



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

83391

C (15) Patentti myönnetty
Patent mottolat 10 07 1991

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

A 61K 9/50, B 01J 13/10

(21) Patentihakemus - Patentansökning	863372
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.08.86
(24) Alkupäivä - Löpdag	17.12.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.08.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.03.91
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	US85/02492
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.12.84 US 684457 P	

(71) Hakija - Sökande

1. The Ohio State University Research Foundation, 1314 Kinnear Road, Columbus, Ohio, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Brodin, Arne Folke, Gillestigen 29, Södertälje, Sverige, (SE)
2. Ding, Shulin, 51 South Barker Avenue, Apt. D, Evansville, Ind., USA, (US)
3. Frank, Sylvan Gerald, 1910 Wyandotte Road, Columbus, Ohio, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Pienten hiukkasten muodostaminen ja kapselointi
Bildande och inkapsling av små partiklar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Menetelmä yhdisteen pienten hiukkasten samanaikaiseksi muodostamiseksi ja kapseloimiseksi liuoksesta sisältä:

- a) kyseessä olevan yhdisteen liuottamisen ensimmäiseen liuottimeen,
- b) kapseloivan aineen ja elektrolyytin liuoksen valmistamisen toiseen liuottimeen, joka sekoittuu ensimmäiseen liuottimeen ja johon kapseloitava yhdiste on enemmän tai vähemmän liukenemeton, elektrolyytin määrän ollessa tehokas, mutta juuri riittämätön aikaansaamaan kapseloivan aineen koaservaation, kapseloivan aineen ja elektrolyytin vaikuttamatta toisiinsa,
- c) vaiheiden a) ja b) liuosten yhdistämisen samalla sekoittaen, jotta saadaan aikaan samanaikainen yhdisteen saostuminen pieninä hiukkasina ja kapseloivan aineen koaservaatin muodostuminen, ja
- d) kapseloivan aineen hyydyttämisen.

Ett förfarande för samtidigt bildande och inkapsling av små partiklar ur en lösning innefattar: (a) upplösning av den ifrågasvarande föreningen i ett första lösningsmedel, (b) beredning av en lösning av ett inkapslingsmedel och en elektrolyt i ett andra lösningsmedel, som är blandbart med det första lösningsmedlet och i vilket föreningen som skall inkapslas är mer eller mindre olöslig, i en mängd som är effektiv, men elektrolyten är närvarande i en mängd som är just otillräcklig för åstadkommande av koacervation av inkapslingsmedlet, utan att inkapslingsmedlet och elektrolyten inverkar på varandra,

(c) sammanslagning av lösningarna från stegen (a) och (b) under samtidig omrörning för åstadkommande av samtidig utfällning av föreningen i form av små partiklar och uppkomst av ett koacervat av inkapslingsmedlet, och

(d) gelatinering av inkapslingsmedlet.

Pienten hiukkasten muodostaminen ja kapselointi

Tämä keksintö koskee samanaikaista pienten hiukkasten muodostamista ja kapselointia yhdisteiden liuoksista yhdisteiden liukoisuuden ollessa suurempi yhteen liuottimeen kuin toiseen.

Menetelmää käytetään edullisesti helppoliukoisen, kapseloidun, farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseen.

Farmaseuttiselta näkökannalta katsoen mitä pienempi suhteellisen liukenemattoman lääkeaineen hiukkaskoko on, sitä suurempi sen liukenemisnopeus on ja yleensä sitä suurempi on sen biologinen käyttökelpoisuus (J.H. Fincher, J. Pharm. Sci., 57, 1825 (1968). Tässä tarkoituksessa pienet hiukkaset muodostetaan tavanomaisesti seulomalla irtotavara mekaanisesti tai liittämällä yhteen pieniä molekyylejä tai ioneja (D.J. Shaw, Introduction to Colloid and Surface Chemistry, 3. painos, Butterworths, London, 1980, luku 1). Mikrokapseleiden tuotantoa ja sovellutuksia lääketieteelliseen ja tekniseen käyttöön on laajasti selostettu (L.A. Luzzi, J. Pharm. Sci., 59, 1367 (1970); A. Kondo, "Microcapsule Processing and Technology", Marcel Dekker, New York (1979); J.E. Vandegaer, "Microencapsulation: Processes and Applications", Plenum Press, New York (1976); J.R. Nixon, "Microencapsulation", Marcel Dekker, New York (1976); J.A. Bakan ja J.L. Anderson teoksessa "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2. painos, (Toim. L. Lachman ym.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1976, s. 420; M.H. Gutcho, "Microcapsules and Microencapsulation Techniques", Noyes Data Corp., New Jersey, (1976)).

Nyt on keksitty menetelmä, joka käsittää aktiivisen yhdisteen pienten ydinhiukkasten muodostamisen liuoksesta ja samanlaisen ydinhiukkasten kapseloinnin kapseloivan aineen koaservaatissa, kun liuotinsysteemiä muutetaan. Tämä aktiivisen yh-

disteen kapselointimenetelmä luontaiseen tai synteettiseen polymeeriin suojaa ja stabiloi aktiivista ydinyhdistettä.

Uusi orgaanisten yhdisteiden kapselointimenetelmä orgaanisten yhdisteiden liukoisuuden vaihdellessa merkitsevästi siirryttäessä yhdestä liuotinsysteemistä toiseen sisältää:

- (a) kyseessä olevan yhdisteen liuottamisen ensimmäiseen vesipitoiseen tai ei-vesipitoiseen liuottimeen,
- (b) elektrolyytin ja kapseloivan aineen liuoksen valmistamisen toiseen liuottimeen, joka sekoittuu ensimmäisen liuottimen kanssa ja johon kapseloitava yhdiste on enemmän tai vähemmän liukenematon, elektrolyytin määrän ollessa tehokas (mutta juuri riittämätön) aiheuttamaan kapseloivan aineen koaservaation ilman, että elektrolyytti ja kapseloiva aine vaikuttavat toisiinsa,
- (c) vaiheiden (a) ja (b) liuosten yhdistämisen samalla sekoittaen, jotta saadaan aikaan yhdisteen samanaikainen saostuminen pieninä hiukkasina ja kapseloivan aineen koaservaation muodostuminen,
- (d) kapseloivan aineen hyydyttämisen ja
- (e) kapseloivan aineen kovettamisen.

Mikäli tarpeellista saostumisen aikaansaamiseksi vaiheessa (b) käytettyä elektrolyyttiä voidaan lisätä ylimääräisiä määriä.

Ensimmäisen kapseloinnin jälkeen mikrokapselit voidaan käsitellä uudelleen ja saostaa toinen kapselointikerros ensimmäisen päälle.

Tässä menetelmässä kapseloivan aineen koaservaation uskotaan aiheutuvan liuoksen liuotinluonteen muutoksesta, joka häiritsee systeemiä sen joutuessa alunperin läsnäolleen elektrolyytin kanssa yhteyteen tuloksena koaservaatio.

Sopivia farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä, joiden liukoisuus vähenee siirryttäessä yhdestä liuotinsysteemistä toiseen,

on esimerkiksi budesonidi, felodipiini, bakampisilliini, griseofulviini, indometasiini, erytromysiini, teofylliini, salisyylihappo, nifedipiini, remoksipridi, klorzoksazoni, lidokaiini ja alaproklaatti.

Sopiva kapseloiva aine, joka muodostaa koaservaatin, on esimerkiksi gelatiini (edullisesti tyyppiä B, hapolla käsitelty), metyyliiselluloosa, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, natriumkarboksimeetyyliiselluloosa, etyyliiselluloosa, selluloosa-asetaatitiftalaatti ja polyvinyylipyrrolidoni. Sopiva elektrolyytti, joka on tehokas aiheuttamaan kapseloivan aineen koaservaaation elektrolyytin ja kapseloivan aineen vaikuttamatta toisiinsa, on esimerkiksi natriumsulfaattiliuos, edullisesti 5-30 %:nen vesiliuos, joka voi sisältää myös sopivan lisäliuottimen, esimerkiksi alkoholin tai kostutusaineen määrän ollessa noin 0-10 %. Yhdiste, kapseloiva aine, kostutusaine ja elektrolyytti voidaan yhdistää vaiheessa (a) suhteissa noin (0,1-6): (0,1-4): (0,1-10): (0,4-48).

Kapseloivan aineen hyytyminen voidaan saada aikaan käsittelemällä kapseloiva aine kylmällä (5°C) Na₂SO₄-liuoksella. Jos käytetään polyvinyylipyrrolidonia kapseloivana aineena hyytyminen voidaan saada aikaan myös joukolla muita menetelmiä, esimerkiksi

1. lämmittämällä (60°C:seen saakka),
2. lisäämällä suolahappoa, 0,05 N - 1,0 N (10 ml 0,1 M HCl/ml) hyydytettävään liuokseen,
3. lämmittämällä (40-45°C) ja lisäämällä natriumsulfaattiliuosta,
4. lämmittämällä ja lisäämällä suolahappoa,
5. lämmittämällä (40-45°C) ja lisäämällä suolahappoa ja natriumsulfaattia.

Jos käytetään etyyliiselluloosaa kapseloivana aineena, lämpötilan muutosta voidaan käyttää aiheuttamaan etyyliiselluloosan koaservatio.

Muodostuttuaan hyydytetyt tai "ei-kovetetut" mikrokapselit voidaan kovettaa sentrifugoimalla ensin mikrokapselisuspensio väkevöidyn suspension tuottamiseksi. Väkevöidyt mikrokapselit pestään kahdesti vedellä käyttäen uudelleen dispergointia ja sentrifugointia. Sitten pestyt mikrokapselit dispergoidaan uudelleen veteen, lisätään formaldehydiliuosta tai glutaraldehydiliuosta ja annetaan suspension seistä huoneen lämpötilassa 15-20 tuntia. Suspensio sentrifugoidaan, mikrokapselit pestään kahdesti vedellä, sen jälkeen ne kuivataan dispergoimalla ne uudelleen veden ja isopropanolin (tai muun sopivan alkoholin) seokseen, suspensio suodatetaan, pestään kahdesti alkoholilla, suodatetaan ja kuivataan. Tällä menetelmällä muodostetut kapseloidut hiukkaset ovat kooltaan pienempiä kuin 100 μm , edullisesti pienempiä kuin 10 μm , ja ydinhiukkaset ovat kooltaan pienempiä kuin 25 μm , edullisesti pienempiä kuin 1 μm .

Vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa sopivaa happoa voidaan käyttää muuttamaan yhdiste vapaan emäksen suolamuodokseen tai emästä muuttamaan vapaa happo suolamuodokseen ennen vaihetta (b).

Mikrokapseli, jolla on kaksinkertainen kuori, on käyttökelpoinen joihinkin sovellutuksiin. Muodostettaessa kaksinkertaista kuorta, yksinkertaisen kuoren omaava mikrokapseli dispergoidaan uudelleen ja toinen kuori saostetaan ensimmäisen päälle.

Keksinnön yhden suoritusmuodon mukaan menetelmä sisältää seuraavat vaiheet, jotka suoritetaan noin 55°C:n lämpötilassa:

(a) farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen liuottamisen ensimmäiseen liuottimeen,

(b) lisäämisen vaiheessa (a) saatuun liuokseen gelatiinin ja natriumsulfaatin liuosta, joka on tehty toiseen liuottimeen, joka sekoittuu ensimmäisen liuottimen kanssa ja johon aktiivisen yhdiste on enemmän tai vähemmän liukenematon sekoitettaessa liuosta jatkuvasti, jolloin tulokseksi saadaan kapseloitujen,

farmaseuttisesti aktiivisten pienten hiukkasten suspensio ja gelatiinin koaservaatio; ja

(c) natriumsulfaattiliuoksen lisäämisen. Suspensio kaadetaan sitten kylmään natriumsulfaattiliuokseen ja sitä sekoitetaan jäähauteen lämpötilassa. Tämä menettely aiheuttaa mikrokapselien nestemäisen gelatiinikuoren "hyytymisen". Sitten mikrokapselit kerätään esimerkiksi sentrifugoimalla tai

(d) suspensio sentrifugoidaan ja pestään kahdesti vedellä, sentrifugoidaan, dispergoidaan veteen, siihen lisätään formaldehydiä tai glutaraldehydiliuosta sekoittaen ja jatkaen sekoitusta useiden tuntien ajan, tai suspension voidaan antaa seistä huoneen lämpötilassa. Tämä menettely aiheuttaa hyytyneen mikrokapselikuoren kovettumisen. Suspensio sentrifugoidaan, mikrokapselit pestään kahdesti vedellä, ne dispergoidaan uudelleen veteen sekoittaen, suspensioon lisätään isopropanolia, se suodatetaan, pestään kahdesti isopropanolilla, suodatetaan ja kuivataan. Tällä menettelyllä kovettuneet mikrokapselit saadaan kuivatuksi. Formaldehydi pitäisi lisätä 5-37 %:sena liuoksena, edullisesti 37 %:sena (painon mukaan) liuoksena. Alkoholi voi olla mikä tahansa veteen sekoittuva alkoholi, edullisesti isopropanoli, ja vesiliuoksessa voi olla 5-50 % (painon mukaan) isopropanolia.

Tämän keksinnön mukaista mikrokapselien muodostamismenettelmää voidaan valaista seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

Liuosta, joka sisälsi 0,38 g felodipiiniä ja 2,0 ml polyetyleeniglykoli 400:aa, sekoitettiin jatkuvasti magneettisekoittajalla samalla kun siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 1,25 g gelatiinia (tyyppiä B, käsitelty hapolla), 4 g natriumsulfaattia ja 50 ml vettä. Tämän menettelyn tuloksena saatiin valkoinen mikrokapseloitujen felodipiinihiukkasten suspensio. Suspensioon lisättiin uusi 50 ml:n erä 20 %:sta natriumsulfaattiliuosta ja sitä sekoitettiin edelleen 15 minuutin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin 200 ml:aan kylmää (5°C), 7 %:sta natriumsulfaattiliuosta ja sitä sekoitettiin 30 minuutin ajan

jäähauteen lämpötilassa. Tämä menettely aiheutti mikrokapselien nestemäisen gelatiinikuoren hyytymisen. Hyytyneiden mikrokapselien suspensio sentrifugoitiin ja pestiin kahdesti vedellä dispergoimalla uudelleen ja sentrifugoimalla. Mikrokapselit dispergoitiin uudelleen 50 ml:aan vettä, suspensioon lisättiin 5 ml 37 %:sta formaldehydiliuosta sekoittaen ja sen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 15-20 tunnin ajan. Tämä menettely sai aikaan mikrokapselien "hyytyneen" gelatiinikuoren kovettumisen. Suspensio sentrifugoitiin ja mikrokapselit pestiin jälleen kahdesti vedellä, minkä jälkeen ne dispergoitiin uudelleen 10 ml:aan vettä sekoittaen ja suspensioon lisättiin hitaasti 50 ml isopropanolia. Suspensio suodatettiin ja pestiin kahdesti 50 ml:lla isopropanolia, suodatettiin ja kuivatettiin uunissa 35°C:ssa. Tällä menettelyllä saatiin kovettuneet kapselit kuivatuksi. Kuivat mikrokapselit varastoitiin hyvin suljetuissa säilytysastioissa huoneen lämpötilassa. Menetelmää kokonaisuudessaan valvottiin tarkastelemalla näytteitä optisella mikroskoopilla. Mikrokapselit olivat epäsymmetrisiä ulkomuodoltaan ja kooltaan pienempiä kuin 10 μ m.

Esimerkin 1 mukaisen täydellisen menetelmän lohkokaavio esitetään seuraavassa:

Liuota 0,38 g felodipiiniä 2,0 ml:aan polyetyleeniglykoli 400:aa.

Muodosta felodipiinihiukkasia lisäämällä 2,5 %:sta gelatiiniliuosta, joka sisältää 8 % natriumsulfaattia (samanaikaisesti kapselointi gelatiinilla).

Lisää 20 %:sta natriumsulfaattiliuosta.

Tämän viivan yläpuolella esitetyt vaiheet suoritetaan 55°C:n lämpötilassa,

joka on gelatiinin hyytymispisteen (35°C) yläpuolella.

Hyydytä mikrokapselin kuori kaatamalla suspensio kylmään (5°C) natriumsulfaattiliuokseen.

Koveta kapseloiva aine lisäämällä formaldehydiliuosta.

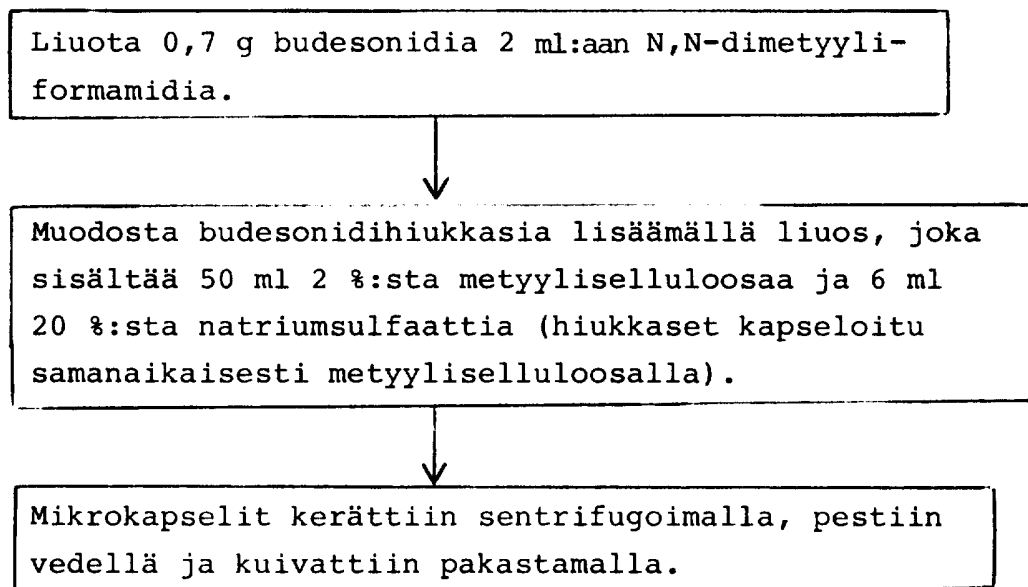
Kuivaa mikrokapselit lisäämällä isopropanolia ja kerää mikrokapselit sentrifugoimalla.

Esimerkki 2

Ennen käyttöä valmistettiin liuos, joka sisälsi 0,7 g bude-sonidia 2 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Samalla kun tätä liuosta sekoitettiin jatkuvasti magneettisekoittajalla (500 k/min), siihen lisättiin toinen liuos, joka sisälsi 50 ml 2 %:sta metyyliiselluloosaa ja 6 ml 20 %:sta natriumsulfaattia. Sekoitusnopeus muutettiin 1270 k/min:ksi heti kahden liuoksen yhdistämisen jälkeen ja sekoitusta jatkettiin huoneen lämpö-

tilassa 15 minuutin ajan. Mikrokapseloidut budesonidihiuksaset kerättiin sentrifugoimalla, pestiin kahdesti 25 ml:lla vettä ja kuivattiin pakastamalla. Sekä metyyliiselluloosa 25 cps (Dow Chemical Co.) että METHOCEL A 15LV premium (Dow) tutkittiin.

Menetelmää kokonaisuudessaan valvottiin tarkastelemalla näytteitä optisella mikroskoopilla. Menetelmän lohkokaavio esitetään seuraavassa:

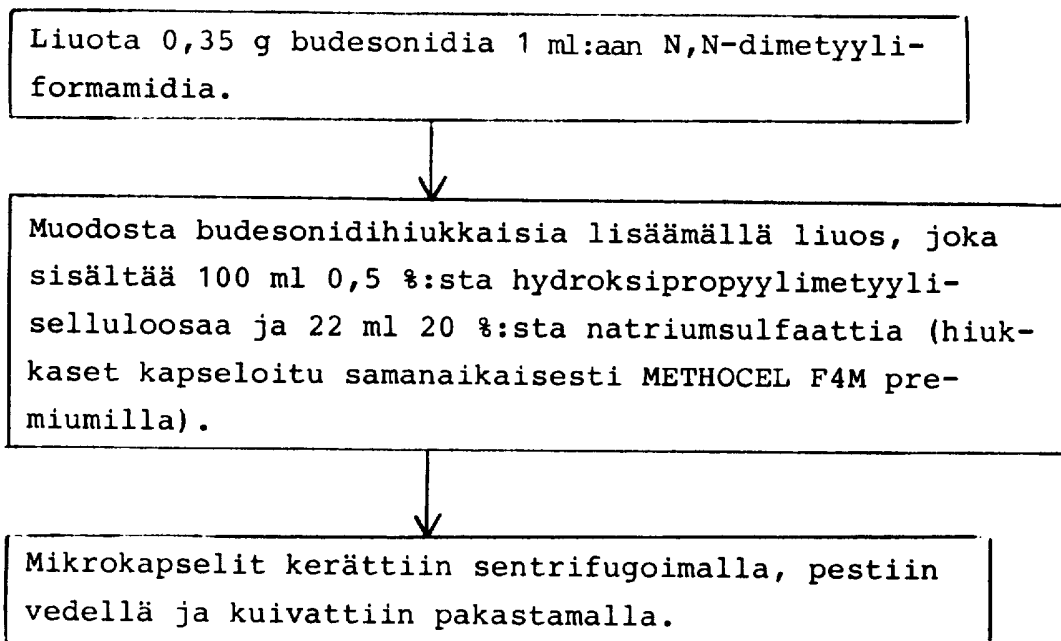


Esimerkki 3

Hydroksipropyylimetyyliiselluloosa -mikrokapseleiden valmistusmenetelmä oli samanlainen kuin esimerkissä 2 kuvattu metyyliiselluloosa -mikrokapseleiden valmistusmenetelmä. Ennen käyttöä valmistettiin liuos, joka sisälsi 0,35 g budesonidia 1 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia. Samalla kun tätä liuosta sekoitettiin jatkuvasti magneettisekoittajalla (500 k/min), siihen lisättiin toinen liuos, joka sisälsi 100 ml 0,5 %:sta hydroksipropyylimetyyliiselluloosaa (METHOCEL F4M Premium, Dow) ja 22 ml 20 %:sta natriumsulfaattia. Sekoitusnopeus muutettiin 1270 k/min:ksi heti kahden liuoksen yhdistämisen jälkeen ja sekoitusta jatkettiin huoneen lämpötilassa 20 minuutin ajan.

Mikrokapseloidut budesonidihiukkaset kerättiin sentrifugoimalla, pestiin kahdesti vedellä (50 ml:lla ja 20 ml:lla peräkkäin) ja kuivattiin pakastamalla.

Menetelmää kokonaisuudessaan valvottiin tarkastelemalla näytteitä optisella mikroskoopilla. Menetelmän lohkokaavio esitetään seuraavassa:

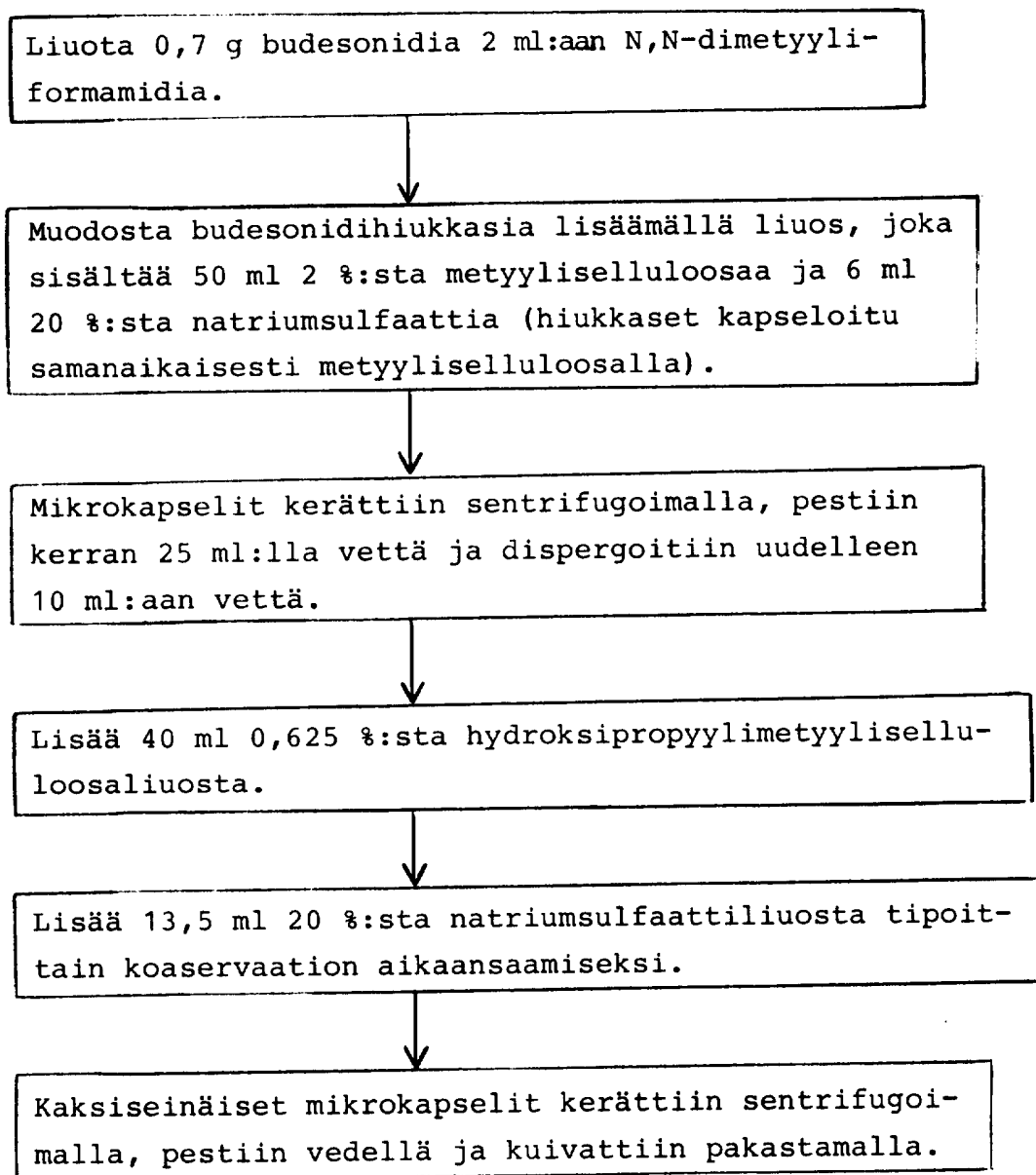


Esimerkki 4

Yksiseinäisiä metyyli-selluloosa -mikrokapseleita valmistettiin ensin menetelmällä, jota kuvattiin esimerkissä 2 käyttäen metyyli-selluloosa 25 cps:ää (Ruger Chemical Co.). Kun yksiseinäiset mikrokapselit oli kerätty sentrifugoimalla ja pesty kerran 25 ml:lla vettä, ne dispergoitiin uudelleen 10 ml:aan vettä ja sekoitettiin 40 ml:n kanssa 0,625 %:sta hydroksipropyylimetyyliselluloosaliuosta (METHOCEL F4M Premium, Dow). Samalla kun suspensiota sekoitettiin jatkuvasti magneettisekoittajalla (800 k/min, siihen lisättiin 13,5 ml 20 %:sta natriumsulfaattiliuosta tipoittain. Sekoitusta jatkettiin 800 k/min nopeudella 3 minuutin ajan ja 200 k/min nopeudella edelleen 20 minuutin ajan. Mikrokapselit kerättiin sentrifugoimalla,

pestiin kahdesti 25 ml:lla vettä ja kuivattiin pakastamalla.

Menetelmää kokonaisuudessaan valvottiin tarkastelemalla näytteitä optisella mikroskoopilla. Menetelmän lohkokaavio esitetään seuraavassa:



Esimerkki 5

Liuos, jossa oli etyyliiselluloosaa sykloheksaanissa valmistettiin lämmittämällä ja sekoittamalla toivottu määrä etyyliiselluloosaa (ETHOCEL 100 cps, Dow) ja pinta-aktiivista ainetta 20 ml:aan sykloheksaania. Kun etyyliiselluloosa ja pinta-aktiivinen aine olivat liuenneet ja lämpötila oli 75°C:n yläpuolella, tämä kuuma liuos kaadettiin heti mikrokapselisuspensioon, joka oli juuri valmistettu antamalla äänivärähtelyjä 0,2 g:lle kuivia yksiseinäisiä mikrokapseleita 5 ml:ssa sykloheksaania yhden minuutin ajan. Tässä esimerkissä käytetyt yksiseinäiset mikrokapselit oli päällystetty metyyliiselluloosa 25 cps:llä (Ruger Chemical Co.) esimerkissä 2 kuvatussa menetelmän mukaisesti.

Seosta sekoitettiin ensin huoneen lämpötilassa 400 k/min nopeudella. Kun seos oli jäähtynyt 25-28°C:n lämpötilaan (suunnilleen 30 minuuttia), se pantiin 10°C:iseen vesihauteeseen, sitä sekoitettiin edelleen 5 minuuttia ja sitten sekoitettiin 25 ml:n kanssa heksaania. Seosta sekoitettiin jatkuvasti 400 k/min nopeudella edelleen 5 minuutin ajan. Tuloksena saadut kaksiseinäiset mikrokapselit pestiin kahdesti 25 ml:lla heksaania dekantoimalla pinnalle noussut neste ja kerättiin suodattamalla. Mikrokapseleita kuivattiin ilmassa yön yli ja sitten alennetussa paineessa uunissa 40°C:ssa 30 minuutin ajan. Menetelmän lohkokaavio esitetään seuraavassa:

Dispergoi 0,2 g kuivia yksi-seinäisiä metyyliiselluloosa-mikrokapseleita 5 ml:aan sykloheksaania antamalla äänivärähtelyjä yhden minuutin ajan.

Liuota etyyliiselluloosa ja pinta-aktiivinen aine 20 ml:aan sykloheksaania sekoittamalla ja kuumentamalla 75°C:seen saakka.

Sekoitus

Jäähdytä vähitellen 25-28°C:n lämpötilaan sekoittamalla huoneen lämpötilassa.

Jäähdytä nopeasti 10°C:n lämpötilaan laittamalla seos 10°C:iseen vesihauteeseen.

Lisää 25 ml heksaania

Dekantoi pinnalle noussut neste ja pese mikrokapselit kahdesti 25 ml:lla heksaania.

Kerää mikrokapselit suodattamalla

Kuivaa mikrokapseleita ilmassa yön yli ja sitten alennetussa paineessa uunissa (40°C) 30 minuutin ajan.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen orgaanisen yhdisteen kapseloimiseksi, jonka liukoisuus ensimmäiseen liuottimeen on suurempi kuin toiseen liuottimeen, tunnettu siitä, että
 - a) mainittu yhdiste liuotetaan ensimmäiseen liuottimeen,
 - b) kapseloivan aineen ja elektrolyytin liuos valmistetaan toiseen liuottimeen, joka sekoittuu ensimmäisen liuottimen kanssa ja johon kapseloitava yhdiste on olennaisesti liukenematon, jonka elektrolyytin määrä on tehokas, mutta jota elektrolyyttiä on läsnä määrässä, joka on juuri riittämätön aiheuttamaan kapseloivan aineen koaservaation elektrolyytin ja kapseloivan aineen vaikuttamatta toisiinsa,
 - c) vaiheen a) ja b) liuokset yhdistetään samalla sekoittamisen, jotta saadaan aikaan samanaikainen kapseloitavan yhdisteen saostuminen pieninä hiukkasina ja kapseloivan aineen koaservaatin muodostuminen ja
 - d) kapseloiva aine hyydytetään.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mikrokapselikuori kovetetaan.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mikrokapselit dispergoidaan uudelleen nesteeseen ja kapseloidaan erilaisella kapseloivalla aineella.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lisäannos elektrolyyttiä lisätään vaiheessa b) valmistettuun liuokseen, jotta saadaan aikaan samanaikainen kapseloitavan yhdisteen saostuminen pieninä hiukkasina ja kapseloivan aineen koaservaatin muodostuminen.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kapseloitava yhdiste on farmaseuttisesti aktiivinen.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kostutusainetta käytetään vaiheessa a).

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että tarvittaessa lämpötilaa säädellään vaiheessa c).

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että farmaseuttisesti aktiivinen yhdiste valitaan ryhmästä, joka sisältää budesonidin ja felodipiinin.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kapseloiva aine valitaan ryhmästä, joka sisältää gelatiinin, metyyliiselluloosan, hydroksipropyylimetyyliiselluloosan, natriumkarboksimeetyliiselluloosan, selluloosa-asetaatitftalaatin, etyyliiselluloosan ja polyvinyylipyrrolidonin.

10. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kapseloitavan yhdisteen, kapseloivan aineen, kostutusaineen ja elektrolyytin suhde on noin (0,1-6):(0,1-4):(0,1-10):(0,4-48).

Patentkrav

1. Förfarande för inkapsling av en organisk förening, vars löslighet är större i ett första lösningsmedel än i ett andra lösningsmedel, **kännetecknat** av att man
 - a) upplöser nämnda förening i ett första lösningsmedel,
 - b) bereder en lösning av ett inkapslingsmaterial och en elektrolyt i ett andra lösningsmedel, som är blandbart med det första lösningsmedlet och i vilket föreningen som skall inkapslas är väsentligen olöslig, i en mängd som är effektiv, men vilken elektrolyt är närvarande i en mängd som är just otillräcklig för åstadkommande av koacervation av inkapslingsmaterialet utan att elektrolyten och inkapslingsmaterialet inverkar på varandra,
 - c) kombinerar lösningarna från steg a) och b) under samtidig omrörning för åstadkommande av samtidig utfällning av föreningen som skall inkapslas i form av små partiklar och bildning av ett koacervat av inkapslingsmaterialet, och

d) gelatinerar inkapslingsmaterialet.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man härdar mikrokapselskalet.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man återdispergerar mikrokapslarna i en vätska och inkapslar dem i ett annat inkapslingsmaterial.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man tillsätter ytterligare elektrolyt i den i steg b) beredda lösningen för åstadkommande av samtidig utfällning av föreningen som skall inkapslas i form av små partiklar och bildning av ett koacervat av inkapslingsmaterialet.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att föreningen som skall inkapslas är farmaceutiskt aktiv.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man i steg a) använder ett vätningsmedel.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man vid behov reglerar temperaturen i steg c).

8. Förfarande enligt patentkravet 5, **kännetecknat** av att den farmaceutiskt aktiva föreningen är vald ur gruppen som består av budesonid och felodipin.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att inkapslingsmaterialet är valt ur gruppen som består av gelatin, metylcellulosa, hydroxipropylmetylcellulosa, natriumkarboximetylcellulosa, cellulosaacetatftalat, etylcellulosa och polyvinylpyrrolidon.

10. Förfarande enligt patentkravet 6, **kännetecknat** av att förhållandet mellan föreningen som skall inkapslas, inkapslingsmaterialet, vätningsmedlet och elektrolyten är ca.
(0,1-6):(0,1-4):(0,1-10):(0,4-48).