



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 28 910 T2 2008.02.28

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 289 645 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 28 910.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/13646

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 930 863.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/080831

(86) PCT-Anmeldetag: 27.04.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 01.11.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.03.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.06.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.02.2008

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: B01J 13/04 (2006.01)

B01J 13/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

199976 P 27.04.2000 US  
252510 P 22.11.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Verion Inc., Lionville, Pa., US

(72) Erfinder:

VAGHEFI, Farid, Exton, PA 19341, US; LEE, Jeffry,  
Philadelphia, PA 19128, US; NALAMOTHU,  
Vijendra, West Chester, PA 19382, US

(74) Vertreter:

Dehmel & Bettenhausen Patent- und  
Rechtsanwälte, 80331 München

(54) Bezeichnung: NULLTE-ORDNUNG-FREISETZUNG UND TEMPERATUR-KONTROLIERTE MIKROKAPSELN  
SOWIE HERSTELLUNGSVERFAHREN

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 vorliegende Erfindung betrifft Mikroverkapselung und insbesondere die Mikroverkapselung von Kernmaterialien, die die verkapselten Kernbestandteile in ihre Umgebung in kontrollierter Art und Weise freisetzen. Die mittels des Prozesses der vorliegenden Erfindung zubereiteten Mikrokapseln sind beispielsweise für die Pharmaindustrie, die nutrizentrische Industrie, die Lebensmittelindustrie, die Kosmetik- und Landwirtschaftsindustrie nützlich.

**[0002]** Mikrokapseln finden viele Anwendungen, beispielsweise bei der Herstellung von Pharmazeutika, Herbiziden, Nahrungsmitteln, Kosmetika, Pestiziden, Farben, Klebstoffen, und vielen anderen chemischen Produkten. Mikrokapseln sind speziell nützlich, wo es wünschenswert ist, eine kontrollierte Freisetzung der verkapselten Substanz zur Verfügung zu stellen.

**[0003]** Zahlreiche Prozesse zur Bildung von Mikrokapseln sind in folgenden Referenzen beschrieben: Vandegaer, „Microencapsulation Processes and Applications“, Plenum Press, New York, 1974, M. Gutcho, „Micro-capsules and other Capsules“, Chemical Technology Review, No. 135, Noyles Data Service, Park Ridge, N.J. 1979, und in der Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3. Ausgabe (1981), Band 15. Die oben erwähnten Referenzen beschreiben mehrere Flüssigphasen-Verfahren der Verkapselung. Diese Verfahren schließen die Koazervierung, die thermische Koazervierung, die komplexe Koazervierung, die Interface-Polymerisierung und andere mit ein. Beim Prozess der Koazervierung werden die Kern- und Hüllmaterialien in einem flüssigen Medium zusammengemischt. Wenn die Kern- und Hüllmaterialien für einen ausreichenden Zeitraum gerührt wurden, werden Portionen des Kernmaterials mit Hüllmaterial beschichtet, wodurch sich innerhalb des flüssigen Mediums Kapseln bilden. Die Größe dieser Kapseln wird durch die Geschwindigkeit und die Ausgestaltung des Mischelements innerhalb des Behälters kontrolliert. Ein weiterer chemischer Behandlungsprozess passt die Dicke des Hüllmaterials an.

**[0004]** Die in der Industrie verwendeten Mikrokapseln müssen, wenn die Kapseln zu einem Wirtsmaterial zugegeben werden, in der Lage sein, großen Scherkräften oder anderen belastenden Zuständen zu widerstehen, Geeignete Wirtsmaterialien könnten Farben, Plastik, Schaumprodukte, Baumaterialien, Papierprodukte und andere sein. Jedes Wirtsmaterial benötigt verschiedene Hitze- und Belastungsbedingungen, um das Endprodukt herzustellen und die verschiedene Hitze- und Belastungsbedingungen, um das Endprodukt herzustellen und die Kapseln müssen geeignete physische Eigenschaften haben, um es den Kapseln zu ermöglichen, während der Herstellung des Endprodukts verwendet zu werden. In der Industrie verwendete Kapseln müssen im Allgemeinen sehr klein sein.

**[0005]** Es gibt spezielle Probleme bei der Entwicklung von Zusammensetzungen mit anhaltender Freisetzung, und insbesondere bei Zusammensetzungen mit einer Freisetzung nullter Ordnung, von Umwelt-sensiblen Materialien oder biologisch-aktiven Makromolekülen aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber chemischen und strukturellen Veränderungen oder aufgrund von Reaktion infolge von Vermischung mit Exzipienten, infolge von Verarbeitung und infolge von Lagerung. Diese Probleme kennt der Fachmann auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung und sie können klassifiziert werden als Probleme der chemischen Stabilität. Unzureichende chemische Stabilität von Zusammensetzungen infolge von irreversibler Strukturveränderung des Kerns und/oder von Wechselwirkungen mit den Exzipienten kann zu Zusammensetzungen führen, die entweder inaktiv sind oder die gewünschte Wirkung nicht mehr bieten.

**[0006]** Eine andere Problemkategorie für pharmazeutische Formulierungen ist die physische Stabilität. Ein offensichtliches Beispiel ist die Abnutzung von Tabletten oder Implantaten im Zuge der Verarbeitung, Verpackung oder Lagerung. Ein weiteres Beispiel ist eine physische Trennung einer Creme, Paste oder eines Gels in Komponentenbestandteile, was zu einer heterogenen Verteilung des aktiven Inhaltsstoffs sowie zu einer Veränderung der Konsistenz führen kann. Die Konsequenz solch physischen Verfalls der Formulierung kann der Verlust der gewünschten vereinfachten Handhabungscharakteristika und eine unvorhersehbare Dosierung an den Patienten sein. Weniger offensichtliche physische Veränderungen einer pharmazeutischen Formulierung schließen zahlreiche Veränderungen an der kristallinen oder mikroskopischen Struktur der Exzipienten mit ein. Die Arten der Veränderung können zu erheblichen Veränderungen bei der Freisetzung des aktiven Arzneimittels führen. Es sollte klar sein, dass Veränderungen in der physischen Stabilität von pharmazeutischen Dosierungsformen, seien sie nun für die orale oder parenterale Verabreichung, am problematischsten für Zubereitungen mit anhaltender Freisetzung wären. Es ist die unabdingbare Voraussetzung für kommerziell brauchbare pharmazeutische Dosierungsformen mit anhaltender Freisetzung, dass sie ihre Freisetzungskarakteristika über alle Herstellungsschichten und über relativ lange Lagerungszeiträumen beibehalten. Die physische Stabilität der pharmazeutischen Dosierungsformen soll sowohl die Konstanz der Handhabungscharak-

teristika als auch die Härte, Fließfähigkeit oder Viskosität und die Konstanz der pharmakologischen Leistung beschreiben.

**[0007]** Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Zubereitung einer Mikrokapsel mit einem Freisetzungprofil über zwei spezifische Mechanismen zur Verfügung.

#### Berichte über Entwicklungen

**[0008]** Die Mikroverkapselungstechnologie wird seit langem für die kontrollierte Zufuhr von Pharmazeutika verwendet. Bereits 1964 wurde Aspirin in Ethylzellulose verkapselft (U.S. Pat. Nr. 3,155,590), mit Verbesserungen am grundlegenden Prozess (U.S. Pat. Nr. 3,341,416). Die Mikroverkapselung ist auch verwendet worden um Menschen Kaliumsalze zuzuführen (U.S. Pat. Nr. 4,259,315).

**[0009]** Andere Wirkstoffe sind ebenfalls unter Verwendung einer Vielzahl von Verfahren mikroverkapselt worden. Beispielsweise offenbart U.S. Pat. Nr. 4,938,967 Mikrokapseln mit einer höheren Dichte als normal durch Einbeziehen eines Beschwerungswirkstoffs wie Bariumsulfat, um die Widerstandszeit im Magen zu erhöhen. U.S. Pat. Nr. 4,574,080 offenbart eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, die zusätzliche Partikel der aktiven Substanz haftend auf der Oberfläche der Beschichtung offenbart. U.S. Pat. Nr. 4,606,940 offenbart einen Verkapselungsprozess durch Auflösung der zu verkapselfnden Verbindung in einem Lösungsmittel, Mischen der Lösung mit einer Lösung an Verkapselungsmaterial und Elektrolyt, und Gelieren des Verkapselungsmaterials.

**[0010]** Einer der Hauptgründe für die Verkapselung eines Wirkstoffs ist es, die Freisetzung des Wirkstoffs in den Körper zu verlangsamen. Daher können kontrollierte mikroverkapselte Freisetzungsfomulierungen mehrere nicht mikroverkapselte Dosierungen ersetzen. Die Freisetzungsraten des Arzneimittels wird üblicherweise hauptsächlich über die Dicke der Beschichtung kontrolliert. Normalerweise entspricht das Freisetzungsmuster der ersten Größenordnung, in der die Rate exponentiell mit der Zeit abnimmt bis der Wirkstoff erschöpft ist (Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, S. 485, 1981). Dieses Freisetzungsmuster ist auf den Konzentrationsunterschied zwischen dem Inneren und dem Äußeren der Kapsel zurückzuführen, wobei der Unterschied kontinuierlich im Laufe der Auflösung abnimmt.

**[0011]** Beispielhafte Mikrokapseln mit anhaltender Freisetzung schließen jene mit ein, die in den folgenden Patenten beschrieben sind:

U.S. Pat. Nr. 4,837,381 offenbart eine Zusammensetzung von Mikrokugeln aus Fett oder Wachs oder Gemischen davon und einem biologisch-aktiven Protein, Peptid oder Polypeptid, die für die parenterale Verabreichung geeignet ist. Das Patent offenbart die Nützlichkeit der Zusammensetzungen für die langsame Freisetzung eines Proteins, Peptids oder Polypeptids bei der parenteralen Verabreichung und offenbart Verfahren zur Erhöhung und Beibehaltung erhöhter Spiegel an Wachstumshormon im Blut von behandelten Tieren über ausgedehnte Zeiträume und erhöht dadurch die Gewichtszunahme in den Tieren und erhöht die Milchproduktion von Milch-gebenden Tieren durch die Verabreichung von Zusammensetzungen der Erfindung.

**[0012]** U.S. Pat. Nr. 5,213,810 offenbart Wasser-unlösliche Fett- oder Wachsmikrokugeln, die ein biologisch aktives Protein, Peptide oder Polypeptide enthalten, wobei die Fett- oder Wachshülle ein Öl, halbweiches Fett oder Fettsäurederivate einschließt, für welche offenbart wird, dass sie die Mikrokugel stabilisieren durch Beschleunigung der Bildung der Beta-Kristallform des Fets oder des Wachses nach der Sprühzerstäubung des Gemischs.

**[0013]** Jedoch wird häufig eine konstante Freisetzungsraten nullter Ordnung bevorzugt, in welchem Fall die Mikrokapseln eine festgesetzte Menge des Wirkstoffs pro Zeiteinheit über ihren Wirkungszeitraum zuführen. Kernzufuhrsysteme mit Freisetzung nullter Ordnung gewährleisten, dass der Kern unabhängig von der Kernkonzentration (in der Dosierungsform) während des Freisetzungzeitraums mit einer gleichmäßigen Rate freigesetzt wird. Solch ein ideales Kernzufuhrsystem kann gleichmäßige Kernkonzentrationsspiegel über einen verlängerten Zeitraum bewirken. In einem pharmazeutischen System sind Zufuhrsysteme nullter Ordnung in der Lage, einen maximalen therapeutischen Wert zu gewährleisten, während gleichzeitig die Nebenwirkungen minimiert werden. Es kann auch die Dosierungsfrequenz auf einmal in zwölf Stunden oder einmal in 24 Stunden verringern und dadurch die Dosierungsverträglichkeit auf Seiten des Patienten verbessern.

**[0014]** Mit Ausnahme von Reservoir-Vorrichtungen wurde selten von Mikrokapseln mit Freisetzung nullter Ordnung berichtet. Eine Freisetzung nullter Ordnung wird mit Reservoir-Vorrichtungen so lange erreicht bis kein überschüssiges Arzneimittel mehr mit einer gesättigten Arzneimittellösung in dem Reservoir in Kontakt

steht. Beispielsweise sagen die Autoren in der Publikation von 1986, M. Donbrow, School of Pharmacy, Jerusalem, Israel, vorgestellt am 13. Internationalen Symposium zur kontrollierten Freisetzung von bioaktiven Materialien, 03.-06. August 1986 – Norfolk, Va.: „Die Literatur zur Freisetzung aus Mikrokapsel schließt viele nicht-validated Berichte zur exponentiellen Freisetzung ein, auch einige Matrixfreisetzungen ( $M = kt^{1/2}$  oder Higuchi Kinetik), und Auflösungsraten limitierende Freisetzung ( $m = \alpha \cdot t^{1/3}$ ), aber sehr selten Freisetzung nullter Ordnung.“

**[0015]** Ein einschlägiges kürzlich behauptetes Beispiel für eine Mikrokapselzusammensetzung mit Freisetzung nullter Ordnung wurde in US-Pat. Nr. 5,252,337 gemeldet, welches eine in Ethylzellulose mikroverkapselte Formulierung eines Kalziumkanalhemmers mit einer kontrollierten Freisetzung über etwa 8 bis etwa 24 Stunden, etwas enger über etwa 12 bis etwa 16 Stunden offenbart. Das '337-Patent offenbart, dass die in Ethylzellulose mikroverkapselte Formulierung eines Kalziumkanalhemmers eine Freisetzungsr率 ungefähr nullter Ordnung aufweist.

**[0016]** U.S. Pat. Nr. 3,845,770 beschreibt eine osmotische Vorrichtung für die Freisetzung nullter Ordnung eines aktiven Wirkstoffs. Die osmotische Vorrichtung, die in diesem Patent offenbart ist, besteht aus einem aktiven Wirkstoff, der in einer semipermeablen Wand eingeschlossen ist. Die semipermeable Wand ist permeabel für die Passage einer externen Flüssigkeit, ist aber im Wesentlichen impermeabel für die Passage des aktiven Wirkstoffs in Lösung in der externen Flüssigkeit. Ein osmotischer Durchgang wird durch die Wand zur Verfügung gestellt, um die Lösung des aktiven Wirkstoffs in der externen Flüssigkeit der Umgebung zuzuführen. Das Patent lehrt daher die Verwendung der osmotischen Zufuhr der Lösung des aktiven Wirkstoffs durch einen speziell konstruierten Durchgang anstelle der Zufuhr über die Fusion durch eine Membran.

**[0017]** U.S. Pat. Nr. 4,327,725 beschreibt, wie man die Zufuhrkinetiken der grundlegenden osmotischen Pumpe über die Verwendung einer Hydrogelschicht innerhalb der semipermeablen Membran verstärkt. Die Struktur der Vorrichtung besteht aus einem aktiven Wirkstoff, der in einer Hydrogelschicht eingeschlossen ist, die wiederum eingeschlossen ist von einer semipermeablen Membran. Die semipermeable Membran erlaubt die Diffusion einer externen Flüssigkeit ins Innere, erlaubt aber nicht die Diffusion der Lösung des aktiven Wirkstoffs in der externen Flüssigkeit in die Umgebung. Das Hydrogel quillt mit der Absorption der externen Flüssigkeit und übt Druck auf die Lösung des aktiven Wirkstoffs in der externen Flüssigkeit aus. Die Lösung des aktiven Wirkstoffs in der externen Flüssigkeit wird dann dem umgebenden Medium durch einen einzelnen speziell konstruierten Durchgang durch die Hydrogelschicht und die Membran zugeführt. Es wird beansprucht, dass die in U.S. Pat. Nr. 4,327,725 beschriebene Variation besonders nützlich in Fällen ist, wo Wirkstoffe in der externen Flüssigkeit unlöslich sind. Der osmotische Durchgang in der in diesem Patent beschriebenen Vorrichtung wird hergestellt durch Bohren eines Lochs durch die semipermeable Wand, um die Kammer des aktiven Wirkstoffs mit dem Äußeren der Vorrichtung zu verbinden. Eine Lasermaschine wird benutzt, um präzise Löcher zu bohren. Dieses Verfahren ist mühsam und bedarf beträchtlicher Entwicklungsanstrengungen, um das Zufuhrsystem auf jedes individuelle Arzneimittel oder aktiven Wirkstoff anzupassen.

**[0018]** U.S. Pat. Nr. 4,891,223 offenbart eine bioaktive Zusammensetzung mit kontrollierten, anhaltenden Freisetzungszufuhrmustern, wenn sie mit einem geeigneten Umgebungsmedium in Berührung gebracht wird. Die Zusammensetzung umfasst einen Kern aus pharmazeutischem, insektizidem, herbizidem oder düngendem bioaktiven Material, löslich in einem gegebenen Umgebungsmedium, wobei der Kern in einer Menge vorliegt, die mindestens für eine vollständige Dosierung im Laufe des Behandlungszeitraums ausreicht; eine erste Beschichtung, die den Kern aus bioaktivem Material umhüllt, umfassend ein Polymer oder ein Polymermischung, wobei das Polymer oder die Polymermischung infolge von Durchdringung mit dem umgebenden Medium quillt; und eine zweite Beschichtung, die den mit der ersten Beschichtung eingehüllten bioaktiven Materialkern umfassend ein Polymer oder ein Polymergemisch umhüllt; wobei das Polymer oder das Polymergemisch wasserunlöslich ist und eine semipermeable Barriere bildet, die die Diffusion des Umgebungsmediums in den mit der ersten Beschichtung umhüllten bioaktiven Materialkern gestattet und ebenfalls die Diffusion des in Umgebungsmedium aufgelösten bioaktiven Materials in das Umgebungsmaterial gestattet. Die erste Beschichtung kann ferner einen plastifizierenden Wirkstoff umfassen. Beispiele für geeignete Polymere der ersten Beschichtung sind Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Polyvinylalkohol oder Gemische davon. Beispiele für geeignete Polymere der zweiten Beschichtung sind Ethylzellulose alleine oder in Kombination mit Hydroxypropylzellulose oder Methylzellulose.

**[0019]** Ähnliche intern quellfähige Mikrokapselzusammensetzungen sind in folgenden Patenten offenbart: U.S. Pat. Nr. 4,423,099 offenbart nicht-einheitliche wasserunlösliche gegenseitig durchdringende Polymermischzusammensetzungen umfassend ein erstes permeables, in Wasser quellendes Polymersubstrat, das in einem Gradienten, der im Wesentlichen normal für die Substratoberfläche ist, von einem zweiten weniger per-

meablen Kondensationspolymer durchdrungen ist, um eine darin eine Membran zu bilden, die die Diffusionsrate kontrolliert. Das resultierende Polymergemisch ist so, dass die Konzentration des Kondensationspolymers von 0 % an der inneren Oberfläche des in Wasser quellenden Polymers bis auf etwa 100 % an der äußeren Oberfläche des in Wasser quellenden Polymers angehoben wird.

**[0020]** U.S. Pat. Nr. 4,177,056 offenbart eine Zusammensetzung mit kontrollierter anhaltender Freisetzung, die einen pharmazeutisch-, insektizid- oder herbizid-wirkenden Wirkstoff und ein wasserunlösliches hydrophiles Gel umfasst, wobei das Gel umfasst: (A) etwa 30 bis etwa 90 % eines hydrophilen (a) Polymers identischer oder unterschiedlicher wasserlöslicher monooleophiner Monomere, oder (b) Copolymer des wasserlöslichen Monomers mit 1 bis 70 % an wasserunlöslichen, identischen oder unterschiedlichen monooleophinen Monomeren, wobei das Polymer oder Copolymer kreuzvernetzt ist mit (B) etwa 10 bis etwa 70 % eines terminaldioleophinen hydrophoben Makromers mit einem Molekulargewicht von etwa 400 bis etwa 8000.

**[0021]** U.S. Pat. Nr. 4,138,475 offenbart eine pharmazeutische Zusammensetzung mit anhaltender Freisetzung bestehend aus einer harten Gelatinekapsel, die filmbeschichtete Sphäroide enthält, die Propranolol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Beimischung zu einer in Wasser nicht quellenden mikrokristallinen Zellulose enthält, wobei die Sphäroide eine Filmbeschichtung haben, die Ethylcellulose, ggf. mit Hydroxypropylmethylzellulose und/oder einen Weichmacher, umfasst.

**[0022]** Die Lebensmittel-, nutrizentrische, Kosmetik- und Landwirtschaftsindustrie profitiert von der Verwendung von Mikrokapseln, die aus verkapselten Kernmaterialien in entweder hydrophilen oder hydrophoben polymeren Materialien zubereitet wurden. Diese Mikrokapseln sind aus geschmolzenen Gemischen zubereitet worden, die sowohl abgekühlt als auch granuliert wurden oder sprühgekühlt wurden, wodurch das geschmolzene Polymer um die Kernmaterialien erstarrte, um Kapseln oder Sprühkondensate zu bilden.

**[0023]** U.S. Pat. Nr. 5,599,583 offenbart die Verkapselung eines in der Landwirtschaft wirksamen aktiven Inhaltsstoffs durch Beimischung zu einem Inhaltsstoff mit einem wasserfreien erstarrten Film-bildenden wasserunlöslichen Polymerbinder bis zur Homogenität, Abkühlen des Gemischs und Sprühen des abgekühlten Gemischs in eine Erstarrungszone, um Partikel zu bilden.

**[0024]** U.S. Pat. Nr. 5,631,013 offenbart verkapselte Alkalimetall-Bicarbonatkristallisate, die mit hydrophilen oder wasserunlöslichen Polymeren beschichtet sind, und beschreibt spezifisch die Fließbettbeschichtung von Natriumbicarbonat unter Verwendung von Lösungen hydrophiler Polymere.

**[0025]** U.S. Pat. Nr. 3,080,293 offenbart die Zubereitung von Niacinamidkugelchen durch Beimischung geschmolzener Stearinsäure zu Niacinamidpulver, welches über einen Zentrifugalzerstäubers geführt, spritzgekühlt, getrocknet und mit Kieselsäure eingepudert wird.

**[0026]** U.S. Pat. Nr. 4,022,917 beschreibt einen Backteig, der mit in einer wasserunlöslichen Beschichtung verkapselten Partikeln eines alkalischen Gärungswirkstoffs gemacht wird, die zu dem Backteig hinzugefügt wird. Der alkalische Gärungswirkstoff wird in dem Backteig bei einer Kochtemperatur verteilt und wird bei einer Temperatur von mindestens etwa 60 Grad C freigesetzt.

**[0027]** Die Verwendung von Fetten als Retentionsmedium für flüchtige Stoffe ist in U.S. Pat. Nr. 3,949,094 offenbart, wobei flüchtige Aromen, Würzmittel, Farbstoffe, Geschmacksverstärker und dergleichen mit lipoidelem Material unter superatmosphärischen Bedingungen zur anschließenden Handhabung gemischt werden oder Umwandlung in Partikel mittels eines Sprühkühlungsprozesses. Das Verfahren des '094-Patents und andere ähnliche Sprühtrocknungsverfahren resultieren in Mikrokapseln geringer Qualität. Im Wesentlichen ist die „Versiegelungswirkung“ von Kernmaterialien innerhalb von Fetten mittels Verfahren im Stand der Technik oft unzureichend und führt zu unerwünschter Kernoxydation, Reduktion oder Verflüchtigung, insbesondere, wenn die Kapseln Umweltlagerbedingungen oder mechanischem Scherkräften im Laufe der sich anschließenden Prozessierung ausgesetzt werden.

**[0028]** Jüngere Verfahren der Mikroverkapselung werden in U.S. Pat. Nr. 5,209,879 vorgelegt, dass die Verwendung von Druck-Puls, abruptem Druckwechsel oder Schockwellen (im Folgenden „Druckkraft“ genannt) offenbart, um die Umsetzung polymorpher Wachse in den stabileren Beta-kristallinen Zustand zu beschleunigen und die Verwendung solcher Beta-Wachse als Hüllmaterialien bei der Zubereitung von Mikrokapseln für umweltsensible Materialien. WO9 115198, abgeleitet von einer US-Anmeldung, die am selben Tag angemeldet wurde, wie die Anmeldung, die als das oben erwähnte '879-Patent erteilt wurde, offenbart die mögliche Zubereitung von Beta-kristallinen Wachskapseln mittels des Vormischens des Kernmaterials mit dem flüssigen

Wachs vor der Anwendung der Druckkraft. Der Patentinhaber bemerkt jedoch, dass dieses Vorgehen zu häufigen Störungen der Maschine führt. Die Druckkraft-Technologie ist in U.S. Pat. Nr. 5,460,756 auch als anwendbar auf die Verkapselung von Flüssigkeiten beschrieben worden, wo die Verkapselung von Flüssigkeiten innerhalb des mit Druckkraft behandelten polymorphen Wachs offenbart wird durch Mischen des flüssigen Kerns mit dem geschmolzenen Wachs entweder vor oder nachdem das Gemisch der Druckkraft unterworfen wurde. In allen Druckkraft-Verfahren wird das geschmolzene Gemisch abgekühlt und granuliert, um die stabilisierten Beta-Wachs verkapselfen Mikrokapseln zu bilden.

**[0029]** Es ist ein Ziel dieser Erfindung langzeitlagerungsstabile Mikrokapselzusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, die die Fähigkeit besitzen, Kernmaterial bei einer konstanten Rate in eine flüssige Umgebung freizusetzen und/oder den Kern als Funktion eines definierten Temperaturbereichs freizusetzen. Diese und andere Ziele werden aus der folgenden Beschreibung der Erfindung ersichtlich werden.

**[0030]** Die vorliegende Erfindung betrifft einen Prozess zur Zubereitung von Mikrokapseln umfassend das Unterwerfen eines fließfähigen Gemischs eines Kernmaterials und einer ersten Menge an wasserunlöslichem Hüllmaterial einer Druckkraft, um ein druckbehandeltes Gemisch zu bilden, und Führen des druckbehandelten Gemischs durch eine Sprühdüse in eine Abkühlzone, um eine erstarrte Zusammensetzung zu bilden. Eine besondere Ausführungsform des Verfahrens, die die Langzeitfeuchtigkeitsstabilität der resultierenden Mikrokapseln zur Verfügung stellt, unterwirft die im ersten Schritt zubereiteten Mikrokapseln einer zweiten Beschichtung mit einer zweiten Menge an wasserunlöslichem Hüllmaterial.

**[0031]** [Fig. 1](#) ist eine Auftragung der prozentualen Freisetzung über den Zeitdaten für die Mikrokapsel von Beispiel 5 im Vergleich zum Auflösungsprofil eines kommerziell erhältlichen lange wirkenden Propranolol-haltigen Produkts.

**[0032]** [Fig. 2](#) ist eine Auftragung der Freisetzung der Propranolol ( $-840 + 420 \mu\text{m}$  ( $-20 + 40$  Mesh) Fraktion)-Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung über der Zeit.

**[0033]** [Fig. 3](#) ist eine Auftragung der prozentualen Freisetzung verschiedener Fraktionen der in Übereinstimmung mit Beispiel 7 zubereiteten Mikrokugeln über die Zeit.

**[0034]** [Fig. 4](#) ist eine Auftragung der prozentualen Freisetzung über die Zeit einer Vergleichszusammensetzung.

**[0035]** [Fig. 5](#) ist eine Auftragung der Freisetzung einer Theophyllin-Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung über die Zeit.

**[0036]** [Fig. 6](#) ist eine Auftragung der Wirkung der Partikelgröße der Mikrokapsel auf das Freisetzungsprofil.

**[0037]** Die Zusammensetzungen, die durch den Prozess der vorliegenden Erfindung zubereitet wurden, stellen ein hochstables und schützendes Trägervehikel für das Kernmaterial zur Verfügung, solange bis es aktiviert wird, um das Kernmaterial mittels eines oder mehrerer Mechanismen einschließlich eines Temperaturfreisetzungsmechanismus freizusetzen, der die Freisetzung des Kerns über einen vordefinierten Temperaturbereich erlaubt und einen Auflösungsmechanismus, der die Freisetzung nullter Ordnung des Kernmaterials über einen vorbestimmten Zeitraum in eine wässrige Umgebung erlaubt.

**[0038]** Der Ausdruck „Freisetzung nullter Ordnung“ oder „Freisetzungsrate nullter Ordnung“, wie hierin verwendet, bezeichnet eine konstante, lineare, kontinuierliche, anhaltende und kontrollierte Freisetzungsrate des Kernmaterials aus der Mikrokapsel, d.h. die Auftragung der Masse an freigesetztem Kern über die Zeit ist linear.

**[0039]** Der Ausdruck „Kapseln“ oder „verkapselfe Partikel“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Partikel, die einen Hüllbestandteil und einen Kernbestandteil haben, wobei der Hüllbestandteil den Kernbestandteil einschließt, welcher ein einzelner Kern sein kann oder zahlreiche Kerne umfasst, die innerhalb des Hüllmaterials als Matrix verteilt sind.

**[0040]** Der Ausdruck „Mikrokapsel“, wie hierin verwendet, ist eine Kapsel, die einen Durchmesser in der Größenordnung von etwa 5-5000  $\mu\text{m}$  (Mikrons) hat.

**[0041]** Das Kernmaterial kann ein flüssiger Tropfen sein, ein Festpartikel, ein Gas, oder eine Aufschämmung

zusammengesetzt aus einem Fest-Flüssig-Gemisch. Jedes Material, das seine Form und Konfiguration innerhalb des flüssigen Mediums beibehält, kann verwendet werden.

**[0042]** Das Kernmaterial kann löslich oder unlöslich innerhalb des Flüssigmediums sein. Bevorzugte Materialien sind in dem Hüllmaterial unlöslich oder nur geringfügig löslich bei den Verarbeitungsbedingungen.

**[0043]** Das Hüllmaterial ist wasserunlösliches organisches Material und ist vorzugsweise ein natürlich gewonnenes oder synthetisch produziertes Wachsmaterial, das einen einzelnen chemischen Bestandteil oder ein Gemisch davon umfassen kann. Das Hüllmaterial ist am bevorzugtesten ein Triglycerid oder ein Gemisch von Triglyceriden, wie man es in hydrierten oder teilhydrierten Pflanzenölen findet.

**[0044]** Der Ausdruck „Wachs“, wie hierin verwendet, soll eine so breite Bedeutung haben wie möglich und fast von einem Tier, Gemüse, und Mineralquellen abgeleitete Ester und Wachsverbindungen ins Auge einschließlich Modifikationen solcher Verbindungen aus allen drei Quellen, zusätzlich zu den synthetisch hergestellten Materialien mit ähnlichen Eigenschaften. Beispiele für einige der Wachse, die entweder alleine oder in Kombination mit dieser Erfindung verwendet werden können, sind unten in Tabelle 1 gezeigt.

TABELLE 1

Glyceryltristearat	Glycerlydistearat
Dynasan™ 110, 114, 116, 118	Sterotex™ Hm, k
Rapswachs/-öl	Baumwollflocken
Sojaflocken	Rizinuswachs
Rübsamenwachs	Bienenwachs
Carnaubawachs	Candelillawachs
Mikrowachs (basierend auf Petroleum boler™ Wachs 1014)	
Dritex C™	
Spezialfett™ 42, 44, 168 t	Be Square™ Wachs #195a
Be Square™ Wachs #195w	Energybooster™
Astor™ Wachs 180	Astor™ Wachs 150
Polyethylen	schmelzbare Polymere

**[0045]** Die im Allgemeinen verwendete Wachsklasse, die in der vorliegenden Erfindung verwendbar ist, ist bekannt als die Triglyceride. In der Natur findet man Triglyceride gewöhnlicherweise in komplexen Gemischen. Abhängig von der Quelle des Triglycerids, sei es Tier oder Pflanze, kann das Triglycerid aus kürzeren oder längeren Carbonsäuren gebildet werden, die wiederum entweder gesättigt oder ungesättigt sein können. Triglyceride, die aus kurzkettigen, ungesättigten Carbonsäuren gebildet werden, schmelzen in der Regel bei niedrigeren Temperaturen als Triglyceride, die aus langkettigen, gesättigten Säuren gebildet werden. In den meisten Fällen werden Triglyceride aus mehr als einem Typ von Carbonsäure gebildet. Ferner bestimmen sich die physikalischen Eigenschaften eines Triglycerids (beispielsweise, ob es als Flüssigkeit oder als Feststoff bei Raumtemperatur vorliegt) nicht nur dadurch, welche Carbonsäuren bei der Veresterung eingebaut wurden, sondern auch an welcher der Hydroxylpositionen des Glycerins eine gegebene Carbonsäure eingebaut wurde. Daher unterscheiden sich tierische Triglyceride von Pflanzentriglyceriden nicht so sehr im Gesamtverhältnis gesättigter zu ungesättigten Säuren oder in Säuren bestimmter Längen, sondern eher darin, an welcher der drei Hydroxypositionen im Glycerinmolekül ungesättigte Säuren vorliegen. Typischerweise zeigen auch natürlich auftretende Triglyceridwachse, die bei Raumtemperatur fest sind, aufgrund der weiten Bandbreite an Triglyceriden, die in den meisten natürlichen Produkten vorliegen, keinen einzelnen scharfen Schmelzpunkt.

**[0046]** Triglyceridwachse können unter Auswahl der Kettenlänge der Carbonsäuren, die die Triglyceride bilden, sowie der Wahl der Reinheitsgrade kommerziell erhalten werden. Kommerzielle Zubereitungen von Triglyceriden beginnen mit natürlichen Produkten in denen eine Anzahl unterschiedlicher Triglyceride miteinander assoziiert sind. Die Verarbeitung sättigt nicht nur die Säuresubstituenten, sondern reduziert auch die Vielfalt der Triglyceride im Endmaterial. Das Verfahren und der Apparat dieser Erfindung kann einfach demonstriert werden unter Verwendung des Monoacidtriglycerids Glycerintristearat („Tristearin“), das durch Veresterung von Stearinsäuren mit 18 Kohlenstoffen mit allen drei Hydroxygruppen von Glycerin gebildet wird. Stearinsäure

ist eine vollständig gesättigte Carbonsäure. Ein geeigneter kommerzieller Reinheitsgrad von Tristearin, dessen sich der Anmelder bewusst ist, ist ein Produkt mit dem Markennamen „Dynasan™ 118“, das von Dynamit Nobel, einem Tochterunternehmen von Hulls America hergestellt wird. Dynasan™ 118 stammt aus einer Gemüsequelle, die relativ wenige Triglyceridmoleküle enthält, die veresterte Säuren verschiedener Länge haben. In ähnlicher Weise sind auch Triglyceridmaterialien kommerziell erhältlich unter der Marke Sterotex™, wenn auch etwas weniger rein. Wie vom Hersteller geliefert, ist Dynasan 118 ein weißes mikrokristallines Pulver, das in der Betaform kristallisiert ist, dessen DSC einen einzigen endothermen Scheitelpunkt zentriert um etwa 72°C aufweist, was anzeigt, dass nur eine einzige polymorphe Form mit einem Schmelzpunkt innerhalb des Schmelzpunkttemperaturbereichs der Betaform vorliegt. Andere bevorzugte Triglyceridwachse schließen Dritex C, ein hydriertes Baumwollsamenölwachs, und BF117 (Bakers Flake 117), das jetzt als Shurset 117 verkauft wird, teilhydriertes Sojabohnenöl mit ein, die beide kommerziell von AC Humko verkauft werden.

**[0047]** „Beta-Kristalle“ und „Fett in einer Beta-Form“, wie hierin verwendet, bezieht sich auf Triglyceridkristalle mit Blocksymmetrie und einer Länge von etwa 50-100 µm (Mikrons) auf einer Seite. Betakristalle von Triglyceriden werden in parallelen Reihen ausgerichtet. Das Vorliegen von Betakristallen kann bestimmt werden mittels eines Verfahrens wie der Differenzialabtastungskalorimetrie (DSC) wie beschrieben in AOCS Recommended Practice Cj 1-94. Das Vorliegen kann auch mittels Röntgenbeugungsanalyse unter Verwendung eines Verfahrens wie beispielsweise in AOCS Cj 2-95 beschrieben und mittels niedrig auflösender Kernmagnetresonanz unter Verwendung des AOCS-Verfahrens Cd 16b-93 bestimmt werden.

**[0048]** Der Prozess der vorliegenden Erfindung umfasst die Anwendung einer Druckkraft auf ein Gemisch von Kern- und Hüllmaterialien für eine kurze Zeit in der Größenordnung von einer Sekunde oder weniger gefolgt von Zerstäubung oder Versprühen des geschmolzenen Gemischs in eine Abkühlzone um das geschmolzene Hüllmaterial um das Kernmaterial ersticken zu lassen. Das Gemisch von Kern- und Hüllmaterialien vor Anwendung der Druckkraft wird im Folgenden als das „Vorgemisch“ bezeichnet. Ein bevorzugter Prozess, der daraufhin angepasst ist, lagerungsstabile Zusammensetzungen zuzubereiten, die wasserlösliche anorganische Kernmaterialien umfassen, trägt eine zweite äußere Schicht von Hüllmaterial, das frei von Kernmaterial ist, auf das Hüllmaterial-beschichtete Kernmaterial auf. Das Hüllmaterial kann als eine äußere Schicht mit jeder der gebräuchlichen Beschichtungsverfahren, die im Stand der Technik bekannt sind, aufgetragen werden, der bevorzugteste Prozess trägt das Hüllmaterial aber mittels Sprühbeschichtung auf.

**[0049]** Die Druckkraft wird auf das Vorgemisch in Übereinstimmung mit dem Verfahren und dem Apparat (Beta-Apparat), der in U.S. Pat. Nr. 5,209,879 beschrieben ist, ausgeübt.

**[0050]** Die zusammendrückenden Kräfte werden erzeugt durch Kompaktieren des Vorgemischs während eines kurzen Zeitintervalls und Zwingen des kompaktierten Vorgemischs durch die „Beta“-Kammer, wodurch das Gemisch Scher- und Kavitationskräften unterworfen wird, die aus den Hochdruckstößen und -strömen resultieren, die in einer Nachdruckreduktionskammer erzeugt werden. Dieser Prozess ist in U.S. Pat. Nrn. 4,978,483, 5,469,756 und 5,209,879 beschrieben. Man glaubt, dass diese Kräfte die Kernmaterialien auf Partikel im Mikrometermaßstab reduzieren und das Hüllmaterial eng um und in die Unebenheiten der Oberflächen des Kerns komprimiert.

**[0051]** Die Menge an in dieser Erfindung benötigter Druckkraft hängt von dem Zeitintervall ab, in dem der Druck ausgeübt wird. Der benötigte Druck variiert invers mit dem Zeitintervall. Der Beschichtungsprozess setzt sich so lange fort, wie der Druck auf dem Vorgemisch aufrechterhalten wird, die Beschichtung ist aber am effektivsten, wenn der Druck für eine sehr kurze Zeitraum ausgeübt wird, vorzugsweise in der Größenordnung von einer Sekunde oder weniger. Um die Wirksamkeit der Druckkraftverarbeitung zu verstärken, kann das Druckbehandelte Gemisch wiederholt der Anwendung von Druck im Beta-Apparat unterworfen werden. Die fließfähige Zusammensetzung kann durch den Beta-Apparat ein-, zwei- oder sogar dreimal geführt werden, um den gewünschten Effekt zu erreichen.

**[0052]** Das Kernmaterial kann ein Feststoff, eine Flüssigkeit, Gas oder eine Aufschämmung sein. Als ein Ergebnis der Anwendung der Druckkraft umgibt und verkapselt das Hüllmaterial jedes Partikel, oder Gas oder Flüssigkeitströpfchen, das innerhalb des Vorgemischs vorliegt. Wenn das Kernmaterial ein Feststoff ist, wird das Hüllmaterial im Allgemeinen das Partikel einfach beschichten, da die Druckschockwelle das Partikel mit dem Hüllmaterial umgibt. Letztendlich wird das Hüllmaterial unter Druck eine vollständige Umhüllung des festen Partikels bilden und als eine zusammenhängende Schicht ersticken, wodurch ein verkapselter Feststoff gebildet wird.

**[0053]** Wenn das Kernmaterial ein flüssiger Tropfen ist, muss das flüssige Kernmaterial eine Viskosität haben,

die sich von der des flüssigen Mediums, dem es eingetaucht ist, unterscheiden. Wenn die Viskosität des flüssigen Kerns zu nahe an dem des flüssigen Mediums ist, tendiert das Hüllmaterial, wenn es komprimiert wird, dazu, den flüssigen Tropfen zu verdrängen und bildet globuläre Kugeln, die sich nur aus dem Hüllmaterial zusammensetzen. Der flüssige Tropfen löst sich dann auf und verteilt sich innerhalb des flüssigen Mediums und tendiert dazu, nicht verkapselt zu werden. Das Kernmaterial ist vorzugsweise ein flüssiger Tropfen, der im Hüllmaterial nicht löslich ist. Wenn dem so ist, dann wird die Druckkraft dazu tendieren, das Hüllmaterial zu einer verkapselten Beschichtung um den flüssigen Kerntropfen zu formen. Das Hüllmaterial erstarrt dann und versiegelt den Tropfen, wobei eine verkapselte Flüssigkeit gebildet wird.

**[0054]** Wenn das Kernmaterial innerhalb des flüssigen Mediums löslich ist, ist die Zubereitung des Vorgemischs und die Anwendung der Druckkraft vor der Lösung des Kerns im Hüllmaterial notwendig, um es zu ermöglichen, dass die Verkapselung stattfindet.

**[0055]** Wenn der Kern eine Gasblase innerhalb des Vorgemischs ist, dann wird die Druckkraft die Blase als Festform „erkennen“ und wird die Blase mit dem Hüllmaterial einschließen, wodurch eine gasgefüllte Mikrokapsel gebildet wird.

**[0056]** Die vorliegende Erfindung verbessert die Mikroverkapselungsprozesse im Stand der Technik in mehrlei Hinsicht, einschließlich hinsichtlich dessen, wie das druckbehandelte Gemisch zu Mikrokapseln geformt wird. Während der Stand der Technik entweder ein Lösungsmittelsystem verwendet und die Lösungsmittel unlöslichen Mikrokapseln aus dem druckbehandelten Strom entfernt, oder die druckbehandelte geschmolzene Masse langsam während des Granulierens abkühlt, baut die vorliegende Erfindung einen zweiten Schritt ein, der die Zerstäubung oder Sprühabkühlung des fließfähigen druckbehandelten Vorgemischs umfasst, um die Mikrokapseln zu bilden.

**[0057]** Diese Kombinationstechnik schließt daher zwei Schritte ein, nämlich eine Schmelzphasenstufe, in der vorgeformte Kapseln in einer geschmolzenen Masse, die einem Druckpuls unterworfen wird, gemacht werden, und eine Sprühabkühlungsstufe, die den Verkapselungsprozess vervollständigt. Die Sprühabkühlungsstufe bezieht das Führen des druckbehandelten Gemischs durch eine Sprühdüse in eine Abkühlzone mit ein, um eine erstarrte Zusammensetzung zu bilden; wobei die Zone eine Temperatur unter der Erstarrungstemperatur des Hüllmaterials hat. Die Temperatur des druckbehandelten Gemischs sollte während es den Druckpulsapparat durchquert und bis es die Sprühdüse erreicht unterhalb der Schmelztemperatur des Hüllmaterials gehalten werden aber oberhalb seiner Erstarrungstemperatur. Die Temperatur beim Sprühen, die Konfiguration der Sprühdüse und die Flussrate durch die Düse werden alle von den physikalischen Charakteristika der resultierenden Mikrokapseln beeinflusst. Ein sehr bevorzugter Prozess verwendet eine erhitze Sprühdüse (und erhitze Schläuche und Leitungen, die zu der Düse führen), die sicherstellt, dass das druckbehandelte Gemisch eine für den Hochsprühdurchsatz geeignete Viskosität beibehält. Ein derartiger Hochdurchsatz ermöglicht die Bildung von im Wesentlichen sphärischen Mikrokapseln nach Abkühlung der gesprühten Partikel eines flüssigen Gemischs unter die Erstarrungstemperatur des Hüllmaterials.

**[0058]** Das Hüllmaterial weist am Bevorzugtesten eine Schmelzkurve auf, wo das Schmelzen bei T1 beginnt und im Wesentlichen bei T2 abgeschlossen ist, und weist eine Abkühlungskurve auf, wo die Erstarrung bei T3 beginnt und im Wesentlichen abgeschlossen ist bei T4, wobei T3 weniger ist als T1. Der Unterschied zwischen T1 und T2 für ein bestimmtes Hüllmaterial, das in dem vorliegenden Verfahren verwendet wird, wird bestimmt durch das Verhältnis der Wachsmaterialien, die das Hüllmaterial umfassen. Durch Modifizieren des Verhältnisses der Bestandteile in dem Hüllmaterial können die Temperaturcharakteristika und daher die Freisetzungskarakteristika der Mikrokapseln, die mit Hilfe des vorliegenden Verfahrens hergestellt werden, vorherbestimmt werden. Des Weiteren können durch Bestimmen der Schmelz- und Erstarrungstemperaturen für das spezielle Hüllmaterial, das im vorliegenden Verfahren verwendet wird, die Temperatur des Gemischs während der Behandlung entsprechend angepasst werden, um Störungen oder Blockierungen des Apparats während des Betriebs zu vermeiden.

**[0059]** Die Anwendung eines Druckpulses auf das Vorgemisch beschleunigt die Erstarrung des resultierenden Mikrokapselhüllmaterials in der beta-kristallinen Form des polymorphen Wachses oder Gemischs von polymorphen Wachsen, das/die die Hülle umfassen. Konsequenterweise sind die resultierenden Mikrokapseln stabil und ihnen fehlt der Großteil der Risse und Sprünge, die in Mikrokapseln auftauchen, die unter Verwendung eines 1-Schritt-Prozesses zubereitet werden, d. h., bei den Verfahren, die im Stand der Technik gelehrt werden. Des Weiteren sind die resultierenden Mikrokapseln vor der Umgebung in einem Grad geschützt, der mit den Verfahren des Stands der Technik nicht möglich ist.

**[0060]** Mikrokapseln, die in dem Prozess gemäß der vorliegenden Erfindung gebildet werden, haben eine Größe im Bereich von etwa 50 bis etwa 900 µm (Mikrons), und können eine Vielzahl von Gestalten einschließlich sphärisch, verlängert oder sogar stabähnlich haben. Die bevorzugten Mikrokapseln sind im Wesentlichen sphärisch in der Gestalt, und haben eine durchschnittliche Partikelgröße von zwischen etwa 150 bis etwa 800 µm (Mikrons). Eine Mikrokapsel mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 50 bis etwa 500 µm (Mikrons) schließt vorzugsweise ein Festkernmaterial mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 10 bis etwa 300 µm (Mikrons) mit ein. Abhängig von der Anwendung haben bevorzugte Mikrokapseln eine durchschnittliche Partikelgröße von 50 bis 250, schließen Festkernpartikel mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 10 bis etwa 50 µm (Mikrons) mit ein. In anderen Anwendungen haben die bevorzugteren Mikrokapseln eine durchschnittliche Partikelgröße von etwa 300 bis etwa 500 µm (Mikrons), und am Bevorzugtesten von etwa 300 bis etwa 450 µm (Mikrons).

**[0061]** Die Freisetzungseigenschaften der Mikrokapseln, die unter Verwendung des vorgenannten 2-Schritt-Prozesses zubereitet wurden, sind eine Funktion des Prozentsatzes des Kerns in der Mikrokapselzusammensetzung, der ionischen Natur des Kernmaterials, der Größe und Gestalt der Mikrokapsel und der Hüllzusammensetzung. Wo eine Mikrokapsel eine anorganische wasserlösliche Kernverbindung einschließt, beispielsweise ein anorganisches Salz, kann eine Weiterverarbeitung notwendig sein, um ein langzeitlineares Freisetzungsprofil zu erreichen.

**[0062]** In einer bestimmten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die im 2-Stufen-Verfahren gebildeten Mikrokapseln mit einer zweiten Menge an wasserunlöslichem Hüllmaterial in Kontakt gebracht, um eine äußere Beschichtung des Hüllmaterials zu bilden. Die äußere Schicht der wasserunlöslichen Hülle ist im Wesentlichen frei von Kernmaterial und umgibt das verkapselte Kernmaterial in einer zusammenhängenden Schicht. In dieser Ausführungsform der Erfindung wird die äußere zusammenhängende Schicht durch Sprühbeschichten der Mikrokapseln mit einer Zusammensetzung, die von etwa 50 bis etwa 300 Gewichtsprozent der ersten Menge an Hüllmaterial umfasst. Eine bevorzugte zweite Menge des wasserunlöslichen Hüllmaterials stellt etwa 10 Gewichtsprozent der ersten Menge an Hüllmaterial dar.

**[0063]** Die zweite Menge an Hüllmaterial kann jedes wasserunlösliche organische Material sein, das gewöhnlich auf dem Gebiet der Verkapselung verwendet wird. Ein bevorzugtes zweites Hüllmaterial umfasst eines der hierin beschriebenen Wachse, und eine bevorzugte Ausführungsform nutzt dieselbe Zusammensetzung aus polymorphem Hüllmaterial der ersten Menge, die im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet wurde. Man glaubt, dass die Verwendung desselben polymorphen Materials für beide Verkapselungsvorgänge zu einer extrem stabilen Struktur führt aufgrund des Animpfens der äußeren polymorphen Schicht mit den "druckgepressten" Beta-Kristallen der inneren Hülle. Als eine Folge der Impfirkung der inneren Hülle weist die Mikrokapsel der vorliegenden Erfindung eine unerwartete Stabilität und Langzeitkernfreisetzungseigenschaften nullter Ordnung in wässrigen Medien auf.

**[0064]** Man glaubt, dass die Kernfreisetzungsrate nullter Ordnung aufgrund der langsamen Erosion von winzigen Fehlerstellen in den Mikrokapseln der vorliegenden Erfindung auftritt, welche „verschlungene“ Pfade durch die Matrix der inneren Kapsel bilden und dadurch den Zufluss von wässrigem Medium und Ausfluss von gelöstem Kern zur Verfügung stellen. Im Gegensatz zu den Verbindungen des Stands der Technik sind die Hüllmaterialien nicht quellfähig und sind nicht auf osmotischen Druck angewiesen, um die Kernmaterialien freizusetzen.

**[0065]** In einer bevorzugten Ausführungsform haben die Mikrokapseln ein Kerngehalt im Bereich von etwa 10 bis etwa 45 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 20 bis etwa 35 Gewichtsprozent.

**[0066]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung umfasst das Kernmaterial eine wasserlösliche organische Verbindung, die vorzugsweise ein Salz einer organischen Säure oder Base sein kann. Mikrokapselzusammensetzungen, die solche organischen Salze einschließen und gemäß dem vorliegenden Prozess zubereitet werden, sind in der Lage, von etwa 50 bis etwa 100 % des Kernmaterials über einen Zeitraum von etwa 8 bis etwa 24 Stunden linear in eine wässrige Umgebung freizusetzen. Bevorzugte Mikrokapseln der vorliegenden Erfindung sind in der Lage etwa 70 bis etwa 100 % des Kernmaterials über einen Zeitraum von etwa 10 bis etwa 14 Stunden, und am Bevorzugtesten über etwa 12 Stunden linear freizusetzen. Eine weitere bevorzugte Zusammensetzung ist in der Lage etwa 80 bis etwa 100 % des Kernmaterials über einen Zeitraum über etwa 20 bis etwa 26 Stunden, vorzugsweise etwa 22 bis etwa 25 Stunden und am Bevorzugtesten über etwa 24 Stunden linear freizusetzen.

**[0067]** Bevorzugte organische Salzverbindungen schließen pharmazeutisch verträglich Salze beispielsweise

Mineralsäuresalze wie Wasserstoffhalogenidsäuresalze, z.B. Salzsäuresalze, und Phosphorsäuresalze und Schwefelsäuresalze mit ein. Eine weitere Klasse bevorzugter Salze sind die organischen Säuresalze organischer Base, einschließlich der pharmazeutisch verträglichen Carbonsäuresalze wie Zitronensäure, Weinsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Estoleinsäure („estoleic acid“), Succinsäure und dergleichen.

**[0068]** In einer weiteren Ausführungsform dieser Erfindung schließen Mikrokapsel Kernmaterialien mit ein, die wasserunlösliche oder leicht wasserlösliche organische Verbindungen sind. Ein lineares Freisetzungprofil kann mit solchen Kernmaterialien erreicht werden, vorausgesetzt das Hüllmaterial umfasst ein Materialgemisch, das ein polymorphes Wachsmaterial mit einem zweiten Material, das die polare Natur der Hüllmatrix erhöht, einschließt. Man glaubt, dass durch Erhöhung der polaren Natur der Hüllmatrix das Kernmaterial einfacher durch das wässrige Medium gelöst werden kann und daher zu einer schnelleren Kernmaterialfreisetzung führt. Beispielhafte polare Materialien schließen Fettsäuren oder Fettalkohole, beispielsweise Stearinäure, Palmitinsäure, Stearylalkohol oder Cetylalkohol sowie Polysaccharide wie Xanthan mit ein. Das polare Material kann in das Hüllgemisch in einer Menge von etwa 10 bis etwa 50 % eingebaut werden.

**[0069]** Das wasserunlösliche organische Kernmaterial kann eine funktionelle Gruppe einschließen, die unter bestimmten pH-Bedingungen protoniert werden kann. Solche Materialien tendieren dazu, in der Mikrokapsel der vorliegenden Erfindung unter neutralen bis sauren Bedingungen schneller freizusetzen, beispielsweise im Magen und Dickdarm, wobei die Freisetzung umso schneller ist desto saurer die Umgebung ist. In ähnlicher Weise tendieren wasserunlösliche organische Kernmaterialien, die in der Lage sind, ein Proton abzugeben und dadurch selbst negativ geladen zu werden, beispielsweise Verbindungen, die eine funktionelle Carbonsäure einschließen, dazu, unter leicht basischen bis basischen Bedingungen, wie im Dünndarm, schneller freizusetzen. In jedem Fall fördert der Einbau einer polaren Verbindung in das Hüllgemisch die Fähigkeit der wasserunlöslichen oder leicht wasserlöslichen organischen Kernverbindung in linearer Weise über die Zeit über etwa 8 bis etwa 24 Stunden, bevorzugter über etwa 10 bis etwa 24 Stunden und am Bevorzugtesten über etwa 12 bis etwa 24 Stunden freigesetzt zu werden.

**[0070]** Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft die Formulierung der Mikrokapselzusammensetzungen, die wasserunlösliche oder leicht wasserlösliche organische Kernverbindungen einschließen, und umfasst das Beimischen eines anorganischen Salzes mit Partikelgröße im Mikrometerbereich oder eines oberflächenaktiven Stoffs zu dem Kernmaterial. Das Salz mit Partikelgrößen im Mikrometerbereich oder der obenflächenaktive Stoff kann in das Vorgemisch in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 10 Gewichtsprozent ausgehend von dem Kernmaterial eingebaut werden, und kann in Kombination mit der Verwendung eines polaren Hüllmaterials oder unabhängig von dem polaren Hüllmaterial verwendet werden.

**[0071]** Abhängig von den Umweltbedingungen, denen die vorliegenden Mikrokapseln unterworfen werden, können die geringfügigen Sprünge oder Risse sich ausdehnen und die Kernfreisetzung beschleunigen. Die vorliegenden Mikrokapseln sind in der Lage, so gestaltet zu werden, um auf solche Bedingungen zu reagieren, um die gewünschte Freisetzungswirkung zu erreichen. Beispielsweise kann die Hüllmaterialzusammensetzung so gestaltet werden, um innerhalb eines bestimmten Temperaturbereichs zu schmelzen, wodurch das Kernmaterial plötzlich oder über einen Zeitraum von Sekunden, bis zu Minuten, bis zu einer Stunde oder mehr freigesetzt wird. Die Mikrokapsel ist in der Lage, so gestaltet zu werden, um seinen Kern langsam bei oder um menschliche oder tierische Körpertemperatur freizusetzen, oder als eine Funktion der Umgebungstemperatur, beispielsweise an Tagen, wo die Lufttemperatur über einen gesetzten Punkt wie beispielsweise 37°C (100 Grad C F) ansteigt. Solche temperatursensitiven Mikrokapseln sind nützlich bei Backanwendungen, Anwendungen in der Landwirtschaft und pharmazeutischen oder kosmetischen Anwendungen.

**[0072]** Das folgende Beispiel demonstriert die Ausübung der vorliegenden Erfindung bei der Zubereitung eines verkapselten Natriumbicarbonats, die nützlich ist bei der Formulierung von feuchtigkeitsstabilen Backproduktanwendungen.

#### Beispiel 1: Verkapseltes Natriumbicarbonat (20/80 Hülle)

**[0073]** 780 g an Dritex C und 3,12 kg an BF117, kommerziell erhältliche polymorphe Wachse, wurden zusammengemischt und geschmolzen. Gemahlenes Natriumbicarbonat (< 10 µm (microns)) Partikelgröße) wurde in das geschmolzene Wachsgemisch gemischt, das dann einer Druckkraft unterworfen wurden, indem es zweimal durch eine hydraulische Kolbengetriebene Pumpe geführt wurde, nämlich die in U.S. Pat. Nr. 5,209,879 beschriebene „Beta“-Maschine, eingestellt auf 620,1 kPa (90 psi) (Beta-Kammerkonfiguration = Eingangsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID), ein aus Abstandshaltern mit einer Länge von etwa 1 mm (0,04 in) und einem Durchmesser von etwa 6,35 mm (0,25 in) gebildetes Kamervolumen, und einer Austrittsdüse

bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID)). Das druckbehandelte Gemisch wird durch einen Nordson-Heißschmelzapplikator, der auf 60°C (140 Grad F) gehalten wird, bei einem Pumpendruck von 103,35 kPa (15 psi), einem Entlüfterdruck von 275,6 kPa (40 psi), einer um 1,5 Drehungen von offen nach geschlossen eingestellter Nadel in ein gekühltes Gebiet gesprührt.

**[0074]** Die sprühgekühlte Probe wird in eine Glattbrandluftsprühssäule eingeführt und mit demselben Wachsgemisch beschichtet, bis der Gewichtsprozentsatz des Gesamtwachsgehalts 70 % erreicht.

**[0075]** Die gemäß Beispiel 1 zubereitete Mikrokapsel ist in der Lage seinen Bicarbonatkern über zwei Mechanismen, Temperatur und flüssige Infiltration, freizusetzen. Das in Beispiel 1 verwendete Hüllgemisch schmilzt über einen Temperaturbereich von etwa 41,11°C (106 Grad F) bis etwa 57,22°C (135 Grad F) und setzt Bicarbonat über diesen Temperaturbereich frei. Des Weiteren weist die Mikrokapsel aus Beispiel 1 ein Freisetzungprofil nullter Ordnung auf, wenn sie in eine wässrige Umgebung eingebracht wird. Die Freisetzung von Natriumbicarbonat erfolgt mit einer konstanten Rate bis 90 % des Bicarbonats nach Rühren bei Raumtemperatur für 10000 Minuten freigesetzt sind. Die Bicarbonatfreisetzung wurde unter Verwendung eines Titrationsverfahrens gemessen. Die prozentuale Freisetzung gegenüber der Zeit ist unten in Tabelle 2 dargestellt.

TABELLE 2: Zwei Proben mikroverkapselten Bicarbonats/% an in wässriges Medium freigesetzten Bicarbonats über die Zeit

Zeit (min)	Prozent freien Bicarbonats	Zeit (min)	Prozent freien Bicarbonats
1	1,68	3	1,96
68	2,24	70	2,8
174	2,97	175	3,36
240	3,5	240	4,2
399	4,92	400	5,04
541	6,04	542	5,88
1446	15,4	1449	15,12
1621	17,53	1623	16,18
3098	25,37	3100	24,3
3417	27,77	3419	27,1
5085	40,66	5085	43,35
7293	65,58	7293	63,95
7735	70,62	7735	70,12
10190	87,42	10190	89,72

#### Beispiel 2 – Verkapseltes Natriumbicarbonat (30/70 Hülle)

**[0076]** Das Vorgehen von Beispiel 1 wurde verwendet mit der Ausnahme, dass ein 30/70-Gemisch von Dritex C und BF117 das Hüllmaterial ersetzte.

**[0077]** Das in Beispiel 2 verwendete Hüllgemisch schmilzt über einen Temperaturbereich von etwa 41,66°C (107 Grad F) bis etwa 60°C (140 Grad F) und setzt Bicarbonat über diesen Temperaturbereich frei. Die Mikrokapsel von Beispiel 2 weist auch ein Freisetzungprofil nullter Ordnung auf, wenn sie in eine wässrige Umgebung eingebracht wird, obwohl die Freisetzung des Kernbicarbonats bei einer leicht schnelleren Rate erfolgt. Die Freisetzung des Natriumbicarbonats erfolgt bei einer konstanten Rate bis 90 % des Bicarbonats nach etwa 7200 Minuten Rühren bei Raumtemperatur freigesetzt sind. Die Bicarbonatfreisetzung wurde unter der Verwendung desselben Titrationsverfahrens wie in Beispiel 1 verwendet gemessen.

**[0078]** Durch Abstimmen des Wachsgemisches in dem Hüllmaterial sind die Mikrokapseln der vorliegenden Erfindung in der Lage, so gestaltet zu werden, um ihr Kernmaterial bei einer vorgewählten Temperatur sowie bei einer konstanten Rate über einen vordefinierten spezifischen Zeitraum freizusetzen.

## Vergleichsbeispiel 3 – Verkapseltes Natriumbicarbonat (20/80 Hülle – unbeschichtet)

**[0079]** Das Vorgehen und die Materialien von Beispiel 1 wurden verwendet, um Mikrokapseln zuzubereiten, mit der Ausnahme, dass die Spülbeschichtung nicht auf die Mikrokapseln nach der Bildung mit dem Heißschmelzapplikator aufgetragen wurde. Die Mikrokapseln schlossen 70 Gewichtsprozent der Hüllzusammensetzung (20/80 Bestandteilgemisch) mit ein.

**[0080]** Das wässrige Freisetzungsprofil war nicht linear, wobei 20 % des Bicarbonats in weniger als 1 Minute freigesetzt wurden, etwa 30 % in etwa 21 Minuten, 45 % in etwa 273 Minuten, 55 % in etwa 395 Minuten, 80 % in etwa 1213 Minuten, etwa 90 % in etwa 2803 Minuten und mehr als 93 % in etwa 4332 Minuten.

## Vergleichsbeispiel 4 – Granulierung von Natriumbicarbonat im Stand der Technik

**[0081]** Gemahlenes Natriumbicarbonat (< 10 µm (microns)) wird mit BF117 gemischt, während das BF117 auf einen geschmolzenen Zustand erhitzt wird. Das geschmolzene Gemisch wird abgekühlt und granuliert. Die resultierenden Mikrokapseln enthielten 40 Gewichtsprozent an Natriumbicarbonat und 60 % des BF117 Hüllmaterials.

**[0082]** Die Mikrokapseln von Beispiel 4 weisen eine nicht-lineare Freisetzung von Bicarbonat in die wässrige Umgebung des hierin beschriebenen Freisetzungstestverfahrens auf. Die Mikrokapseln setzten etwa 16 % Bicarbonat in etwa 1,6 Minuten, etwa 27 % in etwa 10 Minuten, etwa 30 % in etwa 16 Minuten, etwa 41 % in etwa 56 Minuten, etwa 57 % in etwa 161 Minuten, etwa 69 % in etwa 285 Minuten, etwa 87 % in etwa 407 Minuten und mehr als 98 % in etwa 1324 Minuten frei.

## Beispiel 5 – Zusammensetzung von Propranolol HCl mit Freisetzung nullter Ordnung

**[0083]** 428 g gemahlenen Propranolol HCl (< 10 µm (microns) Partikelgröße) wird in eine Schmelze von 800 g an Dritex C, einem kommerziell erhältlichen polymorphen Wachs, gemischt. Das fließfähige Vorgemisch wird dann einer Druckkraft unterworfen, indem es zweimal durch eine hydraulische kolbengetriebene Pumpe geführt wird, die in U.S. Pat. Nr. 5,209,879 beschriebene „Beta“-Maschine, eingestellt auf 620,1 kPa (90 psi) (Beta-Kammerkonfiguration = Eingangsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID), ein aus Abstandshaltern mit einer Länge von etwa 1 mm (0,04 in) und einem Durchmesser von etwa 6,35 mm (0,25 in) gebildetes Kamervolumen, und einer Austrittsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID)). Das druckbehandelte Gemisch wird dann durch einen Nordson-Heißschmelzapplikator, der auf 77 Grad C gehalten wird, angetrieben von einer elektronischen Schaltungspumpe (Nordson 3700-Serie, Geschwindigkeitseinstellung = 40 %), Entlüfterdruck von 68,9 kPa (10 psi), einer auf 7/8 einer Drehung von offen nach geschlossen eingestellten Nadel in ein gekühltes Gebiet gesprührt. Das Propranolol HCl umfasst 34,9 Gewichtsprozent der Mikrokapselzusammensetzung.

**[0084]** Die gemäß Beispiel 5 zubereitete Mikrokapsel ist in der Lage, seinen Kern Propranolol über wässrige Infiltration freizusetzen und weist ein Freisetzungsprofil nullter Ordnung auf, wenn sie in eine wässrige Umgebung eingebracht wird. Die Freisetzung von Propranolol (-840 + 420 µm (-20 + 40 Mesh)-Fraktion) tritt bei einer konstanten Rate über etwa 14 Stunden bei Rühren in einem Auslösungskorb bei 50 UPM bei 37 Grad C in Übereinstimmung mit dem USP-Test 2-Verfahren (so modifiziert, 900 ml an 0,05 M Phosphatpuffer, pH 6,8). Die prozentuale Freisetzung über die Zeit für die Mikrokapsel von Beispiel 5 im Vergleich zum Auflösungsprofil des kommerziell erhältlichen langwirkenden Propranolol-haltigen Produkts, das unter der Marke „Inderal LA“ verkauft wird, ist in [Fig. 1](#) dargestellt.

## Beispiel 6 – Freisetzung nullter Ordnung von Propranolol-HCl-Mikrokapseln

**[0085]** 472,5 g an gemahlenem Propranolol HCl (< 10 µm (microns) Partikelgröße) wird mit einer Schmelze eines Gemisches von 975 g an Carnaubawachs und 52,5 g an Xanthan gemischt. Das fließfähige Vorgemisch wird dann einer Druckkraft unterworfen, indem es zweimal durch eine hydraulische kolbenbetriebene Pumpe geführt wird die in U.S. Pat. Nr. 5,209,879 beschriebene „Beta“-Maschine, eingestellt auf 620,1 kPa (90 psi) (Beta-Kammerkonfiguration = Eingangsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID), ein aus Abstandshaltern mit einer Länge von etwa 1 mm (0,04 in) und einem Durchmesser von etwa 6,35 mm (0,25 in) gebildetes Kamervolumen, und einer Austrittsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID)). Das druckbehandelte Gemisch wird dann durch einen Nordson-Heißschmelzapplikator, der auf 77 Grad C gehalten wird, angetrieben von einer elektronischen Schaltungspumpe (Nordson 3700-Serie, Geschwindigkeitseinstellung = 50 %), Entlüfterdruck von 68,9 kPa (10 psi), einer auf 1,5 einer Drehung von offen nach geschlossen

eingestellten Nadel in ein gekühltes Gebiet gesprüht. Das Propranolol HCl umfasst 31,5 Gewichtsprozent der Mikrokapselzusammensetzung.

**[0086]** Die gemäß Beispiel 6 zubereitete Mikrokapsel ist in der Lage, seinen Kern Propranolol über wässrige Infiltration freizusetzen und weist ein Freisetzungsprofil nullter Ordnung auf, wenn sie in eine wässrige Umgebung eingebracht wird. Die Freisetzung von Propranolol ( $-840 + 420 \mu\text{m}$  ( $-20 + 40$  Mesh) Fraktion) erreichte etwa 70 % bei einer konstanten Rate über etwa 8 Stunden des Rühren in einem Auflösungskorb bei 50 UPM bei 37 Grad C in Übereinstimmung mit dem USP-Test 2-Verfahren (so modifiziert, 900 ml an 0,05 M Phosphatpuffer, pH 6,8). Die prozentuale Freisetzung über der Zeit ist in [Fig. 2](#) dargestellt.

Beispiel 7 – Diltiazem HCl-Zusammensetzung mit Freisetzung nullter Ordnung

**[0087]** 268 g ungemahlenen Diltiazem HCl wurden in ein Gemisch von 520 g an Dritex C, einem kommerziell erhältlichen polymorphen Wachs, gemischt. Das fließfähige Vorgemisch wurde dann einer Druckkraft unterworfen indem es zweimal durch eine hydraulische Kolbenbetriebene Pumpe geführt wird die in U.S. Pat. Nr. 5,209,879 beschriebene „Beta“-Maschine, eingestellt auf 620,1 kPa (90 psi) (Beta-Kammerkonfiguration = Eingangsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID), ein aus Abstandshaltern mit einer Länge von etwa 1 mm (0,04 in) und einem Durchmesser von etwa 6,35 mm (0,25 in) gebildetes Kamervolumen, und einer Austrittsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID)). Das druckbehandelte Gemisch wird dann durch einen Nordson-Heißschmelzapplikator, der auf 77 Grad C gehalten wird, bei einer Pumpengeschwindigkeit von 30%, Entlüfterdruck von 68,9 kPa (10 psi), einer auf 1,5 einer Drehung von offen nach geschlossen eingestellten Nadel in ein gekühltes Gebiet gesprüht. Das Diltiazem HCl umfasst 34 Gewichtsprozent der Mikrokapselzusammensetzung.

**[0088]** Die gemäß Beispiel 7 zubereitete Mikrokapsel ist in der Lage, seinen Kern Diltiazem über wässrige Infiltration freizusetzen und weist ein Freisetzungsprofil nullter Ordnung auf, wenn sie in eine wässrige Umgebung eingebracht wird. Die Freisetzung von Diltiazem ( $-840 + 420 \mu\text{m}$  ( $-20 + 40$  Mesh) Fraktion) tritt bei einer konstanten Rate über etwa 24 Stunden des Rühren in einem Auflösungskorb bei 50 Upm bei 37 Grad C in Übereinstimmung mit dem USP 24 Vorgehenstest 5 (so modifiziert, 900 ml an 0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,2) auf. Die prozentuale Freisetzung über verschiedene Fraktionen der in Übereinstimmung mit Beispiel zubereiteten Mikrosphären gegenüber der Zeit ist in [Fig. 3](#) dargestellt.

Vergleichsbeispiel 8 – über eine Homogenisator zubereitete Propranolol HCl-Zusammensetzung

**[0089]** 525 g gemahlenen Propranolol HCl (< 10  $\mu\text{m}$  (microns) Partikelgröße) wird in eine Schmelze von 975 g an Dritex C, einem kommerziell erhältlichen polymorphen Wachs, gemischt. Das fließfähige Vorgemisch wird dann in einem Silverson Homogenisator (Labormaßstab LARTA) für fünf Minuten homogenisiert und dann wird das homogenisierte Gemisch durch einen Nordson Heißschmelzapplikator, der auf 77 Grad C gehalten wird, angetrieben von einer elektronischen Schaltspumpe (Nordson 3700-Serie, Geschwindigkeitseinstellung = 50 %), Entlüfterdruck von 68,9 kPa (10 psi), die Nadel auf 1,5 Drehungen von offen nach geschlossen eingestellt, in ein gekühltes Gebiet gesprüht. Das Propranolol HCl umfasst 35 Gewichtsprozent der Mikrokapselzusammensetzung.

**[0090]** Die gemäß dem Vergleichsbeispiel 8 zubereitete Mikrokapsel setzt 90 % seines Kerns Propranolol in etwa 3 Stunden frei, wenn sie in eine wässrige Umgebung in einen Auflösungskorb bei 50 Upm bei 37 Grad C in Übereinstimmung mit dem USP Vorgehenstest-2 (so modifiziert, 900 ml an 0,05 M Phosphatpuffer, pH 6,8) eingebracht wird. Die prozentuale Freisetzung über der Zeit ist in [Fig. 4](#) dargestellt.

Beispiel 9 – Theophyllin-Zusammensetzung mit Freisetzung nullter Ordnung

**[0091]** 525 g an gemahlenem Theophyllin wird mit einer Schmelze von einem 50:50-Gemisch an 488 g Cetylalkohol und 488 g Dritex C gemischt. Das fließfähige Vorgemisch wird dann einer Druckkraft unterworfen, indem es zweimal durch eine hydraulische Kolbenbetriebene Pumpe geführt wird, die in U.S. Pat. Nr. 5,209,879 beschriebene „Beta“-Maschine, eingestellt auf 620,1 kPa (90 psi) (Beta-Kammerkonfiguration = Eingangsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID), ein aus Abstandshaltern mit einer Länge von etwa 1 mm (0,04 in) und einem Durchmesser von etwa 6,35 mm (0,25 in) gebildetes Kamervolumen, und einer Austrittsdüse bestehend aus 4 Löchern (0,5 mm (0,02 in) ID)). Das druckbehandelte Gemisch wird dann durch einen Nordson-Heißschmelzapplikator, der auf 77 Grad C gehalten wird, angetrieben von einer elektronischen Schaltspumpe (Nordson 3700-Serie, Geschwindigkeitseinstellung = 20-30 %), Entlüfterdruck von 68,9 kPa (10 psi), einer auf 1,5 einer Drehung von offen nach geschlossen eingestellten Nadel in ein gekühltes Gebiet ge-

sprüht. Das Theophyllin HCl umfasst 35 Gewichtsprozent der Mikrokapselzusammensetzung.

**[0092]** Die gemäß Beispiel 9 zubereitete Mikrokapsel ist in der Lage, seinen Kern Theophyllin über wässrige Infiltration freizusetzen und weist ein Freisetzungsprofil nullter Ordnung auf, wenn sie in eine wässrige Umgebung eingebracht wird. Die Freisetzung von Theophyllin ( $-840 + 420 \mu\text{m}$  ( $-20 + 40$  Mesh) Fraktion) tritt bei einer konstanten Rate über mindestens etwa 8 Stunden des Röhren in einem Auflösungskorb bei 50 Upm bei 37 Grad C in Übereinstimmung mit dem USP 24-Vorgehenstest 8 (so modifiziert, 900 ml 0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,5) auf. Die prozentuale Freisetzung über der Zeit ist in [Fig. 5](#) dargestellt.

Beispiel 10 – Größe der Mikrokapsel gegenüber den Freisetzungsprofilen

**[0093]** Die Wirkung der Partikelgröße der Mikrokapsel auf das Freisetzungsprofil ist in [Fig. 6](#) gezeigt. Die in [Fig. 6](#) getesteten Mikrokapseln von Diltiazem HCl wurde in Übereinstimmung mit den in Beispiel 7 beschriebenen Vorgehen zubereitet (mit der Ausnahme, dass die Motorgeschwindigkeit auf 50 % gesetzt wurde) und enthält 43 Gewichtsprozent des Diltiazem HCl in einer Hülle bestehend aus Dritex C. Der Auflösungstest wird in Übereinstimmung mit dem USP Vorgehenstest-5 (für länger als 24 Stunden) (so modifiziert, 900 ml 0,05 M Phosphatpuffer bei pH 7,2) bei 37 Grad C und einer Geschwindigkeit des Auslösungs korbs von 50 Upm durchgeführt.

**[0094]** Die Mikrokapseln wurden in 6 Fraktionen gesiebt und jede Fraktion wurde den Auflösungstestbedingungen unterworfen. Es ist klar, dass die Partikelgröße der Mikrokapseln nur die Rate beeinflusst, mit der das Kernmaterial freigesetzt wird, und nicht die Linearität dieser Freisetzung. Je größer die Mikrokapsel ist, umso langsamer wird das Kernmaterial aus der Mikrokapsel freigesetzt.

**[0095]** Die vorangegangenen Beispiele sind beispielhaft für die Verfahren und die Vielzahl der Schmelzbereiche und Zeitbereiche der Freisetzung nullter Ordnung der Mikrokapseln der vorliegenden Erfindung.

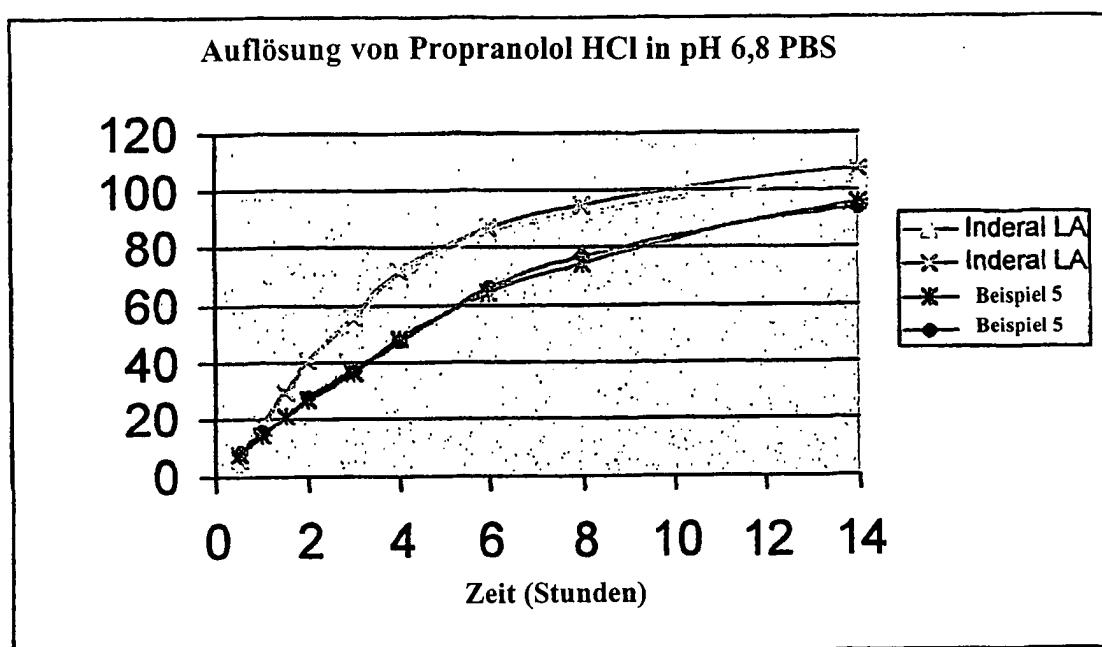
### Patentansprüche

1. Prozess zur Herstellung einer wasserunlöslichen Zusammensetzung, wobei die Zusammensetzung ein Kernmaterial und ein wasserunlösliches Hüllmaterial umfasst, umfassend die Schritte:
  - a. Unterwerfen eines fließfähigen Gemischs des Kernmaterials und einer ersten Menge an wasserunlöslichem Hüllmaterial einer Druckkraft, um ein druckbehandeltes Gemisch zu bilden, wobei die Druckkraft für weniger als eine Sekunde bei einem Druck von 13780 kPa (2,000 psi) bis 137800 kPa (20,000 psi) angesetzt wird, und das Gemisch Kavitations- und/oder Scherkräften unterworfen wird; und
  - b. Sprühen des druckbehandelten Gemischs in eine Abkühlzone, um eine erstarrte Zusammensetzung zu bilden.
2. Prozess gemäß Anspruch 1, wobei das Kernmaterial feste Partikel umfasst.
3. Prozess gemäß Anspruch 2, wobei die Partikel im Wesentlichen kugelförmig sind und eine Durchschnittspartikelgröße von 5 bis 400  $\mu\text{m}$  (microns) haben.
4. Prozess gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Hüllmaterialien polymorphe Materialien sind, die in der Lage sind, in mehr als einer kristallinen Form zu erstarren.
5. Prozess gemäß Anspruch 4, wobei das wasserunlösliche Hüllmaterial ein Gemisch von zwei oder mehr polymorphen Materialien umfasst.
6. Prozess gemäß Anspruch 4 oder 5, wobei die Hüllmaterialien polymorphe Wachse sind.
7. Prozess gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das fließfähige Gemisch auf einer Temperatur über der Erstarrungstemperatur des Hüllmaterials gehalten wird.
8. Prozess gemäß Anspruch 7, wobei das Gemisch unterhalb der Schmelztemperatur des Hüllmaterials gehalten wird.
9. Prozess gemäß Anspruch 8, wobei das Hüllmaterial eine Schmelzkurve aufweist, wo das Schmelzen bei T1 beginnt und im Wesentlichen bei T2 vollständig ist, und eine Abkühlungskurve aufweist, wo das Erstarren bei T3 beginnt und im Wesentlichen bei T4 vollständig ist, wobei T3 unter T1 liegt.

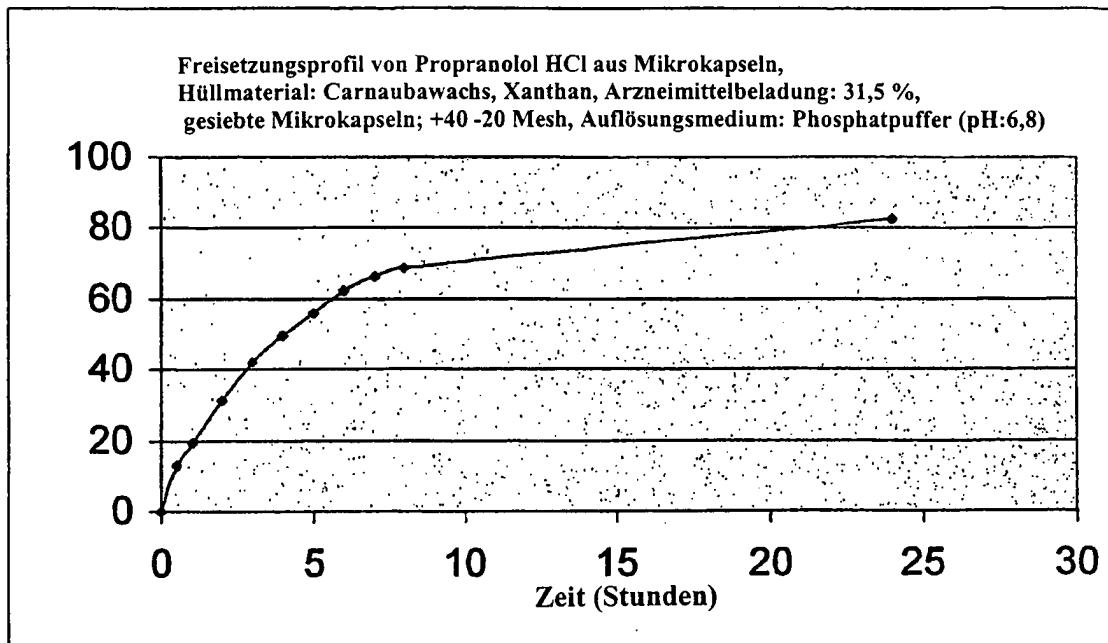
10. Prozess gemäß Anspruch 9, wobei die Differenz zwischen T1 und T2 über das Verhältnis der Bestandteile, die das Hüllmaterial umfassen, bestimmt wird.
11. Prozess gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusammensetzung mit einer zweiten Menge an wasserunlöslichem Hüllmaterial in Kontakt gebracht wird.
12. Prozess gemäß Anspruch 11, wobei die Zusammensetzung mit der zweiten Menge an Hüllmaterial spähbeschichtet wird.
13. Prozess gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, wobei die zweite Menge an Hüllmaterial von 5 bis 30 Gewichtsprozent der Menge an Hüllmaterial hat, die verwendet wurde, um die erstarrte Zusammensetzung zu bilden, vorzugsweise etwa 10 Gewichtsprozent der ersten Menge an Hüllmaterial.
14. Prozess gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei die erste und die zweite Menge des Hüllmaterials das selbe Hüllmaterial umfassen.
15. Prozess gemäß Anspruch 2, wobei die Partikel Natriumbicarbonat umfassen.
16. Prozess gemäß Anspruch 9, wobei der Schmelzpunkt der Hüllzusammensetzung bei etwa 41,11°C (106 Grad F) beginnt und im Wesentlichen bei etwa 57,22°C (135 Grad F) vollständig ist.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

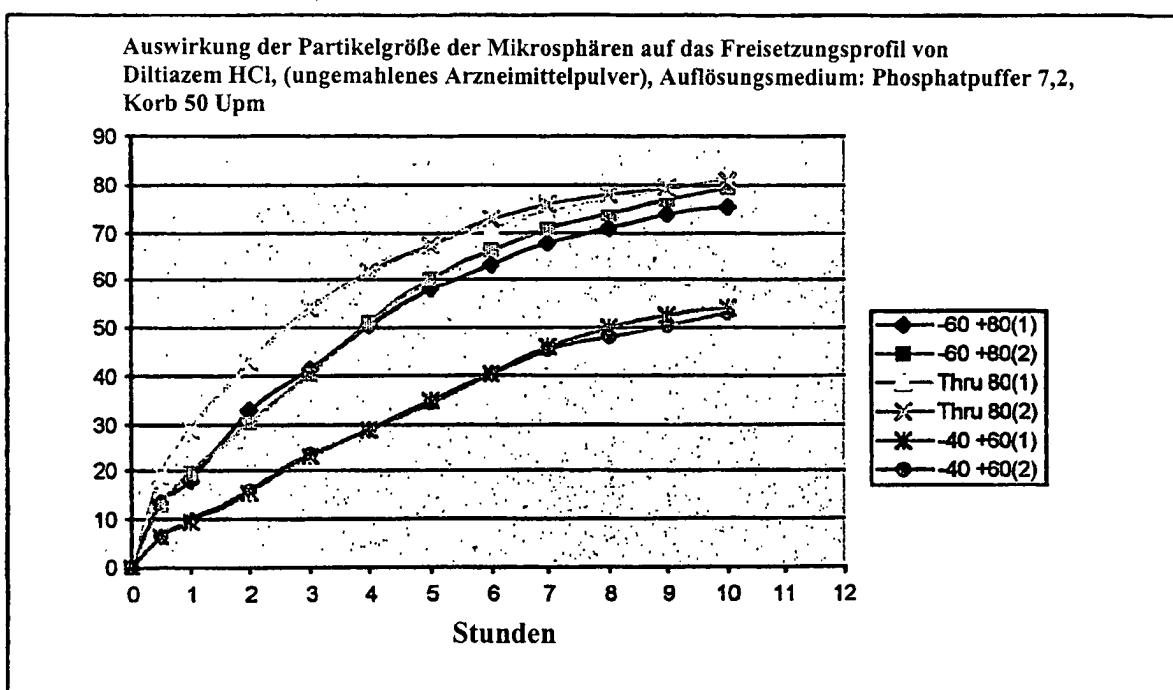
**Figur 1**



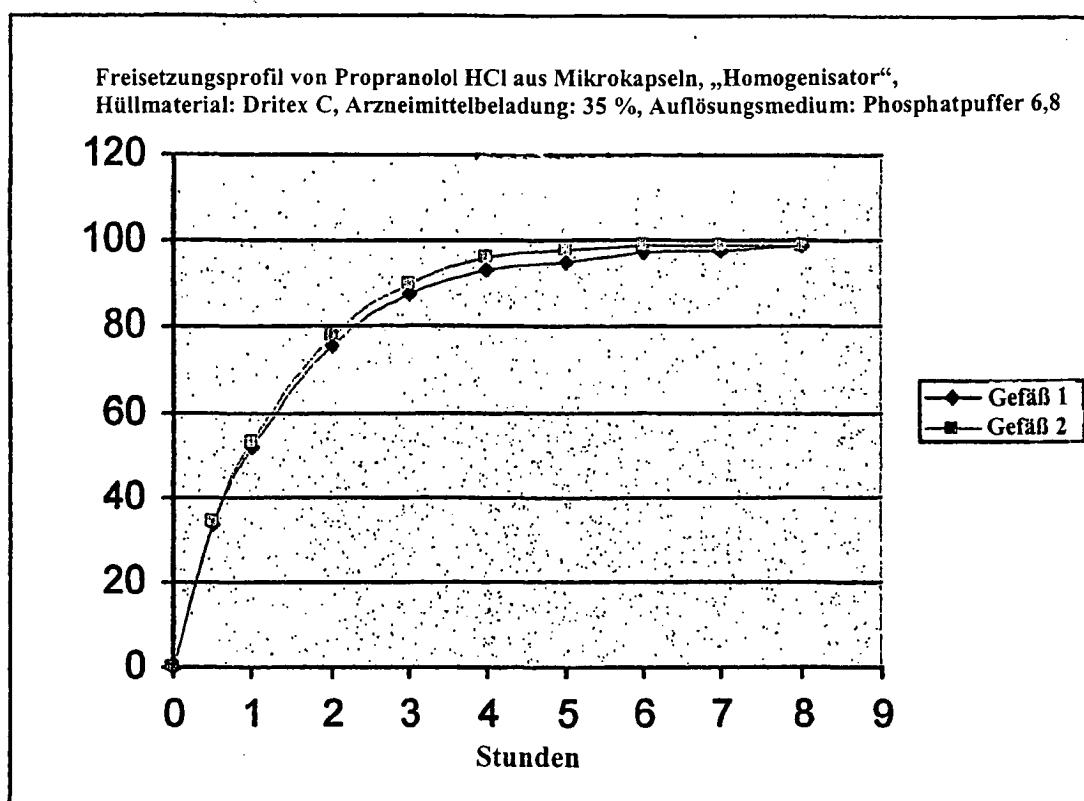
**Figur 2**



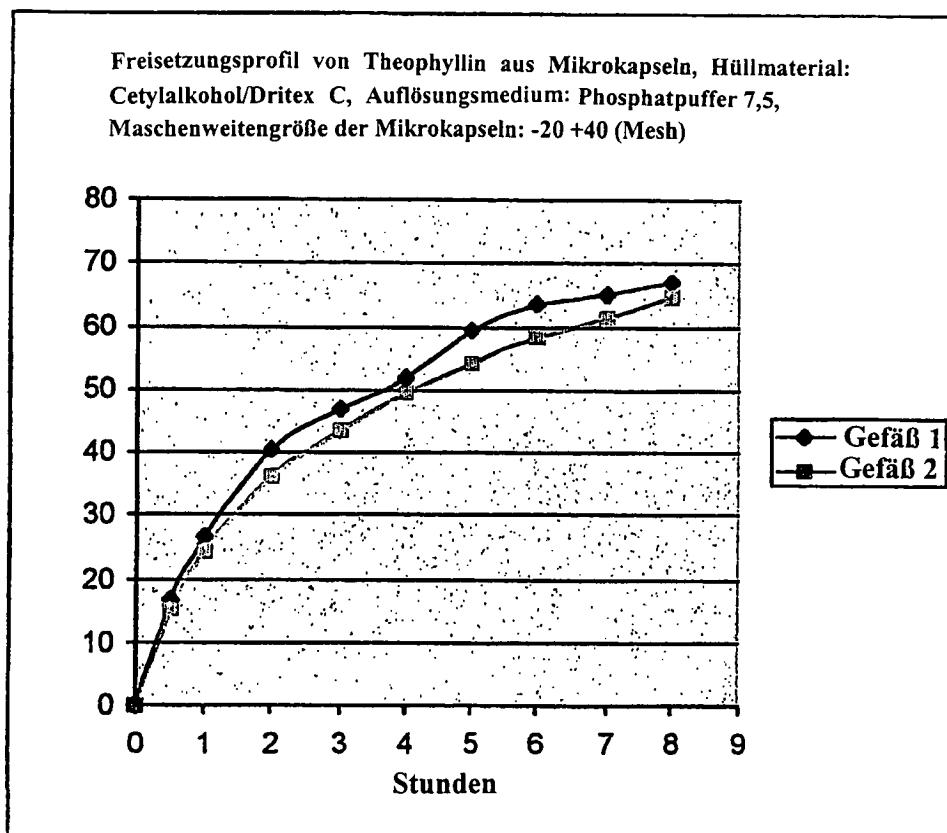
**Figur 3**



Figur 4



**Figur 5**



**Figur 6**

