



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 053 862 A1** 2007.05.10

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 053 862.2**

(22) Anmeldetag: **04.11.2005**

(43) Offenlegungstag: **10.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **B01J 13/04** (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

B01F 11/00 (2006.01)

B01F 5/06 (2006.01)

B01F 3/12 (2006.01)

(71) Anmelder:

PharmaSol GmbH, 12307 Berlin, DE

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(72) Erfinder:

**Möschwitzer, Jan, 12247 Berlin, DE; Müller, Rainer
Helmut, 12161 Berlin, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE10 2005 048201 A1

DE 101 60 625 A1

DD 45 482

US 64 47 806 B1

EP 16 52 515 A1

EP 01 43 196 A2

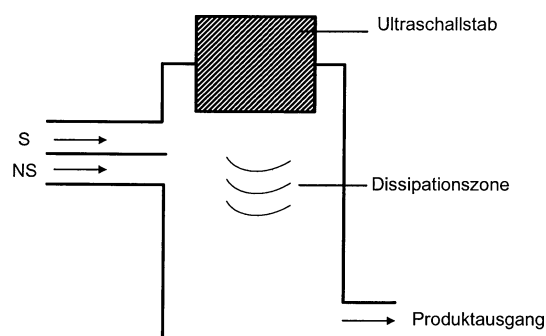
WO 00/38 811 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung hochfeiner Partikel sowie zur Beschichtung solcher Partikel**

(57) Zusammenfassung: Es werden Verfahren und Vorrichtungen zur Herstellung von hochfeinen Partikeln beschrieben, die anschließend in einem weiteren Prozessschritt mit schützenden Polymeren überzogen werden. Dabei werden die Partikel mittels eines Verfahrens hergestellt, bei dem ein Flüssigkeitsstrom aus einer partikelfreien, den Wirkstoff gelösten Flüssigkeit 1 mit einem zweiten Flüssigkeitsstrom aus einer Flüssigkeit 2 in einer hochenergetischen Zone oder frühestens 2 Sekunden vor Erreichen der hochenergetischen Zone zusammengeführt wird, wobei die beiden Flüssigkeiten miteinander mischbar sind und der in der Flüssigkeit 1 gelöste Wirkstoff nicht oder geringer in der Flüssigkeit 2 löslich ist und in der oder innerhalb von maximal 2 Sekunden von Erreichen der hochenergetischen Zone beim Vermischen der beiden Flüssigkeiten als Partikel ausfällt. Die so hergestellten Partikel werden in eine wässrige äußere Phase, die die Beschichtungs- bzw. Überzugsmaterialien in gelöster Form enthält, eingebracht und anschließend einem Trocknungsschritt unterzogen, wodurch diese Materialien als geschlossene Beschichtung auf den Partikeln ausfallen. Die so umhüllten Partikel sind vor schädigenden Einflüssen geschützt und weisen im Gegensatz zu nicht umhüllten Partikeln eine modifizierte Freisetzungskinetik auf.



Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung beschreibt ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Herstellung von Suspensionen hochfeiner Partikel sowie ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Beschichten bzw. Überziehen solcher hochfeinen Partikel.

[0002] Es werden Verfahren und Vorrichtungen zur Herstellung von hochfeinen Partikeln beschrieben, die anschließend in einem weiteren Prozessschritt mit schützenden Polymeren überzogen werden.

Stand der Technik

[0003] Mikronisierung ist ein Prozess, um Partikel mit einer Größe im Bereich weniger Mikrometer herzustellen, normalerweise im Bereich von 1 µm bis 10 µm. Mikronisierung wird im pharmazeutischen Bereich häufig angewendet, um die Verabreichung von Arzneistoffen zu verbessern, z.B. durch eine gesteigerte orale Bioverfügbarkeit. Die Verringerung der Partikelgröße führt zu einer Vergrößerung der Oberfläche, und entsprechend des Gesetzes von Noyes-Whitney führt die vergrößerte Oberfläche zu einer beschleunigten Auflösungsgeschwindigkeit der Partikel. Die oralen Bioverfügbarkeitsprobleme können durch Mikronisierung verringert werden, wenn die Auflösungsgeschwindigkeit oder die Löslichkeit die Aufnahme limitierenden Parameter sind (sogenannte Klasse II Arzneistoffe nach BCS (Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem)). Dennoch zeigen eine steigende Anzahl neu hergestellter Verbindungen sogar noch niedrigere Löslichkeiten und damit verbunden noch niedrigere Auflösungsgeschwindigkeiten, als die oben genannten Arzneistoffe. In vielen Fällen ist daher die Mikronisierung nicht mehr ausreichend, um eine genügend hohe Auflösungsgeschwindigkeit und daraus resultierend eine genügend hohe Bioverfügbarkeit zu erzielen.

[0004] Der nächste Schritt war dann die Nanonisierung von Arzneistoffpulvern, d.h. die Überführung von Arzneistoffmikropartikeln in Arzneistoffnanopartikel mit einem mittleren Partikeldurchmesser im Nanometerbereich (von ca. 2–3 nm bis 1000 nm). Arzneistoffnanopartikel können mit Hilfe sogenannter „Bottom-up“ oder alternativ mit „Top-down“ Technologien hergestellt werden. Bei den bottom-up-Technologien beginnt man mit Molekülen und über deren Assoziierung gelangt man zu einer Partikelbildung. Die klassische Bottom-up-Technik ist die Präzipitation, der Arzneistoff wird in einem Lösungsmittel gelöst, das Lösungsmittel zu einem Nichtlösungsmittel gegeben, was zu einer Fällung von Arzneistoffnanokristallen führt. Dieses Prinzip wird bei der sogenannten „Hydrosol-Technologie“ von Sucker und List (US-A-5 389 382, US-A-6 447 806) ausgenutzt. Die entste-

henden Partikel sind kristalliner Natur, insbesondere wenn sie eine Partikelgröße im oberen Nanometerbereich besitzen. Die Präzipitation wird auch in Kombination mit speziellen Polymeren beschrieben, die verwendet werden, um die präzipitierten Arzneistoffnanopartikeldispersionen zu stabilisieren (WO 00 2003/080034 A3). Es wird auch eine Präzipitationsmethode beschrieben, die zur Ausfällung von amorphen Partikeln führt. Dieses Produkt mit dem Handelsnamen „Nanomorph™“ wurde ursprünglich von der Firma Knoll in Deutschland (EP 1 219 292 B1) entwickelt. Viele Probleme sind mit den Präzipitationstechniken verbunden:

1. Nach dem Beginn des Kristallisationsprozesses kann es schwierig sein, das Kristallwachstum zu hemmen, was zu einer Bildung von großen Kristallen über den Nanometerbereich hinaus führt, d.h. zur Bildung von Arzneistoffmikropartikeln.
2. Für den Erhalt der physikalischen Stabilität der hergestellten Suspension wird eine Lyophilisation empfohlen (Sucker, H., Hydrosol – eine Alternative für die parenterale Anwendung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen, in: Müller, R. H., Hildebrand, G. E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2. Auflage, 1998, WVG, Stuttgart).
3. Besonders bei gefällten Partikeln im amorphen Zustand ist es schwer, diesen amorphen Zustand während der Haltbarkeitsdauer, die bei pharmazeutischen Produkten typischerweise 3 Jahre beträgt, zu erhalten. Besonders wenn die amorph hergestellten Partikel eine Größe im oberen Nanometerbereich (> 500 nm) besitzen, neigen sie stärker zur Rekristallisation.

[0005] Die Fortsetzung des Kristallwachstums nach der Fällung ist ein wesentliches Problem des Präzipitationsvorgangs. Sucker et al. lösen dieses Problem durch Einsatz eines weiteren Prozessschrittes nach der Fällung, d.h. durch Lyophilisation der Arzneistoffnanokristallsuspension. In vielen Fällen wird aber kein trockenes Produkt, sondern eine wässrige Suspension benötigt. Eine Methode, um die Partikelgröße, die durch die Präzipitation erzielt wurde, zu erhalten, ist die Kombination der Präzipitation mit Tempern (US-A-6 607 784). Nach der Fällung wird die erhaltene Arzneistoffsuspension einem zweiten, energieeintragenden Schritt, z.B. durch Temperaturerhöhung, Hochgeschwindigkeitsrühren oder einen Homogenisationsprozess ausgesetzt. Dieser Energieeintrag hat zwei Effekte:

1. Transformation der teilweise oder vollständig amorph vorliegenden Partikel in einen komplett kristallinen Zustand und
2. die Erhaltung der Partikelgröße und die Verhinderung von Partikelwachstum.

[0006] Die Kombination der Fällung und des Temperungsprozesses konnte zwar das Problem des Partikelwachstums lösen oder zumindest minimieren.

Aber diese Kombination ist aufgrund der „Perfektion“ der Arzneistoffkristalle nicht in der Lage, die Limitierung in der Partikelgrößenreduktion zu überwinden.

[0007] Deshalb konnte zwar eine Konservierung der erhaltenen Partikelgröße, aber keine weitere Partikelgrößenreduktion berichtet werden.

[0008] Basierend auf diesen Überlegungen bestand ein deutlicher Bedarf an verbesserten Technologien, um Arzneistoffnanokristalle herzustellen.

[0009] Die Alternativen sind die „Top down“ Technologien, d.h. man beginnt mit einem „groben“ Pulver, welches dann auf verschiedene Arten zu Arzneistoffnanokristallen zerkleinert wird. Eine einfache Technik ist das Mahlen von Arzneistoffmikrosuspensionen in einer Kugelmühle. Das Arzneistoffpulver wird in einer Tensidlösung suspendiert und die erhaltene Suspension anschließend in eine Mühle gefüllt, welche Perlen als Mahlmateriale enthält. Die Perlen werden durch Rührer bewegt und die Arzneistoffmikrokristalle werden zwischen den Mahlperlen zu Arzneistoffnanokristallen zermahlen. Alternativ kann anstelle eines Rührers das gesamte Mahlgefäß samt Kugeln und Suspension bewegt werden (US 5,145,684). Mit der Verwendung von Mühlen zur Partikelzerkleinerung sind Nachteile verbunden:

1. Abhängig von der Härte der Arzneistoffkristalle, kann der Mahlvorgang im Falle von harten, kristallinen Arzneistoffen bis zu mehreren Tagen dauern. Dadurch ist es kein produktionsfreundlicher Prozess.
2. Während des Mahlvorgangs kommt es zu einer Abnutzung der Mahlkugeln, was zu einer Kontamination der Arzneistoffnanopartikelsuspension führt. Über Kontamination mit Glasmikropartikeln wurde bei Verwendung von Glassmahlperlen berichtet (Referenz Buchmann), ebenso wurden bei Verwendung von Zirkonoxidmahlperlen Kontamination mit Werten von über 70 ppm festgestellt, wobei das Ausmaß der Kontamination natürlich davon abhängt, ob der Arzneistoff eher hart oder weich ist.
3. Mahlen von wässrigen Suspensionen bei einer Dauer von mehreren Tagen kann auch zu Bakterienwachstum und Bakterienvermehrung führen, wodurch es zu möglichen mikrobiologischen Problemen im pharmazeutischen Produkt kommen kann.
4. Der Scale-up-Prozess (Maßstabsvergrößerung) hat einige Beschränkungen aufgrund des Gewichtes der Kugelmühlen. Nimmt man eine hexagonale Packung der sphärisch gleich großen Mahlkugeln an, so nehmen diese 76% des Mühlenvolumens ein, wogegen nur 24% des Volumens für die zu mahlende Suspension verbleiben. Das führt im Fall einer Mühle mit einem Fassungsvermögen von 1000 L dazu, daß nur ungefähr 240 L Suspension hergestellt werden können. Abhän-

gig von der Dichte des Mahlmateriale (z.B. Zirkondioxid = 3,69 kg/L) würde eine solche Mühle zwischen ca. 2,8 Tonnen wiegen, eine weitere Vergrößerung des Fassungsvermögens der Mühle ist aufgrund des Gesamtgewichtes nicht möglich.

[0010] Daher besteht hier definitiv eine Limitierung in Bezug auf eine Maßstabsvergrößerung (Scale up). Für größere Ansätze, die das Füllvolumen dieser Perlmühlen übersteigen, ist daher eine Perlmühle, die im Zirkulationsverfahren arbeitet, erforderlich. Die Suspension wird kontinuierlich durch die Perlmühle gepumpt. Dadurch wird die Situation aber auch nicht wesentlich verbessert, da eine vergrößerte Ansatzgröße natürlich gleichzeitig die erforderliche Mahlzeit verlängert.

[0011] Eine Alternative ist die Verwendung der Hochdruckhomogenisationstechnik. Das Pulver wird hierbei in der Tensidlösung dispergiert und anschließend wird die erhaltene Suspension einem Hochdruckhomogenisationsprozess unterworfen, z.B. durch Verwendung eines Kolben-Spalt-Homogenisators (US-A-5 858 410) oder unter Ausnutzung des Jet-Stream-Prinzips (realisiert mit dem Microfluidizer US-A-5 091 187). Das Zerkleinerungsprinzip des Microfluidizers besteht in der frontalen Kollision zweier Strömungen, die mit großer Geschwindigkeit aufeinandertreffen. Ein großer Nachteil dieser Methode ist die erforderliche relative große Anzahl von Zyklen, um Arzneistoffnanopartikel zu erhalten. Die im Beispiel (US-A-5 091 187) angegebenen benötigten 50–100 Homogenisationszyklen sind nicht besonders herstellungsfreundlich. Zusätzlich wird das Microfluidizer-Prinzip als weniger effektiv verglichen mit dem Kolben-Spalt-Verfahren beschrieben, besonders im Fall von sehr harten Kristallen führt es zu einem unerwünschten Anteil von Mikropartikeln in der Nanosuspension. Die Kolben-Spalt-Homogenisation von Suspensionen eines Arzneistoffs in Wasser führt zu Arzneistoffnanokristallen mit einer mittleren Partikelgröße im Bereich von ca. 200 nm bis 1000 nm. Die Kavitation wurde dabei als das Zerkleinerungsprinzip beschrieben (US-A-5 858 410). Zwischenzeitlich wurde auch eine effektive Partikelzerkleinerung in nichtwässrigen Medien oder in Mischungen aus Wasser und mit Wasser mischbaren Flüssigkeiten beschrieben. Beispiele für nichtwässrige Medien sind flüssige Polyethylenglykole (PEG) (z.B. PEG 400 oder PEG 600) oder Öle (z.B. mittelkettige Triglyceride (MCT)). Der Vorteil dieser Nanosuspensionen ist, daß sie direkt in Hart- oder Weichgelatine kapseln gefüllt werden können. Homogenisation in wässrigen Mischungen, wie z.B. Wasser-Ethanol-Mischungen führt zu Suspensionen, die leicht sprühtrocknet werden können. Homogenisation in Wasser-Glycerol-Mischungen führt direkt zu isotonischen Produkten für die parenterale Verabreichung. Die bei der Hochdruckhomogenisation erreichbare Partikelgröße hängt vom Homogenisierdruck und der Weich-

heit bzw. Härte des zu verarbeitenden Stoffes ab. Für relativ weiche Arzneistoffe wurden Durchmesser zwischen 200 nm und 300 nm publiziert (z.B. Paclitaxel (B. Böhm, Dissertation, FU Berlin, 1999)). Im Fall von relativ harten Wirkstoffen waren die Durchmesser eher im Bereich von 700 nm bis 1000 nm (z.B. M. Grau, Dissertation, FU Berlin, 2000). Insbesondere für die letztere Gruppe von Arzneistoffen sind effizientere Zerkleinerungsmethoden besonders wünschenswert. Die oben zitierten Partikelgrößen wurden durch Homogenisation bei einem Druck von 1500 bar erhalten. Aus der Literatur ist bekannt, daß durch eine Vergrößerung des Homogenisationsdruckes, z.B. von 500 bar auf 1500 bar, kleinere Partikelgrößen erhalten werden können. Daraus folgend wurden harte kristalline Stoffe bei Drücken von bis zu 4000 bar homogenisiert. Trotz eines mehr als doppelt so großen Homogenisationsdruckes blieben die resultierenden Partikelgrößen jedoch praktisch unverändert (Fichera, M.A., Wissing, S.A., Müller, R.H., Effect of 4000 bar homogenisation pressure on particle diminution on drug suspensions, Int. Meeting on Pharm., Biopharm. and Pharm. Technology, Nuremberg, 679–680, 2004). Eine Erklärung für dafür ist die steigende Kristallinität der Partikel während des Homogenisationsprozesses. Zu Beginn brechen die Partikel an schwachen Punkten, das heißt besonders an Fehlstellen oder in amorphen Bereichen. Mit fortschreitender Zerkleinerung nimmt jedoch die Anzahl dieser Fehlstellen oder amorphen Bereiche ständig ab, die hergestellten kleineren Partikel werden zunehmend perfekter. An einem bestimmten Punkt des Homogenisationsverlaufes bleiben nur noch fast perfekte Kristalle zurück. Eine weitere Zerkleinerung z.B. durch eine Verdopplung des Homogenisationsdruckes ist nicht mehr möglich, da die dafür erforderliche Kraft in nicht-linearer Art und Weise mit immer perfekteren Kristallen ansteigt. Es handelt sich um einen exponentiellen Anstieg. Wenn man sich bereits im steilen Teil der Kurve befindet, hat sogar eine Verdopplung des Homogenisationsdruckes nur noch einen geringen Einfluss auf die Größe. Daraus wird deutlich, daß bei der Hochdruckhomogenisation ein maximaler Dispersitätsgrad bei Drücken im Bereich von 1500 bar erreicht werden kann. Um eine weitere Partikelgrößenreduktion für einen bestimmten Arzneistoff zu erzielen, muss man stark verbesserte Zerkleinerungstechniken anwenden.

[0012] Zusammenfassend kann man sagen: Die mit der Produktion von Arzneistoffnanokristallen durch Präzipitation assoziierten Probleme, wie Schwierigkeiten bei der Erhaltung der Partikelgröße und der damit verbundenen benötigten speziellen Methoden (z.B. Lyophilisation) führen zu der Tatsache, daß man bisher kaum oder nur wenige Verwendungen für diese Produkte am Markt finden kann. Ein potentiell Problem, nämlich das nach der Präzipitation auftretende nachfolgende Partikelwachstum, konnte durch die Verwendung des Prinzips des nachfolgenden

Temperns, z.B. durch Eintrag von Energie, welche zur einer Konservierung der durch die Präzipitation erzielten Partikelgröße führt, gelöst bzw. minimiert werden (z.B. US-A-6 607 784).

[0013] Technologien, die für Arzneistoffe angewendet werden können, die in allen Medien schwerlöslich sind, stellen die Kugelmühltechniken und die Hochdruckhomogenisationstechnologien dar. Mit den Kugelmühlen verbundene Probleme sind die langen Mahlzeiten und eine potentielle Produktkontamination. Diese Begrenzungen konnten durch die Verwendung von Kolben-Spalt-Homogenisatoren überwunden werden. Jedoch besteht weiterhin ein Bedarf an verbesserten Homogenisationstechnologien, da die nichtlineare Beziehung zwischen Druck und erzielbarer Kristallgröße als Funktion der Kristallinität die minimal erzielbare Partikelgröße begrenzt.

[0014] Daher besteht ein klarer Bedarf an neuen Herstellungsmethoden, welche:

1. die Begrenzung der Partikelgrößenreduktion aufgrund vorhandener perfekter Kristalle vermeiden und
2. zu sehr kleinen Partikeln führen, die normalerweise kleiner als 300 nm und bevorzugt kleiner 200 nm und idealerweise kleiner 100 nm sind.

Aufgabenstellung

[0015] Aufgabe dieser Erfindung ist daher, ein Verfahren zur Herstellung überzogener Partikel, insbesondere Nanopartikel, mit schneller Auflösung bereitzustellen, die Arzneistoffe zum gezielt zum Wirkort transportieren und sie gleichzeitig vor vorzeitigem Abbau durch Einflüsse wie Magensäure, Enzyme oder andere nachteilige Faktoren zu schützen. Das Verfahren beinhaltet die Herstellung der Partikel mit einer minimal möglichen Größe und das anschließende Überziehen dieser Partikel mit schützenden Polymeren.

[0016] Die erfindungsgemäße Aufgabe der Herstellung der zu überziehenden Partikel wird durch ein Verfahren zur Herstellung von Suspensionen hochfeiner Partikel gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Flüssigkeitsstrom aus einer partikelfreien, den Wirkstoff gelöst enthaltende Flüssigkeit 1, mit einem zweiten Flüssigkeitsstrom aus einer Flüssigkeit 2 in einer hochenergetischen Zone oder frühestens 2 Sekunden vor Erreichen der hochenergetischen Zone zusammengeführt wird, wobei die beiden Flüssigkeiten miteinander mischbar sind und der in der Flüssigkeit 1 gelöste Wirkstoff nicht oder geringer in der Flüssigkeit 2 löslich ist und in der oder innerhalb von maximal 2 Sekunden vor Erreichen der hochenergetischen Zone beim Vermischen der beiden Flüssigkeiten als Partikel ausfällt.

[0017] Die beispielsweise so hergestellten Partikel

werden dann in eine wässrige äußere Phase, die die Beschichtungs- bzw. Überzugsmaterialien in gelöster Form enthält, eingebracht, und anschließend einem Trocknungsschritt unterzogen, wodurch diese Materialien als geschlossene Beschichtung auf den Partikeln ausfallen. Die so umhüllten Partikel sind vor schädigenden Einflüssen geschützt und weisen im Gegensatz zu nicht umhüllten Partikeln eine modifizierte Freisetzungskinetik auf.

[0018] Der größenverringende Prozess beinhaltet ein Auflösen des Wirkstoffs in einem Lösungsmittel, ein Mischen des Lösungsmittels mit einem Nicht-Lösungsmittel und die Ausführung einer Präzipitation in einer Zone hoher Energie. Danach wird die erhaltene Suspension einem Filmüberzugsprozess (Coating-Prozess) mit Polymeren oder Makromolekülen unterzogen. Der Filmüberzugsprozess ist insbesondere für Nanopartikel anwendbar, aber natürlich auch für Mikropartikel, ohne daß organische Lösungsmittel verwendet werden müssen. Der Prozess kann in nichtorganischen Lösungsmitteln, insbesondere in Wasser oder wässrigen Medien, durchgeführt werden.

[0019] Die vorliegende Erfindung eröffnet die Möglichkeit, hochfeine bzw. ultrafeine Arzneistoffpartikel oder Polymerpartikel mit einem mittleren Durchmesser von unter 1000 nm, bevorzugt von unter 300 nm, besonders bevorzugt von unter 200 nm und speziell von unter 100 nm bis zu ca. 5 bis 10 nm, zu erhalten. Bis heute sind verschiedene Methoden beschrieben worden, um Suspensionen über Präzipitation herzustellen, wobei die erzielbare Größe ausschließlich von den Präzipitationsbedingungen abhängt (z.B. Mischrate, Art des Stabilisators) (siehe die US-A-5 389 382 und die US-A-2005 0 139 144). Es wurde auch beschrieben, daß man das gefällte Produkt nach abgeschlossener Fällung in einem zweiten, nachfolgenden Schritt, behandelt. Das gefällte Produkt wird mit hoher Energie behandelt, um die erzielte Partikelgröße zu erhalten und ein weiteres Anwachsen der Suspension, wie es auftritt, wenn man die Suspensionen über Tage lagert, zu verhindern (siehe die US-A-2002 0 127 278). Derselbe Prozess kann auch angewendet werden, um den kristallinen Charakter des Materials zu verändern, d.h. amorphe oder teilkristalline Bereiche in vollständig kristallines Material umzuwandeln. Im Gegensatz zu einer bloßen Erhaltung der durch Fällung erzielten Partikelgröße, verhindert diese Erfindung ein Wachstum der Kristalle während des Präzipitationsprozesses durch Aufwendung von Energie. Die Methode wird nicht nach dem vollständigen Fällungsprozess angewendet wie in der US-A-2002 0 127 278 beschrieben, sondern bereits während der Fällung. Überraschenderweise wurde zusätzlich herausgefunden, daß eine Verhinderung des Kristallwachstums zu Kristallen führt, die durch weitere Energieaufwendung relativ leicht noch weiter zerkleinert werden können (Bei-

spiel 1).

[0020] Die Durchführung der Fällung in einer Zone mit hoher Energie erfordert ein besonderes Design der Apparatur. Dieses Design kann auch durch eine Veränderung von schon bestehenden Apparaturen erreicht werden, in dem man verschiedene modifizierte Teile hinzufügt, um die flüssige Phase, die in der Hochenergiezone verarbeitet wird, zuzuführen.

[0021] Der Filmüberzugsprozess kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Entweder man löst die gewünschten Polymere bereits vor der Partikelherstellung in der äußeren Phase oder man stellt erst Partikel der gewünschten Größe her, um diese anschließend in einer Polymerlösung zu dispergieren und danach durch Entzug des Lösungsmittels bzw. Veränderung der Eigenschaften des Lösungsmittels eine Filmbildung zu erreichen. Der Entzug des Lösungsmittels bzw. die Filmbildung kann durch Spühtrocknung, Evaporationsmethoden, Lösungsmitteldiffusionsmethoden, Lyophilisation oder im Verlauf der Anwendung weiterer Verfahren, wie beispielsweise Wirbelschichtgranulierung oder Suspensionsprühauftragen (suspension layering) erfolgen.

[0022] Ziel dieser Erfindung war es, einen Prozess zur Herstellung überzogener Partikel, insbesondere Nanopartikel, mit schneller Auflösung zu entwickeln, um diese Arzneistoffe zum Intestinaltrakt zu transportieren und sie gleichzeitig gegen den sauren pH-Wert des Magens zu schützen. Der Prozess beinhaltet beispielsweise die Herstellung von Nanopartikeln mit einer minimal möglichen Größe und das anschließende Überziehen dieser Partikel mit schützenden Polymeren.

[0023] Der größenverringende Prozess beinhaltet ein Auflösen des Wirkstoffs in einem Lösungsmittel, ein Mischen des Lösungsmittels mit einem Nicht-Lösungsmittel und die Ausführung einer Präzipitation in einer Zone hoher Energie. Danach wird die erhaltene Suspension einem Filmüberzugsprozess (Coating-Prozess) mit Polymeren oder Makromolekülen unterzogen. Der Filmüberzugsprozess ist insbesondere für Nanopartikel anwendbar, aber natürlich auch für Mikropartikel, ohne daß organische Lösungsmittel verwendet werden müssen. Der Prozess kann in nichtorganischen Lösungsmitteln, insbesondere in Wasser oder wässrigen Medien, durchgeführt werden.

[0024] Die vorliegende Erfindung eröffnet die Möglichkeit, hochfeine bzw. ultrafeine Arzneistoffpartikel oder Polymerpartikel mit einem mittleren Durchmesser von unter 1000 nm, bevorzugt von unter 300 nm, besonders bevorzugt von unter 200 nm und speziell von unter 100 nm bis zu ca. 5 bis 10 nm, zu erhalten.

[0025] Bis heute sind verschiedene Methoden be-

schrieben worden, um Suspensionen über Präzipitation herzustellen, wobei die erzielbare Größe ausschließlich von den Präzipitationsbedingungen abhängt (z.B. Mischrate, Art des Stabilisators) (siehe die US-A-5 389 382, US-A-2005 0 139 144). Es wurde auch beschrieben, daß man das gefällte Produkt nach abgeschlossener Fällung in einem zweiten, nachfolgenden Schritt, behandelt. Das gefällte Produkt wird mit hoher Energie behandelt, um die erzielte Partikelgröße zu erhalten und ein weiteres Anwachsen der Suspension, wie es auftritt, wenn man die Suspensionen über Tage lagert, zu verhindern (US-A-2002 0 127 278). Derselbe Prozess kann auch angewendet werden, um den kristallinen Charakter des Materials zu verändern, d.h. amorphe oder teilkristalline Bereiche in vollständig kristallines Material umzuwandeln. Im Gegensatz zu einer bloßen Erhaltung der durch Fällung erzielten Partikelgröße, verhindert diese Erfindung ein Wachstum der Kristalle während des Präzipitationsprozesses durch Aufwendung von Energie. Die Methode wird nicht nach dem vollständigen Fällungsprozess angewendet wie in (US-A-2002 0 127 278) beschrieben, sondern bereits während der Fällung. Überraschenderweise wurde zusätzlich herausgefunden, daß eine Verhinderung des Kristallwachstums zu Kristallen führt, die durch weitere Energieaufwendung relativ leicht noch weiter zerkleinert werden können (Beispiel 1).

[0026] Die Durchführung der Fällung in einer Zone mit hoher Energie erfordert ein besonderes Design der Apparatur. Dieses Design kann auch durch eine Veränderung von schon bestehenden Apparaturen erreicht werden, in dem man verschiedene modifizierte Teile hinzufügt, um die flüssige Phase, die in der Hochenergiezone verarbeitet wird, zuzuführen.

[0027] Der Filmüberzugsprozess kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Entweder man löst die gewünschten Polymere bereits vor der Partikelherstellung in der äußeren Phase oder man stellt erst Partikel der gewünschten Größe her, um diese anschließend in einer Polymerlösung zu dispergieren und danach durch Entzug des Lösungsmittels bzw. Veränderung der Eigenschaften des Lösungsmittels eine Filmbildung zu erreichen. Der Entzug des Lösungsmittels bzw. die Filmbildung kann durch Spühtrocknung, Evaporationsmethoden, Lösungsmitteldiffusionsmethoden, Lyophilisation oder im Verlauf der Anwendung weiterer Verfahren, wie beispielsweise Wirbelschichtgranulierung oder Suspensionsprühauftragen (suspension layering) erfolgen.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0028] Ein konventionell ausgeführter Präzipitationsschritt führt innerhalb von 1 bis 10 Sekunden zu einem Produkt mit einem mittleren Partikeldurchmesser im Größenbereich von ca. 500 nm bis zu wenigen Mikrometern, typischerweise führt Kristallwachstum

schnell zu einem Präzipitat im Mikrometerbereich. Die Bearbeitung dieses Materials mittels Hochdruckhomogenisation kann die ausgefällte Partikelgröße konservieren und weiteres Kristallwachstum verhindern, reduziert aber nicht wesentlich die Partikelgröße (US-A-2002 0 127 278). Deshalb ist es besonders wichtig, daß in der vorliegenden Erfindung der Zerkleinerungsprozess sofort oder innerhalb von Millisekunden bis Sekunden nach dem Kristallisationsprozess beginnt. In dieser Phase sind die Partikel noch im unteren Nanometerbereich (z.B. unter 500 nm). Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, daß der Orientierungsprozess der Moleküle, die das Kristall bilden, noch nicht vollständig abgeschlossen ist, da die Kristallisation gerade begonnen hat.

[0029] Genau wie bei Lipiden benötigt die Anordnung der Moleküle für eine optimierte Anordnung innerhalb der Kristallstruktur Zeit. Im Fall von Lipiden wie z.B. Adeps solidus (Hartfett) bedarf es ungefähr 6 Sekunden, um von der alpha-Modifikation zur geordneteren beta-Modifikation zu gelangen. Abgesehen von hochgereinigten Fetten sind Fette chemisch inhomogen, das heißt sie setzen sich aus sehr verschiedenen Molekülen zusammen. Diese räumlich verschiedenen aufgebauten Moleküle benötigen, verglichen mit chemisch einheitlichen Verbindungen, mehr Zeit, um sich zu orientieren. Das kann mit dem Bau einer Mauer aus einheitlichen Mauersteinen verglichen werden, die im Gegensatz zu einer Mauer aus sehr verschiedenen Steinen relativ schnell aufgebaut werden kann. Schlussfolgernd aus dieser theoretischen Überlegung sollte der Kristallbildungsprozess eines chemisch einheitlichen Arzneistoffs sehr schnell ablaufen. Überraschenderweise wurde herausgefunden, daß die Fällung im Bereich von hoher Energie oder gefolgt von der sofortigen Aufwendung von hoher Energie (z.B. über der Leistungsdichte von 10^5 W/m³) zu Prednisolon-Nanokristallen mit einem mittlerem Durchmesser von 133,6 nm führt (bestimmt durch Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS)) (Beispiel 2). Über die Erzielung einer solchen Größe wurde bis jetzt noch nicht bei Verwendung der Hochdruckhomogenisationstechnik berichtet.

[0030] Die dabei erhaltene Suspension wurde unter der Einwirkung weiterer Energie weiter verarbeitet. Eine Zirkulation der Suspension bis zu einer Gesamtzeit von 5 Minuten im Homogenisator führte zu einem PCS-Durchmesser von 26,6 nm. Überraschenderweise scheint sich die Struktur der Partikel, die unter dem Einfluss von hoher Energie ausgefällt wurden, in eine zerbrechlichere Form umzubilden. Der Partikeldurchmesser nahm dabei auf eine Größe ab (Beispiel 3), die noch nie für einen Hochdruckhomogenisationsprozess, entsprechend der US-A-5 091 187 oder der US-A-5 858 410, berichtet wurde.

[0031] Nach der Kelvin-Gleichung nimmt der Dampfdruck von Flüssigkeitstropfen in einer Gaspha-

se mit steigender Krümmung der Tropfen, d.h. mit abnehmender Tropfengröße, zu. Äquivalent dazu steigt der Lösungsdruck von festen Partikeln in einer Flüssigkeit mit abnehmender Partikelgröße, d.h. die Sättigungslöslichkeit steigt (K.Peters, Dissertation, FU Berlin, 1999). Es wurden Modellberechnungen für den Anstieg des Dampf-/Lösungsdrucks als Funktion der Größe der sphärischen Tropfen/Partikel durchgeführt (S. Anger, Dissertation, FU Berlin, 2004). Dabei wurde ein exponentieller Zusammenhang erhalten. Die Berechnungen zeigten keinen oder nur einen sehr kleinen Anstieg für Größen um 1 µm. Ein bemerkenswerter Anstieg wurde jedoch bei der Verringerung der Größe von 1 µm (1000 nm) auf 100 nm festgestellt. Aufgrund des exponentiellen Charakters der Beziehung zwischen Größe und Lösungsdruck, wurde ein bedeutsamer Anstieg des Lösungsdrucks bei Partikelgrößen unter 100 nm, besonders betont unter 50 nm und ein extrem hoher Anstieg bei Partikelgrößen von unter 25 nm festgestellt. Darauf basierend wird die Sättigungslöslichkeit einen besonders betonten Anstieg besitzen, wenn sich die Größe unter 50 nm bewegt. In Beispiel 4 wurden die Prednisolonpartikel im kontinuierlichen Verfahren für 10 Minuten homogenisiert. Nach 6 Minuten betrug der PCS-Durchmesser 22,1 nm, nach 7 Minuten 21,4 nm, nach 8 Minuten waren die Nanokristalle aufgelöst und eine klare Lösung wurde erhalten. Diese hochübersättigte Lösung war für ungefähr 1 Stunde stabil, bevor es zu einer Ausfällung mit der Bildung großer Kristalle kam.

[0032] Ein ähnlicher Effekt wurde bei der Fällung von Budesonid beobachtet, was zur Bildung von Kristallen mit einem Durchmesser von LD 50% von 7,339 µm führte (Volumenverteilung, bestimmt mit Laserdiffraktometrie, LD) (Beispiel 5). Die erfindungsgemäße Ausfällung unter Verwendung des Jet-Stream-Prinzips (entsprechend Aufbau [Abb. 2](#)) führte zu einem LD 50% von 1,858 µm (Beispiel 6). Bei Verwendung des Jet-Stream-Aufbaus ([Abb. 2](#)) ist die Zeit zwischen dem Beginn der Präzipitation und der Energieaufwendung auf die Kristalle extrem kurz. Um den Effekt der Zeitverzögerung zwischen dem Beginn der Kristallisation und dem Energieeintrag zu untersuchen, wurde ein Versuch in einem Kolben-Spalt-Homogenisator durchgeführt. Die Verwendung des Kolben-Spalt-Homogenisators führte zu einer Größe LD 50% von 2,651 µm. In diesem Fall betrug die Verzögerung zwischen dem Beginn der Präzipitation und der Energieaufwendung 2 Sekunden. Daraus kann man schlussfolgern: Um sehr kleine Partikel zu erhalten, sollte die Zeit zwischen dem Anfang der Kristallbildung und dem Aufwenden der Energie viel kleiner als 2 Sekunden sein.

[0033] Um in der Lage zu sein, die kristallisierenden Partikel sofort einer Zerkleinerungskraft zu unterwerfen, ist es erforderlich, daß die Präzipitation direkt in der Dissipationszone des energieliefernden Gerätes, z.B. Ultraschallstab ([Abb. 1](#)), des Homogenisators

([Abb. 2–Abb. 4](#)) oder einer Rotor-Stator-Kolloidmühle stattfindet. Alternativ können die Partikel zur Dissipationszone (z.B. Spalt beim Kolben-Spalt-Homogenisator) innerhalb von 1 bis 100 Millisekunden, 100 bis 500 Millisekunden oder 1 bis 2 Sekunden, spätestens jedoch innerhalb von 1 Minute gebracht werden. Setzt man ein „gereiftes“ Präzipitat einem Homogenisationsprozess aus, erhält man im Gegensatz zur Anwendung der erfinderischen Methode kein so feines Produkt (Beispiel 7). Aus diesem Grund sollte die Zeitverzögerung zwischen dem Beginn der Fällung und dem Energieeintrag nicht zu lang sein.

[0034] Abhängig von der Geschwindigkeit der in-situ Partikelentstehung während des Präzipitationsvorgangs kann es entweder vorteilhafter sein, die Partikel direkt in der Homogenisationszone zu fällen oder die Partikel mit einer kleinen Verzögerung in die Homogenisationszone zu bringen, damit zumindest die Kernentstehung abgeschlossen ist. Ansonsten könnte es zu einer weiteren Ausfällung und zu einem Kristallwachstum kommen, wenn die Partikel die Homogenisationszone bereits verlassen haben. Um in der Lage zu sein, die Verzögerungszeit zwischen dem Beginn der Kristallisation und der Homogenisation zu kontrollieren, wurde eine Vorrichtung entwickelt, mit der über die Pumpgeschwindigkeit und einen variablen Abstand zwischen dem „Ort des Mischens“ und „der Zone des Leistungseintrags“ die erforderliche Verzögerung eingestellt werden kann, um die gewünschte Zielgröße der Kristalle zu erhalten. Nicht in jedem Fall ist es erwünscht, kleinstmögliche Kristalle zu erzeugen.

[0035] Um das zu erreichen, wurden spezielle Homogenisationskammern für diesen Prozess entworfen ([Abb. 1](#) und 3, [Abb. 2](#) zeigt das Prinzip), alternativ dazu wurde die Anordnung einer kommerziell verfügbaren Homogenisationseinheit modifiziert ([Abb. 4](#) bis [Abb. 6](#)).

[0036] [Abb. 1](#): Rohre mit dem Lösungsmittel (S, solvent) und dem Nicht-Lösungsmittel (NS, non-solvent) sind parallel so angeordnet, daß die Flüssigkeitsströme aus Lösungsmittel und Nicht-Lösungsmittel parallel zueinander fließen und ein Vermischen des ersten mit dem zweiten Strahl minimiert wird. Die beiden Strahlen erreichen die Dissipationszone unterhalb des Stabes der Ultraschallapparatur. Es kommt zu einem Vermischen beider Flüssigkeiten unterhalb des Vibrationsstabes, wodurch die Ausfällung direkt in der Zone des Energieeintrages erfolgt ([Abb. 1A](#)). In einer zweiten Vorrichtungsvariante geraten die beiden Flüssigkeiten in einem bestimmten Abstand x zur Dissipationszone in Kontakt, wodurch erste Kristallisationskeime an der Grenzfläche zwischen den sich nicht oder wenig mischenden Flüssigkeitsströmen entstehen ([Abb. 1B](#)). Die Ströme sind dadurch gekennzeichnet, daß beide in dieselbe Richtung fließen. Optional können statische Mischer (verschie-

denartig) eingebaut werden, wobei innerhalb der Mischer die Fließrichtung beider Ströme wiederum nur in eine Richtung möglich ist.

[0037] [Abb. 2](#) zeigt die prinzipielle Prozess-Anordnung bezüglich der Erfindung unter Verwendung von Kolben-Spalt-Homogenisatoren, die auf dem Bernoulli-Prinzip basieren. Der Flüssigkeitsstrom des Lösungsmittels ist parallel zum Flüssigkeitsstrom des Nichtlösemittels innerhalb eines Gebietes mit niedriger Strömungsgeschwindigkeit ausgerichtet. Die beiden parallel gerichteten Flüssigkeitsströme erreichen dann eine Zone mit einem engeren Durchmesser. Die auftretende Kavitation führt zu einem Vermischen der Flüssigkeiten, wodurch es zu einer Präzipitation kommt. Die entstehenden Partikel werden durch Kavitationskräfte noch im Entstehungszustand zerkleinert. Eine zweite oder wiederholte Passage dieser Kristalle kann für eine weitere Zerkleinerung der Kristalle genutzt werden. Durch Variation des Rohres mit dem Lösungsmittel (S – solvent) kann die Zeit zwischen Beginn der Partikelbildung und Energieeintrag variiert werden (analog zu [Abb. 1B](#)).

[0038] [Abb. 3](#) zeigt den prinzipiellen Aufbau einer Doppel-Kolben-Anordnung für einen Kolben-Spalt-Homogenisator. Zwei Kolben befinden sich in einem Zylinder und bewegen sich während des Homogenisationsvorganges aufeinander zu. Im ersten Schritt bewegen sich die Kolben auseinander und saugen dabei das Lösungsmittel und das Nicht-Lösemittel ein. Die Rohre der Flüssigkeitsströme sind dabei so positioniert, daß eine parallele Bewegung der Flüssigkeitsströme in eine Richtung gewährleistet ist und ein Vermischen minimiert wird ([Abb. 3A](#)). Nach dem Füllen der Zylinder befinden sich die Kolben am weitesten voneinander entfernt ([Abb. 3B](#)). Während des Homogenisationsschrittes bewegen sich die beiden Kolben aufeinander zu und pressen dabei den Lösungsmittelstrom (S) und den Nichtlösemittelstrom (NS) in paralleler Flussrichtung durch den Ring-Homogenisationsspalt [Abb. 3C](#)).

[0039] [Abb. 4](#): Die existierenden Kolben-Spalt-Homogenisatoren können nach kleinen Modifikationen verwendet werden, um die Methode der Erfindung anzuwenden (z.B. die kontinuierliche Variante des Micron LAB 40, APV Homogenizer systems, Unna, Deutschland). Der Einlass des Ein-Kolben-Homogenisators wird in der Weise modifiziert, daß die beiden parallelen Rohre des Lösungsmittels (S) und des Nicht-Lösemittel-Stroms (NS) während des Füllungsprozesses parallel in den Zylinder fließen, wenn sich der Kolben nach unten bewegt ([Abb. 4A](#)). Ein Kugelventil verschließt die beiden Einlaßrohre, wenn sich der Kolben während des Homogenisationsvorganges nach oben bewegt, um die beiden Flüssigkeiten durch den Homogenisationsspalt zu pressen. Die Zufuhr von S und NS kann alternativ wie in [Abb. 4B](#) gezeigt erfolgen (entsprechend [Abb. 2](#)).

[0040] [Abb. 5](#) zeigt den prinzipiellen Aufbau bei Verwendung von Jet-Stream-Homogenisatoren. Vor der Homogenisationskammer (z.B. y-Typ oder z-Typ-Kammer im Microfluidizer, Microfluidics Inc. USA) wird eine Einheit geschaltet, die den parallelen Zufluss des Lösungsmittelstromes (S) und des Nichtlösungsmittelstromes (NS) ermöglicht. Nachdem sich beide Flüssigkeitsströme getroffen haben, fließen sie in paralleler Richtung durch ein Rohr mit variabler Strecke x. Diese Länge x kann variiert werden, um den Eintritt der Flüssigkeitsströme in die Dissipationszone zeitlich zu regeln. Bei Bedarf können statische Mischer verschiedener Typen verwendet werden. Die Verengung der Rohre in der Homogenisationskammer führt zu einer extrem hohen Fließgeschwindigkeit, bevor die Kristalle sich in der Kollisionszone treffen.

[0041] [Abb. 6](#): Die Flüssigkeitsströme von Lösungsmittel (S) und Nichtlösungsmittel (NS) werden einem Rotor-Stator-Aufbau einer Naßmahl-Kolloidmühle zugeführt. Die Anordnung der Rohre ermöglicht dabei ein paralleles Eintreten der beiden Flüssigkeitsströme. Wenn gewünscht – wie in [Abb. 1](#) – kann die Entfernung x modifiziert werden oder es können statische Mischer eingebaut werden. Ein Mischen der beiden Flüssigkeitsströme tritt zwischen den beiden Platten des Rotors und des Stators auf.

[0042] Um zu vermeiden, daß Energie auf die sich gerade durch Ausfällung bildenden Partikel in einer zu frühen Phase „trifft“, kann eine Verzögerung dadurch eingebaut werden, daß das Mischen des Lösungsmittels und des Nichtlösungsmittels mit einer Verzögerung von einer Millisekunde bis zu maximal zwei Minuten vor dem Erreichen der Dissipationszone der Ultraschallapparatur, des Homogenisators, der Kolloidmühle oder vergleichbarer Zerkleinerungsgeräte erfolgt. Die Zeit der Verzögerung des Eintreffens in der Homogenisationszone kann durch Veränderung der Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme und durch Variation der Strecke X (z.B. [Abb. 1B](#), [Abb. 5](#), [Abb. 6](#)) vor Erreichen der Dissipationszone angepasst werden, dabei basieren die Berechnungen auf dem Hagen-Poiseuilleschen-Gesetz und der Bernoulli-Gleichung.

[0043] Der Lab-Scale Microfluidizer HC-2000 (Microfluidics Inc., USA) wurde für diesen Prozess angepasst, in dem ein Schlauch mit einer 0,45 g Kanüle im Zufluss-Reservoir platziert wurde, um den Lösungsmittel-Flüssigkeitsstrom kontrolliert zuzugeben. Die Pumprate betrug dabei 10 mL/min. Das Nichtlösungsmittel wurde dem Zuflussreservoir zugegeben (entsprechend [Abb. 5](#), links).

[0044] Die Pumpgeschwindigkeit der Flüssigkeiten durch den Homogenisator betrug ca. 200 mL/min. Auf der Ansaugseite der Pumpe beträgt die Fließgeschwindigkeit des Produktes bis zu 0,1 m/s bei nied-

rigviskosen Flüssigkeiten (Müller, R. H., Böhm, B. (Hrsg), Dispersion Techniques for Laboratory and Industrial Scale Processing, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 113 S., 2001, S.77). Betrachtet man die niedrige Viskosität von Wasser und Ethanol, sowie die geringe Entfernung zwischen dem Reservoir und der Pumpe, so erreichen die Flüssigkeiten die Pumpe ungefähr nach weniger als 200 ms. Nach Angaben des Geräteherstellers ist der Durchmesser des Einlassrohres relativ groß, um einen möglichst geringen Durchflusswiderstand zu ermöglichen (Müller, R. H., Böhm, B. (Hrsg), Dispersion Techniques for Laboratory and Industrial Scale Processing, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 113 S., 2001, S.77). Durch die Modifikation des Gerätes entsprechend der [Abb. 5](#), kann der Durchmesser verringert werden, zusätzlich kann auch die Länge des Einlassrohres verringert werden (das Reservoir wird näher an der Pumpe platziert), wodurch die Einstromzeit auf 20 ms oder weniger verringert wird. Alternativ kann sich der Vorratsbehälter auch direkt am Einlass der Pumpe befinden, wodurch nur noch wenige Millisekunden benötigt würden. Wenn die Flüssigkeiten einmal die Pumpe verlassen haben, führen Rohre aus rostfreiem Stahl zu einer Beschleunigung auf bis zu 10 m/s. Die Flüssigkeiten erreichen die Dissipationszone innerhalb von Millisekunden.

[0045] Dieser Aufbau kann auch genutzt werden, um Partikel direkt in der Kollisionszone auszufällen ([Abb. 5](#)). In diesem Fall der Lösungsmittel-Flüssigkeitsstrom mit der aufgelösten Verbindung oder die Verbindung und der Nicht-Lösungsmittelstrom werden parallel in die Z-Kammer des Microfluidizers geführt, wobei die Strecke x null beträgt ([Abb. 5](#), rechts, Abstand $x = \text{null}$). Alternativ können die beiden Flüssigkeitsströme so geführt werden, daß sie in einer modifizierten Y-Kammer direkt aufeinander treffen. Der Flüssigkeitsstrom wird nicht vorher dem Eintreffen in die Kollisionszone geteilt, sondern es werden zwei Flüssigkeitsströme separat zur Kollisionszone geführt. Der Lösungsmittelstrom trifft auf den Nichtlösungsmittelstrom und vermischt sich mit diesem in der Kollisionszone, wobei die beiden Flüssigkeitsströme sowohl frontal aufeinander treffen können, oder in einer verwinkelten Position, z.B. 90° oder weniger, wie z.B. 45° ([Abb. 5C](#)).

[0046] Für eine orale Verabreichung benötigen die Arzneistoffnanokristalle häufig einen Polymerüberzug, insbesondere wenn es sich um säurelabile Arzneistoffe handelt, die bei der ungeschützten Magenpassage zerstört werden könnten. Weitere Gründe für Polymerüberzüge sind eine zielgerichtete Arzneistoffapplikation (drug targeting) oder eine erwünschte kontrollierte Freisetzung (controlled release). Um dabei nicht auf die oben erwähnten vorteilhaften Eigenschaften einzelner Arzneistoffnanokristalle verzichten zu müssen, ist die Möglichkeit des Beschichtens

einzelner Nanokristalle, wie in diesem Patent umgesetzt, besonders wünschenswert.

[0047] Dabei ist die Verwendung von organischen Lösungsmitteln für jeden Prozess unerwünscht, sei es aus toxikologischen, ökologischen oder ökonomischen Gründen. Aus diesem Grund wurde ein Verfahren entwickelt, bei dem die hergestellten (Nano)kristalle bevorzugt ohne die Verwendung organischer Lösungsmittel mit Polymeren überzogen werden.

[0048] Für die Herstellung magensaftresistenter Arzneiformen finden häufig saure Polymere Anwendung, die beim sauren pH-Wert des Magens protoniert vorliegen und unlöslich sind. Steigt der pH-Wert dann beim Übergang zum Darm an, so bilden sich Salze dieser Polymere.

[0049] Die deprotonierten Polymere sind besser löslich und geben den eingeschlossenen Arzneistoff frei.

[0050] Um diese Polymere auf die Arzneiformen aufzubringen, werden sie in der Regel in organischen Lösungsmitteln gelöst oder in Form von wässrigen Dispersionen (O/W-Emulsionen) angewendet. Generell ist der Einsatz von organischen Lösungsmitteln nicht vorteilhaft und im speziellen Fall gar nicht anwendbar, da viele wasserunlösliche Wirkstoffe in organischen Lösungsmitteln teilweise sogar sehr gut löslich sind. Wässrige Dispersionen können ebenfalls zum Überziehen von Nanokristallen nicht verwendet werden, da diese einerseits eine zu große Partikelgröße/Tropfengröße im Vergleich zu den Arzneistoffnanokristallen besitzen und andererseits häufig sehr instabil beim Vermischen reagieren.

[0051] Aus diesen Gründen wurden in der vorliegenden Erfindung wässrige Polymerlösungen als Überzugsmaterial verwendet, wobei die pH-Wert abhängige Löslichkeit von Polymeren ausgenutzt wurde.

[0052] Wässrige Lösungen von magensaftresistenten Filmbildnern sind schon seit längerem bekannt (Bianchini, R., Resciniti, M., Vecchio, C. Technology evaluation of aqueous enteric coating systems with and without insoluble additives, Drug Dev Ind Pharm 17, 1779–1794, 1991; Firmeninformation Röhm, Pharmapolymere, Magensaftresistente Überzüge, 2003). Jedoch wurden diese Polymerlösungen bislang nur eingesetzt, um herkömmliche Arzneiformen, wie z.B. Tabletten und Pellets, mit einem magensaftresistentem Filmbildner zu überziehen. Bei Verwendung von herkömmlichen Basen, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, kann allerdings nur mit großen Auftragsmengen Magensaftresistenz erreicht werden. Dies ist technisch für Nanopartikel/Nanokristalle nicht praktikabel (z.B. zu große Verdünnung der

Nanosuspension, die schwierig wieder zu konzentrieren ist; Reduktion des Zetapotentials durch Elektrolytzugabe mit nachfolgender Kristallaggregation). Einen Lösungsansatz, nämlich die Verwendung von flüchtigen Basen, wie Ammoniumhydrogencarbonat, beschreibt Hasan Rafati in Patent GB 2353215. Dieses Patent schließt jedoch nur die Solution-Layering-Technik (speziell im Dragierkesselverfahren) ein und gibt auch nur Beispiele für magensaftresistent überzogene Acetylsalicylsäuretableten an.

[0053] Im Gegensatz dazu beschreibt die vorliegende Erfindung die Verwendung von wässrigen Polymerlösungen sowohl als Dispersionsmedium während der Nanokristallherstellung als auch zum Überziehen von Nanopartikeln, spezieller von Arzneistoffnanokristallen.

[0054] Prinzipiell kann man zwei Ausführungsvarianten beim Überziehen der Arzneistoffnanokristalle unterscheiden. In der ersten Ausführungsvariante werden die zu überziehenden Partikel direkt in der Polymerlösung hergestellt. Dabei kann man entweder die oben angegebenen Methoden benutzen oder die Arzneistoffnanokristalle auf andere Art und Weise herstellen. Mögliche Methoden werden beispielsweise im Patent von R.H. Müller et al. (WO 0103670) beschrieben, ohne jedoch auf einen Filmüberzugsprozess (Coating) einzelner Nanokristalle einzugehen.

[0055] In einer weiteren Ausführungsvariante des Patentes werden die Arzneistoffnanokristalle bereits vor der Zugabe zur Polymerlösung hergestellt und erst nachträglich in Form einer Nanosuspension oder eines Pulvers in der Polymerlösung mit Hilfe von Mischgeräten geringer Leistungsdichte (beispielsweise Zahnscheibenmischer, Flügelrührer) dispergiert.

[0056] Die überzogenen Nanopartikel besitzen je nach verwendeter Methode und Ausgangsgröße anschließend eine Partikelgröße im Bereich von wenigen 100 nm bis zu 100 µm, vorzugsweise unter 50 µm, idealerweise unter 5 µm, wobei die Arzneistoffkristalle eine Partikelgröße im Nanometerbereich aufweisen.

[0057] Im Fall von sauren Polymeren (beispielsweise Polymethacrylate, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, HPMCAS) erhält man eine wässrige Polymerlösung beispielsweise durch Zugabe ausreichender Mengen von flüchtigen Basen, wie z.B. Ammoniumhydrogencarbonat. Der pH-Wert wird durch Zugabe dieser Base in einen Bereich verschoben, bei dem das Polymer löslich ist (**Abb. 7a**). Dabei entstehen bei der Verwendung von Ammoniumhydrogencarbonat als Basenkomponente die Ammoniumsalze der sauren Polymere sowie Kohlensäure, die sofort in Kohlendioxid und Wasser zerfällt (**Abb. 7b**). Ein weiterer Vorteil der

erfinderischen Methode ist, daß durch die Auflösung der sauren Polymere in wässrigen basischen Lösungen säureempfindliche Arzneistoffe (wie beispielsweise Omeprazol) vor chemischer Zersetzung geschützt werden. Um die Filmeigenschaften der fertigen Formulierungen zu verbessern, können dieser Polymerlösung zusätzlich noch Weichmacher (wie z.B. Triethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Dibutylsebacat, Propylenglycol u.a.) zugesetzt werden. Außerdem kann die äußere Phase noch Tenside, Stabilisatoren und andere Hilfsstoffe enthalten.

[0058] Typische Tenside oder stabilisierende Substanzen, die dem Lösemittel zugesetzt werden können, sind z.B. Verbindungen aus der Reihe der Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Block-Copolymere (Poloxamere), Ethylendiamin-Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Blockpolymeren Poloxamine (Poloxamine) ethoxylierten Mono- und Diglyceride, ethoxylierten Lipide und Lipoide, ethoxylierten Fettalkohole und Alkylphenole, ethoxylierten Fettsäureester, Polyglycerinether und -ester, Lecithine, Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen, wie z.B. ethoxylierte Sorbitanfettsäure-Ester, besonders Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 bzw. Tween80), Polyglycerolmethylglucosedistearat (Tego Care 450, Sorbitanfettsäureester (z.B. Span 85), Phospholipide und Sphingolipide, Sterine, deren Ester oder Ether sowie deren Mischungen dieser Verbindungen. Daneben kommen auch Eilecithin, Sojalecithin oder hydrierte Lecithine, deren Mischungen oder Mischungen aus einem oder beiden Lecithinen mit einer oder mehreren Phospholipidkomponenten, Cholesterin, Cholesterinpalmitat, Stigmasterin oder andere Sterine in Frage, um der Lösung zugesetzt zu werden.

[0059] Unter Umständen kann es erforderlich sein, der Lösung weitere Substanzen zuzusetzen, um die Eigenschaften der Lösung selbst oder die Eigenschaften des aus der Lösung hergestellten trockenen Pulvers zu beeinflussen. Dazu kommen unter anderem in Frage: Diacetylphosphat, Phosphatidylglycerol, gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Peptisatoren oder Aminosäuren, sowie Celluloseether und -ester, Polyvinylderivate, Alginate, Xanthane, Pektine, Polyacrylate, Poloxamere und Poloxamine, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon oder Glucose, Mannose, Trehalose, Mannit und Sorbit, Fructose, Natriumcitrat, Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Glycerin. Wenn erforderlich können dem Lösungsmittel auch Farbstoffe, entweder in gelöster Form oder in unlöslicher Form als Pigmente, zugesetzt werden.

[0060] Nachdem die zu überziehenden Partikel vollständig in der Polymerlösung hergestellt bzw. dispergiert wurden, kann man durch Erhöhung der Temperatur des Systems oder durch verschiedene Trock-

nungsverfahren die Filmbildung um diese Partikel initiieren. Der Filmbildeprozess kann dabei auf verschiedenen Wegen realisiert werden.

[0061] Ein mögliches Verfahren stellt die Sprühtrocknung dar, wobei die Prozeßtemperatur in Abhängigkeit der Temperaturempfindlichkeit des Arzneistoffes und den Eigenschaften des Polymers zu wählen ist. Im Fall des thermolabilen Arzneistoffs Omeprazol sollte eine Produkttemperatur von 50 bis 60°C nicht überschritten werden.

[0062] Während des Sprühtrocknungsprozesses zerfällt das beim Auflösen des Polymers gebildete Ammoniumsalz des magensaftresistenten Polymers/Makromoleküls in die freie Säure und Ammoniak und Wasser, wobei der gebildete Ammoniak sofort verdampft (**Abb. 7c**). Das Polymer scheidet sich im Phasentrennprozeß ab und umgibt die Nanopartikel mit einer Polymerschicht, die ohne weitere Verbesserung magensaftresistente Eigenschaften besitzt. Verbesserte Filmeigenschaften können durch Zugabe geeigneter Weichmacher erzielt werden.

[0063] Beispiele für verwendbare Sprühtrockner sind Geräte der Firmen Niro, Nubilosa, Caldyn, Büchi, APV, Trema etc..

[0064] Bei nicht temperaturempfindlichen Wirkstoffen kann die gebildete Basisdispersion unter Rühren erhitzt werden, wobei in der Regel Temperaturen über 60°C bevorzugt werden. Dabei entsteht Ammoniak, Kohlendioxid und Wasser, wobei Ammoniak und CO₂ entweichen und das Polymer aufgrund des erniedrigten pH-Wertes über Phasentrennung sich an der Oberfläche der Nanokristalle abscheidet. Bei entsprechender Prozessführung entstehen einzelne, verkapselte Nanokristalle. Durch Zugabe von Elektrolyten kann über Zetapotentialerniedrigung der Prozess auch so gesteuert werden, daß sich verkapselte Nanokristalle zu großen Aggregaten zusammenlagern. Letzteres kann bei der Weiterverarbeitung vorteilhaft sein (z.B. sind diese Partikelaggregate leichter abzutrennen).

[0065] Ein weiterer Ansatz zur Filmbildung besteht im Zusatz von Säuren zu Nanosuspensionen, wenn die zu verkapselnden Wirkstoffe für die Prozeßzeit ausreichend säurestabil sind und die Polymere beispielsweise nur für ein verbessertes „Drug Targeting“ eingesetzt werden, um die Arzneistoffnanokristalle zu überziehen.

[0066] Ein weiterer Ansatz zur Filmbildung besteht in der Anwendung von Trocknungsmethoden über Emulsionsverfahren. Dabei wird die Basisdispersion als innere Phase in einer nicht wäßrigen Phase durch herkömmliche Dispergierungsmethoden (z.B. Flügelrührer, Rotor-Stator Systeme, Zahnscheiben, Homogenisation mit Hochdruck, mit Hilfe von Ultraschall)

dispergiert. Es entsteht ein w/o-System, wobei die Wassertropfen die Nanopartikel und gelöstes Polymer enthalten. Im nächsten Schritt wird Wasser entzogen, wobei dies auf unterschiedliche Art erfolgen kann, z.B.:

1. durch direkte Verwendung eines nicht wäßrigen Dispersionsmediums mit relative guter Löslichkeit für Wasser (z.B. Rizinusöl, 4% Wasserlöslichkeit)
2. Evaporation unter Vakuum oder durch Erhitzen bzw. Kombination von beiden
3. durch Solvent displacement, d.h. Zumischung einer Flüssigkeit zur äußeren Phase nach Herstellung der Emulsion, wobei die zugemischte Flüssigkeit eine gute Löslichkeit für Wasser besitzt (z.B. Aceton).

[0067] Bei Wasserentzug setzt sich Polymer an der Oberfläche der Nanopartikel ab, die Viskosität steigt, bei Temperaturerhöhung kommt es wieder zum Verdampfen von Ammoniak und Kohlendioxid und es entsteht ein magensaftresistenter Überzug. Die erhaltenen Polymerpartikel sind in der bevorzugten Ausführung dadurch gekennzeichnet, daß sie in der Regel mehr als ein Nanopartikel eingeschlossen haben.

[0068] Die hergestellte Basisdispersion kann auch direkt in einem Granulationsprozess weiterverarbeitet werden. Prinzipiell läuft derselbe Prozess ab wie bei den Evaporationsmethoden, jedoch mit dem Unterschied, daß noch weitere indifferente Hilfsstoffe aus einem üblichen Granulationsprozeß vorhanden sind (z.B. Lactosekristalle). Parallel erfolgt Abscheidung an Nanopartikeln und Lactosekristallen, so daß eine Mischung von eingekapselten Nanopartikeln und eingekapselten Hilfsstoffen hergestellt wird.

[0069] Das erhaltene Granulat kann entweder in Kapseln gefüllt werden, alternativ können Tabletten gepresst werden. Weitere Möglichkeit ist die Abfüllung in Sachets, z.B. zur Redispergierung in Getränken zur Applikation. Weiterhin ist Extrusion des Granulates zu Matrixpellets möglich.

[0070] In einer weiteren Ausführungsvariante wird die nach der Homogenisation erhaltene Suspension mit noch gelöstem Polymer/Makromolekül nach Zugabe von Weichmacher direkt auf z.B. Zuckerpellets (non pareilles) gesprüht. Beim Trocknungsprozeß entsteht eine feste Polymerhülle, die Nanopartikel fest eingeschlossen enthält. Der Trocknungsprozeß wird bei Temperaturen über 60°C durchgeführt, so daß wieder Ammoniak und Kohlendioxid entweichen.

[0071] Durch die Filmbildung des Polymers an der Oberfläche der Arzneistoffpartikel werden die Eigenschaften des überzogenen Arzneistoffnanokristalls deutlich verändert. Je nach verwendetem Polymer kann man z.B. eine verzögerte Freisetzung, eine gesteigerte Mucoadhäsivität oder auch einen Schutz

von empfindlichen Arzneistoffen vor dem Einfluss von Magensaft erreichen. Für eine Magensaftresistenz ist es allerdings erforderlich, daß die zur Einstellung des pH-Wertes verwendete Base unter den Prozessbedingungen flüchtig ist, d.h. im Endprodukt nicht etwa in trockener Form vorliegt.

[0072] Bei der Verwendung von nichtflüchtigen Basen, wie z.B. Natriumhydroxid, kommt es erst durch Säurekontakt zu einem Ausfällen der sauren Polymere, dadurch kann initial Säure eindringen und den empfindlichen Arzneistoff schädigen. Bei der Verwendung von flüchtigen Basen, wie z.B. Ammoniumhydrogencarbonat, kommt es während des Trocknungsprozesses zu einem vollständigen Entweichen des Basenanteils, da die Ammoniumsalze der sauren Polymere Ammoniak freisetzen und dann wieder in protonierter, d.h. säureunlöslicher Form vorliegen. Die entstehenden Polymerfilme sind deshalb bereits vor Einwirkung einer Säure fest und säureresistent (**Abb. 7b**).

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1:

[0073] Prednisolon wurde auf klassische Weise, das heißt durch Zugabe eines Lösungsmittels zu einem Nichtlösemittel, ausgefällt. 275 mg Prednisolon wurden in 10 mL Ethanol 90% (v/v) gelöst, diese Lösung wurde unter Rühren mit einem Magnetrührer in 90 mL destilliertes Wasser gegossen. Die Partikelgrößenbestimmung direkt nach der Fällung ergab einen Durchmesser LD 50% von 2,185 µm, LD 95% von 5,108 µm, LD 99% von 6,414 µm und einen Durchmesser von LD 100% von 8,944 µm (Volumenverteilung, Laserdiffraktometrie, Coulter LS 230, Beckman-Coulter, USA).

Beispiel 2:

[0074] Prednisolon wurde analog zu Beispiel 1 in 10 mL Ethanol 90% (v/v) gelöst. Dann wurden 10 mL dieser Prednisolonlösung in ein Gerät, welches in **Abb. 2** beschrieben ist, mit Hilfe eines Infusors (Braun Melsungen, Germany) gepumpt. Die Pumpgeschwindigkeit betrug 1,5 mL/min. Das Volumen der wässrigen Phase betrug genau wie in Beispiel 90 mL, um die klassische Fällung mit der erfinderischen Methode zu vergleichen. Nach einer Minute Infusionszeit wurde eine Probe des gefällten Produktes gezogen und mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (Zetasizer 4, Malvern, United Kingdom). Der mittlere Partikeldurchmesser (z-average) betrug 113 nm, der Polydispersitätsindex (PI) betrug 0,678.

Beispiel 3:

[0075] Es wurde analog zu Beispiel 2 eine Fällung durchgeführt, nach 5 Minuten wurde eine Probe des

gefällten Produktes entnommen und mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie untersucht. Der mittlere Partikeldurchmesser (z-average) betrug 27 nm bei einem Polydispersitätsindex (PI) von 0,460.

Beispiel 4:

[0076] Es wurde analog zu Beispiel 2 eine Fällung durchgeführt, die Homogenisationszeit betrug 10 min. Nach 6 Minuten wurde eine Probe des Präzipitates entnommen und mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie untersucht. Der mittlere Partikeldurchmesser (z-average) betrug 22 nm bei einem Polydispersitätsindex (PI) von 0,854. Eine Probe, die nach 7 Minuten genommen wurde, hatte einen PCS-Durchmesser von 22 nm bei einem PI von 0,441. Nach 8 Minuten lösten sich die Prednisolonkristalle aufgrund des gesteigerten Lösungsdruckes bei dieser geringen Größe auf. Die milchige Suspension verwandelte sich in eine klare Lösung. Nach einer Stunde begann die stark übersättigte Lösung in Form von langen, makroskopisch sichtbaren Nadeln auszukristallisieren.

Beispiel 5:

[0077] Budesonid wurde auf klassische Weise durch Zugabe eines Lösungsmittels zu einem Nicht-Lösungsmittel ausgefällt. Dazu wurden 275 mg Budesonid in 10 mL Ethanol 90% (v/v) gelöst, diese Lösung wurde unter Rühren mit einem Magnetrührer in 90 mL destilliertes Wasser gegossen. Die Partikelgrößenbestimmung direkt nach der Fällung ergab einen Durchmesser LD 50% von 7,339 µm und LD 90% von 10,920 µm (Volumenverteilung, Laserdiffraktometrie, Coulter LS 230, Beckman-Coulter, USA).

Beispiel 6:

[0078] Budesonid wurde analog zu Beispiel 1 in 10 mL Ethanol 90% (v/v) gelöst. Dann wurden 10 mL dieser Prednisolonlösung in ein Gerät, welches in **Abb. 2** beschrieben ist, mit Hilfe eines Infusors (Braun Melsungen, Germany) gepumpt. Das Volumen der wässrigen Phase betrug genau wie in Beispiel 90 mL, um die klassische Fällung mit der erfinderischen Methode zu vergleichen. Nach 10 Minuten Zirkulationszeit wurde eine Probe des gefällten Produktes gezogen und mit Hilfe der Laserdiffraktometrie untersucht. Die Partikelgrößenbestimmung ergab einen Durchmesser LD 50% von 1,858 µm und LD 90% von 3,486 µm (Volumenverteilung, Laserdiffraktometrie, Coulter LS 230, Beckman-Coulter, USA).

Beispiel 7:

[0079] Es wurde eine ethanolische Budesonidlösung entsprechend Beispiel 6 hergestellt, ein Teil dieser Lösung wurde zu destilliertem Wasser gegeben, welches sich direkt im Vorratsbehälter eines Micron

LAB 40 (APV Homogenizer Systems, Unna, Germany) befand. Das Budesonid fiel aus und auf das Präzipitat wurde 2 Sekunden nach dem Ausfallen Energie in Form eines Homogenisationsschrittes aufgewendet, um den Effekt einer verzögerten Energieanwendung zu untersuchen. Es wurde ein Homogenisationszyklus bei 1500 bar durchgeführt. Der Durchmesser bestimmt mit Laserdiffraktometrie betrug LD 50% 2,651 μm und LD 90% 5,693 μm (Volumenverteilung, Laserdiffraktometrie, Coulter LS 230, Beckman-Coulter, USA).

Beispiel 8:

[0080] Das Fällungsprodukt, hergestellt für Beispiel 5, wurde einem Jet-Stream-Prozess unterzogen, die Homogenisation fand wie in Beispiel 6 beschrieben statt. Als Partikelgröße wurden LD 50% von 2,157 μm gemessen. Wendet man die erfinderische Methode an, wie in Beispiel 6 beschrieben, erhält man 1,858 μm .

Beispiel 9:

[0081] Der pharmazeutische Wirkstoff Hydrocortisonacetat wurde erfindungsgemäß in einer wässrigen Polymerlösung durch Hochdruckhomogenisation zerkleinert. Dazu wurden zu 92,0 g Wasser zunächst 1,0 g Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und in dieser Lösung wurden 5,0 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 55 (HPMCP 55) aufgelöst. Dabei kam es zu einer Feisetzung von Kohlendioxid. Anschließend wurde der pH-Wert der resultierenden Polymerlösung durch weitere Zugabe von Ammoniumhydrogencarbonat auf 7,5 eingestellt. In dieser Lösung wurden 1 g Poloxamer 188 aufgelöst und 1,0 g mikronisiertes Hydrocortisonacetat mit einem Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Germany) bei 9,500 Umdrehungen pro Minute dispergiert. Anschließend wurde mit einem Hochdruckhomogenisator Micron LAB 40 (APV-Homogenizers, Unna, Germany) homogenisiert. Zu Beginn wurden 2 Zyklen bei 150 bar durchgeführt, anschließend 2 Zyklen bei 500 bar, dann wurde mit 1500 bar weiterhomogenisiert. Nach 20 Homogenisationszyklen bei Raumtemperatur (RT) und einem Druck von 1500 bar wurden mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) ein mittlerer Partikeldurchmesser von 951 nm und ein Polydispersitätsindex (PI) von 0.216 erhalten.

Beispiel 10:

[0082] Der pharmazeutische Wirkstoff Hydrocortisonacetat wurde erfindungsgemäß in einer wässrigen Polymerlösung durch Hochdruckhomogenisation zerkleinert. Dazu wurden zu 91,5 g Wasser zunächst 2,5 g Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und in dieser Lösung wurden 4,0 g Eudragit S 100 (pulverförmig) aufgelöst. Dabei kam es zu einer Feisetzung von Kohlendioxid. Anschließend wurde der

pH-Wert der resultierenden Polymerlösung durch weitere Zugabe von Ammoniumhydrogencarbonat auf 7,5 eingestellt. In dieser Lösung wurden 1,0 g Poloxamer 188 aufgelöst und 1,0 g mikronisiertes Hydrocortisonacetat mit einem Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Germany) bei 9,500 Umdrehungen pro Minute dispergiert. Anschließend wurde mit einem Hochdruckhomogenisator Micron LAB 40 (APV-Homogenizers, Unna, Germany) homogenisiert. Zu Beginn wurden 2 Zyklen bei 150 bar durchgeführt, anschließend 2 Zyklen bei 500 bar, dann wurde mit 1500 bar weiterhomogenisiert. Nach 20 Homogenisationszyklen bei Raumtemperatur (RT) und einem Druck von 1500 bar wurden mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) ein mittlerer Partikeldurchmesser von 787 nm und ein Polydispersitätsindex (PI) von 0.273 erhalten.

Beispiel 11:

[0083] Der pharmazeutische Wirkstoff Omeprazol wurde ebenfalls erfindungsgemäß in einer wässrigen Polymerlösung durch Hochdruckhomogenisation zerkleinert. Dazu wurden zu 92,0 g Wasser zunächst 1,0 g Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und in dieser Lösung wurden 5,0 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 55 (HPMCP 55) aufgelöst. Dabei kam es zu einer Feisetzung von Kohlendioxid. Anschließend wurde der pH-Wert der resultierenden Polymerlösung durch weitere Zugabe von Ammoniumhydrogencarbonat auf 7,5 eingestellt. In dieser Lösung wurden 1,0 g Poloxamer 188 aufgelöst und 1,0 g mikronisiertes Omeprazol mit einem Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Germany) bei 9,500 Umdrehungen pro Minute dispergiert. Anschließend wurde mit einem Hochdruckhomogenisator Micron LAB 40 (APV-Homogenizers, Unna, Germany) homogenisiert. Zu Beginn wurden 2 Zyklen bei 150 bar durchgeführt, anschließend 2 Zyklen bei 500 bar, dann wurde mit 1500 bar weiterhomogenisiert. Nach 20 Homogenisationszyklen bei 5°C und einem Druck von 1500 bar wurden mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) ein mittlerer Partikeldurchmesser von 945 nm und ein Polydispersitätsindex (PI) von 0.289 erhalten.

Beispiel 12:

[0084] Der pharmazeutische Wirkstoff Omeprazol wurde ebenfalls erfindungsgemäß in einer wässrigen Polymerlösung durch Hochdruckhomogenisation zerkleinert. Dazu wurden zu 91,5 g Wasser zunächst 2,5 g Ammoniumhydrogencarbonat gegeben und in dieser Lösung wurden 4,0 g Eudragit S 100 (pulverförmig) aufgelöst. Dabei kam es zu einer Feisetzung von Kohlendioxid. Anschließend wurde der pH-Wert der resultierenden Polymerlösung durch weitere Zugabe von Ammoniumhydrogencarbonat auf 7,5 eingestellt. In dieser Lösung wurden 1,0 g Poloxamer 188 aufgelöst und 1,0 g mikronisiertes

Omeprazol mit einem Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Germany) bei 9,500 Umdrehungen pro Minute dispergiert. Anschließend wurde mit einem Hochdruckhomogenisator Micron LAB 40 (APV-Homogenizers, Unna, Germany) homogenisiert. Zu Beginn wurden 2 Zyklen bei 150 bar durchgeführt, anschließend 2 Zyklen bei 500 bar, dann wurde mit 1500 bar weiterhomogenisiert. Nach 20 Homogenisationszyklen bei 5°C und einem Druck von 1500 bar wurden mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) ein mittlerer Partikeldurchmesser von 921 nm und ein Polydispersitätsindex (PI) von 0,370 erhalten.

Beispiel 13:

[0085] Die für Beispiel 9 hergestellte Suspension wurde anschließend mit einem Sprühtrockner Mini Spray Dryer, Modell 190 (Büchi, Switzerland) sprühtrocknet. Die Sprühtrocknungsbedingungen waren: Volumenstrom 700 L/min, Pumpstellung 5, Aspiration 8, Heizrate: 5, Inlet-Temperatur: 120°C, Outlettemperatur: 55 bis 60°C. Das auf diese Weise erhaltene Pulver wurde anschließend lichtmikroskopisch untersucht. Es zeigte bei 1000-facher Vergrößerung eine gleichmäßig runde Erscheinung, nur wenige Aggregate und eine Partikelgröße im Bereich von 1 bis 5 µm. Makroskopisch ist es ein weißes, lockeres Pulver mit guter Fließfähigkeit.

Beispiel 14:

[0086] Das im Beispiel 13 hergestellte Pulver wurde einem Freisetzungstest unterzogen, um die verringerte Freisetzung im sauren Medium nachzuweisen. Dazu wurde das Pulver zunächst eine Stunde bei 37°C in 750 mL 0,1 N HCl mit 50 Umdrehungen pro Minute gerührt und in geeigneten Zeitabständen Proben mit Hilfe einer 0,2 µm-Filterspritze entnommen. Der Arzneistoffgehalt wurde anschließend mit Hilfe einer HPLC-Anlage bestimmt. Innerhalb der ersten Stunde wurden nur 20% des Gesamtarzneistoffgehaltes freigesetzt. Anschließend wurden weitere 250 mL Phosphatpuffer zum Freisetzungmedium gegeben und der pH-Wert damit auf pH 6,8 erhöht. Durch diese pH-Wert-Erhöhung kam es zur beabsichtigten Auflösung des magensaftresistenten Polymers. Innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe des Phosphatpuffers war der gesamte Restgehalt an Arzneistoff freigegeben.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Suspensionen hochfeiner Partikel, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Flüssigkeitsstrom aus einer partikelfreien, einen Wirkstoff gelöst enthaltenden Flüssigkeit 1 mit einem zweiten Flüssigkeitsstrom aus einer Flüssigkeit 2 in einer hochenergetischen Zone oder frühestens 2 Sekunden vor Erreichen der hochenergetischen Zone zusammengeführt wird, wobei die beiden Flüssigkei-

ten miteinander mischbar sind und der in der Flüssigkeit 1 gelöste Wirkstoff nicht oder geringer in der Flüssigkeit 2 löslich ist und in der oder innerhalb von maximal 2 Sekunden vor Erreichen der hochenergetischen Zone beim Vermischen der beiden Flüssigkeiten als Partikel ausfällt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die hochenergetische Zone der Spalt in einer Rotor-Stator-Kolloidmühle, die Beschallungszone vor einem Ultraschallstab, der Spalt eines Kolben-Spalt-Hochdruckhomogenisators oder die Kollisionsszone eines Hochdruckhomogenisators ist, insbesondere die Y-Kammer oder die Z-Kammer eines jet stream-Homogenisators ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Flüssigkeitsströme parallel zueinander angeordnet sind und sich vor Erreichen der hochenergetischen Zone nicht miteinander mischen.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Flüssigkeitsströme zunächst parallel zueinander angeordnet sind und vor Erreichen der hochenergetischen Zone in Kontakt mit und parallel zueinander über eine Distanz x fließen.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Flüssigkeitsströme zunächst parallel zueinander angeordnet sind, vor Erreichen der hochenergetischen Zone in Kontakt mit und parallel zueinander über eine Distanz x fließen und vor Erreichen der hochenergetischen Zone gemischt werden, insbesondere mit einem statischen Mischer.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verzögerungszeit vor dem Erreichen der hochenergetischen Zone durch die beiden Flüssigkeitsströme durch Variation der Distanz x im Bereich von 1 bis 100 ms, 100 bis zu 500 ms oder bis zu 1 s oder sogar 2 s verlängert werden kann.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß mittlere Partikelgrößen (Laserdiffraktometrie, Durchmesser 50%) erhalten werden, die kleiner als 10 µm, bevorzugt kleiner als 4 µm, bevorzugter kleiner als 1 µm und insbesondere kleiner als 0,2 µm (200 nm) sind.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß mittlere Partikelgrößen (Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS), z-average) erhalten werden, die kleiner als 3000 nm, bevorzugt kleiner als 500 nm, insbesondere kleiner als 200 nm, vorzugsweise kleiner als 120 nm und insbesondere kleiner als 50 bis 80 nm sind.

9. Vorrichtung zur Herstellung einer Partikelsuspension gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch Rohre, durch die zwei Flüssigkeiten in paralleler Strömung einer hochenergetischen Zone, insbesondere dem Spalt einer Kolloidmühle oder der Beschallungszone eines Ultraschallstabes zugeführt werden.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch Rohre, durch die zwei Flüssigkeiten in paralleler Strömung der Beschallungszone eines Ultraschallstabes zugeführt werden, wobei a) die Verzögerungszeit bis zum Erreichen der Beschallungszone und b) die Kontaktzeit der beiden Ströme über eine Veränderung der Kontaktdistanz x variierbar ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Hochdruckhomogenisator ist, wobei die Zusammenführung der beiden Flüssigkeiten frühestens 2 Sekunden vor Erreichen der hochenergetischen Zone oder direkt in der hochenergetischen Zone erfolgt.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, gekennzeichnet durch zwei Rohre, durch die die beiden Flüssigkeiten in einen oberen Bereich S (Flüssigkeit 1) bzw. in einen unteren Bereich NS (Flüssigkeit 2) eines Kolben-Spalt-Homogenisators geführt werden, der über zwei bewegliche Kolben in einem Zylinder verfügt, wobei die beiden Flüssigkeiten durch die Kolbenbewegungen in die Zylinder eingesaugt werden, sich die Kolben jeweils nach Erreichen des Totpunktes der Kolben aufeinander zubewegen und die Flüssigkeiten durch den Homogenisationspalt drücken.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, gekennzeichnet durch zwei Rohre, durch die die beiden Flüssigkeiten ohne vorherige Durchmischung in einen Kolben-Spalt-Homogenisator geführt werden, der einen Kolben aufweist, oder die beiden Flüssigkeiten parallel fließend vor Erreichen des Homogenisatorzylinders miteinander in Kontakt gelangen.

14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Spalt des Kolben-Spalt-Homogenisators durch die Kollisionszone eines jet stream Homogenisators ersetzt ist, die Flüssigkeit 1 zentral in ein Rohr eingebracht wird, daß die Flüssigkeit 2 führt, und die beiden Flüssigkeiten dann über das Rohrsystem der Homogenisationskammer der Kollisionszone zugeführt werden.

15. Verfahren zum Beschichten von Partikeln, dadurch gekennzeichnet, das die zu beschichtenden Partikel, insbesondere solche, die nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 hergestellt worden sind, in einem Dispersionsmedium dispergiert werden, das ein Beschichtungsmaterial in gelöster Form enthält, wobei das Beschichtungsmaterial

durch eine pH-Wert Verschiebung mittels einer leicht flüchtigen Komponente, oder Komplexbildung, insbesondere Salzbildung, mit einer leicht flüchtigen Komponente in Lösung gebracht wird, und die so hergestellte Partikelsuspension anschließend bei erhöhter Temperatur einem Trocknungsverfahren unterzogen wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial Polymere umfaßt oder daraus besteht, die geeignet sind, die Freisetzungseigenschaften der Partikel in gewünschter Art und Weise zu beeinflussen.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der Partikelsuspensionen durch Versprühen der Partikelsuspension in einem Sprühtrockner, Wirbelschicht-trockner, Wirbelschichtgranulierer, Hochscherungsmischer, Trommelcoater, Rotorgranulator erfolgt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Sprühtrocknung mit einem Mini Spray-Dryer B-190 (Büchi, Schweiz), bevorzugt bei Temperaturen des Einlaßluftstromes zwischen 20°C und 200°C, bevorzugt zwischen 50°C und 150°C, besonders bevorzugt zwischen 80°C und 120°C erfolgt.

19. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung mit einem Trockenwalzentrockner, Dünnschichtvakuumtrockner oder Trocknern oder Trocknungsmethoden durchgeführt wird, die zu einem schnellen Entzug des Dispersionsmittels der Partikelsuspension führen.

20. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung mit Hilfe von Emulsionsverfahren, insbesondere mittels Lösungsmittelveaporationsverfahren (Solvent-Evaporation), gegebenenfalls auch bei erniedrigten Drücken oder unter Vakuum erfolgt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die flüchtige Komponente Ammoniumhydrogencarbonat oder Ammoniak ist.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß ein Pulver mit agglomerierten Partikeln oder ein Pulver mit separaten Partikeln entsteht, das modifizierte Freisetzungseigenschaften in Abhängigkeit vom verwendeten Überzugsmaterial aufweist.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß es zu überzogenen Partikeln führt, die magensaftresistent sind und sich nach Applikation pH-abhängig auflösen.

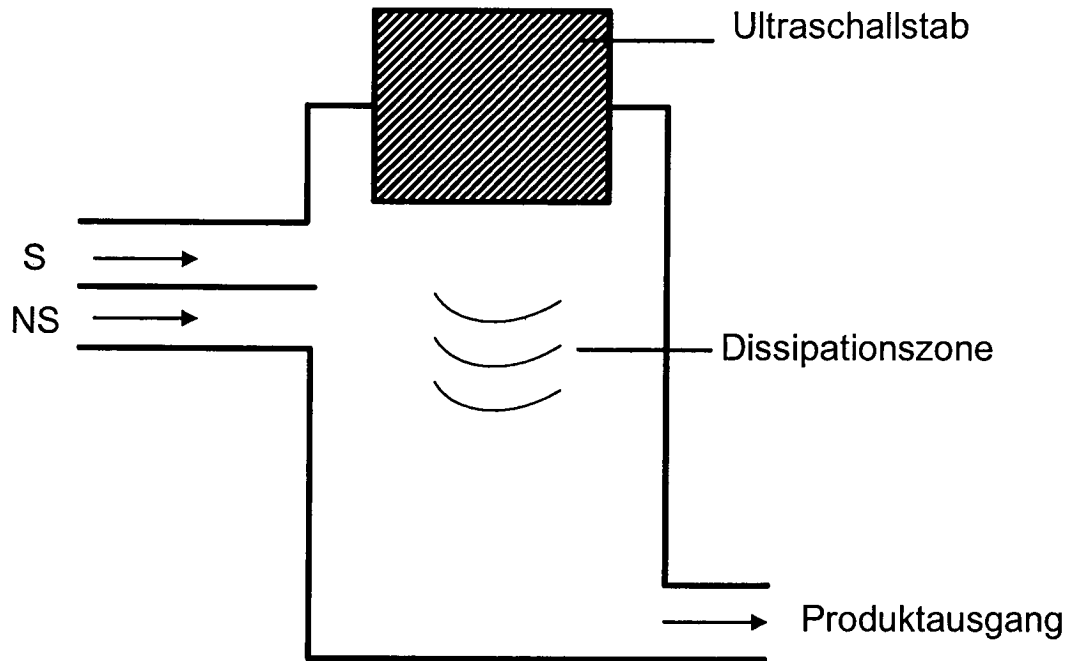
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder 15 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltene Partikelsuspension entweder direkt oder nach Abtrennung der Partikel vom Dispersionsmittel zum Einsatz kommt, insbesondere in unterschiedlichen Formen zur pharmazeutischen und kosmetischen Applikation, vorzugsweise in Form von Tabletten und Kapseln, Cremes, Salben oder Pulvern zur Rekonstitution vor der Anwendung.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder 15 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die beschichteten Partikel direkt in Form von Suspensionen oder nach Rekonstitution aus Lyophilisaten parenteral angewendet werden.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder 15 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die beschichteten Partikel zu abgeteilten Pulvern verarbeitet werden, in Hart- oder Weichgelatine kapseln abgefüllt werden, zu Tabletten, Brausetabletten oder Schmelztabletten gepresst werden oder zu Pellets verarbeitet werden.

Es folgen 9 Blatt Zeichnungen

A



B

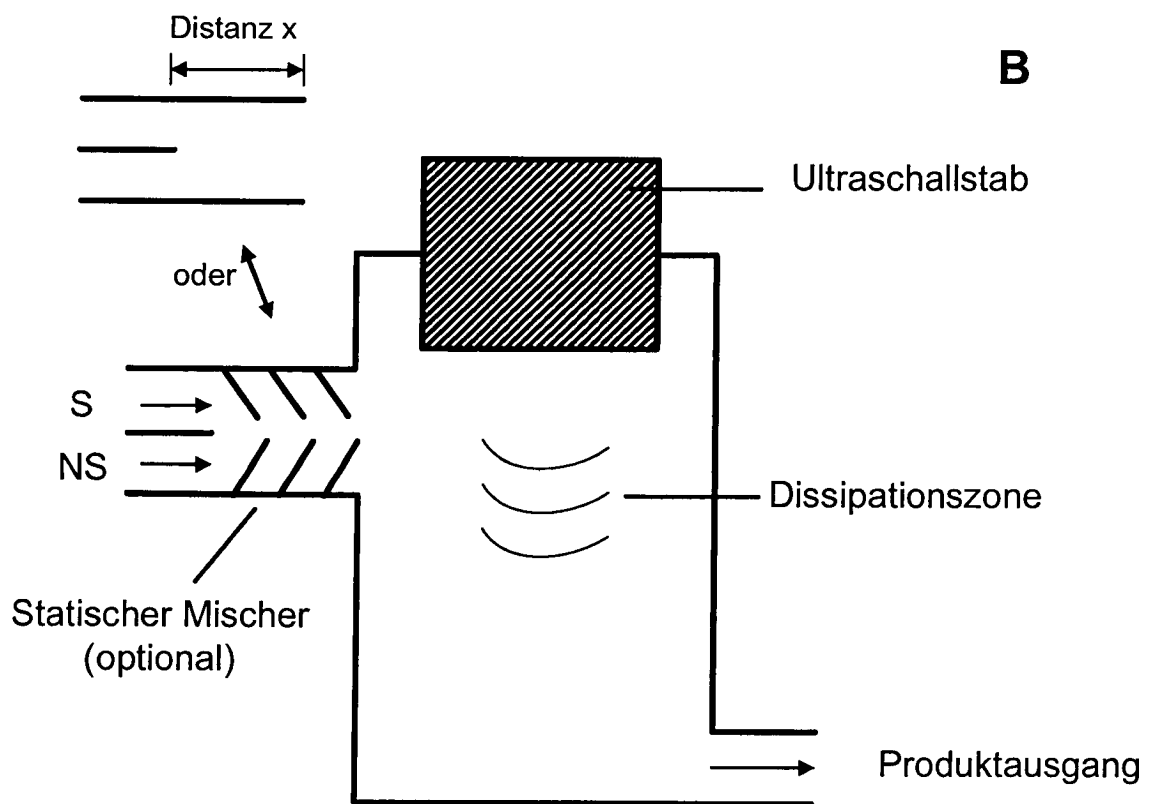


Abbildung 1

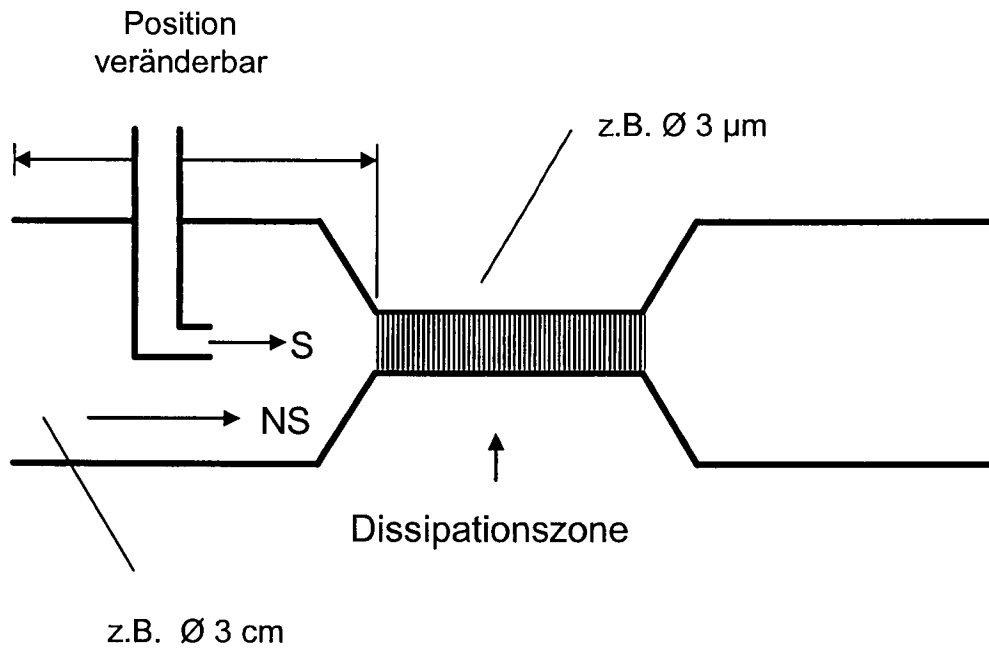


Abbildung 2

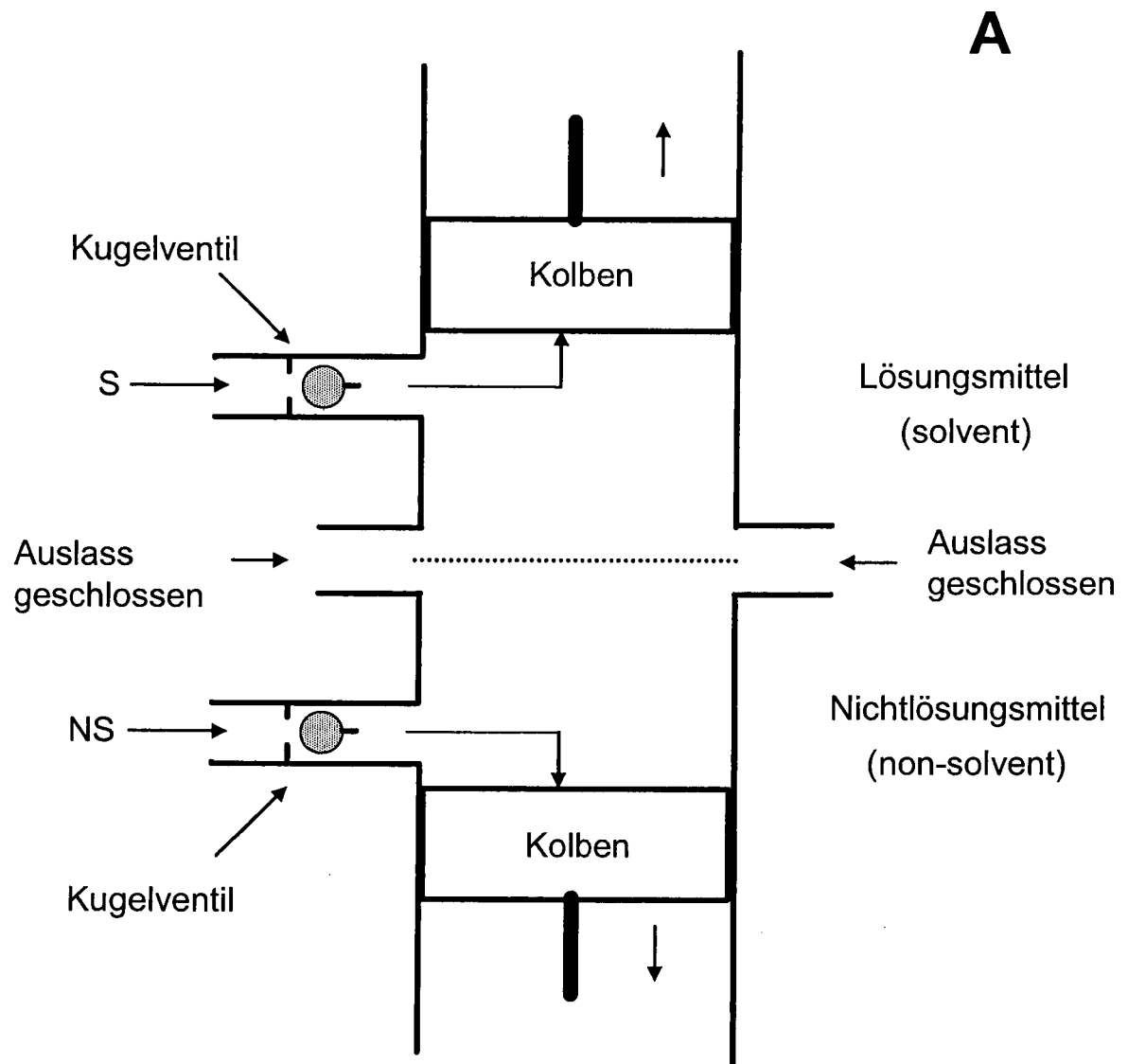


Abbildung 3A

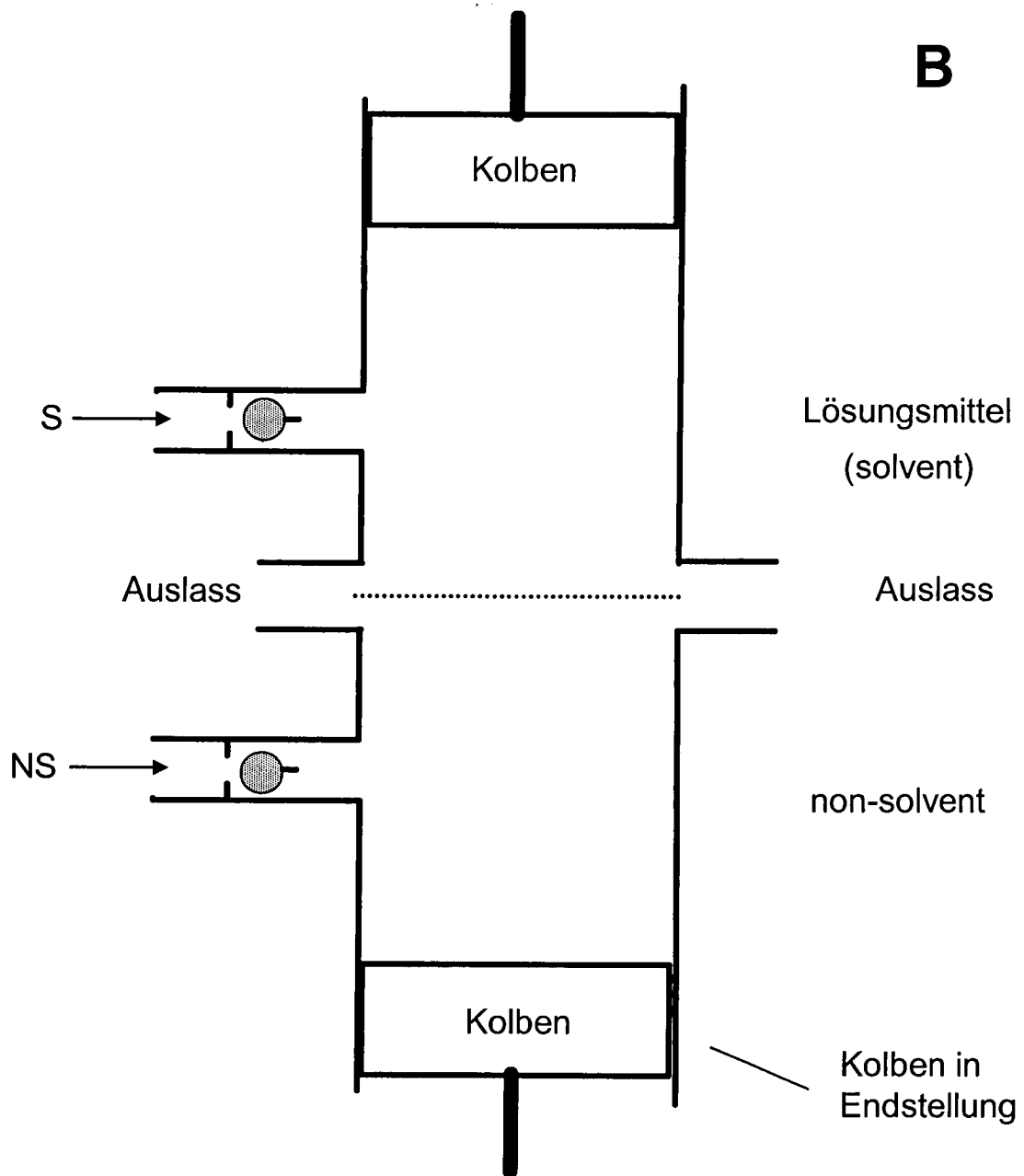


Abbildung 3B

C

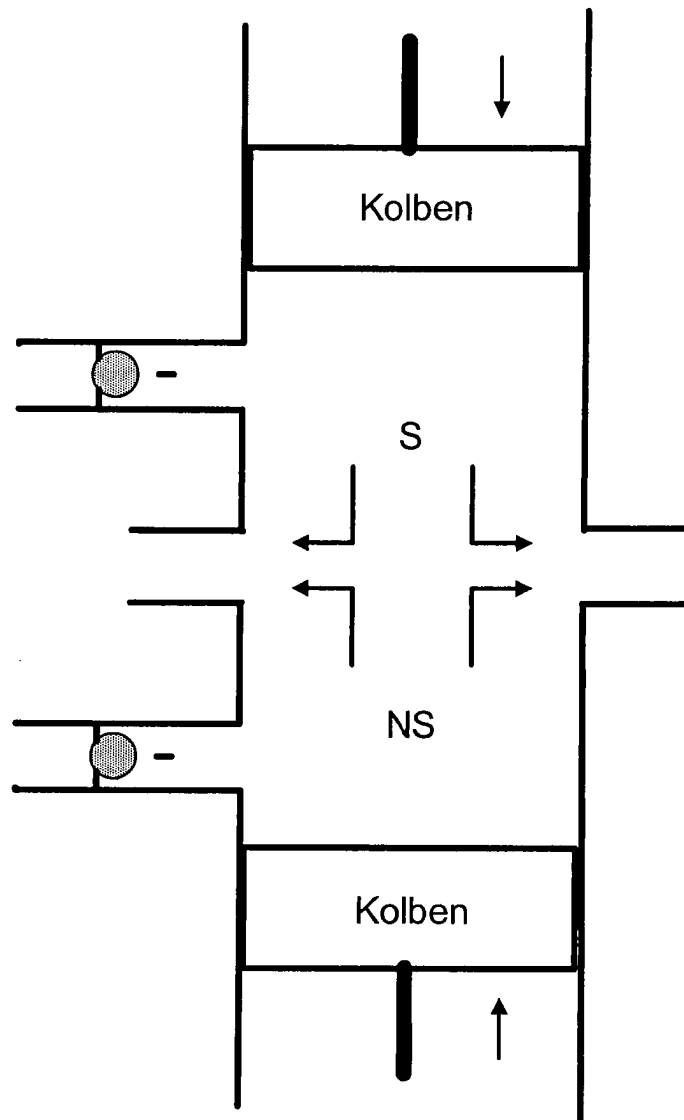


Abbildung 3C

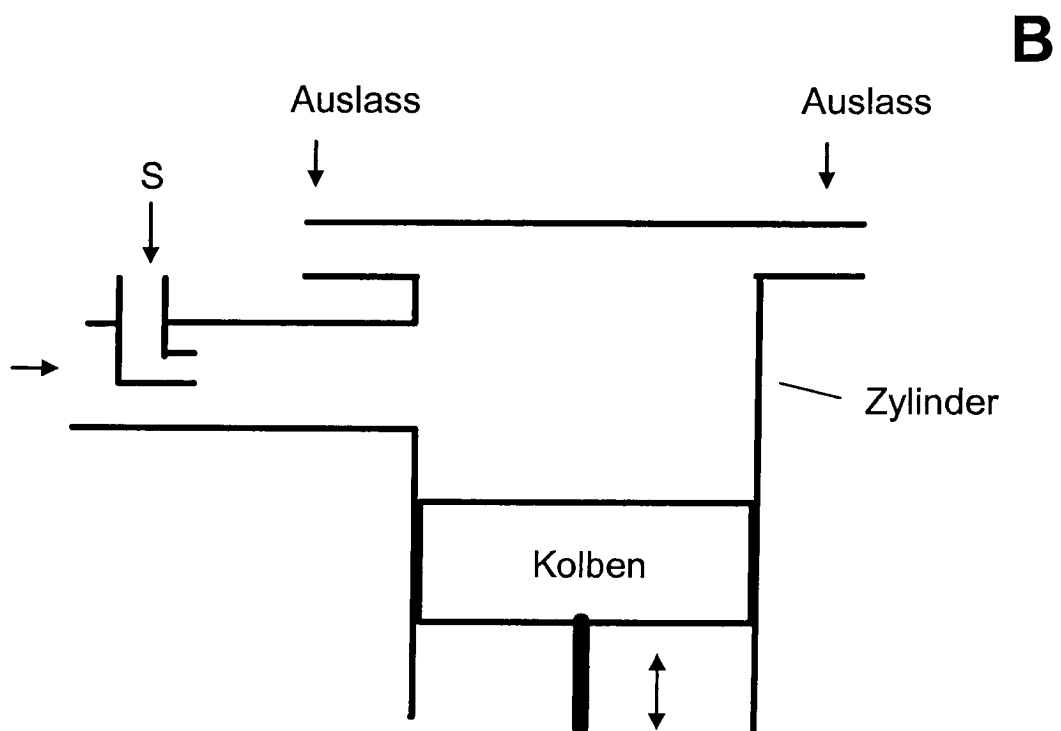
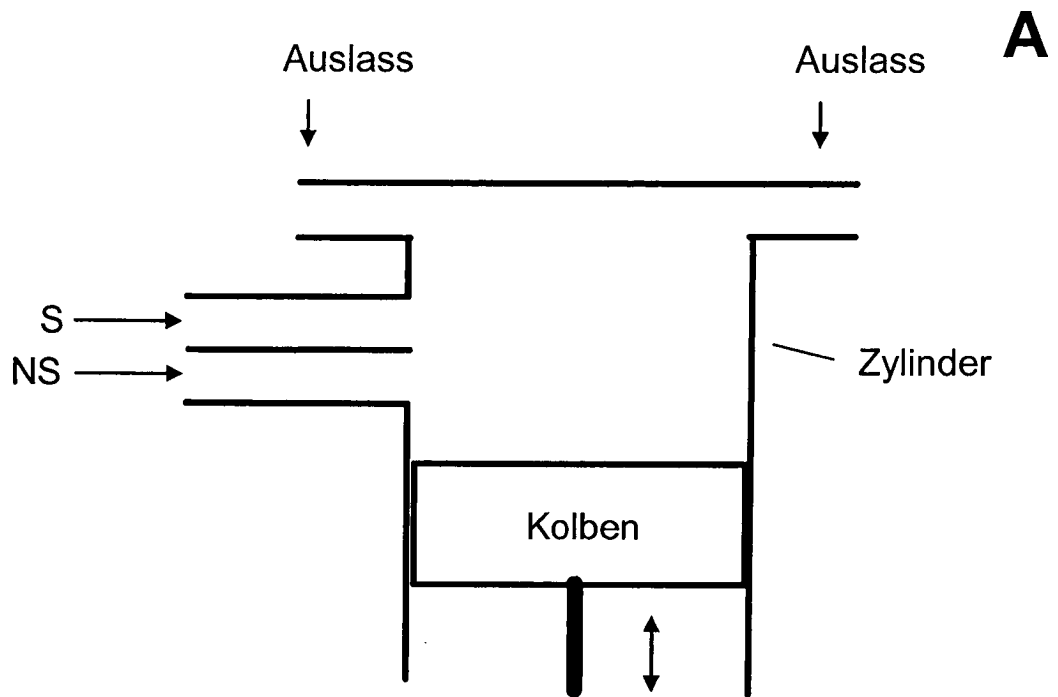


Abbildung. 4

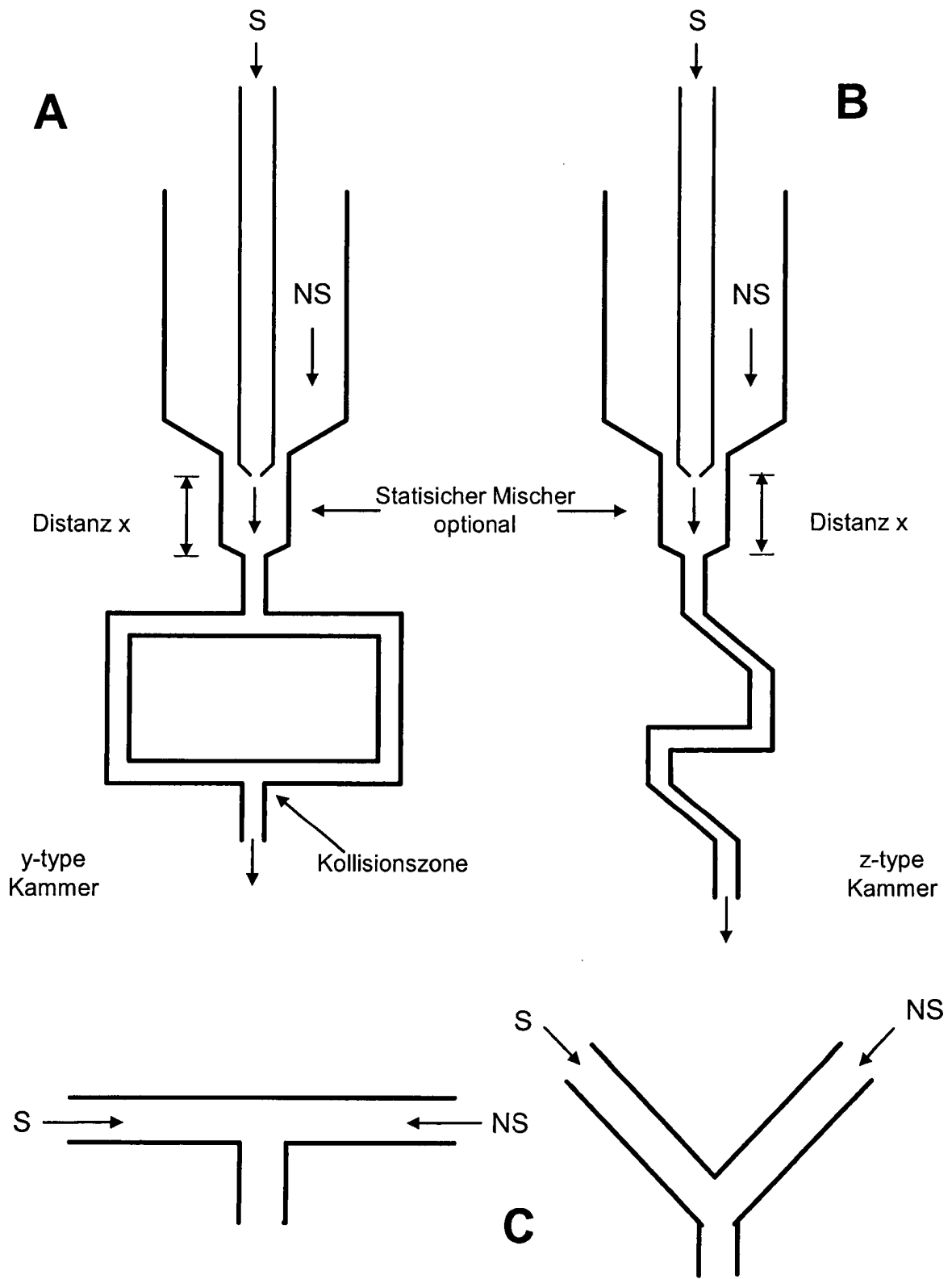


Abbildung 5

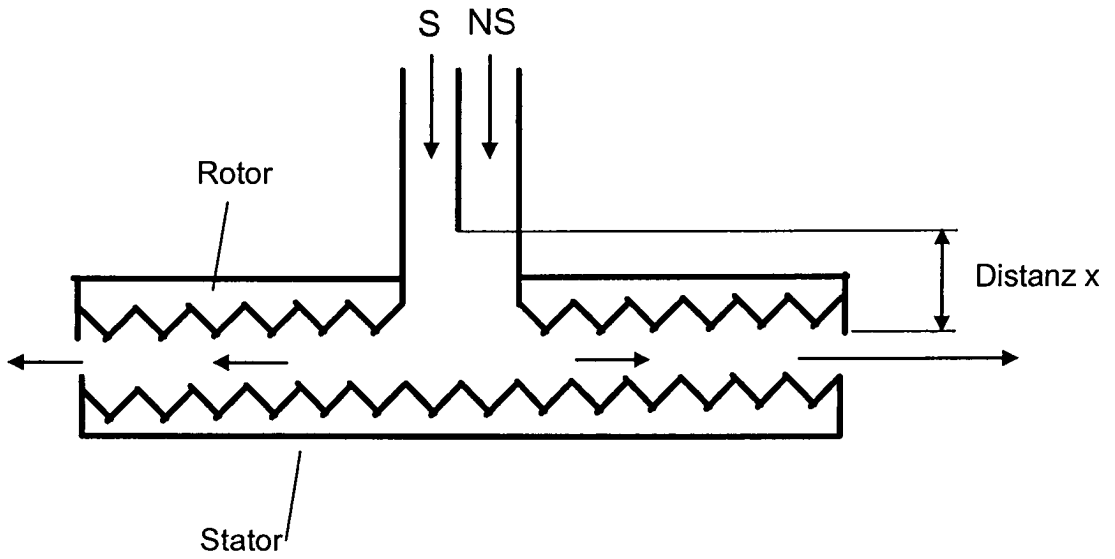
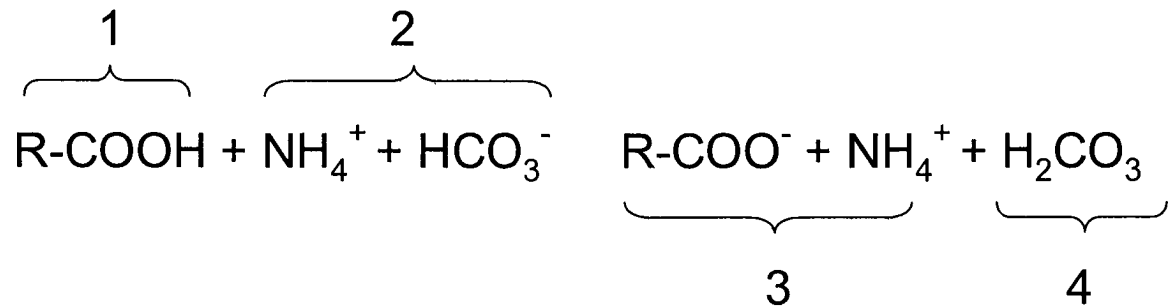
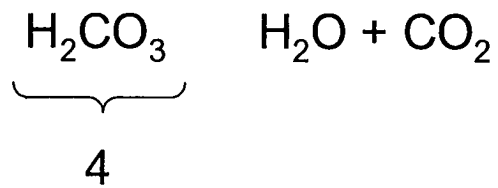


Abbildung 6

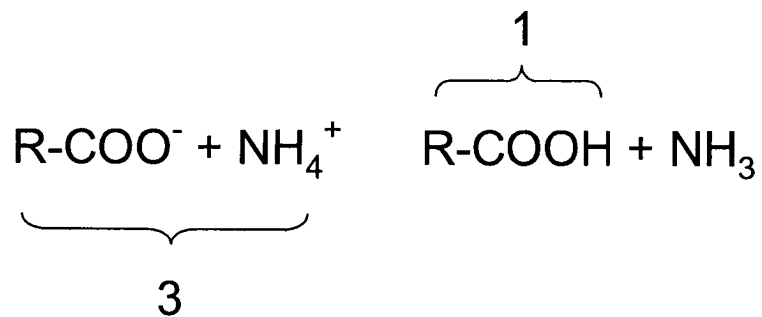
7a)



7b)



7c)

Abbildung 7