

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1525/91

(22) Anmeldetag: 31. 7.1991

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1993

(45) Ausgabetag: 27. 9.1993

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 9/58**
A61K 9/16, 47/34,
//A61K 9/10, 37/24

(30) Priorität:

1. 8.1990 GB 9016885 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A2-0145240

(73) Patentinhaber:

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
F-75016 PARIS (FR).

(72) Erfinder:

RUIZ JEAN-MARC
TRELAZE (FR).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE STOFFE ANHALTEND ABGEBEN UND SO ERHALTENE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Partikeln, die dazu bestimmt sind, eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteiles über eine vorgegebene Zeitperiode abzugeben, wobei die Partikel einen oder mehrere aktive Bestandteile in einer Mischung mit einem bioresorbierbaren und/oder biodegradierbaren Polymer oder Copolymer umfaßt, wobei die Partikeln mit im wesentlichen kugelförmiger Form und im wesentlichen ohne aktiven Bestandteil auf der äußeren Hülle erhalten werden.

AT 396 425 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Partikeln, die dazu gedacht sind, eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteiles über eine vorgegebene Zeitdauer abzugeben, wobei die Partikel einen oder mehrere aktive Bestandteile in Mischung mit einem biologisch resorbierbaren und/oder degradierbaren Polymer oder Copolymer enthalten. In dieser Beschreibung wird der Ausdruck "aktiver Bestandteil" verwendet, um irgendeine therapeutisch wirksame Substanz oder Mischung zu bezeichnen, die Menschen oder Tieren vorteilhafterweise verabreicht werden kann zu Zwecken der Diagnose, Behandlung, Linderung, Heilung oder Vorsorge von Krankheiten.

Verfahren zur Herstellung von Mikropartikeln als andauernd abgebende Zusammensetzungen sind bekannt. Im Stand der Technik werden Mikrokapseln und Mikrokugeln als pharmazeutische Zusammensetzungen beschrieben, um einen oder mehrere aktive Bestandteile andauernd abzugeben.

Die Mikrokapseln werden im allgemeinen durch Suspendieren oder Lösen eines Polymeres und/oder Copolymers in einer Lösung und anschließendem Verdampfen des Lösungsmittels erhalten; Mikrokapseln werden aus einem Kern mit recht hohem Gehalt an aktivem Bestandteil, umgeben von einer Abdeckung mit recht hohem Gehalt an Polymeren und/oder Copolymeren gebildet. Da die vollständige Entfernung des Lösungsmittels nie möglich ist, enthalten Mikrokapseln zumindest Spuren des Lösungsmittels in ihrer Zusammensetzung; daher erreicht die Einkapselungsrate bezüglich des aktiven Bestandteiles niemals 100 %.

Die Mikrokugeln sind Mikropartikel, die auch unter Verwendung von Lösungsmitteln gebildet werden und eine mehr regelmäßige Verteilung des aktiven Bestandteiles im Polymer aufweisen; der zweite Schritt ihrer Bildung, beispielsweise Extrudieren und Mahlen bringt die Ausbildung einer irregulären äußeren Oberfläche, jedenfalls in nicht kugelförmiger Form mit sich; die Anwesenheit des aktiven Bestandteiles auf der äußeren Oberfläche und die Unregelmäßigkeit dieser Oberfläche erlaubt es nicht, den Abgabeffekt präzise zu kontrollieren. Da beim ersten Schritt Lösungsmittel verwendet wurden, ist es praktisch unmöglich, diese vollständig zu eliminieren.

Im Gegensatz dazu werden die erfindungsgemäß erhaltenen Partikel, die Mikrobälle genannt werden, auf trockenem Weg ohne Verwendung eines Lösungsmittels hergestellt. Die Feststoffzusammensetzung, die durch Mischen des aktiven Bestandteiles und des Polymers auf trockene Weise erhalten wird, wird durch übliche Techniken, die auf dem Gebiete der Pharmazie bekannt sind, hergestellt. Die Verteilung des aktiven Bestandteiles im Polymer ist etwa die gleiche wie bei den oben definierten Mikrokugeln. Nach dem Mahlen und Sieben werden die Partikel unter energischem Rühren in einem Gel suspendiert, worauf die Mischung unter genauer Kontrolle von Temperatur und Zeit unter Bedachtnahme auf die verwendeten Bestandteile erwärmt wird. Die suspendierten Partikel schmelzen und neigen zufolge der Oberflächenspannung dazu, kugelig zu werden, wenn die Viskosität des Gels ausreichend ist. Die Viskosität muß so sein, daß sie die Agglomeration verhindert. Dieser Schritt kann "Verkuglung" genannt werden. Wenn die Verkuglung erreicht ist, wird die Suspension (durch Eintauchen) recht schnell abgekühlt und das Gel wird durch Zugabe eines Waschmittels, daß weder ein Lösungsmittel für das Polymer, noch ein Lösungsmittel für den aktiven Bestandteil ist, zersetzt. Die glatte Oberflächenstruktur der Mikrobälle sichert, daß kein Waschmittel zurückgehalten wird.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Mikrobälle sind biologisch resorbierbare, pharmazeutisch nicht irretierende Zusammensetzungen, bestehen aus einem oder mehreren aktiven Bestandteilen, die innig in einem biologisch resorbierbaren Polymer dispergiert sind, daß dazu bestimmt ist, eine wirksame Menge des aktiven Bestandteiles über eine vorbestimmte Zeit abzugeben.

Die Mikrobälle erlauben eine verlängerte Abgabe des aktiven Bestandteiles für eine bestimmbare Zeitdauer von den Stellen der ursprünglichen Verabreichung aus und verringern die Häufigkeit und so die Unannehmlichkeiten und Unzulänglichkeiten, die mit üblichen, täglich zu injizierenden Formulierungen verbunden sind. Anders als übliche Depotinjektionen unterliegen die erfindungsgemäß erhaltenen Mikrobälle einer Biodegradation im Körper in normale oder im wesentlichen normale Stoffwechselprodukte, sind bezüglich der Körpergewebe nicht reaktiv und können durch Kontrolle des durchschnittlichen Molekulargewichtes dem Gewicht nach und des durchschnittlichen Molekulargewichtes der Nummer nach an die gewünschte Hydrolyserate und so an die gewünschte Abgaberate für den aktiven Bestandteil aus dem Depot angepaßt werden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Partikeln, die dazu bestimmt sind, eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteiles über eine vorgegebene Zeitperiode abzugeben, wobei die Partikel einen oder mehrere aktive Bestandteile in einer Mischung mit einem bioresorbierbaren und/oder biodegradierbaren Polymer oder Copolymer und passenden pharmazeutischen Additiven umfaßt, wobei die Größe der Partikel zwischen angebbaren Grenzen liegt, wobei das Verfahren zur Herstellung der Partikel in einer ersten Phase die Herstellung von Partikel auf übliche Weise umfaßt, mit einem Schritt zur Mischung der Bestandteile, einem Schritt zur Tablettenbildung und/oder Extrusion der erhaltenen Mischung, einem Schritt des Mahlens derselben, einem Schritt zur Auswahl der passenden Partikelgröße, wobei in einer ersten Phase die Bestandteile in trockenem Zustand gemischt werden, wobei der ersten Phase eine zweite Phase folgt, die darin besteht, die in der ersten Phase erhaltenen Partikel unter Rühren in einem Gel suspendiert werden, das für keinen der Bestandteile ein Lösungsmittel ist und das bei 60 °C oder darüber (die obere Temperaturgrenze wird von der Stabilität der Bestandteile bestimmt) eine Viskosität aufweist, die entweder zwischen etwa 40 und etwa 500 mPa.s liegt, wenn ein hydrophiles Gel verwendet wird, oder zwischen 3000 und 12 500 mPa.s liegt, wenn ein hydrophobes Gel verwendet wird; Erwärmen des Gels auf eine Temperatur, die ausreicht, um die Partikel zu schmelzen, wodurch Mikrobälle gebildet werden; Abkühlen des Gels; und Entnahme der Mikrobälle durch Filtration.

Die Gelviskosität liegt bevorzugt bei 60 °C oder darüber bei 80 bis 200 mPa.s, wenn ein hydrophiles Gel verwendet wird und zwischen 5 000 und 11 000 mPa.s, wenn ein hydrophobes Gel verwendet wird. In einer bevorzugten Ausführungsform bei etwa 100 mPa.s für ein hydrophiles Gel und etwa 9 000 mPa.s für ein hydrophobes Gel.

5 Die Erfindung betrifft auch die so erhaltenen Mikrobälle mit im wesentlichen kugelförmiger Form und ohne aktiven Bestandteil auf der äußeren Hülle.

Pharmazeutisch inerte Additive, die mit dem Polymer oder Copolymer vermahlen werden können, umfassen PVP, Mannitol, Carbowax, Polyäthylenglykole, Glyceride und Äthylzellulose.

10 Das Schmelzen, wie zuvor angegeben, wird bei einer Temperatur oberhalb der Glastemperatur durchgeführt. Für ein D,L Milchsäure-co-Glykolsäurepolymer (50:50) kann die Temperatur beispielsweise 75 °C betragen. Das Verfahren liefert klassische Tabletten oder andere in der Pharmazie bekannte Formen, die zum Mahlen auf Längen von etwa 1 cm geschnitten werden können. Das Mahlen kann mit einer Gefriermühle (congealed grinding apparatus) durchgeführt werden.

15 Das Gel kann hydrophob oder hydrophil sein. Hydrophile Gele, wie PVP, Carboxymethylzellulose, Poloxamer und Wasser sind passend für aktive Bestandteile, die hydrophob sind und sind in der Industrie üblich. Rühren muß während des Suspendierens der Suspendierung der Mischung aus Polymer und aktivem Bestandteil im Gel durchgeführt werden, besonders zu Beginn des Dispergierens der Partikel im Gel. Filtration kann durch eine 0,45 bis 10 µm PTFE-Membran erfolgen, wenn die Herstellung für eine Injektion erfolgt.

20 Beim erfindungsgemäßen Verfahren werden nur mechanische Systeme verwendet. Das erfindungsgemäße Verfahren unterscheidet sich von der Sprayzerkleinerung, dem Überziehen in der Pfanne, dem Überziehen im Fluidbett, dem Mikroverkapseln durch Coacervation und dem Mikroverkapseln durch Verdampfen von Lösungsmitteln, keines dieser Verfahren führt zu homogenen Mikrobällen.

25 Klassen der aktiven Bestandteile, die beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden können, betreffen Mittel, die das Zentralnervensystem beeinflussen, beispielsweise Narkotika, wie Morphin; Antagonisten zu Narkotika, Naloxon; antipsychotische Mittel, wie Natriumpentobarbital, Chlorpromazin; Antidepressiva, wie Imipraminhydrochlorid; Stimulantia, wie Methylphenadat und Nikethamid; Halluzinogene, Analgetika, wie Dihydromorphinon oder Meperidin, und Appetitzügler.

30 Andere Klassen sind pharmakodynamische Mittel, beispielsweise bluthochdruckbekämpfende Mittel, wie Reserpin und Antianginalika, wie Papaverin sowie Drogen für die Bekämpfung von Atmungsstörungen, wie Theophyllinäthylendiaminsalzen. Zusätzliche Klassen sind chemotherapeutische Mittel, beispielsweise Antiviral; Antiparasitika, wie Emetinhydrochlorid; pilzbekämpfende Mittel, wie Cycloheximid; und Antineoplastika, wie Triäthylthiophosphoramid; Mittel, die Stoffwechselerkrankungen und endocrine Funktionen betreffen, z. B. Prostaglandine; Atherosclerotika, wie Heparin; Steroide und biologisch verwandte Zusammensetzungen; Polypeptide, wie Bacitracin, Polymyxin B-Sulfat; natürliche und synthetische Hormone, wie Progesteron; 35 steroidale und nicht steroidale entzündungshemmende Mittel, wie Hydrocortison; und Mittel, die die Thrombose beeinflussen, wie kristallines Trypsin; Vitamine, wie Vitamin B12; anti-epileptische Mittel, wie Phenobarbital und ähnliches. Es muß betont werden, daß die erwähnten spezifischen Mittel rein illustrativ und keinesfalls begrenzend aufzufassen sind.

40 Endocrine Mittel umfassen insbesondere nützliche Klassen von Verbindungen für diese Erfindung und können entweder als natürliche Hormone oder synthetische Drogen bezeichnet werden, die in gewissem Ausmaß wie natürliche Hormone wirken oder ihnen entgegenwirken, beispielsweise Triptorelin oder Somatulin. Endocrine Mittel umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein, Steroide und nicht Steroide als Mittel zur Beeinflussung der Fruchtbarkeit dienen; Progestogen, Östrogen, Androgen, Antiandrogene, Corticoide, anabolische und entzündungshemmende Mittel.

45 Für die Bildung der Mikrobälle kann jedes biodegradable Polymer verwendet werden. Beispiele dafür, die aber nicht begrenzend gesehen werden dürfen, sind:

- Homopolymere und Copolymere des ε-Caprolacton
- denaturierte Proteine
- 50 - Homopolymere und Copolymere der Milchsäure und Glykolsäure
- Polyorthoester
- Polyanhydride
- Poly-(β-hydroxybuttersäure)
- Polyphosphazene
- 55 - Polyalkylcyanoacrylate
- Polycetale
- Polysaccharide, Zellulosepolymere
- Polypeptide

60 Wenn Glycol oder Milchsäure bei der Herstellung des Polymers verwendet werden, ist es klar, daß die Hydrolyseprodukte des Polymers Glycol und Milchsäure umfassen, die normale Stoffwechselprodukte des Körpers sind. Wenn das Polymer aus den anderen oben angeführten Verbindungen hergestellt wird, sind die

Hydrolyseprodukte einfache Strukturen, die keinen schädlichen oder ungünstigen Einfluß auf den Körper haben.

Polymere und Copolymere, die für die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung nützlich sind, können durch Verfahren hergestellt werden, die in US-PS 2 703 316, US-PS 2 758 987 und EP-A-0 244 114 geoffenbart sind.

Für diese Erfindung sind verschiedene Polymereigenschaften für eine gute Verarbeitung erkannt worden:

5

- Kristallgefüge
- Menge und Art des Katalysators
- Polymerisationsgrad
- durchschnittliches Molekulargewicht in Gewicht und Nummer
- 10 - der Polydispersitätswert, der dem Verhältnis zwischen den durchschnittlichen Molekulargewichten in Gewicht und Nummer entspricht
- die Glastemperatur T_g.

Der letzte Parameter ist wichtig für das Schmelzen in einen vergelten Zustand. Eine Beeinflussung des Abgabeprofils der Mikrobälle ist durch die oben angegebenen Polymerparameter möglich.

Die relativen Anteile des aktiven Bestandteiles und des Polymers können über einen weiten Bereich in Abhängigkeit vom gewünschten Effekt variieren. Der aktive Bestandteil kann in einer Menge anwesend sein, die über eine kontrollierte Zeitdauer freigesetzt wird. Dies bedeutet notwendigerweise eine Menge des aktiven Bestandteiles, die größer ist als bei einer üblichen Einzeldosierung.

20 Zusammensetzungen können von 1 % aktiven Bestandteil und 99 % Polymer bis 99 % aktiven Bestandteil und 1 % Polymer gewählt werden. Zusammensetzungen, die gute Resultate gezeigt haben, umfassen einen Teil aktiven Bestandteil auf 10 bis 30 Teile Polymer.

Pharmakokinetische Resultate, die durch die Verwendung erfindungsgemäß erhaltener Mikrobälle erzielt worden sind, sind im Vergleich zu nicht sphärischen Partikeln oder Mikrokapseln, die mittels üblicher Methoden hergestellt worden sind, ungewöhnlich gut. Ratten parenteral verabreichte Mikrokapseln weisen ein Abgabeprofil auf, daß im wesentlichen zweiphasig mit einer "Plateau-Phase" über eine Dauer von 20 Tagen für Triptorelin ist: die erste Phase weist eine bedeutende Abgabe des aktiven Bestandteiles zufolge des physiologischen Auswaschens auf. Die zweite Phase ist eine anhaltende Abgabe einer wirksamen Menge des aktiven Bestandteiles mit einer "Plateau-Phase". Die Dauer der "Plateau-Phase" hängt von der Verbindung Bestandteil-Polymer ab.

30 Die erfindungsgemäß erhaltenen Mikrobälle weisen einen begrenzten Aufbrucheffect, verglichen mit den nicht sphärischen Partikeln auf und erlauben es, in einer wässrigen physiologischen Umgebung, eine vorteilhafte andauernde Abgabe des aktiven Bestandteiles zu erhalten.

Eine Studie mit Rasterelektronenmikroskop zeigt, daß die Oberfläche der Mikrobälle homogen, ohne nicht mikroverkapselten Kristalle des aktiven Bestandteiles ist.

35 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann für die Injektion mittels einer Spritze in subkutanes Zellgewebe oder Muskelgewebe aufbereitet werden, indem die Mikrobälle in einem flüssigen Träger suspendiert werden. Passende flüssige Träger sind Wasser, normale Natriumchloridlösung und Öle, wie Sesamöl, Erdnußöl und Pflanzenöl. Adjuvants können nach Bedarf oder Wunsch zugefügt werden. Dies können Dispersionsmittel, wie aus Polyäthylenglykol(20)-monooleat sein, Verdicker, wie Carboxymethylzellulose, Konservierungsmittel, wie Chlorbutanol oder Methylparaben oder Propylparaben und Suspensiermittel, wie Aluminiummonostearat. Andere Adjuvantien, wie Benzylalkohol können auch verwendet werden.

40 Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

45 In diesem Beispiel und auch in den Beispielen 2 bis 4 und 7 bis 13 wurde ein Poly(lactid-co-glycolid) mit den folgenden Eigenschaften verwendet:

- inhärenter Viskositätsbereich des Polymers in Chloroform (0,1 % w/v): 0,1 - 5,0 dl/g
- Anteil des Lactids (D, L oder L): 50 bis 100 %
- 50 - Anteil des Glycolids: 0 bis 50 %
- durchschnittlicher Molekulargewichtsbereich
M_w: 1000 bis 200 000
M_n: 100 bis 100 000
- Polydispersitätsbereich p: 2 bis 10

55

Poly (D,L-Lactid-co-glycolid) 50/50 (η inh 0,4 dl/g in Chloroform (0,1 % w/v); T_g: 40 °C, gemessen mit DSC (Differenz-Scanning-Kalorimetrie).

60 10 g wurden gemahlen und mit 250 mg D-Trp6 LHRH-Acetat gemischt. Die Mischung wurde bei 75 °C geschmolzen. Tabletten wurden gemahlen. Resultierende Partikel zwischen 0,5 und 200 Mikron in Größe wurden in einem Carboxymethylzellulose-Na-Gel (10 % w/w in reinem Wasser) suspendiert.

Kontrolliertes Erwärmen (20 °C, 80 °C, 20 °C) erlaubt ein fortschreitendes Schmelzen der Partikel, die PLGA 50/50 Mikrokapseln mit einem Gehalt an den Hormonanalogen werden.

Beispiel 2

Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,8 dl/g in Chloroform; Tg: 44 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich mit 1 g D-Trp6-LHRH-Acetat verwendet.

5

Beispiel 3

Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,4 dl/g in Chloroform; Tg: 40 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich mit 250 mg D-Trp6-LHRH-Pamoat verwendet.

Beispiel 4

10 Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,8 dl/g in Chloroform; Tg: 44 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich mit 1 g D-Trp6-LHRH-Pamoat verwendet.

Beispiel 5

15 Poly-L-Lactid (η inh: 1,2 dl/g in Chloroform; Tg = 60 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 1,8 g Somatulinacetat. Die Schmelztemperatur ist etwas höher: 85 °C.

Beispiel 6

20 Poly-L-Lactid (η inh: 1,2 dl/g in Chloroform; Tg: 60 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 1,8 g Somatulin-Pamoat.

Beispiel 7

Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 75/25 (η inh: 1,03 dl/g in Chloroform; Tg: 55 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit D-Trp6-LHRH-Acetat. Schmelzpunkt ist 82 °C.

25

Beispiel 8

Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,8 dl/g in Chloroform; Tg: 44 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 1,4 g Corticotropin (ACTH 1 - 39).

Beispiel 9

30 Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,8 dl/g in Chloroform; Tg: 44 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 250 mg D-Trp6-LHRH-Acetat, sprühgetrocknet.

Beispiel 10

35 Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,8 dl/g in Chloroform; Tg: 44 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 1,8 g Somatulin-Acetat, sprühgetrocknet.

Beispiel 11

40 Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,8 dl/g in Chloroform; Tg: 44 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 500 mg (D-Trp6, des Gly10)-LHRH-Äthylamid.

Beispiel 12

Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,8 dl/g in Chloroform; Tg: 44 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 250 mg Nafarelinacetat.

45

Beispiel 13

Poly (D,L-Lactid-co-Glycolid) 50/50 (η inh: 0,4 dl/g in Chloroform (0,1 % w/v); Tg: 40 °C, gemessen durch DSC)
10 g wurden gemahlen und mit 250 mg D-Trp6 LHRH-Acetat gemischt. Die Mischung wurde bei 75 °C geschmolzen. Tabletten wurden gemahlen. Resultierende Partikel zwischen 0,5 und 200 Mikrongröße wurden in Silikonöl (Viskosität entsprach 9 000 mPa.s bei 60 °C) suspendiert. Kontrollierte Erwärmung (20 °C, 80 °C, 20 °C) erlaubt ein fortschreitendes Schmelzen der Partikel, die PLGA 50/50 Mikrobälle mit einem Gehalt an Hormonanalogen werden.

50

Beispiel 14

55 Poly (ϵ -Caprolacton-co-D,L-Lactid) 20/80 (η inh: 0,5 dl/g in Chloroform; Tg: 18 °C, gemessen mit DSC)
10 g wurden ähnlich verwendet mit 250 mg D-Trp6-LHRH-Acetat. Die Schmelztemperatur ist niedriger: 35 °C.

60

PATENTANSPRÜCHE

5

10 1. Verfahren zur Herstellung von Partikeln, die dazu bestimmt sind, eine wirksame Menge eines aktiven Bestand-
teiles über eine vorgegebene Zeitperiode abzugeben, wobei die Partikel einen oder mehrere aktive Bestandteile in
einer Mischung mit einem bioresorbierbaren und/oder biodegradierbaren Polymer oder Copolymer umfaßt, wobei
die Größe der Partikel zwischen angebbaren Grenzen liegt, wobei das Verfahren zur Herstellung der Partikel in
einer ersten Phase die Herstellung von Partikel auf übliche Weise umfaßt, mit einem Schritt zur Mischung der
Bestandteile, einem Schritt zur Tablettenbildung und/oder Extrusion der erhaltenen Mischung, einem Schritt des
15 Mahlens derselben, einem Schritt zur Auswahl des passenden Partikelgrößenbereiches, dadurch gekenn-
zeichnet, daß in der ersten Phase die Bestandteile in trockenem Zustand gemischt werden, und daß der ersten
Phase eine zweite Phase folgt, die darin besteht, die in der ersten Phase erhaltenen Partikel unter Rühren in einem
Gel zu suspendieren, das bei 60 °C oder darüber, die obere Temperaturgrenze wird von der Stabilität der
Bestandteile bestimmt, eine Viskosität aufweist, die entweder zwischen 40 und 500 mPa.s liegt, wenn ein
20 hydrophiles Gel verwendet wird, oder zwischen 3000 und 12 500 mPa.s liegt, wenn ein hydrophobes Gel
verwendet wird; Erwärmen des Gels auf eine Temperatur, die ausreicht, um die Partikel zu schmelzen, wodurch
Mikrobälle gebildet werden; Abkühlen des Gels; und Entnahme der Mikrobälle durch Filtration.

25 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Gelviskosität bei 60 °C oder darüber zwischen 80 bis 200 mPa.s liegt,
wenn ein hydrophiles Gel verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Gelviskosität bei 60 °C oder darüber zwischen 5 000 und 11 000 mPa.s
liegt, wenn ein hydrophobes Gel verwendet wird.

30 4. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Gelviskosität bei 60 °C oder darüber bei etwa 100 mPa.s liegt, wenn
ein hydrophiles Gel verwendet wird.

35 5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Gelviskosität bei 60 °C oder darüber etwa 9 000 mPa.s liegt, wenn ein
hydrophobes Gel verwendet wird.

6. Partikel, die nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hergestellt worden sind, mit im wesentlichen kugeliger Form
und im wesentlichen ohne aktiven Bestandteil auf der äußeren Hülle.

40