

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. August 2003 (07.08.2003)

PCT

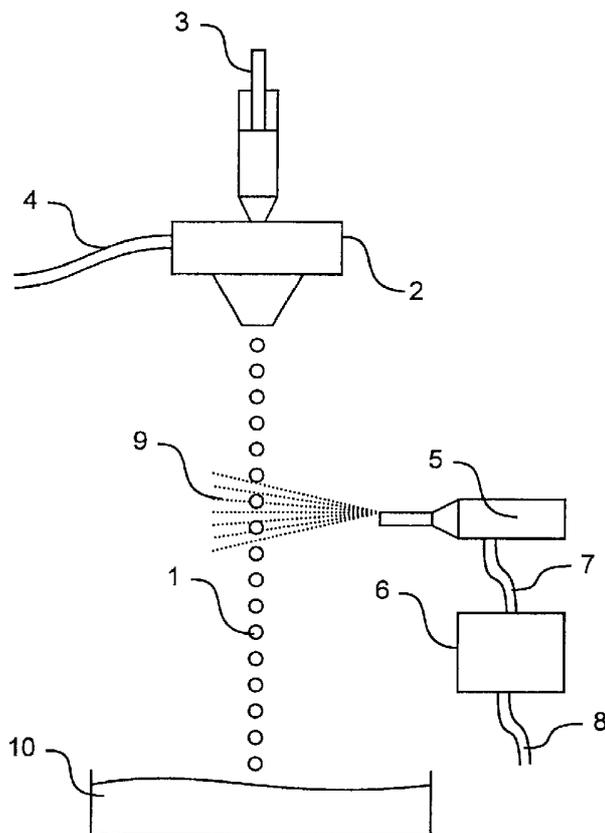
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/064514 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C08L 5/04, A61K 9/20, 9/50, A23P 1/04 (71) Anmelder und (72) Erfinder: ZIMMERMANN, Ulrich [DE/DE]; Pfarrer-Fröhlich-Strasse 17, 97295 Waldbrunn (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14239 (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMERMANN, Heiko [DE/DE]; Untere Kaiserstr. 42, 66386 St. Ingbert (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Dezember 2002 (13.12.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: HERTZ, Oliver; v. Bezold & Sozien, Akademiestrasse 7, 80799 München (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaat (national): US.
- (30) Angaben zur Priorität: 102 03 629.2 30. Januar 2002 (30.01.2002) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR PRODUCING MICROCAPSULES AND IMPROVED MICROCAPSULE

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MIKROKAPSELN SOWIE VERBESSETERTE MIKROKAPSEL



(57) Abstract: The invention relates to a device for producing microcapsules (1) from a cross-linking capsule substance, especially from cross-linked alginates. Said device comprises a first dispensing device (2) for dispensing a jet of the cross-linking capsule substance and a cross-linking device for applying a cross-linking agent to the capsule substance. The cross-linking device further comprises a second dispensing device (5) that directs a jet (9, 13) of the cross-linking agent onto the jet of the capsule substance.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Vorrichtung zur Herstellung von Mikrokapseln (1) aus einer vernetzungsfähigen Kapselsubstanz, insbesondere aus vernetzten Alginaten beschrieben, mit einer ersten Abgabereinrichtung (2) zur Abgabe eines Strahls der vernetzungsfähigen Kapselsubstanz und einer Vernetzungseinrichtung zur Applizierung eines Vernetzungsmittels auf die Kapselsubstanz, wobei die Vernetzungseinrichtung eine zweite Abgabereinrichtung (5) aufweist, die einen Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels auf den Strahl der Kapselsubstanz richtet.



WO 03/064514 A1



**(84) Bestimmungsstaaten** (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Vorrichtung und Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln so-  
wie verbesserte Mikrokapsel

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung von Mikrokapseln, insbesondere für biologische oder medizinische Anwendungen, gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 22. Ferner betrifft die Erfindung eine verbesserte Mikrokapsel gemäß Anspruch 23.

Aus Zimmermann, Ulrich et al.: Microencapsulation-Based Cell Therapy, Biotechnology Volume 10, ISBN 3-527-28320-X ist es bekannt, sogenannte Mikrokapseln zur Inkorporation von medizinischen Wirkstoffen zu verwenden. Derartige Mikrokapseln können beispielsweise aus ionotropen Gelen bestehen, die durch Applikation von Ionen vernetzen und aushärten und dadurch den zu verabreichenden medizinischen Wirkstoff umhüllen. Eine medizinische Anwendung von Mikrokapseln besteht bspw. in der Transplantationsmedizin. Mikrokapseln werden mit einem Wirkstoff (z. B. medizinisch wirksame Substanz, Insulinproduzierenden Zellen oder Gewebe) in den zu behandelnden Patienten (z. B. Leber oder intramuskulär) transplantiert. Beim genannten Beispiel würde ohne eine Umhüllung das körpereigene Immunsystem des Patienten die fremden Zellen erkennen und abstoßen. Durch die Umhüllung der Zellen mit der Mikrokapsel wird dies vorteilhaft verhindert. Die fremden, verkapselten Zellen sind wirksam vom körpereigenen Immunsystem getrennt, wohingegen die Hülle der Mikrokapsel für den darin enthaltenen oder produzierten medizinischen Wirkstoff permeabel ist. Als ionotrope Gele werden in der Transplantationsmedizin bspw. Alginate verwendet.

Aus der eingangs erwähnten Veröffentlichung ist weiterhin eine Vorrichtung zur Herstellung derartiger Mikrokapseln bekannt,

bei der ein Gemisch aus Alginaten und den zu verabreichenden medizinischen Wirkstoffen durch eine Düse abgegeben wird, wobei der austretende Strahl durch eine koaxiale Düsenanordnung mit Luft angeblasen wird, um die Formung kleiner Tropfen des Gemischs zu fördern. Der auf diese Weise erzeugte Tröpfchenstrahl fällt dann in ein Fällungsbad mit einem Vernetzungsmittel (z. B. eine Lösung mit Barium-, Calcium-, Eisen- oder Lanthan-Ionen) wobei die Ionen zu einer Vernetzung der Alginat- und damit zu einer Kapselbildung führen.

Nachteilig an dieser bekannten Vorrichtung ist die Tatsache, dass die Vernetzung der Alginattröpfchen in dem Fällungsbad von der Oberfläche der Alginattröpfchen ausgeht. Zuerst entsteht auf der Tröpfchenoberfläche eine vernetzte Schicht, mit der Folge, dass die divalenten Kationen nicht mehr frei in die tieferen Bereiche der Tröpfchen vordringen. Im Ergebnis kann es zu einer inhomogenen Vernetzung der Mikrokapseln kommen. Es können Instabilitäten der Mikrokapseln auftreten, die bei der späteren Anwendung, bspw. bei Auftreten von Scherkräften während der Transplantation, zu feinsten Rissen führen. Die Trennung von Zellen und Immunsystem ist dann nicht mehr gewährleistet. Es kann zu Abstoßungsreaktionen kommen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die vorstehend beschriebene bekannte Vorrichtung zur Herstellung von Mikrokapseln zu verbessern, wobei auch eine möglichst homogene Vernetzung der Mikrokapseln angestrebt werden kann. Die Aufgabe der Erfindung ist es ferner, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln bereitzustellen, die sich insbesondere durch eine verbesserte biologische oder medizinische Verwendbarkeit auszeichnen. Schließlich besteht die Aufgabe der Erfindung auch darin, eine verbesserte Mikrokapsel zu schaffen.

Diese Aufgaben werden durch eine Vorrichtung und ein Verfahren mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1 und 22 bzw. durch eine Mikrokapsel gemäß Anspruch 23 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Erfindung umfasst vorrichtungs- und verfahrensbezogen die allgemeine technische Lehre, das Vernetzungsmittel nicht durch ein Fällungsbad, sondern mit einem Strahl des Vernetzungsmittels zu applizieren, der auf unvernetzte Mikrotröpfchen einer Kapselsubstanz gerichtet wird.

Vorzugsweise ist der Strahl des Vernetzungsmittels hierbei so schnell, dass das Vernetzungsmittel in die unvernetzten Mikrokapseln eindringt. Dies bietet den Vorteil, dass der Vernetzungsprozess nicht auf die oberflächennahen Bereiche der Mikrokapseln beschränkt ist, sondern auch das Innere der Mikrokapseln erfasst.

Weiterhin ist vorzugsweise vorgesehen, dass der Strahl des Vernetzungsmittels so langsam ist, dass das Vernetzungsmittel nach dem Eindringen in die unvernetzten Mikrokapseln nicht wieder austritt. Dies ist vorteilhaft, da das Vernetzungsmittel nach einem Austreten aus den Mikrokapseln nicht mehr zur Vernetzung beitragen kann.

Die den beiden vorstehend genannten Randbedingungen genügende Strahlgeschwindigkeit kann in einfacher Weise durch Versuche ermittelt werden, indem für verschiedene Werte der Strahlgeschwindigkeit der Vernetzungsgrad der Mikrokapseln untersucht wird. Die Geschwindigkeit des Strahls des Vernetzungsmittels kann dann in einfacher Weise durch eine Variation des Drucks

auf den Partikelstrahl eingestellt werden, wobei Druckwerte zwischen 1 bar und 2 bar gut geeignet sind.

Vorteilhaft ist hierbei, dass das Vernetzungsmittel beim Eindringen in die zunächst noch unvernetzten Mikrokapseln bewirkt, dass Einschusskanäle gebildet werden, die auch im vernetzten Zustand der Mikrokapseln zumindest teilweise bestehen bleiben und dadurch eine Diffusion des Wirkstoffs durch die Einschusskanäle nach außen fördern. Damit wird die Diffusionshemmung der Kapsel herabgesetzt. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn größere Moleküle eingekapselt werden, wie beispielsweise Antikörper oder Faktor VIII bzw. Fragmente dieses Faktors.

Der Begriff "Wirkstoff" ist hier allgemein zu verstehen und umfasst beispielsweise einzelne Zellen oder Zellgruppen, menschliches oder tierisches Gewebe, oder medizinisch wirksame Substanzen, wie z. B. pharmazeutische Substanzen oder Hormone.

Darüber hinaus ist in der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung zur Förderung der Tropfenbildung bzw. der Kapselformung als Abgabeeinrichtung eine Düsenanordnung vorgesehen, die den Strahl der Kapselsubstanz mit einem formgebenden Strahl anströmt. Vorzugsweise umgibt der formgebende Strahl hierbei den Strahl der Kapselsubstanz beispielsweise koaxial.

In einer Variante der Erfindung verläuft der Strahl des Vernetzungsmittels im wesentlichen rechtwinklig zu dem Strahl der Kapselsubstanz. Vorzugsweise verläuft der Strahl der Kapselsubstanz hierbei im wesentlichen senkrecht von oben nach unten, wobei die Abgabeeinrichtung für den Strahl des Vernetzungsmittels seitlich neben dem Strahl der Kapselsubstanz an-

geordnet ist. Der Strahl der Kapselsubstanz kann jedoch auch beliebige Winkel von  $0^\circ$  bis  $90^\circ$  zur Senkrechten aufweisen.

Der Strahl des Vernetzungsmittels weist hierbei vorzugsweise einen Strahlaufweitungswinkel zwischen  $10^\circ$  und  $170^\circ$  in senkrechter und/oder waagerechter Richtung auf, wobei jedoch auch andere Werte möglich sind. Als besonders vorteilhaft hat sich ein Strahlaufweitungswinkel zwischen  $10^\circ$  und  $30^\circ$  erwiesen. Der optimale Wert der Strahlaufweitung hängt jedoch von dem verwendeten Gerät ab und sollte so gewählt werden, dass einerseits die Bewegungsenergie des abgegebenen Vernetzungsmittels durch die Strahlaufweitung möglichst wenig herabgesetzt wird und andererseits der Strahl der noch unvernetzten Mikrokapseln von dem Strahl des Vernetzungsmittels ausreichend erfasst wird.

In einer anderen Variante der Erfindung ist die Abgabeeinrichtung für den Strahl des Vernetzungsmittels dagegen ringförmig und umgibt den Strahl der Kapselsubstanz. Der Strahl des Vernetzungsmittels verläuft hierbei vorzugsweise radial von außen nach innen, wobei der Strahl des Vernetzungsmittels vorzugsweise einen vorgegebenen Anströmwinkel gegenüber dem Strahl der Kapselsubstanz aufweist.

Der Anströmwinkel des Strahls des Vernetzungsmittels gegenüber dem Strahl der Kapselsubstanz kann nahezu beliebige Werte im Bereich zwischen  $0^\circ$  und  $90^\circ$  annehmen, wobei sich Werte von mehr als  $15^\circ$  als besonders vorteilhaft erwiesen haben.

Bei einer ringförmigen Abgabeeinrichtung für den Strahl des Vernetzungsmittels sind vorzugsweise über den Umfang der Abgabeeinrichtung verteilt mehrere Austrittsdüsen angeordnet, so dass das Vernetzungsmittel von verschiedenen Seiten auf den

Strahl der Kapselsubstanz auftrifft, wodurch eine optimale Einwirkung des Vernetzungsmittels auf die Kapselsubstanz erreicht wird.

In einer anderen Variante der Erfindung weisen die Abgabeeinrichtung für die Kapselsubstanz, die Abgabeeinrichtung für das Vernetzungsmittel und die Düsenanordnung für den formgebenden Strahl aneinander angrenzende Austrittsöffnungen auf. Beispielsweise ist es möglich, dass die Kapselsubstanz durch eine mittige Düse abgegeben wird, die von einer coaxialen Düse für den formgebenden Strahl umgeben ist, während das Vernetzungsmittel durch eine außen liegende, ebenfalls coaxiale Düse abgegeben wird. Vorzugsweise verläuft der Strahl des Vernetzungsmittels hierbei im wesentlichen coaxial zu dem Strahl der Kapselsubstanz, wobei der Strahl des Vernetzungsmittels den Strahl der Kapselsubstanz vorzugsweise umgibt.

In der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Vernetzungseinrichtung und/oder die Abgabeeinrichtung für die Kapselsubstanz druckluftbetrieben. Beispielsweise kann das Vernetzungsmittel durch Partikelstromgeräte abgegeben werden, die aus der zahnmedizinischen Technik bekannt sind, wie beispielsweise Dentatech Prophy AP II, Dentatech Selector AP oder Kavo Prophyflex 5.

Ferner besteht die Möglichkeit, dass zur weiteren Verbesserung der Vernetzung der Mikrokapsel zusätzlich ein Fällungsbad vorgesehen ist, das ebenfalls Vernetzungsmittel enthält. Das Fällungsbad sollte hierbei hinreichend groß sein, dass der Strahl der Kapselsubstanz tatsächlich in das Fällungsbad gelangt, da die Bestrahlung mit dem Vernetzungsmittel zu einer seitlichen Ablenkung des Vernetzungsmittels führen kann.

Eine bevorzugte Anwendung der Erfindung besteht in der Verkapselung biologisch oder medizinisch wirksamer (d. h. auch transformierter) Zellen in ionotropen Gelen, z. B. Alginaten. Bei dieser Anwendung wird die Geschwindigkeit des zugeführten Vernetzungsmittels so gewählt, dass die inkorporierten Zellen durch den Strahl des Vernetzungsmittels nicht verletzt werden. Eine Geschwindigkeitsgrenze wird durch Versuche insbesondere in Abhängigkeit von den verwendeten Partikeln des Vernetzungsmittels gewählt.

Darüber hinaus läßt sich das erfindungsgemäße Verkapselungsverfahren bzw. die zugehörige Vorrichtung auch in biotechnologischen Prozessen einsetzen, in denen immobilisierte Zellen (z. B. Mikroorganismen, tierische Zellen, Hefezellen und pflanzliche Zellen sowie pflanzliche Protoplasten) zur Produktion und Sezernierung von Wirkstoffen, Aminosäuren, Primär- und Sekundärmetaboliten eingesetzt werden.

Weiterhin kann die Erfindung - wie bereits vorstehend angedeutet - zur sogenannten "Controlled Drug Release" verwendet werden, wobei eine therapeutisch wirksame Substanz in die Zelle eingeschlossen wird. Die Permeabilität der Mikrokapsel für die Substanz wird hierbei so eingestellt, dass die Substanz nach der Implantation der Mikrokapseln kontrolliert freigesetzt wird. Hierbei kann die therapeutisch wirksame Substanz auch in sogenannten Liposomen (Lipidvehikel) eingeschlossen und dann verkapselt werden.

Andere vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet oder werden nachstehend zusammen mit der Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele anhand der Figuren näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1: eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Herstellung von biologischen Mikrokapseln aus Alginaten, wobei ein Alginatstrahl seitlich mit einem Vernetzungsmittel bestrahlt wird,
- Fig. 2: ein alternatives Ausführungsbeispiel einer derartigen Vorrichtung, bei dem der Alginatstrahl durch eine ringförmige Düsenanordnung mit Vernetzungsmittel bestrahlt wird,
- Fig. 3: eine Detailansicht der ringförmigen Düsenanordnung aus Fig. 2,
- Fig. 4: ein alternatives Ausführungsbeispiel einer derartigen Vorrichtung, bei dem die Austrittsöffnungen für das Alginat, die Anblasluft und das Vernetzungsmittel unmittelbar benachbart sind sowie
- Fig. 5: eine Detailansicht der Düsenanordnung der Vorrichtung aus Fig. 4.

Die in Fig. 1 dargestellte erfindungsgemäße Vorrichtung dient zur Herstellung von biologischen Mikrokapseln 1 aus vernetzungsfähigen Alginaten, wobei die Mikrokapseln 1 verschiedene biologische Wirkstoffe (zum Beispiel Zellen, Gewebe, biologisch oder medizinisch wirksame Substanzen, wie Hormone) enthalten können. Die Einhüllung der biologischen Wirkstoffe in die Mikrokapseln 1 bietet den Vorteil, das diese nach einer Inkorporierung nicht von dem körpereigenen Immunsystem abgestoßen werden, da das Material der Mikrokapseln 1 bioverträglich ist.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist als erste Abgabeeinrichtung eine Verkapselungsdüse 2 auf, der über einen Stempel 3 ein flüssiges Gemisch aus Alginaten und den zu verabreichen- den biologischen Wirkstoffen zugeführt wird, wobei die Verkapselungsdüse 2 zusätzlich mit einer Druckluftleitung 4 verbunden ist.

Es ist jedoch auch möglich, dass das Gemisch aus Alginaten und den zu verabreichenden Wirkstoffen der Verkapselungsdüse 2 durch eine herkömmliche Einwegspritze zugeführt wird.

Das Gemisch wird dann zur Formung der Mikrokapseln 1 von einem koaxialen Druckluftstrahl angeblasen, so dass die Verkapselungsdüse 2 eine strahlförmige Tropfenfolge der Mikrokapseln 1 abgibt.

Die Verkapselungsdüse 2 ist hierbei so angeordnet, dass der Strahl der Mikrokapseln 1 im wesentlichen senkrecht von oben nach unten gerichtet ist.

Seitlich neben dem Strahl der Mikrokapseln 1 ist als zweite Abgabeeinrichtung ein Partikelstrahlgerät 5 angeordnet, das von einer Basiseinheit 6 über eine Leitung 7 mit einem unter Druck stehenden Vernetzungsmittel versorgt wird.

Hinsichtlich des einsetzbaren Vernetzungsmittels wird auf die bereits eingangs erwähnte Veröffentlichung "Microencapsulation-Based Cell Therapy" sowie auf DE 199 35 231 verwiesen, so dass auf eine detaillierte Beschreibung der zahlreichen möglichen Vernetzungsmittel verzichtet werden kann.

Die Basiseinheit 6 für das Partikelstrahlgerät 5 ist über eine Druckluftleitung 8 mit einer Druckluftquelle verbunden, die zur Vereinfachung nicht dargestellt ist.

Das Partikelstrahlgerät 5 kann beispielsweise ein Dentatech Prophy AP II, ein Dentatech Selector AP oder Kavo Prophyflex 5 sein, wobei diese Geräte aus der zahnmedizinischen Technik bekannt sind.

Bei diesem Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung gibt das Partikelstrahlgerät 5 einen Strahl 9 des Vernetzungsmittels ab, wobei der Strahl 9 im wesentlichen waagrecht in Richtung des Strahls der Mikrokapseln 1 verläuft. Hierbei weist der Strahl 9 des Vernetzungsmittels eine Strahlaufweitung von rund  $30^\circ$  sowohl in senkrechter Richtung als auch in waagrechter Richtung auf, um eine ausreichende Vernetzung der Mikrokapseln 1 zu erreichen.

Die Geschwindigkeit der Partikel des Strahls 9 ist hierbei so groß, dass die einzelnen Partikel des Vernetzungsmittels in die noch nicht vernetzten Mikrokapseln 1 eindringen, so dass der Vernetzungsprozess nicht auf die oberflächennahen Bereiche der Mikrokapseln 1 beschränkt ist, sondern auch das Innere der Mikrokapseln 1 erfasst.

Die Geschwindigkeit der Partikel des Strahls 9 ist jedoch nicht so groß, dass die einzelnen Partikel des Strahls 9 nach dem Eindringen in die Mikrokapseln 1 diese wieder verlassen, da der Vernetzungsprozess dadurch beeinträchtigt würde, oder ggf. Zellen in den Mikrokapseln beschädigen.

Der Strahl 9 des Vernetzungsmittels besteht vorzugsweise aus einem diskontinuierlichen Strahl von Partikeln des Vernet-

zungsmittels. Die Partikel können je nach dem Arbeitsprinzip des Partikelstrahlgerätes atomare oder mikroskopische Dimensionen besitzen. Vorzugsweise werden vom Partikelstrahlgerät 5 flüssige, suspendierte oder feste Partikel mit einer charakteristischen Größe im Bereich von 500 nm bis 100 µm abgegeben. Es besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass das Partikelstrahlgerät 5 eine flüssige Vernetzungslösung (z.B. 20 mM Ba- oder Cl-Lösung) abgibt. Besonders vorteilhaft ist es auch, wenn die Vernetzungslösung in Lipidvesikeln eingeschlossen ist, die dann in die Alginatkugeln eingeschossen werden. Bei einer Temperaturerhöhung wird die Lipidmembran dann permeabel und die divalenten Kationen werden freigesetzt.

Schließlich ist unterhalb der Verkapselungsdüse 2 noch ein herkömmliches Fällungsbad 10 angeordnet, das ebenfalls Vernetzungsmittel enthalten und dadurch zu einer Verbesserung der Vernetzung der Mikrokapseln 1 führen kann. Derartige Fällungsbäder sind aus den beiden vorstehend erwähnten Veröffentlichungen bekannt, so dass hier auf eine detaillierte Beschreibung von Fällungsbädern verzichtet werden kann.

Das in Fig. 2 dargestellte Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung stimmt weitgehend mit dem vorstehend beschriebenen und in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel überein, so dass im Folgenden für übereinstimmende Bauteile dieselben Bezugszeichen verwendet werden und zur Vermeidung von Wiederholungen im wesentlichen auf die vorstehende Beschreibung zu Fig. 1 verwiesen wird.

Die Besonderheit dieses Ausführungsbeispiels besteht im Wesentlichen darin, dass das Partikelstrahlgerät 5 mit einer ringförmigen Düsenanordnung 11 verbunden ist, die detailliert in Fig. 3 dargestellt ist.

Die Düsenanordnung 11 umgibt den Strahl der Mikro kapseln 1 ringförmig und weist über ihren Umfang verteilt zahlreiche Düsenöffnungen 12 auf, durch die ein fächerförmiger Strahl 13 des Vernetzungsmittels abgegeben wird. Der Strahl 13 des Vernetzungsmittels weist hierbei gegenüber dem Strahl der Mikro kapseln 1 einen Anströmwinkel von rund  $40^\circ$  auf und verläuft ansonsten radial nach innen, so dass der Strahl 13 des Vernetzungsmittels auf die Mikro kapseln 1 auftrifft.

Auch hierbei ist die Geschwindigkeit des Strahls 13 so groß, dass das Vernetzungsmittel in die einzelnen Mikro kapseln 1 eindringt, jedoch so langsam, dass das Vernetzungsmittel anschließend nicht wieder austritt.

Schließlich stimmt auch das in Fig. 4 dargestellte Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung weitgehend mit den vorstehend beschriebenen und in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel überein, so dass auch im Folgenden für einander entsprechende Bauteile dieselben Bezugszeichen verwendet werden und zur Vermeidung von Wiederholungen auf die vorstehende Beschreibung verwiesen wird.

Die Besonderheit dieses Ausführungsbeispiels besteht in der konstruktiven Ausgestaltung einer Verkapselungsdüse 2', die in Fig. 5 detailliert dargestellt ist.

So weist die Verkapselungsdüse 2' eine zentrische Düse 14 zur Abgabe des Alginat-Zell-Gemischs auf, wobei die Düse 14 von einer konzentrischen Düse 15 umgeben ist, die über eine Zuleitung 16 mit Druckluft versorgt wird. Die aus der Düse 15 austretende Druckluft fördert hierbei die Formung feiner Tröpf-

chen aus dem Alginat-Zell-Gemisch, das aus der Düse 14 austritt.

Die Düse 15 ist schließlich von einer ebenfalls ringförmigen Düse 17 umgeben, die über eine Zuleitung 18 mit dem Vernetzungsmittel versorgt wird. Das Vernetzungsmittel tritt also aus der Düse 17 aus, wobei der austretende Strahl des Vernetzungsmittels neben der axialen Geschwindigkeitskomponente auch eine Radialkomponente aufweist und deshalb auf die einzelnen Mikrokapseln 1 auftrifft, was zu deren Vernetzung führt.

Die Geschwindigkeit des aus der Düse 17 austretenden Strahls des Vernetzungsmittels ist hierbei wieder so groß, dass das Vernetzungsmittel in die einzelnen Mikrokapseln 1 eindringt, ohne diese anschließend wieder zu verlassen.

Die Erfindung ist nicht auf die vorstehend beschriebenen bevorzugten Ausführungsbeispiele beschränkt. Vielmehr ist eine Vielzahl von Varianten und Abwandlungen denkbar, die von dem Erfindungsgedanken Gebrauch machen und deshalb ebenfalls in den Schutzbereich fallen.

**PATENTANSPRÜCHE**

1. Vorrichtung zur Herstellung von Mikrokapseln (1) aus einer vernetzungsfähigen Kapselsubstanz, insbesondere aus vernetzten Alginaten, mit  
einer ersten Abgabeeinrichtung (2) zur Abgabe eines Strahls der vernetzungsfähigen Kapselsubstanz und  
einer Vernetzungseinrichtung zur Applizierung eines Vernetzungsmittels auf die Kapselsubstanz,

**dadurch gekennzeichnet,**

dass die Vernetzungseinrichtung eine zweite Abgabeeinrichtung (5) aufweist, die einen Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels auf den Strahl der Kapselsubstanz richtet.

2. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,** dass der Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels so schnell ist, dass das Vernetzungsmittel in die unvernetzten Mikrokapseln (1) eindringt.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet,** dass der Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels so langsam ist, dass das Vernetzungsmittel nach dem Eindringen in die unvernetzten Mikrokapseln (1) nicht wieder austritt.

4. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,** dass zur Förderung der Kapselformung eine Düsenanordnung (15) vorgesehen ist, die den Strahl der Kapselsubstanz mit einem formgebenden Strahl anströmt.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet,** dass der formgebende Strahl den Strahl der Kapselsubstanz umgibt.

6. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels in einem Winkel zwischen  $15^\circ$  und  $90^\circ$  zu dem Strahl der Kapselsubstanz verläuft.

7. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zweite Abgabeeinrichtung (11) ringförmig ist und den Strahl der Kapselsubstanz umgibt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels gegenüber dem Strahl der Kapselsubstanz einen vorgegebenen Anströmwinkel aufweist und ansonsten radial nach innen verläuft.

9. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zweite Abgabeeinrichtung (11) mehrere Austrittsdüsen aufweist, die über den Umfang der zweiten Abgabeeinrichtung (11) verteilt angeordnet sind.

10. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die erste Abgabeeinrichtung (2') für die Kapselsubstanz und/oder die zweite Abgabeeinrichtung (17, 18) für das Vernetzungsmittel und/oder die Düsenanordnung (15) für den formgebenden Strahl aneinander angrenzende Austrittsöffnungen aufweisen.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels im wesentlichen koaxial zu dem Strahl der Kapselsubstanz verläuft.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl (9, 13) des Vernetzungsmittels den Strahl der Kapselsubstanz umgibt.

13. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vernetzungseinrichtung (5) und/oder die erste Abgabeeinrichtung (2, 2') für die Kapselsubstanz druckluftbetrieben ist.

14. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl der Kapselsubstanz im wesentlichen senkrecht von oben nach unten verläuft, wobei an der Unterseite ein Auffangbecken (10) angeordnet ist, das ein Vernetzungsmittel enthält.

15. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zweite Abgabeeinrichtung ein zahnmedizinisches Partikelstrahlgerät (5) ist.

16. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl der Kapselsubstanz zwischen der Austrittsöffnung der ersten Abgabeeinrichtung und dem Auftreffpunkt des Strahls (9) des Vernetzungsmittels eine freie Länge zwischen 5 cm und 80 cm aufweist.

17. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kapselsubstanz Alginate enthält.

18. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Vernetzungsmittel freie oder gelöste Ionen oder Salzkristalle enthält.

19. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl (9) des Vernetzungsmittels Partikel des Vernetzungsmittels in flüssiger, suspendierter oder fester Form enthält.

20. Vorrichtung nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Strahl (9) des Vernetzungsmittels Vernetzungsmittel-Kapseln enthält, die das Vernetzungsmittel enthalten und ummanteln.

21. Vorrichtung nach Anspruch 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vernetzungsmittel-Kapseln Lipidvesikel sind.

22. Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln aus einer vernetzungsfähigen Kapselsubstanz, insbesondere aus vernetzten Alginaten, wobei ein Strahl der vernetzungsfähigen Kapselsubstanz erzeugt und einer Vernetzung unterzogen wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Vernetzung der Kapselsubstanz auf den Strahl der vernetzungsfähigen Kapselsubstanz ein Strahl (9, 13) mit einem Vernetzungsmittel gerichtet wird.

23. Mikrokapsel (1) aus einer Kapselsubstanz, insbesondere aus Alginaten, wobei die Kapselsubstanz an der Oberfläche der Mikrokapsel durch ein Vernetzungsmittel vernetzt ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kapselsubstanz auch im Inneren der Mikrokapsel (1) vernetzt ist.

24. Mikrokapsel nach Anspruch 23, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Aufnahme eines Kapselinhalts ein Kapselinnenraum vorgesehen ist, wobei zwischen dem Kapselinnenraum und der Außenseite

der Mikrokapsel mindestens ein Diffusionskanal ausgebildet ist, durch den der Kapselinhalt nach außen transportiert werden kann.

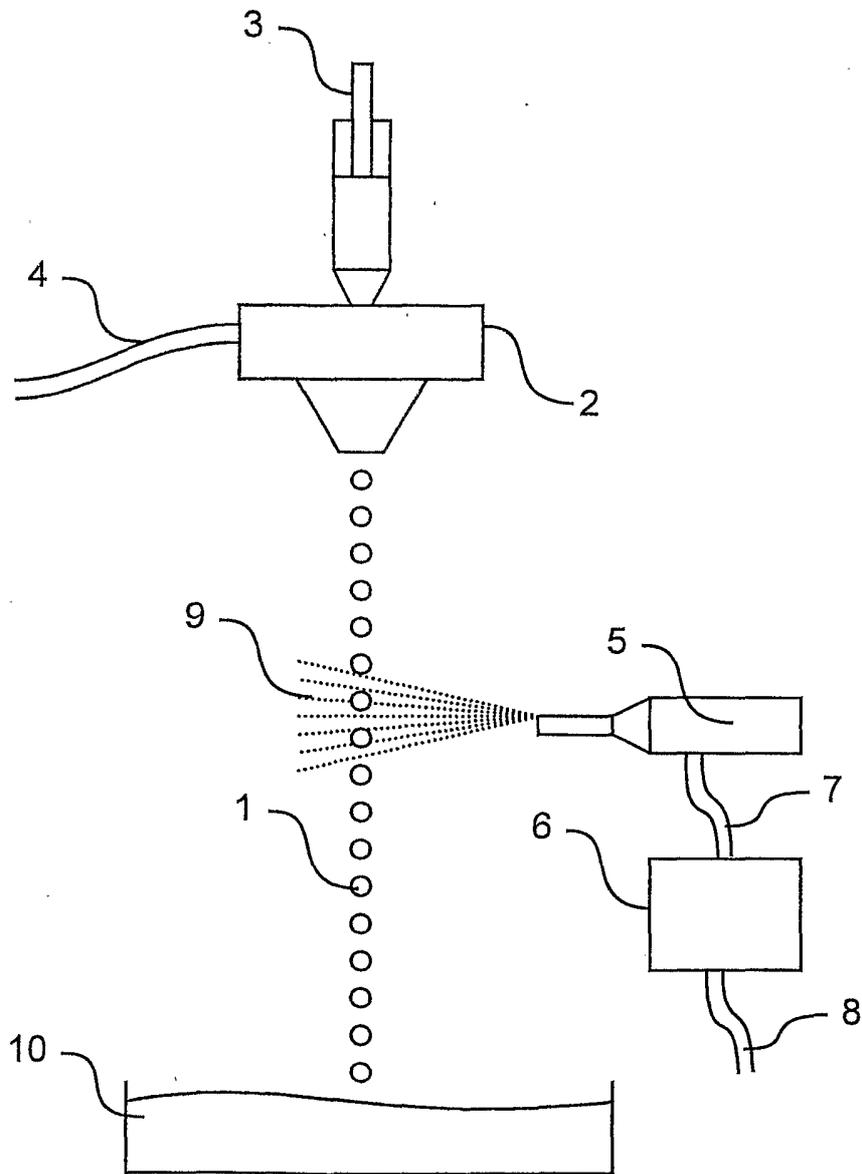


Fig. 1



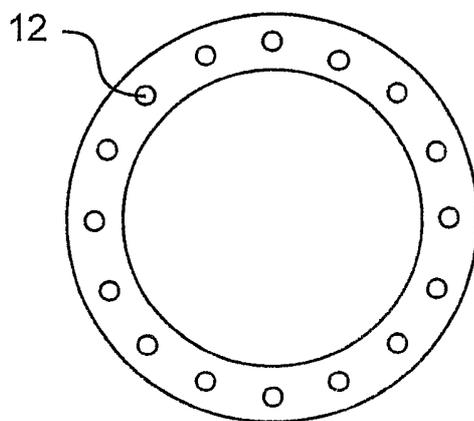


Fig. 3

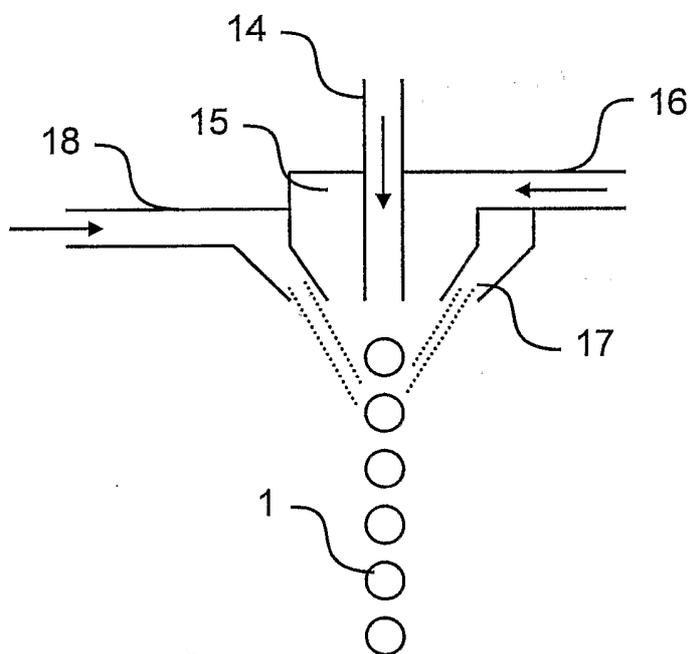


Fig. 5

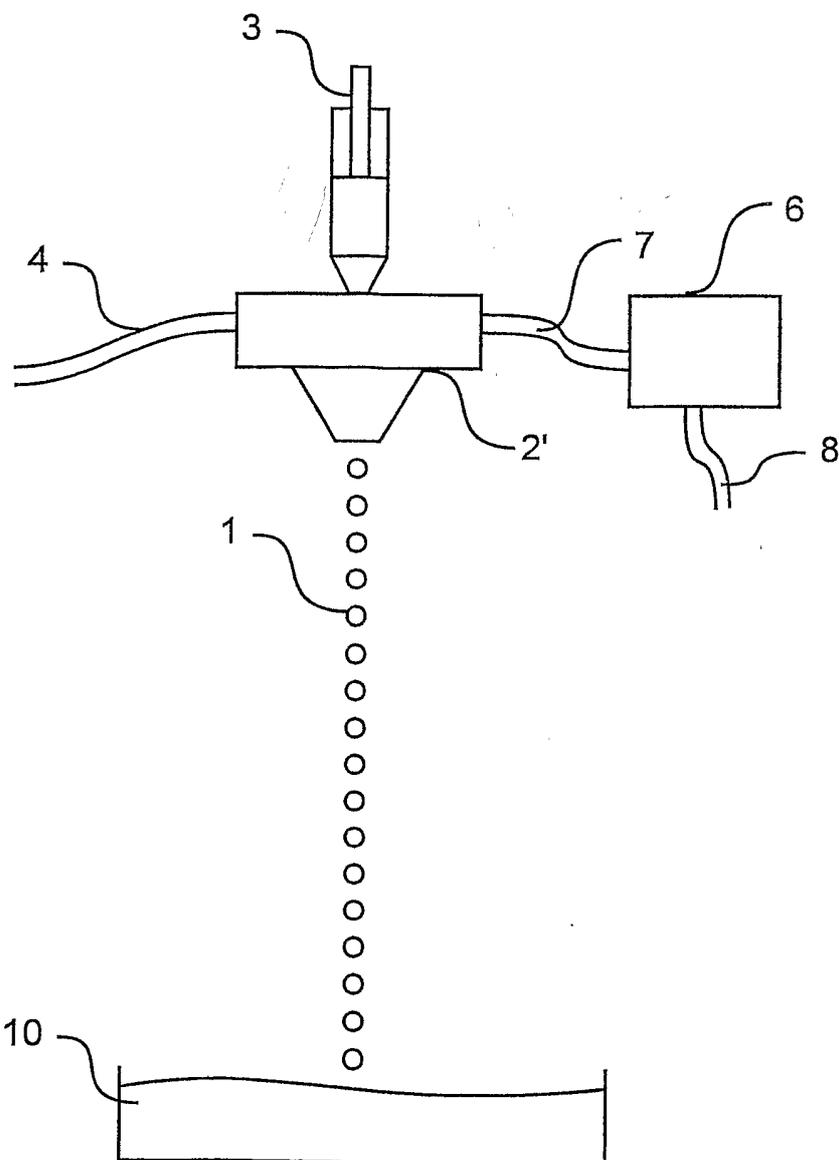


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/14239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C08L5/04 A61K9/20 A61K9/50 A23P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C08L A61K A23P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS, COMPENDEX, IBM-TDB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 072 636 A (ZIMMERMANN ULRICH) 31 January 2001 (2001-01-31)  paragraph '0018!; figure 2	1-6, 13, 14, 16, 17, 22-24
X	TOMIDA H ET AL: "PREPARATION OF THEOPHYLLINE-LOADED CALCIUM ALGINATE GEL CAPSULES AND EVALUATION OF THEIR DRUG RELEASE CHARACTERISTICS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 41, no. 12, 1 December 1993 (1993-12-01), pages 2161-2165, XP000422467 ISSN: 0009-2363 page 2161, right-hand column  -/--	23, 24

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2003

Date of mailing of the international search report

26/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Radke, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/14239

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 03205 A (ZIMMERMANN ULRICH) 8 February 1996 (1996-02-08) page 5, line 19 -page 6, line 32 -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/14239

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1072636	A	31-01-2001	DE 19935231 A1	01-02-2001
			EP 1072636 A1	31-01-2001
			US 2002113224 A1	22-08-2002
<hr/>				
WO 9603205	A	08-02-1996	DE 4426396 A1	01-02-1996
			AT 185496 T	15-10-1999
			WO 9603205 A1	08-02-1996
			DE 59507053 D1	18-11-1999
			EP 0773827 A1	21-05-1997
			US 6465226 B1	15-10-2002
<hr/>				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14239

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C08L5/04 A61K9/20 A61K9/50 A23P1/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08L A61K A23P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS, COMPENDEX, IBM-TDB

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 072 636 A (ZIMMERMANN ULRICH) 31. Januar 2001 (2001-01-31)  Absatz '0018!; Abbildung 2 ---	1-6, 13, 14, 16, 17, 22-24
X	TOMIDA H ET AL: "PREPARATION OF THEOPHYLLINE-LOADED CALCIUM ALGINATE GEL CAPSULES AND EVALUATION OF THEIR DRUG RELEASE CHARACTERISTICS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, Bd. 41, Nr. 12, 1. Dezember 1993 (1993-12-01), Seiten 2161-2165, XP000422467 ISSN: 0009-2363 Seite 2161, rechte Spalte ---	23, 24
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. März 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Radke, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14239

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 03205 A (ZIMMERMANN ULRICH) 8. Februar 1996 (1996-02-08) Seite 5, Zeile 19 -Seite 6, Zeile 32 -----	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14239

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1072636	A 31-01-2001	DE 19935231 A1 EP 1072636 A1 US 2002113224 A1	01-02-2001 31-01-2001 22-08-2002
WO 9603205	A 08-02-1996	DE 4426396 A1 AT 185496 T WO 9603205 A1 DE 59507053 D1 EP 0773827 A1 US 6465226 B1	01-02-1996 15-10-1999 08-02-1996 18-11-1999 21-05-1997 15-10-2002