheromone, die zur Veränderung des Verhaltens von Insekten bereitgestellt werden, greifen störend in den "Prozess der Partnersuche" ein, indem sie punktuell Pheromone freisetzen, die mit der Pheromonwolke eines Weibchens konkurrieren oder diese überdecken. Diese letztere Wirkungsweise unterscheidet sich von chemischen Insektiziden oder Wachstumshemmern für Insekten oder Hormonen, indem das Ziel der Pheromone nicht derzeitige, sondern künftige Generationen der Insekten sind. Da Pheromone sehr artspezifisch sind und normalerweise nur in geringen Mengen eingesetzt werden, ist ihre Verwendung umweltneutraler als die breite Verteilung von Pestiziden.

[0041] Viele Pheromone weisen eine endständige Estergruppe auf, beispielsweise eine Acetat- oder Formiatgruppe. Typischerweise sind diese Substanzen mit Wasser nicht mischbar und deren Einarbeitung in Mikrokügelchen mittels bekannter Verfahren stellt kein besonderes Problem dar. Zahlreiche andere Pheromone weisen eine endständige Aldehyd- oder Alkoholgruppe auf. Im Allgemeinen sind diese teilweise mit Wasser mischbar und reagieren möglicherweise mit den Reaktanten, die zum Verkapseln mit bekannten herkömmlichen Verfahren verwendet werden.

[0042] Es ist insbesondere schwierig, mit Materialien einen hohen Verkapselungsgrad zu erreichen, die bis zu einem gewissen Ausmaß wasserlöslich sind, da sich das Material zwischen der geringen Menge des organischen Lösungsmittels und der verhältnismäßig größeren Menge Wasser, das die kontinuierliche Phase darstellt, aufteilt. Weiterhin kann man bei diesen Verbindungen erwarten, dass sie mit den zur Verkapselung verwendeten Reaktanten reagieren. Aldehyde und Ketone reagieren mit Aminen unter Bildung von Aldiminien bzw. Ketiminien. Alkohole, Carbonsäuren und Mercaptane reagieren mit Isocyanaten. Epoxyverbindungen reagieren sowohl mit Aminen als auch mit Isocyanaten. Somit überwindet die vorliegende Erfindung die Beschränkung, teilweise mit Wasser mischbare Substanzen; wie Alkohole, Aldehyde, Carbonsäuren, Ketone, Ether, einschließlich Epoxyverbindungen, und Mercaptane abzugeben.

[0043] Pheromone, die in den beschriebenen Mikrokügelchen nützlich sind, sind vorzugsweise Insektenpheromone. Bei der Beschreibung der Struktur eines Pheromons wird folgende Notation verwendet: Zuerst werden die Art (E (trans) oder Z (cis)) sowie die Position der Doppelbindung oder Doppelbindungen angegeben, gefolgt von der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Kette und zuletzt die Art der Endgruppe. Dies sei anhand des Pheromons Z-10-C19-Aldehyd mit folgender Struktur dargestellt:



[0044] Pheromone können Mischungen aus Verbindungen sein, wobei ein Bestandteil der Mischung vorherrscht oder zumindest ein wesentlicher Bestandteil ist. Zu teilweise mit Wasser mischbaren wesentlichen oder vorherrschenden Bestandteilen in Insektenpheromonen, wobei die Zielart in Klammern angegeben ist, gehören beispielsweise: E/Z-11-C14-Aldehyd (Choristoneura fumiferana), Z-10-C19-Aldehyd (Pikonema alas-

kensis), Z-11-C14-Alkohol (Choristoneura rosaceana), Z-8-C12-Alkohol (Grapholita molesta) und E,E-8,10-C12-Alkohol (Cydia pomonella), E-11-C14-Acetat (Sparganothis sulfureana) und Z-11-C14-Acetat (Rhopobota naevana).

[0045] Ein Beispiel für ein Keton, das ein Pheromon darstellt, ist E- oder Z-7-Tetradecen-2-on, was gegen Exomala orientalis wirksam ist.

[0046] Wahlweise können Ölabsorptionsmittel in die Wirkstofftröpfchen eingearbeitet werden. Die Absorptionsmittel können mit dazu beitragen, die Wirkstofftröpfchen innerhalb der Mikrokügelchen zu halten, was zu Formulierungen mit längerer Wirkung führt. Für diesen Zweck können Tone und Stärken verwendet werden.

[0047] Der Wirkstoff sollte in den in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen in einer Konzentration vorliegen, dass das Matrix bildende Material weiterhin ein beständiges, berstfestes Netz bereitstellt und eine wirksame Menge des Wirkstoffs an die vorgesehene Umgebung abgeben kann. Somit liegt der Wirkstoff vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 0,1 Gew.-% bis ungefähr 60 Gewichtsprozent (Gew.-%), bezogen auf das Gesamtgewicht des Mikrokügelchens, vor. Besonders bevorzugt liegt der Wirkstoff in dem Mikrokügelchen in einer Menge von ungefähr 0,2 Gew.-% bis ungefähr 40 Gew.-% und am meisten bevorzugt von ungefähr 0,3 Gew.-% bis ungefähr 20 Gew.-% vor.

[0048] In der Erfindung beschriebene Mikrokügelchen umfassen wenigstens eine Schicht (nachstehend als eine "sekundäre Schicht" bezeichnet), die der äußeren Fläche des hydrophilen Matrixkerns benachbart ist. Um die Diffusion und Freisetzung des Wirkstoffs in die Atmosphäre zu ermöglichen, kann die sekundäre Schicht eine diskontinuierliche Schicht oder alternativ eine flüssigkeitsdurchlässige (Feuchtigkeit) kontinuierliche Schicht sein. Das Aufbringen der sekundären Schicht auf die Oberfläche des Mikrokügelchens kann durch chemische Verfahren, wie ionisches Komplexieren oder, als alternative Möglichkeit, durch In-situ-Polymerisation, was Wasserstoffbindungen zwischen der Schicht und dem Matrixkern beinhaltet, erfolgen. Es ist bevorzugt, dass das zur Bildung der sekundären Schicht verwendete Material derart gewählt wird, dass der Diffusionsweg des Wirkstoffs verändert wird, um eine verlängerte Freisetzung des Wirkstoffs zu ermöglichen. Zu geeigneten Materialien, die für die sekundäre Schicht verwendet werden können, gehören hydrophile, hydrophobe, anorganische oder organische Materialien oder Kombinationen davon. Genannt seien Polyharnstoff, Polymethylenharnstoff und Polyurethan. Die sekundäre Schicht ist vorzugsweise biokompatibel und in der Umwelt problemlos biologisch abbaubar.

[0049] In einem bevorzugten Aspekt kann die sekundäre Schicht ionisch an die äußere Fläche des hydrophilen Matrixkerns komplexiert sein. Vorteilhafterweise ermöglicht eine ionisch komplexierte Schicht eine andere Durchlässigkeit und ein anderes Diffusionsprofil des Wirkstoffs durch die sekundäre Schicht als diejenige bzw. dasjenige einer sekundären Schicht, die über kovalente Bindungen an den Matrixkern gebunden ist. Die Durchlässigkeit und die Diffusion der Wirkstoffe, die durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Verfahren abgegeben werden, ermöglichen verlängerte Freisetzungsperioden.

[0050] Die Bildung der sekundären Schicht durch ionische Komplexierung wird durch Bindungen zwischen Gruppen mit entgegengesetzter Ladung (d.h. negativ geladener Gruppen und positiv geladener Gruppen) der Materialien des Matrixkerns und der sekundären Schicht erreicht. Somit ist die Wahl des Materials zur Bildung der sekundären Schicht von der Oberflächenladung des hydrophilen Matrixkerns abhängig. Wenn der hydrophile Matrixkern ein negativ geladenes hydrophiles Material umfasst, dann sollte das Material mit entgegengesetzter Ladung ein positiv geladenes Material sein und umgekehrt.

[0051] Zu negativ geladenen Gruppen, die sich zur Verwendung in der Erfindung eignen, gehören beispielsweise Hydroxyl-, Carboxyl-, Sulfat- und Phosphatgruppen. Zu bevorzugten biokompatiblen negativ geladenen hydrophilen Materialien gehört beispielsweise ein Polysaccharid. Zu geeigneten Polysacchariden gehören beispielsweise ein Alginat, ein Carrageenan, insbesondere Kappa-Carrageenan, ein gelierfähiges Pektin, insbesondere ein Pektin mit niedrigem Methoxygehalt, Agar, Gellan-Gummi oder Kombinationen davon.

[0052] Zu positiv geladenen Gruppen, die sich zur Verwendung in der Erfindung eignen, gehören beispielsweise Proteine, Polylysine, Polypeptid, Polyaminosäuren, Polysaccharid mit Aminogruppen, wie Chitosan und Carboxymethylcellulose, aliphatische, alicyclische oder aromatische organische Substanzen mit mehreren primären oder sekundären Aminogruppen, wie Ethylendiamin, Hexamethylendiamin, Piperazin, Phenylendiamin, Polyethylenimin, Poly(hexamethylen-co-guanidin) oder Poly(methylen-co-guanidin) oder Kombinationen davon. Unter diesen sind Chitosan und co-Guanidin-Verbindungen besonders bevorzugt. Chitosan, das durch die Deacetylierung von Chitin erhalten wird, ist ein Aminopolysaccharid und ein in der Natur weit verbreitetes Bio-

polymer. Chitosan ist ein lineares Polysaccharid, das aus β -1,4-gebundenen D-Glucosaminresten zusammengesetzt ist. In der Natur liegt das Polymer teilweise acetyliert vor und es schließt entsprechend der verschiedenen Anteile von D-Glucosamin- und N-Acetylglucosaminresten ein breites Spektrum an Polymeren ein. Die Eigenschaften von Chitosan in Lösung sind von dem Molekulargewicht, dem Deacetylierungsgrad, pH und Innenstärke abhängig.

[0053] Die Reaktion der ionischen Komplexierung verlangt im Allgemeinen ein wässriges Lösungsmittel. Die Konzentration des gelösten Stoffes (Säure oder Lauge) beträgt vorzugsweise ungefähr 0,01 Gew.-% bis ungefähr 10 Gew.-%, besonders bevorzugt ungefähr 0,05 Gew.-% bis ungefähr 4 Gew.-%. Das Lösungsmittel ist vorzugsweise so ausgewählt und sein pH so eingestellt, dass ein Niederschlag verhindert wird, aber gleichzeitig eine ausreichende Komplexierung der Materialien mit entgegengesetzter Ladung gewährleistet ist. In einer bevorzugten Ausführungsform, bei der eine Chitosanlösung zum Komplexieren mit einem Alginat verwendet wird, liegt der pH beispielsweise bevorzugt zwischen ungefähr 1,0 und 6,0, besonders bevorzugt zwischen ungefähr 5,0 und 6,0.

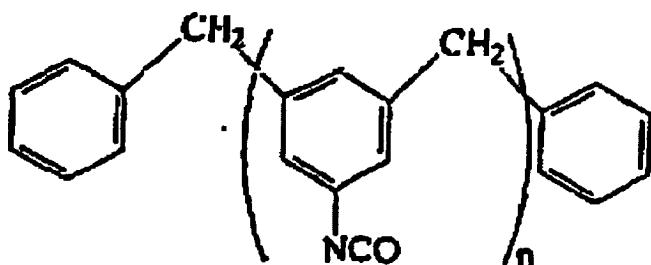
[0054] Die Konzentration des Materials, das die sekundäre Schicht bildet, beträgt vorzugsweise ungefähr 0,01 Gew.-% bis ungefähr 10,0 Gew.-%, besonders bevorzugt ungefähr 0,02 Gew.-% bis ungefähr 4,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung.

[0055] In einem anderen bevorzugten Aspekt kann die sekundäre Schicht benachbart und über Wasserstoffbrücken an die äußere Fläche des hydrophilen Matrixkerns gebunden sein. Dieses Verfahren wird *in situ* durchgeführt, wobei die sekundäre Schicht auf der Oberfläche des hydrophilen Matrixkerns abgeschieden wird. Als alternative Möglichkeit kann die *In-situ*-Bildung der sekundären Schicht durch eine Reaktion zwischen einem mit Wasser nicht mischbaren Polyisocyanat und einem mit Wasser mischbaren polyfunktionellen Amin durchgeführt werden. Das Polyisocyanat kann in der Hydrogel bildenden Emulsionsmischung dispergiert oder gelöst in oder im Inneren des Wirkstofftröpfchens sein. Schichten, die mittels dieser *In-situ*-Verfahren gebildet sind, können kontinuierlich und vorzugsweise durchlässig sein. Zu geeigneten Materialien zur Verwendung in dem *In-situ*-Verfahren gehören beispielsweise Polyharnstoff, Polyurethan oder Polyharnstoffmethylene-Harnstoff.

[0056] Das Polyisocyanat kann aromatisch oder aliphatisch sein und kann zwei, drei oder mehr Isocyanatgruppen enthalten. Zu Beispielen aromatischer Polyisocyanate gehören 2,4- und 2,6-Toluoldiisocyanat, Naphthalindiisocyanat, Diphenylmethandiisocyanat und Triphenylmethan-p,p',p"-trityliisocyanat.

[0057] Aliphatische Polyisocyanate können wahlweise ausgewählt sein aus aliphatischen Polyisocyanaten mit zwei Isocyanatfunktionalitäten, drei Isocyanatfunktionalitäten oder mehr als drei Isocyanatfunktionalitäten oder Mischungen dieser Polyisocyanate. Bevorzugt enthält das aliphatische Polyisocyanat 5 bis 30 Kohlenstoffatome. Besonders bevorzugt umfasst das aliphatische Polyisocyanat eine oder mehrere Cycloalkylanteile. Zu Beispielen bevorzugter Isocyanate gehören Dicyclohexylmethan-4,4'-diisocyanat, Hexamethylen-1,6-diisocyanat, Isophorondiisocyanat, Trimethylhexamethylendiisocyanat, Hexamethylen-1,6-diisocyanat-Trimer, Isophorondiisocyanat-Trimer, 1,4-Cyclohexandiisocyanat, 1,4-(Dimethylisocyanat)cyclohexan, Hexamethylendiisocyanat-Biuret, Hexamethylendiisocyanat-Harnstoff, Trimethylendiisocyanat, Propylen-1,2-diisocyanat und Butylen-1,2-diisocyanat. Es können Polyisocyanatmischungen verwendet werden.

[0058] Insbesondere bevorzugte Polyisocyanate sind Polymethylenpolyphenylisocyanate der Formel



worin n 2 bis 4 ist. Diese Verbindungen sind unter der Marke Mondur-MRS erhältlich. Das Molverhältnis aller primären Aminfunktionalitäten zu Isocyanatfunktionalitäten des Systems beträgt vorzugsweise ungefähr 0,8:1 bis 1:1,2 und besonders bevorzugt ungefähr 1:1,1.

[0059] Das polyfunktionelle Amin ist in der verwendeten Menge vorzugsweise frei in dem in der Reaktionsmischung vorhandenen Wasser löslich.

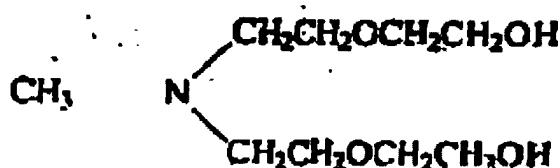
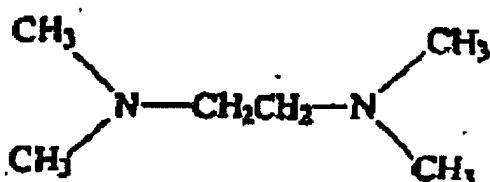
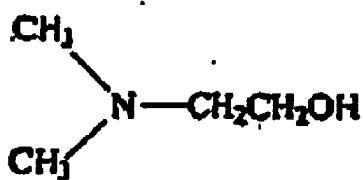
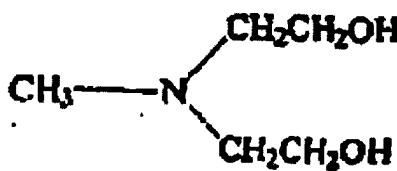
[0060] Die polyfunktionelle Verbindung mit funktionellen Amin- und/oder Hydroxygruppen kann wenigstens zwei funktionelle Gruppen enthalten, ausgewählt aus den Gruppen primäres Amin, sekundäres Amin und Hydroxy. Zu Beispielen geeigneter Verbindungen gehören Ethylen diamin, Diethylentriamin und Verbindungen der allgemeinen Formel



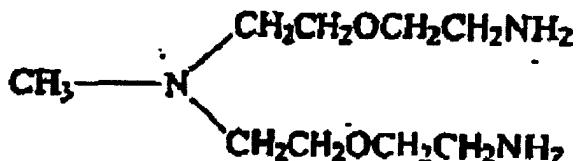
worin m einen Wert von 1 bis 8 annimmt und jedes R unabhängig Wasserstoff oder Methyl darstellt. Ebenfalls nützlich sind Verbindungen, deren Struktur der vorstehenden Formel ähnelt, die aber ein oder mehrere Sauerstoffatome in Etherbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen aufweisen. Es ist bevorzugt, dass R Wasserstoff ist, insbesondere an den endständigen Aminogruppen. Es können aromatische Diamine, beispielsweise Toluoldiamin, verwendet werden. Es können Mischungen polyfunktioneller Verbindungen verwendet werden. Tetraethylenpentamin (TEPA) und Pentamethylenhexamin sind besonders bevorzugt.

[0061] Ein geeignetes Amin zur Verwendung in dieser Erfindung ist Trimethylamin, ein tertiäres Amin. Diese Verbindung und deren C_2 -, C_3 - und C_4 -Homologe können in den in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen verwendet werden. Zu weiteren geeigneten tertiären Aminen gehören diejenigen, die eine Mischung aus Alkylgruppen enthalten, beispielsweise Methyldiethylamin. Das tertiäre Amin kann mehr als einen tertiären Aminanteil enthalten. Es kann auch weitere funktionelle Gruppen enthalten, sofern diese weiteren funktionellen Gruppen nicht die erforderliche Reaktion stören oder die funktionellen Gruppen auf vorteilhafte Weise an der erforderlichen Reaktion beteiligt sind. Als Beispiel für eine funktionelle Gruppe, die nicht störend eingreift, sei eine Ethergruppe genannt. Als Beispiele für Gruppen, die auf vorteilhafte Weise beteiligt sind, seien primäre und sekundäre Amingruppen genannt, die zusammen mit Isocyanatgruppen Harnstoffanteile bilden, und Hydroxylgruppen, die zusammen mit Isocyanatgruppen Urethananteile bilden. Zu Beispielen für geeignete tertiäre Amine gehören Verbindungen mit der folgenden Struktur:

$\text{N}[\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_3$, worin n 0, 1, 2 oder 3 ist,



und



[0062] Unter den tertiären Aminen ist Triethylamin (TEA) bevorzugt.

[0063] In einem anderen Aspekt der In-situ-Bildung der sekundären Schicht kann ein wasserunlösliches nicht thermoplastisches Kunstharz verwendet werden. Die Polymerisation des Harzes verlangt im Allgemeinen ein Präpolymer. Für die vorliegende Erfindung geeignete Präpolymere sind teilweise veretherte Harnstoff-Formaldehyd-Präpolymere mit einer hohen Löslichkeit in der organischen Phase und einer geringen Löslichkeit in Wasser. In seiner nicht veretherten Form enthält das Präpolymer in seiner molekularen Struktur eine hohe Anzahl Methylolgruppen, -CH₂OH. Eine Veretherung ist das Ersetzen des Hydroxylwasserstoffs durch Alkylgruppen; und sie wird vorzugsweise durch Kondensation des Präpolymers mit einem Alkohol erreicht. Eine vollständige Veretherung wird jedoch vorzugsweise vermieden, da Hydroxylgruppen für die In-situ-Selbstkondensationspolymerisation erforderlich sind, die im schichtbildenden Schritt erfolgt. Die erfindungsgemäße sekundäre Schicht kann ein wasserlösliches Harnstoffharz umfassen, wobei wenigstens eines der Präpolymere eine Mischung aus Formaldehyd und wenigstens einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Harnstoff, Melamin und Thioharnstoff, ist.

[0064] Die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen können in wässrigen Lösungen oder Lösungen auf Lösungsmittelbasis suspendiert werden, um sprühfähige Zusammensetzungen bereitzustellen, die an ein Substrat abgegeben und dehydratisieren gelassen werden können. Aus Gründen der Umweltverträglichkeit und der biologischen Verträglichkeit ist die Verwendung von wässrigen Suspensionen bevorzugt. Vorzugsweise sind Suspendierhilfsmittel in den Suspensionsformulierungen eingeschlossen, um zu gewährleisten, dass die Mikrokügelchen in der Lösung suspendiert bleiben.

[0065] Somit stellt die Erfindung ein Verfahren zur Abgabe und Freisetzung von Wirkstoff, bei dem es sich um ein Pheromon handelt, bereit, umfassend die Schritte:

(a) Suspendieren einer Vielzahl von Mikrokügelchen in einer Lösung,

- (b) Abgabe der Lösung mit den Mikrokügelchen auf ein Substrat und
- (c) Dehydratisierenlassen der Mikrokügelchen, wobei die Mikrokügelchen einen hydrophilen Matrixkern mit einer Vielzahl von Pheromontröpfchen umfassen, die in dem Matrixkern eingeschlossen sind, wobei das Pheromon ein Molekulargewicht im Bereich zwischen 100 und 400 hat und ein Heteroatom enthält und der Kern eine äußere Fläche besitzt, und wobei die Mikrokügelchen
 - (i) eine sekundäre Schicht, die der äußeren Fläche benachbart und ionisch an diese äußere Fläche komplexiert ist, oder
 - (ii) eine sekundäre Schicht, die der äußeren Fläche benachbart und über Wasserstoffbrücken daran gebunden ist, umfassen.

[0066] Das Verfahren kann darüber hinaus die Schritte
d) Einwirkenlassen von Feuchtigkeit auf die Mikrokügelchen und
e) Rehydratisierenlassen der Mikrokügelchen umfassen.

[0067] Die Schritte c) bis e) können aufeinander folgend wiederholt werden.

[0068] Vorzugsweise ist die Suspensionslösung im Wesentlichen frei von einwertigen Kationen, wie Natrium, um den Abbau oder die Aufspaltung der sekundären Schicht oder der Hydrogelmatrix zu verhindern. In einem bevorzugten Aspekt wird in einer gelagerten Lösung mit den in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen eine Konzentration von ungefähr 50 Millimol eines Vernetzungsmittels, wie Calciumchlorid, aufrechterhalten.

[0069] Wahlweise kann Klebematerial in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eingeschlossen sein. Das Klebematerial kann in verschiedenen Formen, wie beispielsweise Latex oder einer klebrigen Mikroperle, bereitgestellt werden. Die den Hydrogel-Mikrokügelchen verliehenen Klebeeigenschaften sollten dazu führen, dass die Mikrokügelchen im Stande sind, ihren suspendierten Zustand weiterhin aufrechtzuerhalten und eine Verklumpung oder Koagulation in der wässrigen Suspension auf ein Minimum zu beschränken. Außerdem sollte jedes Klebematerial, das zum Verleihen von Klebeeigenschaften verwendet wird, die Integrität der Teilchen nicht beeinflussen; es sollte die Mikrokügelchen weder auflösen noch schwächen.

[0070] Ein geeignetes Klebematerial, das in die in der Erfindung beschriebenen Zusammensetzungen eingeschlossen werden kann, ist Klebelatex. Bei dem Klebelatex kann es sich um jeden geeigneten in Wasser dispergierbaren Kleber, der im Fachgebiet zur Verfügung steht, handeln. In der Agroindustrie werden solche Latexzusammensetzungen häufig als Haftmittel oder Streuer bezeichnet. Haftmittel werden verwendet, um das Anhaften nicht verkapselfter Agrochemikalien an Pflanzen zu unterstützen. Streuer werden verwendet, um das Dispergieren nicht verkapselfter Agrochemikalien bei der Anwendung zu unterstützen. Bevorzugte Kleber sind Kleber auf Acrylatbasis. Ein geeigneter Latex ist unter der Marke Companion von Rohm & Haas erhältlich. Ein weiterer ist unter der Marke DPI S-100 (ein Markenhaftmittel/-streuer) von Deerpoint Industries erhältlich. Beispiele für solche Kleber sind Polymere aus den "weichen" Monomeren, wie n-Butylacrylat, Isooctylacrylat, oder Copolymere aus weichen Bestandteilen, wie Isobutyl, n-Butylacrylat, Isooctylacrylat, Ethylhexylacrylat, und einem polaren Monomer, wie Acrylsäure, Acrylnitril, Acrylamid, Methacrylsäure, Methylmethacrylat. Nicht kugelförmige Polyacrylatkleber sind im Handel erhältlich, beispielsweise die Kleber der Serie Rhoplex™ von Rohm and Haas. Der nicht kugelförmige Polyacrylatkleber liegt vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 10–35 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtsuspension, vor.

[0071] Als alternative Möglichkeit können klebrige Mikroperlen aus Kleber dazu verwendet werden, das Anhaften der in der Erfindung beschriebenen Hydrogel-Mikrokügelchen an einem Zielsubstrat zu unterstützen. Die klebrigen Mikroperlen weisen ausreichende Klebeeigenschaften auf, um die gewünschte Klebefunktion zu ermöglichen, es besteht jedoch nicht die Gefahr, dass sie das Mikrokügelchen vollständig beschichten, was möglicherweise zu einer Hemmung der Freisetzungseigenschaften des Mikrokügelchens führen kann. Die Kombination aus Mikrokügelchen und klebrigen Mikroperlen kann aufgetragen werden, ohne dass die Öffnungen herkömmlicher Sprühvorrichtungen verändert werden müssen, wobei Zusetz- oder Verstopfungsprobleme auf ein Minimum beschränkt sind. Außerdem ermöglicht die Einarbeitung von klebrigen (klebenden) Mikroperlen in die (Formulierung) Suspension aus Mikrokügelchen, dass die Oberflächen der Mikrokügelchen klebrig werden. Die Kugelchen können somit an den Zieloberflächen, wie beispielsweise Blättern und Zweigen, anhaften. Die klebrigen Kleber-Mikroperlen können hohl oder massiv sein, können aber auch, insbesondere wenn sie hohl sind, einen Teil des Wirkstoffs in ihren Körpern absorbieren und stellen so einen zweiten Mechanismus zur Freisetzung des Wirkstoffs bereit. Dies kann zu einer übergeordneten Veränderung, vorzugsweise einer Verbesserung, des Freisetzungsprofils führen.

[0072] Das Klebematerial ist vorzugsweise ein Klebersystem auf Acrylat- oder Methacrylatbasis, umfassend

unschmelzbare, in Lösungsmittel dispergierbare, in Lösungsmittel unlösliche, inhärent klebrige, elastomere Copolymer-Mikroperlen, wie sie in US-Patent Nr. 3,691,140 offenbart sind. Alternativ kann diese Klebezusammensetzung hohle, polymere, unschmelzbare, inhärent klebrige, in Lösungsmittel unlösliche, in Lösungsmittel dispergierbare, elastomere, druckempfindliche Kleber-Mikroperlen aus Acrylat umfassen, wie sie in US-Patent Nr. 5,045,569 offenbart sind. Weitere geeignete Kleber sind die klebrigen Mikroperlen mit anhängenden hydrophilen polymeren oder oligomeren Anteilen, die in US-Patent Nr. 5,508,313 offenbart sind.

[0073] Als Alternative umfasst der Kleber ungefähr 60-100 Gew.-% hohle, polymere, inhärent klebrige, unschmelzbare, in Lösungsmittel unlösliche, in Lösungsmittel dispergierbare, elastomere, druckempfindliche Kleber-Mikroperlen aus Acrylat mit einem Durchmesser von wenigstens 1 Mikrometer und ungefähr 0-40 Gew.-% eines nicht kugelförmigen Polyacrylatklebers. Die hohlen Mikroperlen werden gemäß der Lehre der Europäischen Patentanmeldung 371,635 hergestellt.

[0074] Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Zusammensetzungen können auch ein oder mehrere Hilfsmittel einschließen, einschließlich beispielsweise Gelierzulässt, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Feuchthaltemittel, Fixiermittel, Emulgatoren, Streckmittel, UV-Schutzmittel und Stabilisierungsmittel, einschließlich Stabilisierungsmittel für Gefrieren/Auftauen, wie mehrwertige Alkohole und deren Ester. Genannt seien auch Kombinationen aus Konservierungsmitteln, Feuchthaltemitteln, UV-Schutzmitteln und Stabilisierungsmitteln. Diese Materialien liegen in einer Menge vor, die zum Erreichen ihrer verlängerten Funktion wirksam ist, im Allgemeinen weniger als ungefähr 5 Gew.-%, typischerweise weniger als 2 Gew.-% der Zusammensetzung.

[0075] Die Einarbeitung eines Lichtschutzmittels kann bei den in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen eingeschlossen sein. Zu geeigneten Lichtschutzmitteln gehören die tertiären Phenylendiaminverbindungen, die in CA-Patent Nr. 1,179,682 offenbart sind. Das Lichtschutzmittel kann durch dessen Lösen zusammen mit dem Wirkstoff in einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel eingearbeitet werden. Als Alternative kann ein Lichtschutzmittel gemäß der Lehre von CA-Patent Nr. 1,044,134 in die Mikrokügelchen eingearbeitet werden.

[0076] Das Verfahren zur Herstellung von in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen umfasst vorzugsweise zunächst die Bildung einer Mikroemulsion, und die Dispersion des Wirkstoffs in dem Hydrogelmaterial. Die Mikroemulsion wird dann mechanisch vernebelt, um im Wesentlichen kugelförmige Tröpfchen zu schaffen, die anschließend geliert (gehärtet) werden, um ein Hydrogel-Mikrokügelchen mit darin dispergiertem Wirkstoff auszubilden.

[0077] In einem bevorzugten Verfahren zur Herstellung der in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen wird zunächst eine Emulsion aus einem Ölwerkstoff in einer wasserlöslichen Lösung umfassend ein Hydrogel gebildet. An diese Emulsionsbildung schließt sich ein Schritt der mechanischen Bildung von Mikrokügelchen an, der beispielsweise durch ein Sprühverfahren oder Emulgieren durchgeführt werden kann. Die Tröpfchen werden anschließend entweder auf chemische Weise (d.h. polymere Vernetzung) oder nicht chemische Weise (d.h. Temperatur, pH, Druck) gehärtet oder getrocknet. Das resultierende Mikrokügelchen ist ein Hydrogel-Mikrokügelchen mit anfänglich mehr als ungefähr 30 % Wasser, wobei der Wirkstoff in der Wasser-Polymer-Matrix fein dispergiert und eingeschlossen ist. Die Form der Mikrokügelchen ist bei Verwendung des Sprühverfahrens anstatt des Emulgierverfahrens in der Regel kugelförmiger. Die Größe der Mikrokügelchen wird im Allgemeinen durch die der Emulsionslösung eigenen Eigenschaften, der Speisegeschwindigkeit und der Geschwindigkeit des koaxialen Luftstroms bestimmt.

[0078] Die vernebelten Tröpfchen können dann im freien Fall direkt in ein Reaktionsbad fallen gelassen werden. Das Reaktionsbad härtet die Hydrogele oder lässt sie andicken, sodass sie fest werden. Das Härteten im Reaktionsbad kann auf chemische oder nicht chemische Weise erreicht werden. Im Falle von Natriumalginaten werden Calciumionen zum Vernetzen der Polymerketten benutzt. Ein bevorzugtes Vernetzungsmittel ist Calciumchlorid.

[0079] Das Emulgierverfahren ist eine weitere Technik, die zur Herstellung von Hydrogel-Mikrokügelchen verwendet werden kann. Bei der Auswahl des Materials für die kontinuierliche Phase ist es bevorzugt, dass dieses weder mit dem wässrigen Polymer noch mit dem Ölwerkstoff mischbar ist.

[0080] Das Matrix bildende Material hat vorzugsweise ein Spektrum von Konzentrationen, die bei der Umsetzung der Erfindung nützlich sind. Die Konzentration sollte so gewählt werden, dass problemlose Handhabung, Gelierzeit, Festigkeit der Hydrogel-Mikrokügelchen um die Wirkstofftröpfchen optimiert ist. Beispielsweise

kann eine Natriumalginatlösung vorzugsweise mit einer Konzentration von ungefähr 1 bis ungefähr 10 Gew./Vol.-%, besonders bevorzugt von ungefähr 1,5 bis ungefähr 5 Gew./Vol.-% und am meisten bevorzugt von ungefähr 1 bis 3 Gew./Vol.-% in Wasser hergestellt werden. Wenn jedoch die Hydrogelkonzentration zu hoch ist, kann die Lösung so viskos werden, dass die Bildung kugelförmiger Mikrokügelchen behindert wird.

[0081] Als alternative Möglichkeit können die in der Erfindung beschriebenen Hydrogel-Mikrokügelchen beispielsweise durch tropfenweise Zugabe der Matrix bildenden Materiallösung zu einem ausgewählten Vernetzungsmittel hergestellt werden. Beispielsweise kann ein Verfahren verwendet werden, bei dem Tröpfchenbildung und Zugabe eines Vernetzungsmittels in einem Verfahrensschritt mithilfe einer Vibrationsdüse, die ein Hydrogeltröpfchen aus einer Quelle ausstößt und das Tröpfchen aus einer anderen mit einem Vernetzungsmittel beschichtet, durchgeführt werden. Dieses Verfahren wird in US-Patent Nr. 4,701,326 gelehrt.

[0082] In einem bevorzugten Aspekt, in dem Alginate zur Immobilisierung eines Wirkstoffs verwendet werden, wird das Vernetzungsmittel vorzugsweise in Lösung mit einer Konzentration von 1 bis 1000 Millimol, besonders bevorzugt 20 bis 500 Millimol und am meisten bevorzugt 50 bis 100 Millimol hergestellt. Die Konzentrationsbereiche müssen u. U. in Abhängigkeit von der Art des Vernetzungsmittels und des Matrix bildenden Materials verändert werden.

[0083] Die Mikrokügelchen mit Matrixmaterial und Wirkstoff können mit der Vernetzungsmittellösung durch Einweichen, Besprühen, Eintauchen, Gießen oder eines von mehreren beliebigen anderen Verfahren behandelt werden, die eine Menge des Komplexiermittels auf dem Tröpfchen abscheiden. Beim Einweichen kann die Zeit in Lösung von 1 Sekunde bis 24 Stunden, vorzugsweise von 1 Minute bis 1 Stunde und besonders bevorzugt von 10 bis 30 Minuten betragen.

[0084] Die Temperatur zur Bildung von Hydrogel-Mikrokügelchen wird vorzugsweise so gewählt, dass Schäden oder Veränderungen des Wirkstoffs verhindert werden. Beispielsweise liegt die Temperatur in dem bevorzugten Aspekt, in dem Alginate verwendet werden, vorzugsweise im Bereich von ungefähr 1 °C bis ungefähr 70 °C, besonders bevorzugt von ungefähr 10 °C bis ungefähr 40 °C und am meisten bevorzugt von ungefähr 15 °C bis ungefähr 30 °C.

[0085] Die Bildung der sekundären Schicht des Mikrokügelchens kann mittels verschiedener Verfahren erreicht werden. In einem Aspekt können sowohl die sekundäre Schicht als auch der hydrophile Matrixkern im Wesentlichen gleichzeitig hergestellt werden. Bei diesem Verfahren wird die ionisch komplexierte Schicht gebildet, während das Vernetzungsmittel zur Bildung (Zusammenkleben) des Matrixkerns in das Matrix bildende Material diffundiert.

[0086] Bei einem bevorzugten Verfahren unter Verwendung der ionischen Komplexierung zur Bildung der sekundären Schicht wird der Wirkstoff emulgiert und in das Matrix bildende Material mithilfe von Tensiden eingeschlossen. Die intakten Kügelchen werden dann, abhängig von der Wahl des hydrophilen Matrix bildenden Materials, für einen bestimmten Zeitraum in eine ionisch komplexierende Lösung mit entgegengesetzten Ladungen (entweder positiven oder negativen Ladungen) gegeben.

[0087] Die Reaktionszeit oder die Länge der Inkubationszeit des Materials zur Bildung der sekundären Schicht und des Matrix bildenden Materials sollte ausreichen, um das Hydrogelkügelchen zu komplexieren. Die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise zwischen 5 min und 3 Stunden, vorzugsweise zwischen 5 min und 1 Stunde und noch mehr bevorzugt 30 min.

[0088] In einem bevorzugten Verfahren, in dem in situ polymerisierte Polyharnstoffmembranen (PU) als sekundäre Schicht gebildet werden, werden zunächst die Polyisocyanate in dem Matrix bildenden Material und/oder zusammen mit dem Wirkstoff dispergiert. Dann können die Mikrokügelchen in einer Vernetzungsmittellösung gebildet werden, wobei die sekundäre Schicht im Wesentlichen zeitgleich mit dem Matrixkern mit darin eingeschlossenen Wirkstofftröpfchen gebildet wird.

[0089] In einem anderen bevorzugten Verfahren, in dem in situ polymerisierte Polymethylenharnstoffmembranen (PMU) auf Hydrogel-Mikrokügelchen gebildet werden, wird der Matrixkern mit darin eingeschlossenen Wirkstofftröpfchen vor der Bildung der sekundären Schicht gebildet. Die sekundäre Schicht wird dann vorzugsweise durch Bereitstellung einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen, niedermolekularen Harnstoff-Aldehyd-Präkondensats, das im Wesentlichen niedermolekulare Reaktionsprodukte aus Harnstoff, Melamin oder Thioharnstoff und Formaldehyd umfasst, und Zugabe von Säure dazu in einer Menge zur Einstellung eines pHs zur Dispersion im Bereich von ungefähr 1 bis 6,0 und praktischer ungefähr 1,0 bis 3, wodurch die Säure-

katalyse des Präkondensats unterstützt wird, gebildet. Die Polymerisation des Präkondensats zu einem wasserunlöslichen Harnstoff-Formaldehyd-Polymer kann durch mindestens ungefähr einstündiges Rühren innerhalb eines bevorzugten Temperaturbereichs von ungefähr 20 bis ungefähr 90 °C fortgesetzt werden. Die polymerisierte Schicht kann dann mithilfe von Natriumhydroxid neutralisiert werden.

[0090] Vor der Zugabe der Mikrokügelchen zu einer Suspendierlösung werden die Mikrokügelchen vorzugsweise gewaschen und unter Verwendung beispielsweise eines Trichters vom Büchnertyp filtriert.

[0091] Im Verfahren zur Bildung der Mikrokügelchen können auch Tenside verwendet werden. Die Einarbeitung verschiedener Tenside ermöglicht verschiedene Arten von Mikroemulsionströpfchengrößen des Wirkstoffs im Hydrogel und bestimmt die Menge des Verlusts an freiem Öl in der Reaktionsbadlösung. Ein bevorzugtes Tensid hat eine hohe kritische Mizellenkonzentration, wie beispielsweise ein Produkt, das unter der Produktbezeichnung DISPONIL SUS IC 875 (CMC ~ 1%) von Henkel (Ambler, PA) erhältlich ist.

[0092] Besonders bevorzugte Tenside sind nichtionisch. Zu Beispielen für geeignete Tenside gehören Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Poly(ethoxy)nonylphenol. PVP ist in verschiedenen Molekulargewichten im Bereich von ungefähr 20.000 bis ungefähr 90.000 einsetzbar und erhältlich. Bevorzugt ist PVP mit einem Molekulargewicht von ungefähr 40.000. Poly(ethoxy)nonylphenole sind im Handel unter den Handelsbezeichnungen IGEPAL von Rhone-Poulenc (Cranbury, NJ) mit in Abhängigkeit von der Länge der Ethoxykette unterschiedlichen Molekulargewichten erhältlich. Poly(ethoxy)nonylphenole haben die Formel:



worin n einen Durchschnittswert von ungefähr 9 bis ungefähr 13 darstellt. Ein bevorzugtes Poly(ethoxy)nonylphenol ist im Handel unter der Produktbezeichnung IGEPAL 630 von Rhone-Poulenc (Cranbury, NJ) erhältlich – 630 gibt das ungefähr Molekulargewicht der Verbindung an. Zu weiteren Beispielen für geeignete Tenside gehören Polyetherblock-Copolymere, wie diejenigen, die unter den Handelsbezeichnungen PLURONIC und TETRONIC beide von BASF (Washington, NJ) erhältlich sind, Polyoxyethylen-Addukte von Fetalkoholen, wie die Tenside BRIJ, erhältlich von ICI (Wilmington, DE), und Ester von Fettsäuren, wie Stearaten, Oleaten. Zu Beispielen für solche Fettsäuren gehören Sorbitanmonostearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitansesquioleat. Zu Beispielen für die Alkoholanteile der Fettsäureester gehören Glycerol, Glucosyl. Fettsäureester sind im Handel als Tenside unter der Handelsbezeichnung ARLRCEL C von ICI (Wilmington, DE) erhältlich.

[0093] Die Größe der innerhalb der Mikrokügelchen gebildeten Wirkstofftröpfchen kann durch verschiedene Eigenschaften des Tensids, wie beispielsweise Kettenlänge, funktionelle Gruppen und hydrophobe Bereiche, beeinflusst werden. Die Verwendung von PVP (mit einem Molekulargewicht von 40.000) resultiert beispielsweise häufig in der Herstellung größerer Wirkstofftröpfchen als die Verwendung von Poly(ethoxy)nonylphenolen (IGEPAL 630).

[0094] Als alternative Möglichkeit können ionische Tenside in den in der Erfindung beschriebenen Verfahren verwendet werden. Zu Beispielen geeigneter ionischer Tenside gehören teilweise neutralisierte Salze von Polyacrylsäuren, wie Natrium- oder Kaliumpolyacrylat oder Natrium- oder Kaliumpolymethacrylat.

[0095] Der in den erfindungsgemäßen Mikrokügelchen eingeschlossene Wirkstoff wird allmählich im Laufe der Zeit freigesetzt. Ohne an diese Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass ein Mechanismus zur Freisetzung des Wirkstoffs in den in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen das Verdampfen von Wasser aus dem Matrixkern und die anschließende Diffusion von Wirkstoff durch die sekundäre Schicht beinhaltet. In einem anderen Aspekt kann der Wirkstoff zusätzlich zu der Diffusion durch die sekundäre Schicht durch Mitreißen mit der Hydrogelmatrix beim Verdampfen des Wassers freigesetzt werden. Wenn die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen wahlweise mehrere Schichten einschließen, diffundiert der Wirkstoff durch jede Schicht.

[0096] In bevorzugten Anwendungen werden diese Hydrogel-Mikrokügelchen versprüht, woran sich das Verdampfen von Wasser innerhalb des Gels anschließt. Mit der Dehydratisierung des Hydrogelkügelchens schrumpft die Matrix und setzt den Wirkstoff im Laufe der Zeit frei. Das Ausmaß der Schrumpfung des Mikrokügelchens im Vergleich zur ursprünglichen Größe hängt von den in der Formulierung verwendeten Bestandteilen ab. Die Mikrokügelchen schrumpfen vorzugsweise um ungefähr 10 bis ungefähr 90 % ihrer ursprüngli-

chen Größe, besonders bevorzugt von ungefähr 40 bis ungefähr 80 % und am meisten bevorzugt von ungefähr 50 % bis ungefähr 70 %.

[0097] Es hat sich überraschend herausgestellt, dass die Freisetzung von Wirkstoff aus erfindungsgemäßen Mikrokügelchen durch Steuern der Feuchtigkeit (und Trockenheit) der Umgebung, in der sich die Mikrokügelchen befinden, gesteuert werden kann. Vorteilhafterweise können die Mikrokügelchen, wenn sie erneuter Feuchtigkeit ausgesetzt sind, anschwellen und sich durch Absorbieren von Wasser rehydratisieren. Das erneute Aussetzen von Feuchtigkeit kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden. So können beispielsweise die Flächen der Mikrokügelchen direkt mit Wasser oder anderen wässrigen Lösungen in Berührung gebracht werden. In landwirtschaftlichen Anwendungen, in denen Pheromone als Wirkstoff verwendet werden, kann der Landwirt oder Arbeiter die Pflanzen und Blätter zum Rehydratisieren der Hydrogel-Mikrokügelchen bewässern. Als alternative Möglichkeit kann die Feuchtigkeit der Umgebung oder der Umgebungsluft, in der sich die Mikrokügelchen befinden, durch Mitreißen von Luftröpfchen in der Luft erhöht werden. Auf diese Weise können die Mikrokügelchen durch Rehydratisieren "reaktiviert" werden, wodurch die Freisetzungzeit des Wirkstoffs selektiv gesteuert werden kann.

[0098] Es ist denkbar, dass Anschwellraten und Rehydratisierungsauswirkungen in der bevorzugten Ausführungsform, in der die Mikrokügelchen eine sekundäre Schicht umfassen, die ionisch an die Fläche des Matrixkerns komplexiert ist, zu einer weiteren Änderung des Freisetzungsprofils des Wirkstoffs führen können. Dies kann darin begründet liegen, dass die sekundäre Schicht eine andere Absorptionsgeschwindigkeit aufweist als der hydrophile Matrixkern. Vorteilhafterweise kann dies verlängerte Freisetzungsprofile des Wirkstoffs in einer gewünschten Umgebung ermöglichen.

[0099] Die in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen können mittels verschiedener Verfahren an ein Zielsubstrat abgegeben werden. Die Abgabe der Mikrokügelchen hängt von verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Größe des gewünschten Verbreitungsgebiets der Freisetzung, ab. Bei kleinen, konzentrierten Bereichen können Hohlfasern, Schuppen oder Anbinder aus Kunststofflaminat mit den Mikrokügelchen imprägniert werden, wonach die Fasern oder Anbinder direkt an den vor Insektenbefall zu schützenden Pflanzen befestigt werden. Bei größeren Bereichen kann sich Sprühen (mit dem Flugzeug oder der Rückenspritze) als bessere Möglichkeit erweisen.

[0100] Als eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens sei die Verwendung von Mikrokügelchen genannt, wobei der hydrophile Matrixkern ein Alginat ist, der Wirkstoff ein Pheromon ist und die sekundäre Schicht unter Verwendung von Chitosan oder einer co-Guanidin-Verbindung gebildet wird. Als eine andere Ausführungsform sei die Verwendung von Mikrokügelchen genannt, wobei der hydrophile Matrixkern ein Alginat ist, der Wirkstoff ein Pheromon ist und die sekundäre Schicht ein Polyharnstoff ist.

[0101] Die folgenden Beispiele sollen den Schutzmfang der Erfindung erläutern, ohne ihn einzuschränken. Alle nachfolgenden Teile und Prozentangaben sind, wenn nicht anders angegeben, auf das Gewicht bezogen.

BEISPIELE

[0102] In den Beispielen wurden die in der folgenden Liste genannten Materialien verwendet. Neben jedem Material ist der Hersteller und/oder der Lieferant, von dem die Materialien erworben wurden, aufgeführt.

3M HFE 7100	3M Co. (St. Paul, MN)
Carvon	Bedoukian (Danbury, CT)
Disponil SUS IC 875	Henkel (Ambler, PA)
Drakeol 34	Penreco (Karns City, PA)
E,E-8,10-C12-Alkohol	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Tokyo, Japan)
Igepal C0-630	Rhone-Poulenc (Cranbury, New Jersey)
Menthon	Berjé (Bloomfield, NJ)
Paraffinwachs	Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)
Natriumalginat	SKW (Lannilis, Frankreich)
Solvent 100	Shell Chemical Co. (Bayway, NJ)
Stärke	Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WS)
Tixogel EZ100	Süd-Chemie Rheologicals (Louisville, KY)
Z11-C14-Acetat	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Tokyo, Japan)

PRÜFMETHODEN

[0103] Zur Beurteilung der merkbaren Leistung von in der Erfindung beschriebenen Mikrokügelchen wurden zwei Parameter gemessen: (1) Konzentrationen in der Luft von Pheromon, das aus der Mikrokügelchenformulierung freigesetzt wurde, und (2) die Menge Wirkstoff, die im Laufe der Zeit im Mikrokügelchen verbleibt (d.h. Restkonzentration).

Bestimmung der Konzentration in der Luft

[0104] Eine bekannte Menge Kügelchen (**10** Mikrokügelchen) wurde entnommen und in eine Kammer mit einem konstanten Luftstrom von 100 ml/min (Temperatur 23–24 °C) gegeben. Die Wirkstoffkonzentration in dem aus der Kammer ausströmenden Luftstrom wurde mithilfe von Festphasenmikroextraktion (SPME) (Supelco, Bellefonte, PA) und Gaschromatographie (GC) (Varian Chromatography Systems, Walnut Creek, CA) über einen Zeitraum von Wochen analysiert, um die Leistung der Hydrogel-Mikrokügelchen zu beurteilen.

[0105] Zur Berechnung der Freisetzungsraten des Wirkstoffs wird die Konzentration in der Luft mit der Luftstromgeschwindigkeit multipliziert.

Bestimmung der Restkonzentration

[0106] Formulierungen wurden mittels eines Vakuumtrichters vom Büchnertyp filtriert, mit destilliertem Wasser, das Raumtemperatur hatte, gewaschen und in einem Abzug 24 Stunden lang bei Raumtemperatur getrocknet. Fünfzig Milligramm der getrockneten Formulierung wurden auf Quadrate aus Aluminiumfolie als Anwendungssubstrat gegeben. Nach der erforderlichen Expositionszeit wurden die Mikrokügelchen wenigstens 24 Stunden lang einer Extraktion mit 4 ml Dichlormethan unterworfen, um den Restgehalt des noch in der Formulierung verbliebenen Wirkstoffs zu bestimmen. Jede genommene Probe wurde anschließend gaschromatographisch analysiert.

BEISPIEL 1: Bildung von Hydrogel-Mikrokügelchen mit eingeschlossenem Pheromon

[0107] Für jede der Proben A–J (siehe Tabelle 1), wurde zunächst durch Lösen einer eingewogenen Menge Alginat in einem bekannten Volumen destilliertem Wasser eine Natriumalginatlösung hergestellt. Die Lösung wurde gründlich gemischt, um das Polymer zu solubilisieren, und zum Entfernen von eingeschlossenen Luftpässchen entlüftet. Wirkstoff und Tensid wurden in ein gesondertes 250-ml-Gefäß eingebracht und mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 2000 U/min mit einem Marinerührflügel (Durchmesser 3,81 cm) gemischt. Die Alginatlösung wurde allmählich zu der Mischung gegeben, um die Mikroemulsion zu bilden. Die Emulsion wurde ungefähr 30 Minuten lang homogenisiert. Dann wurde die Emulsion mit einem Sprühgerät mit koaxialer Luftdüse zu Tröpfchen feiner Teilchengröße vernebelt. Die Größe der Teilchen wurde durch die Einstellungen des Vernebelungsgeräts bestimmt. Dies beinhaltete die Regulierung des Durchmessers der Düsenköpfe, der Speisegeschwindigkeit der Emulsion durch die Düse und des Luftstroms, der sich entlang des Speisewegs bewegte (siehe Tabelle 2). Um beispielsweise feine Teilchen im sprühbaren Bereich (Probe E) herstellen zu können, betrug der Durchmesser der Speisedüse 0,508 mm, der der Düse für koaxialen Luftstrom 1,4 mm, der Speiedruck ungefähr 34,4–110,3 kPa und der Luftstrom ungefähr 13,8–34,5 kPa. Dies ergab diskrete kugelförmige Mikrokügelchen mit einer Teilchengröße im Bereich von 4 bis 400 Mikron.

[0108] Beispiele A–F zeigen, dass man mit dieser Erfindung im Stande ist, Öle oder Pheromone mit den funktionellen Gruppen von Ketonen, Alkoholen und Acetaten zu verkapseln. Alle diese Formulierungen ergaben kugelförmige intakte Hydrogel-Mikrokügelchen mit dem gewünschten Wirkstoff.

[0109] Beispiele G–I zeigen, dass man mit dieser Erfindung im Stande ist, Öle oder Pheromone mit den funktionellen Gruppen von Ketonen, Alkoholen und Acetaten vor dem Verkapseln in einer Hydrogelmatrix in einem absorbierenden Material zu absorbieren. Alle diese Formulierungen ergaben kugelförmige intakte Hydrogel-Mikrokügelchen mit dem gewünschten Wirkstoff.

Tabelle 1: Hydrogel-Mikrokügelchen-Formulierungen

Probe	Natrium-alginat		Wirkstoff		Tensid		Calcium-konz. (mM)
	Konz. (g/100 ml)	Gew. (g)	Typ	Gew. (g)	Typ	Gew. (g)	
A	2,0	50,0	Carvon	20,0	Igepal CO-630	2,0	50
B	2,0	50,0	Carvon	5,0	Igepal CO-630	1,0	50
C	2,0	38,6	E,E-8,10-C12-Alkohol/Solvent 100 (1:4 gewichtsbezogen)	1,0	Disponil SUS IC 875	1,0	50
D	2,5	250,0	Menthon	50,0	Igepal CO-630	5,0	50
E	2,5	800,0	Z11-C14-Acetat	20,0	Igepal CO-630	2,0	1000
F	2,0	38,6	Z11-C14-Acetat	1,0	Disponil	0,4	50

					SUS IC 875		
G	2,0	40,0	Z11-C14-Acetat/Stärke (1:4 gewichts-bezogen)	3,0	entf.		50
H	2,5	250,0	Menthon/Tixogel EZ100 (8:1 gewichtsbezogen)	56,0	entf.		50
I	2,5	250,0	Menthon/Paraffin-wachs (10:1 gewichtsbezogen)	44,0	entf.		50

[0110] Mittels Vernebelung mit koaxialem Luftstrom wurden unter Verwendung der Formulierungen der Proben A bis E Hydrogel-Mikrokügelchen gebildet. Der durchschnittliche Teilchendurchmesser wurde durch Beurteilung von 30–50 Mikrokügelchen mithilfe eines Stereomikroskops mit der Produktbezeichnung STEREO-ZOOM 7, erhältlich von Bausch & Lomb (Brick, NJ), und einem Lichtmikroskop, Produktbezeichnung LEITZ DIAPLAN, erhältlich von Ernst Leitz (Wetzlar, Deutschland), ermittelt. Die Düsengröße und Einstellungen wurden entsprechend abgeändert, um, wie in Tabelle 2 dargestellt, unterschiedliche Teilchengrößen herzustellen.

Tabelle 2

Probe	Speisedüse		Koaxiale Luft		Durchschn. Durchmesser (mm)
	Durchmesser (Zoll)	Druck (psi)	Durchmesser (Zoll)	Druck (psi)	
A	0,020	10	0,046	0	2,8
	0,016	20	0,046	0	1,7
	0,020	10	0,046	5	0,9
	0,016	20	0,046	5	0,2
E	0,020	5	0,055	5	0,094
	0,020	16	0,055	2	0,135
	0,020	16	0,055	5	0,126
	0,020	14	0,055	4	0,063

BEISPIEL 2: Ionisches Komplexieren zur Bildung der sekundären Schicht

BEISPIEL 2A: 2-Schritt-Verfahren

[0111] Es wurde das in BEISPIEL 1 beschriebene Verfahren unter Verwendung von Probe E angewendet, mit der Abwandlung, dass zuerst eine polymerbildende Lösung zum Vernetzen des äußeren Umfangs des Emulsionströpfchens verwendet wurde. In einem Gefäß wurde eine Lösung aus Chitosan (Seacure 143, Pronova Biopolymer, Washington) mit 5 Eisessig durch Mischen bei Raumtemperatur hergestellt. Der pH der Lösung wurde mit Natriumhydroxid auf ungefähr 5,6 eingestellt. Außerdem wurde das Verfahren zur Herstellung von Mikrokügelchen unter Verwendung einer Vernebelung mit koaxialem Luftstrom mittels des in BEISPIEL 1 beschriebenen Protokolls verwendet. Beispielsweise sei angeführt, dass der Durchmesser der Speisedüse 0,020 Zoll betrug, der Durchmesser der Düse für koaxialen Luftstrom 0,055 Zoll, der Speisedruck betrug ungefähr 10 psi und der Luftstrom war auf 0 psi eingestellt. Nach der Bildung der Mikrokügelchen wurden diese in der Ausbildungslösung ungefähr 3–4 Stunden geweicht. Zur Verfestigung der membrangebundenen Pheromontröpfchen wurden 11 g Calciumchlorid-Kristalle zu der Suspension gegeben. Die Mikrokügelchen wurden dann 3–4 Stunden lang gelöst, filtriert und mit Wasser gewaschen. Als Ergebnis des folgenden Beispiels wurden diskrete kugelförmige Hydrogel-Mikrokügelchen mit immobilisiertem Menthon mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von ungefähr 2,5 Millimeter hergestellt.

BEISPIEL 2B: 1-Schritt-Verfahren

[0112] Es wurde das in BEISPIEL 1 beschriebene Verfahren unter Verwendung von PROBE A und zusätzlich eine polymerbildende Lösung zusammen mit Calciumchlorid verwendet. In einem Gefäß wurde eine Lösung aus Chitosan (Seacure 143, Pronova Biopolymer, Washington) mit 1 % Eisessig und 50 Millimol Calciumchlorid durch Mischen bei Raumtemperatur hergestellt. Der pH der Lösung wurde mit Natriumhydroxid auf ungefähr 5,6 eingestellt. Außerdem wurde das Verfahren zur Herstellung von Mikrokügelchen unter Verwendung einer Vernebelung mit koaxialem Luftstrom mittels des in BEISPIEL 1 beschriebenen Protokolls verwendet. Der Durchmesser der Speisedüse betrug 0,020 Zoll, der Durchmesser der Düse für koaxialen Luftstrom 0,055 Zoll, der Speisedruck betrug ungefähr 10 psi und der Luftstrom war auf 0 psi eingestellt. Als Ergebnis des folgenden Beispiels wurden diskrete kugelförmige Hydrogel-Mikrokügelchen mit immobilisiertem Carvon mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von ungefähr 3,2 Millimeter hergestellt.

BEISPIEL 3: In-situ-Polymerisation

Herstellung des Präpolymers

[0113] 326,0 g Formaldehyd (Hoechst-Celanese, Rock Hill, SC), 121,6 g Harnstoff (Arcadian Corporation, Memphis, TN) und 1,14 g Kaliumtetraboratetrahydrat (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) wurden in einen 1-1-Mantelreaktor, der auf 71 °C eingestellt war, eingebracht. Die Lösung wurde 2,5 Stunden lang bei 350 U/min mit einer sechsflügeligen Turbine gemischt. Dann wurde Wasser zur Verdünnung (552,4 g) zugegeben

und vor dem Abfüllen in Flaschen und Lagerung bei Raumtemperatur gründlich gemischt.

BEISPIEL 3A

[0114] Es wurde das in BEISPIEL 1 beschriebene Verfahren unter Verwendung von Probe E zur Herstellung von diskreten Mikrokügelchen mit darin immobilisiertem Menthon mit einem Durchmesser von ungefähr 1 Millimeter angewendet. Filtrierte und mit Wasser gewaschene Mikrokügelchen wurden in einen Mantelreaktor von 35 °C, der mit destilliertem Wasser mit Raumtemperatur (43,86 g) und der Präpolymerlösung (101,54 g) beschickt war, eingebracht. Die Suspension wurde dann 5 Minuten lang bei ungefähr 100 U/min mit einer sechsfügeligen Turbine gemischt. Der pH wurde allmählich mit einer ungefähren Geschwindigkeit von 0,08 pH-Einheiten/min mit konzentrierter Schwefelsäure (1,2N) von anfangs 8,5 auf schließlich 2,8 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang mit 100 U/min gerührt, ehe der pH auf 2,1 und die Temperatur auf 25 °C gesenkt wurden. Die Reaktionsmischung wurde eine weitere Stunde gerührt, die Temperatur dann im Laufe von 15 Minuten auf 60 °C erhöht und die Mischung eine letzte Stunde stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ammoniumhydroxid neutralisiert. Die Mikrokügelchen wurden filtriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die resultierenden Mikrokügelchen waren diskret und wiesen einen steifen, harten Überzug auf.

BEISPIEL 3B

[0115] Es wurde das in BEISPIEL 3A beschriebene Verfahren angewendet und befolgt, mit der Ausnahme, dass als Mikrokügelchen Hydrogel-Mikrokügelchen mit Chitosanschicht und Menthon, die aus BEISPIEL 2A stammten, verwendet wurden. Die resultierenden Mikrokügelchen waren diskret und wiesen eine sekundäre Schicht auf.

BEISPIEL 3C

[0116] Es wurde das in BEISPIEL 3A beschriebene Verfahren angewendet und befolgt, mit der Ausnahme, dass als Mikrokügelchen Hydrogel-Mikrokügelchen mit Carvon, die aus Probe B stammten, verwendet wurden. Die resultierenden Mikrokügelchen waren diskret und wiesen eine sekundäre Schicht auf.

BEISPIEL 3D

[0117] Es wurde das in BEISPIEL 3A beschriebene Verfahren angewendet und befolgt, mit der Ausnahme, dass als Mikrokügelchen Calciummalginat-Hydrogele mit auf Ton (Tixogel EZ 100, Süd-Chemie Rheologicals, Louisville, KY) absorbiertem Menthon, die aus Probe I stammten, verwendet wurden. Die resultierenden Mikrokügelchen waren diskret und wiesen eine sekundäre Schicht auf.

BEISPIEL 3E

[0118] Es wurde das in BEISPIEL 3A beschriebene Verfahren angewendet und befolgt, mit der Ausnahme, dass als Mikrokügelchen Calciummalginat-Hydrogele mit auf Wachs (Paraffinwachs, Aldrich) absorbiertem Menthon, die aus Probe J stammten, verwendet wurden. Die resultierenden Mikrokügelchen waren diskret und wiesen eine sekundäre Schicht auf.

BEISPIEL 4

[0119] Entsprechend den vorstehend beschriebenen Prüfmethoden für Konzentration in Luft wurden bekannte Chargen von Probe A und Beispiel 2B über einen Zeitraum von wenigstens 7 Wochen beurteilt, während Probe B und Beispiel 3C 5 Tage lang beurteilt wurden. Die Analyse der Freisetzungsgeschwindigkeit geht aus Tabelle 3 hervor. Die Analyse zur Bestimmung der Konzentration in Luft zeigte bei allen Formulierungen einen kräftigen Anstieg des Wirkstoffs (Carvon) in der Luft während des ersten Tages, gefolgt von einem allmählichen Rückgang im Laufe des Zeitraums. In der Anfangsphase der gesamten Freisetzungperiode wurde beobachtet, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit der Mikrokügelchen mit einer sekundären Schicht erheblich niedriger war als die von Mikrokügelchen ohne Schicht. Folglich ist die Dauer der Freisetzung aufgrund der Bildung einer ionisch komplexierten Schicht an Hydrogel-Mikrokügelchen erheblich verlängert. Entsprechend wurden mit in situ polymerisierten Schichten in der Anfangsphase niedrigere Freisetzungsgeschwindigkeiten beobachtet. Dies verlängert wiederum die Freisetzungsdauer.

Tabelle 3

Zeit (Tage)	Freisetzungsgeschwindigkeit in Luft (ng/min pro mg Carvon)			
	Probe A	Beispiel 2B	Probe B	Probe 3C
	Keine sek. Schicht	Mit Schicht	Keine sek. Schicht	Mit Schicht
0	165,9	144,8	601,6	72,2
0,05	556,8	123,0	554,2	25,3
0,08	941,2	126,3	-	-
0,12	877,5	248,9	-	-
0,15	854,2	467,8	498,6	15,3
1	-	141,9	-	-
2	43,3	118,7	2,1	1,1
5	0,001	36,2	1,0	0,5
8	-	0,177	-	-
10	0,001	0,089	-	-
13	0,001	-	-	-
15	-	0,026	-	-
18	-	0,016	-	-
20	-	0,017	-	-
25	-	0,011	-	-
47	-	0,007	-	-
61	-	0,004	-	-

Patentansprüche

1. Verfahren zur Abgabe und Freisetzung von Wirkstoff, bei dem es sich um ein Pheromon handelt, umfassend die Schritte:

- (a) Suspendieren einer Vielzahl von Mikrokügelchen in einer Lösung;
- (b) Abgabe der Lösung mit den Mikrokügelchen auf ein Substrat; und
- (c) Dehydratisierenlassen der Mikrokügelchen, wobei die Mikrokügelchen einen hydrophilen Matrixkern mit einer Vielzahl von Pheromontröpfchen umfassen, die in dem Matrixkern eingeschlossen sind, wobei das Pheromon ein Molekulargewicht im Bereich zwischen 100 und 400 hat und ein Heteroatom enthält und der Kern eine äußere Fläche besitzt, und wobei die Mikrokügelchen
 - (i) eine sekundäre Schicht, die der äußeren Fläche benachbart und ionisch an diese äußere Fläche komplexiert ist, oder
 - (ii) eine sekundäre Schicht, die der äußeren Fläche benachbart und über Wasserstoffbrücken daran gebunden ist,
umfassen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Mikrokügelchen vom Typ (i) gemäß Anspruch 1 sind und die sekundäre Schicht ein Material ausgewählt aus Chitosan, Poly(hexamethylen-co-guanidin), Poly(methylen-co-guanidin), Polyethylenimin und Kombinationen davon umfasst.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Mikrokügelchen vom Typ (i) gemäß Anspruch 1 sind, der hydrophile Matrixkern ein Alginat ist und die sekundäre Schicht unter Verwendung von Chitosan oder einer co-Guanidin-Verbindung gebildet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die sekundäre Schicht diskontinuierlich ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die sekundäre Schicht eine flüssigkeitsdurchlässige, kontinuierliche Schicht ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, des Weiteren umfassend die Schritte:

(d) Einwirkenlassen von Feuchtigkeit auf die Mikrokügelchen; und

(e) Rehydratisierenlassen der Mikrokügelchen.

7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, wobei der hydrophile Matrixkern ein Alginat ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

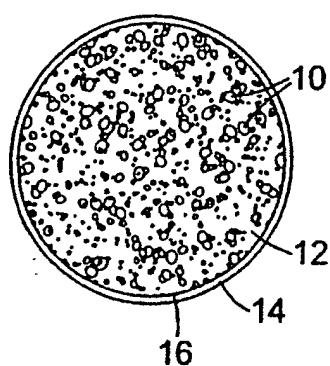


Fig. 1