

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号
特表2004-528899
(P2004-528899A)

(43) 公表日 平成16年9月24日(2004.9.24)

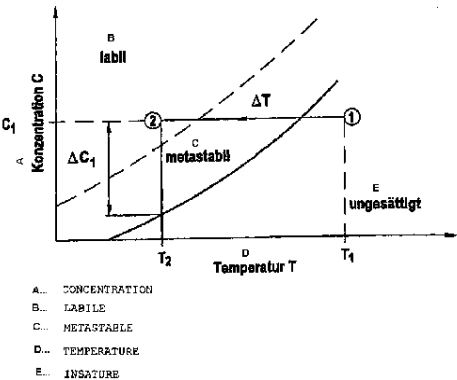
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 J 3/02	A 6 1 J 3/02	A 4 C O 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/72	A 6 1 K 9/72	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 55 頁)		

(21) 出願番号 特願2002-582903 (P2002-582903)	(71) 出願人 503137975
(86) (22) 出願日 平成14年1月29日 (2002. 1. 29)	ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月20日 (2003. 10. 20)	ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/000885	テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号 W02002/085329	コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日 平成14年10月31日 (2002. 10. 31)	ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号 101 19 718.7	ハイム アム ライン (番地なし)
(32) 優先日 平成13年4月21日 (2001. 4. 21)	(74) 代理人 100082005
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)	弁理士 熊倉 禎男
	(74) 代理人 100067013
	弁理士 大塚 文昭
	(74) 代理人 100065189
	弁理士 穴戸 嘉一
	(74) 代理人 100082821
	弁理士 村社 厚夫
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入可能な薬剤の連続製造方法

(57) 【要約】

本発明は、吸入可能な薬剤の連続製造方法と、その方法を実施するための装置と、その方法により製造される薬剤に関する。本発明の目的は、薬剤が粒度、粒度分布、形態、安定性、及び流れ特性に関する厳しい要件を満たすことを保証する方法を提供することにある。この目的は、以下の方法段階、すなわち、薬剤溶液の投入段階と、セグメンターと輸送媒質とによる溶液のセグメンテーション段階と、まず温度を急激に下げることにより、溶液が内部に溶解している物質の温度Tと濃度Cとに関して過飽和、準安定又は不安定状態になるような形で、核形成工程が開始され、続いて、適当な冷却により結晶成長が影響を受けることを特徴とする、定義された温度の適用による滞留区間内での結晶化工程の開始及び制御段階と、滞留区間を通過した後の分離器内での残りの相からの結晶粒子の分離段階とからなる方法により解決される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

吸引可能な薬剤の連続製造方法であって、

- 薬剤溶液 (1 1) の投入段階と、
 - セグメンターと輸送媒質 (2 2) とによる溶液のセグメンテーション段階と、
 - まず温度を急激に下げることにより、溶液が内部に溶解している物質の温度 T と濃度 C とに関して過飽和、準安定又は不安定状態になるような形で、核形成工程が開始され、続いて、適当な冷却により結晶成長が影響を受けることを特徴とする、定義された温度の適用による滞留区間 (3) 内での結晶化工程の開始及び制御段階と、
 - 滞留区間を通過した後の分離器内での残りの相からの結晶粒子の分離段階と、
- を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

薬剤溶液 (1 1) の形成のために、前記薬剤溶液 (1 1) が溶剤中に固形薬剤を溶解させた状態で提供されることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

セグメンターと輸送媒質 (2 2) とによる溶液のセグメンテーションがプラグ流れ条件を形成しつつ行われることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

薬剤溶液 (1 1) がミキサー内で沈殿剤 (1 2) と混合されることにより、均質な沈殿溶液 (2 1) が形成され、この沈殿溶液が以降の工程で使用されることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

サブマイクロメートルサイズの固体粒子がセグメンター内での核形成のために搬入されることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

輸送媒質 (2 2) として空気を使用する場合は、サブマイクロメートルサイズの固体粒子の搬入が、空気流中に薬剤を粉剤エーロゾルと添加すること、又は補助剤を粉剤エーロゾルとして添加することにより行われることを特徴とする請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

液体輸送媒質 (2 2) を使用する場合は、サブマイクロメートルサイズの固体粒子が補助剤粒子又は薬剤粒子の形で輸送媒体に添加されることを特徴とする請求項 5 記載の方法。

30

【請求項 8】

液体輸送媒質 (2 2) を使用する場合は、サブマイクロメートルサイズの固体粒子が補助剤コロイドの形で輸送媒体に添加されることを特徴とする請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

サブマイクロメートルサイズの固体粒子がセグメンター内での核形成のために添加されることを特徴とする請求項 4 記載の方法。

【請求項 10】

サブマイクロメートルサイズの固体粒子の添加が、コロイド粒子を含む沈殿剤 (1 2) の使用により行われることを特徴とする請求項 9 記載の方法。

40

【請求項 11】

基本的に一定の過飽和状態が溶液中に存在するような形で、滞留区間内における温度制御が行われることを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

マイクロミキサーとセグメンターと滞留区間とを備えた請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法を実施するためのマイクロ反応器において、

- 供給された混合すべき流体を分割するためのマイクロミキサーの寸法が $10\ \mu\text{m} \sim 1\ \text{mm}$ 、好ましくは $25\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ の範囲にあることと、
- セグメンターのチャンネルの寸法が $0.1 \sim 5\ \text{mm}$ であり、好ましくは $0.2 \sim 5\ \text{mm}$ の範囲にあることと、

50

- 滞留区間がホース状、管状又はチャネル状に形成されており、そのチャネルの直径が0.5～10mmであり、好ましくは1mm～2mmの範囲にあり、長さが10cm～200mであり、好ましくは1m～25mの範囲にあること、
とを特徴とするマイクロ反応器。

【請求項13】

請求項1～10のいずれか一項記載の方法により製造されることを特徴とする、空力直径が20μm以下であり、好ましくは5μm以下、0.3μm以上である吸引可能な薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は吸引可能な薬剤の連続製造方法に関する。さらに、本発明は、前記方法を実施するための装置と、吸引可能な薬剤に課せられた要件を満たす薬剤とに関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の範囲においては、「薬剤」という概念は、通常は、薬物又は作用物質とも呼ばれる医薬品の有効成分であると解釈するものとする。

吸入剤は特定の現象形態の薬剤を必要とする。通常使用されるのは、固形の微小化薬剤又は作用物質である。薬剤の吸入性を保証するために、粒度、粒度分布、形態、安定性、及び流れ動作に課せられる要件は高いものになる。

通常では、肺の中に達するのは、投与された吸入薬剤の全量ではなく、その一部である。実際に肺の中に達する薬剤の割合に対して決定的な影響を有しているのは粒度である。この理由から、直径が20μm以下であり、好ましくは5μm以下であって、0.3μm以上の粒子が望ましい。粒子の直径は示された範囲内にあるとともに、可能な限り狭い粒度分布を有するべきであろう。これよりも大きな粒子は、息を吸う際に、すでに上部気道内で分離されてしまい、それに対して、これよりも小さな粒子は、肺の中に保持されず、息を吐く際に、再び肺から出てしまうことになる。

【0003】

本発明の範囲における粒子直径とは、空力粒子直径であると解釈するものとし、しかも、この空力粒子直径は、空気中での沈降速度が試験された粒子と同じである密度1g/cm³の球の等価直径であると定義する。

さらに、微小化薬剤粒子の物理的安定性には高い要件が課せられる。相変化によるアグロメレーションを防止するために、粒子は周囲条件の下では安定した結晶形状を有するべきであろう。従って、薬剤粒子の安定性は実際に肺の中に達する薬剤の量に間接的な影響を与えることになる。この理由から、薬剤に長期的に同一の品質を、特に時間的に一定の粒度又は粒度分布を保証するために、薬剤の安定性には高い要件が課せられる。まさに薬学と薬剤の使用の分野において、この品質上の特徴が不可欠であるのは、薬剤の効果が肺の中に達する分量により、従って、上記のように、粒度と粒度分布とにより左右されることにある。

【0004】

類似のことが微小化粒子の形態にも妥当するのは、粒子表面の性状が粒子のアグロメレーション傾向に直接的な影響を、従って、粒度自体、或いは、薬剤の耐久性に間接的な影響を与えることにある。

微小化された薬剤には、薬剤の物理・化学特性を調整する補助剤を添加することができ、しかも、補助剤は、生体利用性、有効性、耐久性のような品質決定パラメータに好ましい形で影響を与える。

微小化された薬剤の粒度と粒度分布とともに、添加される補助剤の種類と粒度と量割合とが、肺の中に達する薬剤の分量に決定的な影響を与える。

【0005】

従来 of 吸引可能な薬剤の製造法は、大まかに言えば、通常は2段階であり、第1段階では、薬剤は固形に、通常は結晶状に製造され、第2段階では、破碎工程の枠内で微小化粒子

10

20

30

40

50

に変形される。最新の技術状態によれば、粉碎工程には粉碎法が使用され、しかも、特にエアジェット粉碎が大きな意義を得ているのは、経済的に作業が行われ、多数の物質に使用可能であり、後続のサイクロン分離器により所望の粒子分画を簡単に分離できることにある。

【0006】

最新の技術により使用されているエアジェット粉碎の欠点は、固体粒子が粉碎工程中に原理的に大きな力の作用を受けることにある。この力の作用はかなりの局所的な加熱を誘発するとともに、無定形部分の形成という結果をもたらす。局所的な加熱のために、エアジェット粉碎、又は、破碎工程としての粉碎は、一般的には、低溶解性、熱不安定性又は変性物質には適していない。

10

さらに、エアジェット粉碎薬剤の保管の際には、粉碎工程により生じた無定形部分が再結晶化するので、アグロメレーションが見られることが多い。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

この背景から、本発明の目的は、薬剤に関する上記の問題点を確実に満たし、さらに、現在使用されている最新技術の欠点を克服する吸引可能な薬剤の連続製造方法を提供することにある。

本発明の更なる目的は、本発明を実施するための方法を提供することにある。

本発明の別の更なる目的は、吸入可能な薬剤に関する要件、特に粒度、粒度分布、形態、及び安定性に関する要件を満たす薬剤を提供することにある。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の問題点は、以下の段階、すなわち、

- 薬剤溶液の投入段階と、
 - セグメンターと輸送媒質とによる溶液のセグメンテーション段階と、
 - まず温度を急激に下げることにより、溶液が内部に溶解している物質の温度 T と濃度 C とに関して過飽和、準安定又は不安定状態になるような形で、核形成工程が開始され、続いて、適当な冷却により結晶成長が影響を受けることを特徴とする、定義された温度の適用による滞留区間内での結晶化工程の開始及び制御段階と、
 - 滞留区間を通過した後の分離器内での残りの相からの結晶粒子の分離段階と、
- を含む吸引可能な薬剤の連続製造法により解決される。

30

本発明によれば、まず出発点となるのが薬剤溶液である。例えば薬剤製造中に生じる薬剤溶液のような、既存の溶液を使用することができる。

【0009】

この溶液は、続いてセグメンターに供給され、輸送媒質により分割される。輸送媒質は、溶液とは混合不能な第2の流体であり、この輸送媒質の働きにより、溶液は不連続なセグメントの形に細分され、その結果、好ましくは同じ容積である不連続なセグメントは、輸送媒質からなる担体流の中に取り込まれることになる。輸送媒質は気体でも液体でもよく、実験の結果、輸送媒質としての働きを行うためには、溶液の溶剤蒸気が飽和した空気が特に適していることが明らかになっている。セグメンターに供給された2つの流れは、すなわち、一方では溶液が、他方では輸送媒質が、分割された、好ましくは規則的に分割された二相流となってセグメンターを出ていく。

40

【0010】

本発明による方法のために好ましくは使用すべきセグメンターのセグメンターチャネルの寸法は0.1 mm ~ 5 mmであり、好ましくは0.2 ~ 1 mmの範囲にある。つまり、極めて小さな構成であるということになる。

さらに、セグメンターを、温度制御が簡単にできるような構成に、すなわち、加熱/冷却を簡単に行うことができ、高い冷却率 - 単位時間あたり温度差 - を実現できるような構成にすることが適切である。これには、極めて小さな構成にすることが役立つことになる。

50

【 0 0 1 1 】

さらに、溶液と輸送媒質との流速を大幅に変えることができ、これにより、分割された二相流の形成と形状とに直接影響を与えることができる。好ましくは、チャネル直径の2～3倍の長さのほぼ同じ大きさの流体セグメントが形成されるように調節が行われる。

分割の後に、分割された二相流は滞留区間に供給される。滞留区間は、吸引可能な薬剤、或いは、粒度、粒度分布、形態、及び安定性に関して上記の特性を有する製造すべき粒子の本来の製造の役割を果たす。

二相流が滞留区間に入る際には、第1段階で、急激に温度を下げることににより、核形成工程が開始される。滞留区間において進行する現象のより詳細な説明のために、溶液の濃度・温度グラフを示した図1を参照されたい。y軸（濃度）とx軸（温度）とにより形成された象限内には、実線と破線の2つの曲線が描かれており、これらの曲線は3つの異なる領域を形成している。

10

【 0 0 1 2 】

第1の領域は実線の右側にあり、従って、左側の境界がこの実線であり、核形成工程も始まらず、結晶成長も起こらない不飽和溶液の領域を表している。すでに形成された結晶は飽和線（実線）よりも下においては原理的に少なくとも一部が再び溶液になってしまうので、常にまず核の形成を前提条件とする結晶成長は原則的には過飽和溶液中で初めて起こることになる。

実線の左側にある過飽和溶液の領域はさらに2つの領域に細分することができ、2つの線の間の領域は、結晶成長は進行するが、核形成工程が進行することはない準安定ゾーンを形成している。破線の左側にある第3の領域は、3つの領域の中で唯一自然発生的な核形成工程が始まることのできる不安定ゾーンを形成している。

20

【 0 0 1 3 】

二相流、又は、そこに含まれる溶液のセグメントは、滞留区間に入る際には濃度 C_1 であり、しかも、急激に温度を下げることににより、溶液は状態1から状態2に変化する。状態1は不飽和状態又は準安定ゾーン内にある状態とすることができ、すなわち、すでに状態1において過飽和溶液が存在することができる。核が不足している場合は、状態2が不安定ゾーンにあることが本発明にとっては不可欠であり、これは、本発明によれば、しかるべく急激に温度を変動させることにより実現することができる。溶液が不安定状態に移行することにより、核形成工程が開始され、それに続く結晶化工程は温度の再制御により、すなわち、適切な冷却により影響を及ぼされる。

30

十分に結晶化核が存在するために、核形成工程が不必要である場合は、状態2が準安定ゾーンにあっても、この方法を実施することが可能である。

上記の措置により初めて、結晶形成に適切な影響を与えることが可能になる。このことが本発明の課題の解決に大きく寄与する。直径が数マイクロメートルサイズと小さい極めて小さな粒子が得られるのは、不安定ゾーンにおいてである。すなわち、過飽和度が非常に高く、非常に急速に非常に多くの核が形成される場合は、核が成長することはほとんどない。

【 0 0 1 4 】

この理由から、本発明による方法のための滞留区間は、温度制御が簡単にできるような構造に、すなわち、加熱/冷却を簡単に行うことができ、高い冷却率 - 単位時間あたり温度差 - を実現できるような構造にすることが必要である。従って、滞留区間については、同様に数ミリメートル或いはマイクロメートルサイズの構造が適切である。

40

最新の技術状態による結晶化の場合は、短時間で放出される結晶化熱により、未定義の成長条件をもたらす温度変動が溶液中に起こるので、状態変数の急激な変位を伴う上記の措置が回避される。これとは反対に、本発明による方法の場合は、ミリメートル又はマイクロメートルサイズの装置を使用することにより、溶液の温度を随時精密に調節することができる。

従って、本発明による方法のために使用される滞留区間は、上記のように、小さな構造を有しており、しかも、表面積/容積比が可能な限り大きくなるようにしてある。この滞留

50

区間は、直径が 0.5 ~ 10 mm であり、好ましくは 1 mm ~ 2 mm の範囲にあるホース状、管状又はチャネル状滞留区間であり、しかも、10 cm ~ 200 m であり、好ましくは 1 m ~ 25 m の範囲とすることができる滞留区間の長さに応じて、数秒から数時間までの滞留時間を実現することができる。

【0015】

滞留区間の直径が小さいこと、或いは、表面/容積比が大きいことは、滞留区間内を案内される溶液の量がわずかであることを意味しており、このわずかの量の溶液は極めて限定的にしか熱を貯蔵することができない。この理由と、表面/容積比が大きいという理由から、滞留区間内に存在する溶液には、定義された温度を外部から、極めて短時間で加えることができ、これにより、迅速な温度制御が可能になる。同様に、寸法が小さいために、溶液中では極めて小さな温度勾配しか見られず、従って、広範囲に均一な温度分布を出発点とすることができる。これを強調しておかねばならないのは、滞留区間流の局部条件が変動しないことと、溶液の全量について所望のパラメータが得られることとが、結晶化の効力にとって重要だからである。

10

【0016】

最新の技術状態により使用される方法に対して、本発明による方法の場合は、溶液の温度を外部から適切かつ迅速に調節することができ、それにより、核形成工程と結晶成長とを精密に制御することができるので、好ましくない温度変動が起こることはない。もし、従来の晶出器を使用し、図1のように、溶液が状態1から状態2へと変化し、その結果、高い過飽和が起こった場合には、状態2において進行する核形成工程と核の数が多い場合に発生する多量の結晶化熱とが、その状態をより高い温度へと変位させることになり、従来の晶出器の構造寸法上の理由から、冷却の形での逆制御が周期的な温度変動を招く結果となるので、温度変動に影響を与えることはできないであろう。

20

滞留区間を通過した後に、生成混合物は分離器に供給され、形成された結晶粒子はそこで残りの相から分離され、その結果、製造の終了時には、すなわち、分離器を通過した後は、所望の特性を有する薬剤が得られる。

【0017】

効果的であるのが、薬剤溶液の形成のために、かかる薬剤溶液が溶剤中に固形薬剤を溶解させた状態で提供される方法である。

その場合、薬剤溶液を作るために、所定の温度において薬剤を完全に溶解させる溶液中に、固形薬剤が溶解させられる。

30

効果的であるのが、

- セグメンターと輸送媒質とによる溶液のセグメンテーションがプラグ流れ条件を形成しつつ行われる方法である。

【0018】

この実施例の重要な効果は、セグメンターを出た二相流が、続いて通過する管状滞留区間で、放物線状速度プロファイル（ハーゲン・ポワズイユの法則）を形成するのではなく、時間に関して平均化された長方形プロファイルが生じることにある。この点が、本発明による方法と従来の晶出器内で行われる方法との相違点であり、従来の方法の場合は、放物線状プロファイルが生じ、その結果、速度は管縁領域では低下し、最終的には、壁のすぐ近くでゼロになる。

40

この放物線状速度プロファイルの結果として、従来の晶出器の管内壁には、特に成長し続ける結晶が堆積し、これにより、最終的には晶出器が詰まったり、塞がったりすることになる。

プラグ流れ条件に関しては、容積セグメント内に存在する流れ或いは流れ方向を記入してある図9を参照されたい。セグメント内における流れパターンは溶液の均質化を促進し、内部と壁における濃度差の発生を防止する。さらに、滞留区間の内壁への結晶堆積による詰まりが回避される。

【0019】

効果的であるのが、

50

- 薬剤溶液がミキサー内で沈殿剤と混合されることにより、均質な沈殿溶液が形成され、この沈殿溶液が以降の工程で使用される、
ことを特徴とする本発明の実施の形態である。

固体粒子が形成されるように、所定の温度における混合物中での薬剤の溶性を低下させるために、沈殿材は薬剤溶液に混合される。その際、この薬剤溶液は、セグメンターに前置された方法段階において、可能な限り均質な沈殿溶液を作るために、ミキサー内で沈殿剤と十分に混合される。

マイクロミキサーがこれに特に適しているのは、マイクロミキサー内では、質量輸送過程と熱輸送過程とが迅速かつ効率的に進行するからである。本発明の範囲におけるマイクロミキサーとは、寸法が $10\ \mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ であり、好ましくは $25\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ の範囲にある構造であると解釈するものとする。 10

【0020】

微小化された吸入可能な薬剤を製造するためには、可能な限り均質な沈殿溶液が得られるまで、薬剤溶液と沈殿剤とを混合することが必要である。線条細工構造を有するマイクロミキサーがこれには特に適している。マイクロミキサーの場合は、2つの流体が、すなわち、一方では薬剤溶液が、他方では沈殿剤が、ミキサー内に入った後に、マイクロ構造により個別流に分割される。個別流は例えば層状であり、マイクロ構造内に配置されたチャネルの働きにより、薬剤溶液の流体層と沈殿剤の流体層とがそれぞれ交互に隣接する状態の薄い流体層からなる流体系が形成されるような形で積層される。この場合、マイクロミキサー内における層密度は、 1cm あたり $10 \sim 1000$ であり、好ましくは $20 \sim 50$ 20
 0 である。このようにして積層された、多数の層からなる流体系は混合室に供給され、そこで拡散により混合が行われる。拡散の原理による混合を必要な短時間で終わることができるのは、ミキサーの構造と、それと同時に、個別流の層厚が十分に小さい（好ましくは $10 \sim 200\ \mu\text{m}$ ）場合に限られる。

【0021】

流体層の厚さは、拡散混合による濃度差の補償に必要な時間に決定的な影響を与える。層厚が数 10 マイクロメートルの範囲にある場合は、完全な混合と、それと同時に、全混合容積についての沈殿溶液の均質性を、 1 秒以下の時間で実現することができる。マイクロミキサーは、好ましくは、簡単な方法で加熱及び／又は冷却できるように形成されている。マイクロミキサー内における貫流速度と温度は、核形成工程の観点から、核形成がミキサー内で起こらないように選択される。 30

ここで、マイクロ反応器の上記の個々の構造エレメントの加熱と冷却には、多数の装置を使用できることを指摘しておきたい。特に、これらの装置としては、巻き線型抵抗器加熱装置、電気加熱箔、ペルチエエレメント、並びに、例えば、水、油、空気、窒素等のような調質された流体により作動する加熱及び／又は冷却装置がある。それとともに、赤外線照射とマイクロウェーブ加熱も利用することができる。

【0022】

効果的であるのが、サブマイクロメートルサイズの固体粒子がセグメンター内での核形成のために搬入されるこの方法の実施の形態であり、しかも、好ましくは、

- 輸送媒質として空気を使用する場合は、サブマイクロメートルサイズの固体粒子の搬入が、好ましくは、空気流中に薬剤を粉剤エーロゾルと添加すること、又は補助剤を粉剤エーロゾルとして添加することにより行われ、さらに、 40
- 液体輸送媒質を使用する場合は、サブマイクロメートルサイズの固体粒子が補助剤粒子又は薬剤粒子の形で輸送媒体に添加されるか、又は、
- 液体輸送媒質を使用する場合は、サブマイクロメートルサイズの固体粒子が補助剤コロイドの形で輸送媒体に添加される。

【0023】

サブマイクロメートルサイズの固体粒子の搬入により、結晶化工程の制御がやりやすくなる。サブマイクロメートルサイズの固体粒子の搬入により、作用領域を準安定領域（過飽和状態の減少時）にも拡大することができる。上記の3種類の固体粒子搬入方法において 50

は、セグメンター内で形成された２層流の場合、結晶化核の役割を果たす固体粒子は外部から、すなわち、輸送媒質により、分割された溶液中に搬入される。

効果的であるのが、サブマイクロメートルサイズの固体粒子がセグメンター内での核形成のために添加され、しかも、好ましくは、サブマイクロメートルサイズの固体粒子の添加が、コロイド粒子を含む沈殿剤の使用により行われるこの方法の実施の形態である。

効果的であるのが、基本的に一定の過飽和状態 C_1 が溶液中に存在するような形で、滞留区間内における温度制御が行われるこの方法の実施の形態である。直径の小さな極めて小さい粒子又は結晶を形成することは、本発明の課題の解決に寄与する。図２は、濃度が放物線上に推移する場合（図１）で、結晶成長が拡散制御されると仮定した場合に、期間中ずっと過飽和を一定に保つためには（同様に図２）、どのように温度 $T(t)$ を制御すべきかを示したものである。

10

【００２４】

装置に関する部分課題は、マイクロミキサーとセグメンターと滞留区間とを備え、

- 供給された混合すべき流体を分割するためのマイクロミキサーの寸法が $10\ \mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ であり、好ましくは $25\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ の範囲にあり、

- セグメンターのチャンネルの寸法が $0.1\text{mm} \sim 5\text{mm}$ であり、好ましくは $0.2 \sim 5\text{mm}$ の範囲にあり、

- 滞留区間がホース状、管状又はチャンネル状に形成されており、そのチャンネルの直径が $0.5 \sim 10\text{mm}$ であり、好ましくは $1\text{mm} \sim 2\text{mm}$ の範囲にあり、長さが $10\text{cm} \sim 200\text{m}$ であり、好ましくは $1\text{m} \sim 25\text{m}$ の範囲にあるマイクロ反応器により解決される。

20

【００２５】

適当な量の吸入可能な薬剤を製造するためには、複数のマイクロ反応器を使用することが必要になることがある。その場合は、例えば、 $10 \sim 100$ のこの種のマイクロ反応器が組合せられ、相互に独立又は連携して並行作動させられる。この種の集合体により、１日あたり $0.5 \sim 2\text{kg}$ の生産量を実現することができる。

かかる集合体の内部では、全ての機能的に類似した個別装置を加熱し、或いは、冷却するために、使用する加熱・冷却装置を１台ですませることができる。

【００２６】

マイクロ反応器は、マイクロ構造を有することから、それ自体の寸法を必ずしも小さくする必要はない。このマイクロ反応器は、上記の種類の機能的マイクロ構造が組込まれた技術装置とすることもできる。

30

吸入可能な薬剤の要件を満たしている吸入可能な薬剤の提供に関する本発明の部分課題は、本発明の方法により製造されることを特徴とする、空力直径が $20\ \mu\text{m}$ 以下であり、好ましくは $5\ \mu\text{m}$ 以下であって、 $0.3\ \mu\text{m}$ 以上である吸引可能な薬剤により解決される。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２７】

以下では、図面に従って、本発明の様々な実施例についてさらに詳細な説明を行う。

図１及び図２については、上記のとおりである。

図３は、この方法の第１の実施例を実施するためのマイクロ反応器の構造の概略図である。マイクロ反応器は、マイクロミキサー１と、セグメンター２と、滞留区間３とからなる。ここでは、まず、マイクロミキサー１内で薬剤溶液１が沈殿剤１と混合され、可能な限り均質な沈殿溶液２が作られる。この沈殿溶液２はセグメンター２に供給され、輸送媒質２の働きにより分割される。セグメンターの通過後に生じた２層流は滞留区間３に送られ、そこで結晶化が起こる。

40

【００２８】

図４は、一方では薬剤１を、他方では沈殿剤１を供給するための入口開口１及び１と、マイクロミキサー１内で作られた沈殿溶液２がマイクロミキサーを出る際に通る出口開口１とを備えたマイクロミキサー１の原理的構造図である。入口開口１と１との間には、入ってくる流体流１及び１を個別流に分割するマイクロ構造１が配置されている。本来の混合室１４はマイクロ構造１の上方に配置されている。この混合室

50

内で拡散による混合が行われ、均質な溶液が作られる。

図4aは、入口開口15と16との間に位置するマイクロ構造13の拡大図である。流体流を混合室14内に供給し、入ってくる流体流を部分流に細分するための供給チャネル131及び132は、それらにより分割された部分流が、薄い流体層からなる交互流体系を形成するような状態に、すなわち、薬剤溶液11の流体層と沈殿剤12の流体層とが交互に積層されるような状態に配置されている。

図5は、入口開口23及び24と、出口開口26とを備えたセグメンター2の構造の概略図である。入口開口23からセグメンター2に供給される沈殿剤21は、入口開口24から供給される輸送媒質22の働きにより分割され、2層流25となってセグメンター2を出ていく。

10

【0029】

図6は、セグメンターが組込まれたマイクロミキサー1の第2の実施例の図である。マイクロミキサー1内に入る流体流は、すなわち、一方では薬剤溶液11が、他方では沈殿剤12が、マイクロミキサー1のマイクロ構造13を通して混合室14内に達し、混合室14内での混合の後に、極めて均質な沈殿溶液21としてセグメンター2に供給される。セグメンター2内では、沈殿溶液21は、沈殿溶液21とは混合不能で、輸送媒質22としての役割を果たす第2の流体により分割され、しかも、それにより作られた2層流25は出口開口26を通してセグメンター2を出ていく。

図7は、2つの管27、28を含むセグメンター2の図であり、小さいほうの管28が大きい方の管28の中に同軸配置されている。この場合、沈殿溶液21は小さい管28を通して大きい管27の中に入れられ、入口開口24を通して側面から供給される輸送媒質22によって分割され、その結果、2層流25が大きい管27の端からセグメンター2を出ることになる。

20

【0030】

図8は、一方では沈殿溶液21を、他方では輸送媒質22を供給する供給チャネルが、0～180°の範囲で変えることができる角度を形成するセグメンター2の別の実施例の図であり、図8に示した実施例では、この角度は90°である。

図9は、管状滞留区間3の部分横断面図である。図示してあるのは、滞留区間3に供給される2層流25の構造である。この2層流は、輸送媒質22の働きにより分割される、好ましくは同じ大きさの流体容積の沈殿溶液21からなる。

30

【0031】

同様に、図9に図示してあるのは、沈殿溶液のセグメント中で生じる流れパターン、又は、その流れ方向である。時間に関して平均化された速度から、滞留区間3の管横断面全体にわたって均一な長方形プロファイルが得られる。このことから明らかになるのは、流体セグメント中に存在する流れ条件の下では、滞留区間3の管内壁に堆積が形成されることは絶対にないということである。

図10は、ホース状滞留区間3が円筒状アルミニウム成形材4に巻付けられている滞留区間の実施例の透視図である。滞留区間3はアルミニウム成形材4と通じて冷却し、或いは、加熱することができる。

【0032】

上記のように、この方法の実施例では、滞留区間3内において、溶液中に基本的に一定の過飽和 C_1 (図2において、下方の位置にある図を参照) を実現することができる。これは、温度勾配が時間とともに大きくなる(図2において、上方の位置にある図と、図10において、下方の位置にある図を参照) 温度プロファイルにより達成される。

この温度推移 $T(t)$ は、一方ではアルミニウムブロック4上の滞留区間4のピッチ(図10において、上方の位置にある図を参照) により、他方ではアルミニウムブロック4内の温度プロファイル $T(L)$ (図10において、中間の位置にある図を参照) により実現され、しかも、この実施例では、アルミニウムブロック4内の温度は直線的に低下し、アルミニウムブロック4に巻付けられた滞留区間のピッチは拡大している。

巻付けられた滞留区間3のピッチとアルミニウムブロック4内の温度推移は、個別の事例

40

50

に応じて定めるものとする。この2つの要素は、使用される薬剤と、溶液と、結晶核としての固体粒子の追加的搬入と、場合によっては使用される沈殿剤とにより決まる。

【0033】

以下では、作用物質と補助剤と溶剤と沈殿剤とについて、事例を挙げる。

薬剤又は作用物質としては、以下のものを使用する。

- 抗コリン作用薬として： 臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化一水化チオトロピウム。

- 交感神経興奮剤として： バンブテロール、ビトルテロール、カルブテロール、フォルモテロール、クレブテロール、フェノテロール、ヘクソブレナリン、プロカテロール、イブテロール、ピルブテロール、ツロブテロール、レプロテロール、サルブタモール、スルホンテロール、テルブタリン、オルシブレナリン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンジミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、エリスロ-5'-ヒドロキシ-8'-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2-H-1,4-ベンゾクサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-第三級-ブチル-アミノ)エタノール、1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアン-5-フルオロフェニル)-2-第三級-ブチルアミノ)エタノール。

- 抗アレルギー薬として： クロモグリシンニナトリウム塩、ネドクロミル、エピナスチン。

【0034】

- ステロイドとして： フルニソリド、デキサメサゾン-21-イソニコチン酸塩、セラトロダスト、マイコフェノラート・モフェティル、ブランルカスト、ジリユートン、ブチクソコート、ブデソニド、デフラザコート、フルチカゾン、プロエドロール、モメタシン・フロアート、ベクロメタゾン(或いは、17,21-ジプロピオン酸塩、ベクロメサゾン、ダグラス、イコメタゾン・エンブテート、シクロメタゾン、クロブレドノール、フルオコルチン・ブチル、ハロメタゾン、デフラザコート、アルクロメタゾン、シクロメタゾン、アリスアクチド、ブレドニカルパート、ブチルプロピオン酸ヒドロコルチソン、ピバル酸チクソコルトール、ジプロピオン酸アルコメタゾン、ロトリゾン、カネステン-HC、デブロドン、プロピオン酸フルチカゾン、メチルブレドニソロン・アセボネート、酢酸ハロブレドン、モメタゾン、モメタゾン・フロエート、ヒドロコルチソン・アセボネート、モメタゾン、プロピオン酸ウロベタゾール、アミノグルレチミド、トリウムシオロン、ヒドロコルチソン、メブレドニゾン、フルオロメソロン、デキサメサゾン、ベータメサゾン、メドリゾン、フルクロロロン・アセトニド、フルオシノロン・アセトニド、酢酸パラメサゾン、プロピオン酸デブロドン、ジ酢酸アリストコート、フルオシノニド、マジブレドン、ジフルブレドネート、吉草酸ベータメサゾン、イソニコチン酸デキサメサゾン、ジプロピオン酸ベクロメサゾン、カブロン酸フルオコルトロン、ホルモコルタール、トリウムシノロン・ヘキサアセトニド、クロブレドノール、ホルメボロン、クロベタゾン、エンドリゾン、フルニソリド、ハルシオニド、フルアザコート、クロベタゾール、ヒドロコルチソン-17-ブチル酸塩、ジフロザゾン、フルオコルチン、アムシノニド、ジプロピレン酸ネタメサゾン、コルチバゾール、ベータメサゾンアダマントアート、フルオデキサン、トリロスタン、ブデソニド、クロベタゾン、デメテックス、トリマシノロン・ベントニド、9-クロロ-6-フルオロ-11-17-ジヒドロキシ-16--メチル-3-オクソ-1,4-アンドロスタジエン-17-カルボン酸-メチルエステル-17-プロピオン酸塩。

【0035】

本発明により製造されるその他の薬剤としては、モンテルカストとプラミペクソールとがある。

補助剤としては、吸入用として、特に、ラクトース、グルコース、スクロース、マニトール、及び/又はトレハロースが使用される。

製造すべき作用物質によって決まる溶剤と沈殿剤の実例を示したのが、以下の表であり、この場合、溶剤と沈殿剤とは混合可能でなければならない。

【0036】

10

20

30

40

50

抗コリン作用薬 / 交感神経興奮剤 / 抗アレルギー薬用：

作用物質	溶剤	沈殿剤
イオン形態	水、メタノール	アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、ケトン（アセトン、ブタノン）
遊離塩基	アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール、三価ブタノール）、ケトン（アセトン、ブタノン）	

10

ステロイド用

作用物質	溶剤	沈殿剤
極性	ケトン（アセトン、ブタノン）	アルコール（メタノール、エタノール）
	アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール、三価ブタノール）、ケトン（アセトン、ブタノン）	水、メタノール
	芳香族（トルオール、エチルベンゾール）	アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール）
非極性	ハロゲン炭化水素（ジクロロメタン、トリクロロメタン）	アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール）、エーテル（ジメチルエーテル、ジオキサン）

20

【 0 0 3 7 】

製造すべき作用物質と使用される溶剤とによって決まる輸送媒質の実例を示したのが、以下の表であり、この場合、溶剤と輸送媒質は混合不能である。

30

作用物質	溶剤	輸送媒質
極性	水、アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、三価ブタノール）、ケトン（アセトン、ブタノン）	液体： 炭化水素（ベンジン、ペトロールエーテル、シクロヘキサン、デカリン、ベンゾール、トルオール、キシロール） 気体： 空気、窒素、炭酸ガス、ヘリウム、アルゴン
非極性	ハロゲン炭化水素（ジクロロメタン、トリクロロメタン）、エーテル（ジエチルエーテル、ジブチルエーテル）、芳香族（トルオール、エチルベンゾール）	液体： 水、アルコール（メタノール）、アミド（ホルムアミド） 気体： 空気、窒素、炭酸ガス、ヘリウム、アルゴン

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 8 】

【 図 1 】 滞留区間内に入ってくる溶液の濃度・温度グラフである。

50

【図 2】過飽和 $C(t)$ を一定に保つための本発明による方法の実施例の温度制御 $T(t)$ の図である。

【図 3】本発明による方法を実施するためのマイクロ反応器の概略図である。

【図 4】第 1 の実施例によるマイクロ反応器のマイクロミキサーの横断面図である。

【図 4 a】図 4 に示したマイクロミキサーのチャネルの構造の拡大図である。

【図 5】第 1 の実施例によるマイクロ反応器のセグメンターの横断面図である。

【図 6】セグメンターが組込まれた第 2 の実施例によるマイクロ反応器のマイクロミキサーの横断面図である。

【図 7】第 3 の実施例によるマイクロ反応器のセグメンターの横断面図である。

【図 8】第 4 の実施例によるマイクロ反応器のセグメンターの横断面図である。

10

【図 9】内部を 2 層流が案内されるマイクロ反応器の実施例の滞留区間の横断面図である。

【図 10】マイクロ反応器の実施例の滞留区間と、滞留区間の長さ及び時間に関する温度推移の図である。

【符号の説明】

【0039】

1 マイクロミキサー

2 セグメンター

3 滞留区間

4 アルミニウム成形材

20

1 1 薬剤溶液

1 2 沈殿材

1 3 マイクロ構造

1 4 混合室

1 5 入口開口

1 6 入口開口

1 7 出口開口

2 1 沈殿剤

2 2 輸送媒質

2 3 入口開口

30

2 4 入口開口

2 5 二相流

2 6 出口開口

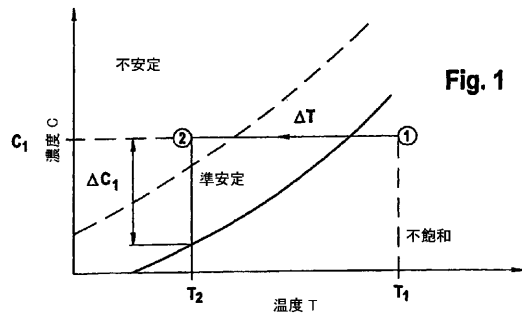
2 7 大きな管

2 8 小さな管

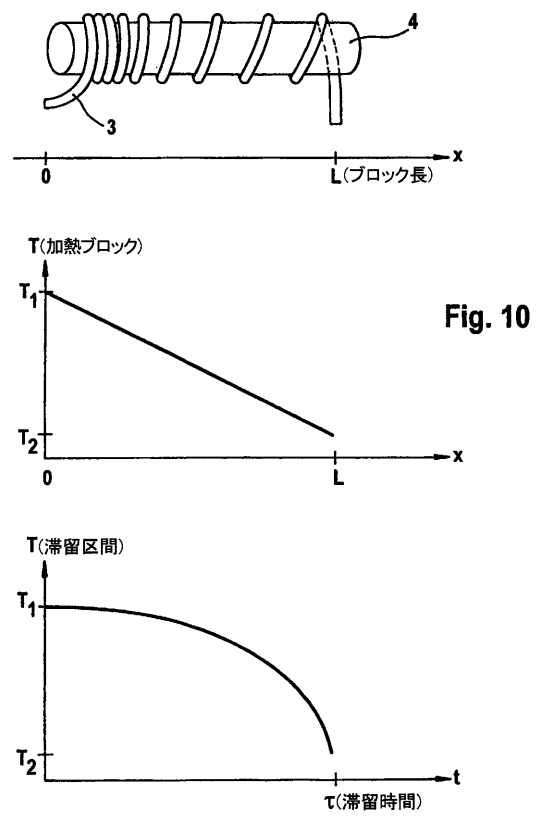
1 3 1 供給チャネル

1 3 2 供給チャネル

【図 1】



【図 10】



【国際公開パンフレット】

(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
31. Oktober 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/085329 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/14,
9/16, 9/72, B01J 13/00, B01J 19/00, A61K 9/00, B01J
9/00, B01F 5/06

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00585

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Januar 2002 (29.01.2002)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIERENBERG,
Bernrd [DE/DE]; Goethestrasse 1, 55411 Bingen am Rhein
(DE). SCHIEWE, Jörg [DE/DE]; Bodenheimer Strasse
20, 55129 Mainz (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Anwälte: FUCHS, Jürgen, H. usw.; Arzbühm-Lincoln-
Strasse 7, 65189 Wiesbaden (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

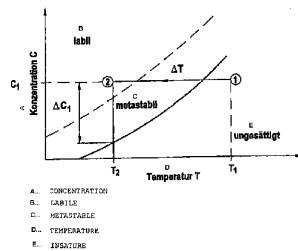
(30) Angaben zur Priorität:
101 19 718.7 21. April 2001 (21.04.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AG, AI, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE CONTINUOUS PRODUCTION OF MEDICAMENTS FOR INHALATION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG INHALIERFÄHIGER ARZNEISTOFFE



(57) Abstract: The invention relates to a method for the continuous production of medicaments for inhalation, a device for carrying out said method and a medicament produced by said method. The aim of the invention is a method which guarantees that the medicament conforms to strict requirements on particle size, particle-size distribution, morphology, stability and flow properties. Said aim is achieved by means of a method, comprising the following method steps: - charging a medicament solution, - segmentation of the solution by means of a segmenter and a transport medium, - initiation and control of the crystallisation process in a residence section, by means of imposing a defined temperature, whereby the seed formation process is firstly initiated by means of a sudden temperature reduction in such a manner that the solution, with regard to the temperature T and concentration C of the material dissolved therein, adopts a super-saturated, metastable or labile state and the crystal growth is then influenced by means of directed cooling; and separation of the crystal from the remaining phase in a separator, after running through the residence section.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe, eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens und einen nach diesem Verfahren hergestellten Arzneistoff. Es soll ein Verfahren herbeigeführt werden, mit dem gewährleistet werden kann, daß der Arzneistoff den hohen Anforderungen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/085329 A1

WO 02/085329 A1



GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
 I.K, I.R, I.S, I.T, I.U, I.V, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
 MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG,
 SL, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
 VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GI,
 GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
 eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
 TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
 ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
 OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
 ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*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.*

an die Teilchengröße, die Teilchengrößenverteilung, die Morphologie, die Stabilität und das Fließverhalten entspricht. Erreicht wird dies durch ein Verfahren, welches folgende Verfahrensschritte umfaßt: - Einsatz einer Arzneistoff-Lösung, - Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums, - Einkleiten und Führen des Kristallisationsprozesses in einer Verweil-erstrecke mittels Aufträgen einer definierten Temperatur, wobei zunächst mittels einer sprunghaften Temperaturverringern der Keimbildungsprozeß in der Art eingeleitet wird, daß die Lösung bzgl. der Temperatur T und der Konzentration C des in ihr gelösten Stoffes einen übersättigten, metastabilen oder labilen Zustand annimmt, und anschließend das Kristallwachstum durch gezielte Kühlung beeinflusst wird, und - Abscheiden der Kristallpartikel von den übrigen Phasen nach Durchlauf der Verweilerstrecke in einem Abscheider.

VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG INHALIERFÄHIGER ARZNEISTOFFE

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens, und einen Arzneistoff, der die an inhalierfähige Arzneistoffe gestellten Anforderungen erfüllt.

Im Rahmen der Erfindung ist unter dem Begriff "Arzneistoff" der wirksame Bestandteil eines Arzneimittels zu verstehen, der üblicherweise auch als Pharmakon oder Wirkstoff bezeichnet wird.

Inhalativa erfordern eine bestimmte Erscheinungsform des Arzneistoffes. Zum Einsatz kommen in der Regel mikronisierte Arznei- bzw. Wirkstoffe in fester Form. Um die Inhalierfähigkeit des Arzneistoffes zu gewährleisten, werden hohe Anforderungen an die Teilchengröße, die Teilchengrößenverteilung, die Morphologie, die Stabilität und das Fließverhalten gestellt.

In der Regel gelangt nicht die gesamte inhalativ verabreichte Dosis des Arzneistoffes in die Lunge, sondern nur ein Teil dieser Dosis. Maßgeblichen Einfluß auf den Anteil des Arzneistoffes, der tatsächlich in die Lunge gelangt, hat die Teilchengröße. Aus diesem Grunde werden Teilchen bevorzugt, die einen Durchmesser kleiner $20\mu\text{m}$, vorzugsweise kleiner $5\mu\text{m}$ und größer $0,3\mu\text{m}$, aufweisen. Der Durchmesser des Teilchens sollte sich im angegebenen

Fenster befinden und darüber hinaus eine möglichst enge Größenverteilung aufweisen. Größere Teilchen werden beim Einatmen bereits in den oberen Luftwegen abgeschieden, wohingegen kleinere Teilchen nicht in der Lunge deponiert werden und diese beim Ausatmen wieder verlassen.

Unter Teilchendurchmesser im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist der aerodynamische Partikeldurchmesser zu verstehen, wobei dieser definiert ist als Äquivalentdurchmesser einer Kugel der Dichte von 1 g/cm^3 , die die gleiche Sedimentationsgeschwindigkeit in Luft besitzt, wie das untersuchte Teilchen.

Des weiteren werden hohe Anforderungen an die physikalische Stabilität der mikronisierten Arzneistoffteilchen gestellt. Die Teilchen sollten bei Umgebungsbedingungen vorzugsweise in der stabilen Kristallform vorliegen, um Agglomeration durch Phasenumwandung zu verhindern. Die Stabilität der Arzneistoffteilchen hat somit indirekten Einfluß auf die tatsächlich in die Lunge gelangte Arzneistoffmenge. Aus diesem Grunde werden hohe Anforderungen an die Stabilität des Arzneistoffes gestellt, um eine dauerhaft gleichbleibende Qualität, insbesondere eine zeitlich konstante Teilchengröße bzw. Größenverteilung, des Arzneistoffes zu gewährleisten. Gerade im Bereich der Pharmazie und der Verwendung von Arzneistoffen ist dieses Qualitätsmerkmal unerlässlich, weil die Wirkung des Arzneistoffes von der in die Lunge gelangten Dosis und somit, wie oben beschrieben, von der Teilchengröße und ihrer Größenverteilung abhängt.

Ähnliches gilt für die Morphologie der mikronisierten Teilchen, da die Beschaffenheit der Teilchenoberfläche direkten Einfluß auf die Neigung der Teilchen zur Agglomeration und somit indirekten Einfluß auf die Teilchengröße selbst bzw. die Haltbarkeit des Arzneistoffes hat.

Dem mikronisierten Arzneistoff können Hilfsstoffe zugesetzt werden, mit denen die physiko-chemischen Eigenschaften eines Arzneimittels eingestellt

werden, wobei diese die qualitätsbestimmenden Parameter, wie Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit und Haltbarkeit in gewünschter Weise beeinflussen.

Neben der Teilchengröße und Größenverteilung des mikronisierten Arzneistoffs können Art, Teilchengröße und Mengenverhältnis der zugesetzten Hilfsstoffe in entscheidender Weise die Arzneistoff-Dosis beeinflussen, die in die Lunge gelangt.

Herkömmliche Verfahren zur Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe sind in der Regel, eine grob strukturierte Betrachtungsweise vorausgesetzt, zweistufig, wobei in einer ersten Stufe der Arzneistoff in fester, üblicherweise kristallinen Form hergestellt und dieser in einer zweiten Stufe im Rahmen eines Zerkleinerungsprozesses in mikronisierte Teilchen transformiert wird. Nach dem Stand der Technik kommen für den Zerkleinerungsprozeß Mahlprozesse zum Einsatz, wobei insbesondere Luftstrahlmahlen eine große Bedeutung erlangt hat, da es ökonomisch arbeitet, für eine Vielzahl von Substanzen anwendbar ist und eine einfache Abtrennung der gewünschten Teilchenfraktionen durch einen nachgeschalteten Zyklon-Abscheider erlaubt.

Nachteilig an dem nach dem Stand der Technik verwendeten Luftstrahlmahlen ist, daß die Feststoffteilchen prinzipbedingt einer erheblichen Krafteinwirkung während des Mahlprozesses ausgesetzt sind. Diese Krafteinwirkung induziert eine beträchtliche lokale Erwärmung und führt darüber hinaus zur Bildung amorpher Anteile. Aufgrund der lokalen Erwärmung eignet sich das Luftstrahlmahlen bzw. das Mahlen als Zerkleinerungsprozeß generell nicht für niedrigschmelzende, thermisch labile oder denaturierbare Stoffe.

Darüber hinaus wird bei der Lagerung strahlgemahlener Arzneistoffe häufig eine Agglomeration beobachtet, da die durch den Mahlprozeß entstandenen amorphen Anteile rekristallisieren.

Vor diesem Hintergrund ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe bereitzustellen, bei dem die Einhaltung der genannten Anforderungen an Arzneistoffe sichergestellt ist und darüber hinaus die Nachteile der nach dem Stand der Technik verwendeten Verfahren vermieden werden.

Des weiteren ist eine Teilaufgabe der vorliegenden Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bereitzustellen.

Eine weitere Teilaufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen Arzneistoff bereitzustellen, der die Anforderungen an einen inhalierfähigen Arzneistoff, insbesondere die Anforderungen an die Teilchengröße, die Größenverteilung, die Morphologie und die Stabilität erfüllt.

Gelöst wird die verfahrensbezogene Aufgabe durch ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe, welches folgende Verfahrensschritte umfaßt:

- Einsatz einer Arzneistoff-Lösung,
- Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums,
- Einleiten und Führen des Kristallisationsprozesses in einer Verweilstrecke mittels Aufprägen einer definierten Temperatur, wobei zunächst mittels einer sprunghaften Temperaturverringerung der Keimbildungsprozeß in der Art eingeleitet wird, daß die Lösung bzgl. der Temperatur T und der Konzentration C des in ihr gelösten Stoffes einen übersättigten, metastabilen oder labilen Zustand annimmt, und anschließend das Kristallwachstum durch gezielte Kühlung beinflußt wird, und

- Abscheiden der Kristallpartikel von den übrigen Phasen nach Durchlauf der Verweilstrecke in einem Abscheider.

Erfindungsgemäß wird zunächst von einer Arzneistoff-Lösung ausgegangen. Es können bereits vorliegende Arzneistoff-Lösung verwendet werden, beispielsweise eine während der Arzneistoff-Herstellung ausfallende Lösung.

Diese Lösung wird im Anschluß einem Segmenter zugeführt und mit einem Transportmedium segmentiert. Bei dem Transportmedium handelt es sich um ein zweites, mit der Lösung nicht mischbares Fluid, mit dessen Hilfe die Lösung in Form diskreter Segmente in der Art unterteilt wird, daß die diskreten Segmente, welche vorzugsweise von gleichem Volumen sind, in einen aus dem Transportmedium bestehenden Trägerstrom eingebracht werden. Das Transportmedium kann gasförmig oder flüssig sein, wobei sich in Versuchen gezeigt hat, daß mit Lösungsmitteldampf der Lösung gesättigte Luft besonders geeignet ist, um als Transportmedium zu dienen. Die beiden dem Segmenter zugeführten Ströme, daß heißt die Lösung einerseits und das Transportmedium andererseits, verlassen den Segmenter als segmentierte, vorzugsweise regelmäßig segmentierte Zweiphasenströmung.

Die Abmessungen der Segmenterkanäle des für das erfindungsgemäße Verfahren vorzugsweise zu verwendenden Segmenters liegen im Bereich von 0,1 mm bis 5 mm, vorzugsweise zwischen 0,2 und 1 mm. Es handelt sich dabei also um kleinste Strukturen.

Darüberhinaus bietet es sich an, den Segmenter konstruktiv so zu gestalten, daß er in der Temperatur leicht steuerbar ist, das heißt leicht beheizt/gekühlt werden kann und mit ihm große Abkühlraten - Temperaturdifferenz pro Zeiteinheit - zu erzielen sind. Dies wird durch Ausbildung kleinster Strukturen unterstützt.

Des weiteren können die Flußraten der Lösung und des Transportmediums in weiten Grenzen variiert werden, wodurch direkt Einfluß auf die Ausbildung und damit die Gestalt der segmentierten

Zweiphasenströmung genommen werden kann. Vorzugsweise erfolgt die Einstellung so, daß etwa gleichgroße Fluidsegmente von einer Länge von zwei- bis dreimal dem Kanaldurchmesser erzeugt werden.

Nach der Segmentierung wird die segmentierte Zweiphasenströmung einer Verweilstrecke zugeführt. Die Verweilstrecke dient der eigentlichen Herstellung des inhalierfähigen Arzneistoffes bzw. der zu produzierenden Teilchen mit den genannten Eigenschaften bezüglich der Teilchengröße, der Größenverteilung der Teilchen, der Morphologie und der Stabilität.

Bei Eintritt der Zweiphasenströmung in die Verweilstrecke wird in einem ersten Schritt der Keimbildungsprozeß durch sprunghafte Temperaturverringerung eingeleitet. Zur näheren Erläuterung der in der Verweilstrecke ablaufenden Vorgänge wird auf die Figur 1 verwiesen, die das Konzentrations-Temperatur-Diagramm der Lösung zeigt. In dem durch die y-Achse (Konzentration) und x-Achse (Temperatur) aufgespannten Quadranten sind zwei Kurven eingezeichnet, von denen eine durchgezogen und eine gestrichelt ist und durch die drei unterschiedliche Bereiche gebildet werden.

Der erste Bereich liegt rechts von der durchgezogenen Linie, wird also links von dieser begrenzt, und stellt den Bereich der ungesättigten Lösung dar, in welchem weder ein Keimbildungsprozeß einsetzt noch ein Kristallwachstum stattfindet. Ein Kristallwachstum, welches immer zunächst die Bildung eines Keimes voraussetzt, findet grundsätzlich erst in einer übersättigten Lösung statt, da bereits gebildete Kristalle bei Unterschreiten der Sättigungslinie (durchgezogene Linie) prinzipbedingt zumindest teilweise wieder in die Lösung übergehen.

Der links der durchgezogenen Linie liegende Bereich der übersättigten Lösung läßt sich wiederum in zwei Bereiche unterteilen, wobei der zwischen beiden Linien angesiedelte Bereich die metastabile Zone bildet, in der zwar ein Kristallwachstum aber kein Keimbildungsprozeß abläuft. Der dritte links von der gestrichelten Linie liegende Bereich bildet die labile Zone, in der als einzige der drei Bereiche ein spontaner Keimbildungsprozeß einsetzen kann.

Die Zweiphasenströmung bzw. die in ihr enthaltenen Segmente der Lösung weisen bei Eintritt in die Verweilstrecke eine Konzentration C_1 auf, wobei die Lösung durch eine sprunghafte Temperaturverringerung von einem Zustand 1 in einen Zustand 2 überführt wird. Der Zustand 1 kann ein ungesättigter oder ein in der metastabilen Zone liegender Zustand sein, das heißt es kann bereits im Zustand 1 eine übersättigte Lösung vorliegen. Bei einem Mangel an Keimen ist es wesentlich für die Erfindung, daß der Zustand 2 in der labilen Zone liegt, was erfindungsgemäß durch eine entsprechend schlagartige Temperaturveränderung realisiert werden kann. Durch Überführen der Lösung in den labilen Zustand wird der Keimbildungsprozeß eingeleitet und der sich an ihn anschließende Kristallisationsprozeß wird durch Nachführen der Temperatur d.h. durch gezieltes Kühlen beeinflusst.

Ist ein Keimbildungsprozeß nicht erforderlich, weil genügend Kristallisationskeime vorliegen, ist die Durchführung des Verfahrens auch möglich, wenn Zustand 2 in der metastabilen Zone liegt.

Erst durch die beschriebenen Maßnahmen ist eine gezielte Einflußnahme auf das Kristallwachstum möglich. Dies trägt wesentlich zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe bei. Sehr kleine Partikel mit geringem Durchmesser im Bereich weniger Mikrometer erhält man in der labilen Zone, daß heißt bei sehr hoher Übersättigung, wenn sehr schnell sehr viele Keime gebildet werden, die kaum wachsen.

Aus diesem Grunde ist es erforderlich, die Verweilstrecke für das erfindungsgemäße Verfahren konstruktiv so zu gestalten, daß sie in der Temperatur leicht steuerbar ist, das heißt leicht beheizt/gekühlt werden kann und mit ihr große Abkühlraten - Temperaturdifferenz pro Zeiteinheit - erzielbar sind. Daher eignen sich bei der Verweilstrecke ebenfalls Strukturen im Bereich von einigen Millimetern bzw. Mikrometern.

Bei der Kristallisation nach dem Stand der Technik wird die beschriebene Vorgehensweise mit der sprunghaften Verlagerung der Zustandsgrößen vermieden, da durch die in kurzer Zeit frei werdende Kristallisationswärme Temperaturschwankungen in der Lösung hervorgerufen werden, die zu undefinierten Wachstumsbedingungen führen. Im Gegensatz hierzu kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren durch Verwendung von Apparaturen mit Dimensionen im Millimeter- oder Mikrometerbereich die Temperatur in der Lösung jederzeit exakt geregelt werden.

Daher weist die für das erfindungsgemäße Verfahren verwendete Verweilstrecke wie bereits erwähnt kleine Strukturen auf, wobei ein möglichst hohes Oberflächen-/Volumenverhältnis angestrebt wird. Bei der Verweilstrecke handelt es sich beispielsweise um eine schlauch-, rohr- oder kanalförmige Verweilstrecke mit einem Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 10 mm, vorzugsweise von 1 mm bis 2 mm, wobei je nach der Länge der Verweilstrecke, die Ausmaße zwischen 10 cm bis 200 m, vorzugsweise zwischen 1 m bis 25 m, aufweisen kann, Verweilzeiten im Bereich von einigen Sekunden bis zu einigen Stunden realisiert werden können.

Der geringe Durchmesser der Verweilstrecke bzw. das große Oberflächen-/Volumenverhältnis impliziert eine geringe in der Verweilstrecke geführte Lösungsmenge, welche nur begrenzt Wärme speichern kann. Aus diesem Grunde und aufgrund des Oberflächen-/Volumenverhältnisses kann der in der Verweilstrecke befindlichen Lösung von außen in sehr kurzer Zeit eine

definierte Temperatur aufgeprägt werden, wodurch eine schnelle Temperaturführung ermöglicht wird. Ebenfalls aufgrund der geringen Abmessungen werden nur sehr geringe Temperaturgradienten in der Lösung beobachtet und somit kann von einer weitestgehend homogenen Temperaturverteilung ausgegangen werden. Dies ist insofern hervorzuheben, da es für die Effektivität der Kristallisation wichtig ist, daß die lokalen Bedingungen in der Verweilerströmung nicht variieren und sich im gesamten Lösungsvolumen die gewünschten Parameter einstellen.

Entgegen den in dem Stand der Technik verwendeten Verfahren treten bei dem erfindungsgemäßen Verfahren keine unerwünschten Temperaturschwankungen auf, da die Temperatur in der Lösung von außen gezielt und schnell eingestellt werden kann und damit der Keimbildungsprozeß und das Kristallwachstum exakt gesteuert werden können. Würde die Lösung bei Verwendung von herkömmlichen Kristallisatoren entsprechend Figur 1 von Zustand 1 in Zustand 2 so überführt, daß eine hohe Übersättigung eintritt, käme es zu nicht beeinflussbaren Temperaturschwankungen, da der in Zustand 2 ablaufende Keimbildungsprozeß und die bei hoher Keimzahl entstehende, erhebliche Kristallisationswärme den Zustand hin zu höheren Temperaturen verschieben würde und ein Gegensteuern in Form eines Kühlens aufgrund der konstruktiven Abmessungen herkömmlicher Kristallisatoren zu periodischen Temperaturschwankungen führen würde.

Nach Durchlaufen der Verweilerstrecke wird das Produktgemisch einem Abscheider zugeführt, in welchem die erzeugten Kristallpartikel von den übrigen Phasen getrennt werden, so daß am Ende des Herstellungsverfahrens, nach Durchlaufen des Abscheiders der Arzneistoff mit den gewünschten Eigenschaften vorliegt.

Vorteilhaft sind Verfahren, bei denen die Arzneistoff-Lösung unter Auflösen des festen Arzneistoffes in einem Lösungsmittel zur Bildung einer solchen Arzneistoff-Lösung bereitgestellt wird.

Dabei wird der feste Arzneistoff in einem Lösungsmittel, in dem er sich bei vorgegebener Temperatur vollständig löst, zur Bildung einer Arzneistoff-Lösung aufgelöst.

Vorteilhaft sind Verfahren, bei denen

- die Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums unter Ausbildung von Plug-Flow-Bedingungen erfolgt.

Wesentlicher Vorteil dieser Ausführungsform ist, daß die aus dem Segmenter austretende Zweiphasenströmung in der rohrförmigen Verweilerstrecke, die sie im Anschluß durchläuft, kein parabolisches Geschwindigkeitsprofil (Hagen-Poiseuillesches-Gesetz) ausbildet, sondern sich ein über die Zeit gemitteltes Rechteckprofil einstellt. Dies unterscheidet das erfindungsgemäße Verfahren von den in herkömmliche Kristallisatoren ablaufenden Verfahren, bei denen sich ein parabolisches Profil einstellt, so daß sich die Geschwindigkeit in den Rohrrandbereichen verringert und schließlich direkt an der Wand zu Null wird.

Als Folge dieses parabolischen Geschwindigkeitsprofils kommt es an der Rohrwand der herkömmlichen Kristallisatoren zu Ablagerungen insbesondere von weiter wachsenden Kristallen, wodurch die Kristallisatoren letztendlich verstopfen bzw. sich zu setzen.

Bezüglich der Plug-Flow-Bedingungen sei auf Figur 9 verwiesen, in dem die in den Volumensegmenten vorliegenden Strömungen bzw. Strömungsrichtungen eingezeichnet sind. Die Strömungsvorgänge in den Segmenten unterstützen die

Homogenisierung der Lösung und wirken der Ausbildung von Konzentrationsunterschieden im Inneren und an der Wand entgegen. Des weiteren wird ein Verstopfen durch Kristall-Ablagerung an den Innenwänden der Verweilstrecke vermieden.

Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, die dadurch gekennzeichnet sind, daß

- die Arzneistoff-Lösung in einem Mischer mit einem Fällungsmittel zu einer homogenen Fällungslösung vermengt wird und diese Fällungslösung das weitere Verfahren durchläuft.

Das Fällungsmittel wird der Arzneistoff-Lösung zugemischt, um die Löslichkeit des Arzneistoffs in der Mischung bei gegebener Tempertur zu vermindern, so daß Festkörperpartikel gebildet werden. Diese Arzneistoff-Lösung wird dabei in einem dem Segmenter vorgeschalteten Verfahrensschritt zur Herstellung einer möglichst homogenen Fällungslösung mit einem Fällungsmittel in einem Mischer durchmengt.

Mikromischer eignen sich hierzu besonders gut, da in ihnen Masse- und Wärmetransportvorgänge schnell und effizient ablaufen. Unter Mikromischer im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Struktur zu verstehen, welche Dimensionen im Bereich von 10µm bis 1 mm, vorzugsweise zwischen 25µm bis 200µm, aufweist.

Zur Herstellung von mikronisierten und inhalierfähigen Arzneistoffen ist eine Vermischung der Arzneistoff-Lösung und dem Fällungsmittel zu einer Fällungslösung von möglichst hoher Homogenität erforderlich. Ein Mikromischer mit seinen filigranen Strukturen eignet sich hierfür in besonderem Maße. Bei ihm werden die beiden Fluide, einerseits die Arzneistoff-Lösung und andererseits das Fällungsmittel, nach Eintritt in den

Mischer mittels einer Mikrostruktur in Einzelströme aufgeteilt. Die Einzelströme sind beispielsweise lamellenförmig und werden mit Hilfe von in der Mikrostruktur angeordneten Kanälen in der Art geschichtet, daß ein System aus dünnen Fluidlamellen entsteht, bei welchem abwechselnd eine Fluidlamelle der Arzneistoff-Lösung einer Fluidlamelle des Fällungsmittels benachbart ist. Dabei beträgt die Lamellendichte im Mikromischer 10 bis 1000, vorzugsweise 20 bis 500 pro cm. Das so geschichtete, aus einer Vielzahl von Lamellen bestehende Fluidsystem wird einer Mischkammer zugeführt, in der eine Vermischung durch Diffusion erfolgt. Die Mischung nach dem Prinzip der Diffusion kann nur in akzeptabel kurzen Zeiten vollzogen werden, wenn die Strukturen des Mixers und damit die Lamellendicke der Einzelströme genügend klein sind (vorzugsweise 10 bis 200 μm).

Die Dicke der Fluidlamellen bestimmt in entscheidender Weise die Zeit, die zum Ausgleich der Konzentrationsunterschiede durch diffusive Vermischung benötigt wird. Liegt die Lamellendicke im Bereich einiger zehn Mikrometer, kann eine komplette Vermischung und damit eine Homogenität der Fällungslösung im gesamten Mischvolumen bereits in einer Zeit unter einer Sekunde realisiert werden.

Der Mikromischer ist vorzugsweise in der Art ausgeführt, daß er auf einfache Weise beheizt und/oder gekühlt werden kann. Durchflußgeschwindigkeit und Temperatur im Mikromischer werden im Hinblick auf den Keimbildungsprozeß so gewählt, daß eine Keimbildung im Mischer nicht stattfindet.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß eine Vielzahl von Vorrichtungen zum Heizen und Kühlen der einzelnen, beschriebenen Bauelemente des Mikroreaktors verwendet werden können. Insbesondere sind dies Draht-Widerstandsheizungen, elektrische Heizfolien, Peltier-Elemente sowie Heiz- und/oder Kühlvorrichtungen, die mit einem temperierten Fluid wie

beispielsweise Wasser, Öl, Luft, Stickstoff und dergl. arbeiten. Daneben können auch Infrarot-Strahlung und Mikrowellenheizungen eingesetzt werden.

Vorteilhaft sind auch Ausführungsformen des Mikroreaktors, bei denen auf der Basis einer geätzten Platte, die eine elektrische Heizung aufweist, ein Mikroreaktor in diese Platte implementiert ist.

Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Segmenter eingetragen werden, wobei vorzugsweise

- der Eintrag der submikrometergroßen Festkörperpartikel bei der Verwendung von Luft als Transportmedium vorzugsweise durch Zugabe eines Hilfsstoffes oder des Arzneistoffes als Staubaerosol in den Luftstrom erfolgt, und
- bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff- oder Arzneistoffpartikeln dem Transportmedium zugesetzt werden, oder
- bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff-Kolloiden dem Transportmedium zugesetzt werden.

Durch Eintrag von submikrometergroßen Festkörperpartikeln läßt sich der Kristallisierungsprozeß besser kontrollieren. Durch den Eintrag von Kristallkeimen kann der Arbeitsbereich auch auf den metastabilen Bereich (bei geringeren Übersättigungsverhältnissen) erweitert werden. Bei den drei genannten Varianten des Feststoffpartikeleintrages werden bei der im Segmenter erzeugten Zweiphasen-Strömung als Kristallisationskeime dienende

Feststoffpartikel von außen, d.h. vom Transportmedium, in die segmentierte Lösung eingetragen.

Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, bei dem submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Mischer zugegeben werden, wobei vorzugsweise die Zugabe der submikrometergroßen Festkörperpartikel durch Verwendung eines Fällungsmittels, welches Kolloidpartikel enthält, erfolgt.

Vorteilhaft sind Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen die Temperaturführung in der Verweilstrecke in der Art erfolgt, daß eine im wesentlichen konstante Übersättigung ΔC_1 in der Lösung vorliegt. Dies trägt zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe bei, sehr kleine Teilchen bzw. Kristalle von geringem Durchmesser zu bilden. Figur 2 zeigt wie die Temperatur $T(t)$ zu führen ist, um bei einem parabolischen Verlauf der Konzentration (Figur 1) und unter der Annahme eines diffusionskontrollierten Kristallwachstums eine konstante Übersättigung über der Zeit zu erhalten (ebenfalls Figur 2).

Die vorrichtungsmäßige Teilaufgabe wird gelöst durch einen Mikroreaktor mit einem Mikromischer, einem Segmenter und einer Verweilstrecke, bei dem

- die Dimensionen des Mikromischers zur Aufteilung der zugeführten, zu mischenden Fluide im Bereich von $10\mu\text{m}$ bis 1 mm, vorzugsweise zwischen $25\mu\text{m}$ bis $200\mu\text{m}$, liegen,
- die Dimensionen der Kanäle des Segmenters im Bereich von 0,1 mm bis 5 mm, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,2 mm und 5 mm liegen, und

- die Verweilstrecke schlauch-, rohr- oder kanalförmig ausgebildet ist mit Durchmessern ihrer Kanäle im Bereich von 0,5 bis 10 mm, vorzugsweise 1 mm bis 2 mm, und eine Länge aufweist zwischen 10 cm und 200 m, vorzugsweise zwischen 1 m und 25 m.

Für die Herstellung entsprechender Mengen des inhalierfähigen Arzneistoffes kann es erforderlich werden, mehrere Mikroreaktoren einzusetzen. Dabei werden beispielsweise 10 bis 100 derartiger Mikroreaktoren zu einem Verbund zusammengeschlossen, wobei diese unabhängig oder abhängig voneinander parallel betrieben werden. Mittels einer derartigen Batterie können Produktionsmengen von 0,5 bis 2 kg pro Tag realisiert werden.

Innerhalb einer solchen Batterie besteht die Möglichkeit der Verwendung nur einer Heiz- bzw. Kühlvorrichtung, die alle funktionell ähnlichen Einzelvorrichtungen heizt bzw. kühlt.

Der Mikroreaktor muß bedingt durch seine Mikrostrukturen selbst nicht unbedingt kleine Abmessungen aufweisen. Es kann sich bei dem Mikroreaktor vielmehr auch um eine technische Apparatur handeln, in die funktionale Mikrostrukturen der beschriebenen Art implementiert werden.

Die Teilaufgabe der vorliegenden Erfindung hinsichtlich des Bereitstellens eines inhalierfähiger Arzneistoff, der die Anforderungen an einen inhalierfähigen Arzneistoff erfüllt, wird gelöst durch einen Arzneistoff mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner $20\mu\text{m}$, vorzugsweise kleiner $5\mu\text{m}$ und größer $0,3\mu\text{m}$, der dadurch gekennzeichnet ist, daß er durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellt wird.

Die Erfindung wird anhand verschiedener Ausführungsbeispiele gemäß den Zeichnungsfiguren näher erläutert. Hierbei zeigt:

- Figur 1 das Konzentrations-Temperatur-Diagramm der in die Verweilerstrecke eintretenden Lösung,
- Figur 2 die Temperaturführung $T(t)$ einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Einstellung einer konstanten Übersättigung $\Delta C(t)$,
- Figur 3 schematisch eine Ausführungsform eines Mikroreaktors zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens,
- Figur 4 einen Mikromischer des Mikroreaktors gemäß einer ersten Ausführungsform im Querschnitt,
- Figur 4a eine Vergrößerung der Strukturen der Kanäle des in Figur 4 dargestellten Mikromischers,
- Figur 5 einen Segmenter des Mikroreaktors gemäß einer ersten Ausführungsform im Querschnitt,
- Figur 6 einen Mikromischer des Mikroreaktors gemäß einer zweiten Ausführungsform mit integriertem Segmenter im Querschnitt,
- Figur 7 einen Segmenter des Mikroreaktors gemäß einer dritten Ausführungsform im Querschnitt,
- Figur 8 einen Segmenter des Mikroreaktors gemäß einer vierten Ausführungsform im Querschnitt,
- Figur 9 die Verweilerstrecke einer Ausführungsform eines Mikroreaktors im Querschnitt mit der in der Verweilerstrecke geführten Zweiphasenströmung, und

Figur 10 eine Verweilerstrecke einer Ausführungsform eines Mikroreaktors mit den Temperaturverläufen über die Länge der Verweilerstrecke und über die Zeit.

Die Figuren 1 und 2 wurden bereits oben beschrieben.

Figur 3 zeigt schematisch den Aufbau eines Mikroreaktors zur Durchführung einer ersten Variante des Verfahrens. Der Mikroreaktor besteht aus einem Mikromischer 1, einem Segmenter 2 und einer Verweilerstrecke 3. Dabei wird zunächst die Arzneistoff-Lösung 11 mit einem Fällungsmittel 12 im Mikromischer 1 zu einer möglichst homogenen Fällungslösung 21 vermischt. Diese Fällungslösung 21 wird dem Segmenter 2 zugeführt und mit Hilfe eines Transportmediums 22 segmentiert. Die nach Durchlaufen des Segmenters vorliegende Zweiphasenströmung wird der Verweilerstrecke 3 zugeführt, in der die Kristallisation erfolgt.

Figur 4 zeigt den prinzipiellen Aufbau eines Mikromischers 1 mit den Eintrittsöffnungen 15 und 16 für die Zuführung der Arzneistoff-Lösung 11 einerseits und dem Fällungsmittel 12 andererseits, sowie der Austrittsöffnung 17, durch die die im Mikromischer 1 erzeugte Fällungslösung 21 den Mikromischer verläßt. Zwischen den Eintrittsöffnungen 15 und 16 ist die Mikrostruktur 13 angeordnet, mit der die eintretenden Fluidströme 11 und 12 in Einzelströme aufgeteilt werden. Die eigentliche Mischkammer 14 ist oberhalb dieser Mikrostruktur 13 angeordnet. In dieser Mischkammer 14 erfolgt die Durchmischung zu einer homogenen Lösung infolge Diffusion.

In Figur 4a dargestellt ist eine Vergrößerung der zwischen den Eintrittsöffnungen 15 und 16 liegenden Mikrostruktur 13. Die Zuführkanäle 131 und 132 zur Zuführung der Fluidströme in die Mischkammer 14 und zur Unterteilung der eintretenden Fluidströme in Teilströme sind in der Art angeordnet, daß die durch sie aufgetrennten Teilströme ein alternierendes

System aus dünnen Fluidlamellen bilden, wobei alternierend ausdrückt, daß Fluidlamellen der Arzneistofflösung 11 und Fluidlamellen des Fällungsmittels 12 abwechselnd geschichtet werden.

Figur 5 zeigt schematisch den Aufbau eines Segmenters 2 mit den Eintrittsöffnungen 23 und 24 und der Austrittsöffnung 26. Die durch die Eintrittsöffnung 23 dem Segmenter 2 zugeführte Fällungslösung 21 wird mit Hilfe des durch die Eintrittsöffnung 24 zugeführten Transportmediums 22 segmentiert und verläßt den Segmenter 2 als Zweiphasenströmung 25.

Figur 6 zeigt ein zweites Ausführungsbeispiel eines Mikromischers 1 mit einem integrierten Segmenter 2. Die in den Mikromischer 1 eintretenden Fluidströme, die Arzneistoff-Lösung 11 einerseits und das Fällungsmittel 12 andererseits gelangen durch die Mikrostruktur 13 des Mikromischers 1 in die Mischkammer 14 und werden nach Durchmischung in der Mischkammer 14 als weitestgehend homogene Fällungslösung 21 dem Segmenter 2 zugeführt. Im Segmenter 2 wird die Fällungslösung 21 mit einem zweiten, mit der Fällungslösung 21 nicht mischbaren Fluid, das als Trägermedium 22 dient, segmentiert, wobei die dadurch erzeugte Zweiphasenströmung 25 den Segmenter 2 durch die Austrittsöffnung 26 verläßt.

Figur 7 zeigt einen Segmenter 2, der zwei Rohre 27,28 umfaßt, von denen das kleinere Rohr 28 in dem größeren Rohr 27 und zu diesem coaxial angeordnet ist. Dabei wird die Fällungslösung 21 mittels des kleinen Rohres 28 in das große Rohr 27 eingeleitet und durch das seitliche durch die Eintrittsöffnung 24 zugeführte Transportmedium 22 segmentiert, so daß eine Zweiphasenströmung 25 den Segmenter 2 am Ende des großen Rohres 27 verläßt.

Figur 8 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Segmenters 2, bei dem die Zuführkanäle, die die Fällungslösung 21 einerseits und das Transportmedium 22 andererseits zuführen, einen Winkel θ bilden, der zwischen 0 und 180°

variieren kann und bei dem in Figur 8 gezeigten Ausführungsbeispiel 90° beträgt.

Figur 9 zeigt einen Ausschnitt einer rohrförmigen Verweilerstrecke 3 im Querschnitt. Dargestellt ist der Aufbau der der Verweilerstrecke 3 zugeführten Zweiphasenströmung 25. Diese besteht aus vorzugsweise gleichgroßen Fluidvolumen von Fällungslösung 21, die mit Hilfe des Transportmediums 22 segmentiert sind.

Ebenfalls in Figur 9 dargestellt sind die in den Segmenten der Fällungslösung 21 ablaufenden Strömungsvorgänge bzw. die dazugehörigen Strömungsrichtungen. Die über die Zeit gemittelten Geschwindigkeiten ergeben einen über den Rohrquerschnitt der Verweilerstrecke 3 gleichmäßiges Rechteckprofil. Ersichtlich wird, daß sich unter den im Fluidsegment herrschenden Strömungsbedingungen keine Ablagerungen an den Rohrwänden der Verweilerstrecke 3 bilden können.

Figur 10 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer Verweilerstrecke in der perspektivischen Ansicht, bei der eine schlauchförmige Verweilerstrecke 3 auf ein zylinderförmiges Aluminiumprofil 4 gewickelt ist. Die Verweilerstrecke 3 kann über das Aluminiumprofil 4 gekühlt bzw. geheizt werden.

Wie bereits erwähnt ist es eine Ausführungsform des Verfahrens, in der Verweilerstrecke 3 eine im wesentlichen konstante Übersättigung ΔC_1 (siehe Figur 2 unten) in der Lösung zu realisieren. Dies wird mit einem Temperaturprofil erreicht, bei dem der Temperaturgradient mit der Zeit betragsmäßig zunimmt (siehe Figur 2 oben und Figur 10 unten).

Dieser Temperaturverlauf $T(t)$ wird einerseits durch die Steigung der Verweilerstrecke 3 auf dem Aluminiumblock 4 (siehe Figur 10 oben) und andererseits durch das Temperaturprofil $T(L)$ im Aluminiumblock 4 (siehe

Figur 10 Mitte) realisiert, wobei im vorliegenden Beispiel die Temperatur im Aluminiumblock 4 linear abnimmt und die Steigung der auf den Aluminiumblock aufgewickelten Verweilerstrecke 3 zunimmt.

Die Steigung der aufgewickelten Verweilerstrecke 3 und der Temperaturverlauf T(L) im Aluminiumblock 4 sind dem jeweiligen Einzelfall anzupassen. Sie sind abhängig von dem verwendeten Arzneistoff, der Lösung, dem zusätzlichen Eintrag von Festkörperpartikeln als Kristallkeime und dem eventuell eingesetzten Fällungsmittel.

Im folgenden werden für die Wirkstoffe, die Hilfsstoffe, die Lösungs- und Fällungsmittel Beispiele angeführt.

Als Arzneistoffe bzw. Wirkstoffe werden eingesetzt:

- als Anticholinergika: Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Tiotropiumbromid-Monohydrat,
- als Betasympathomimetica: Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Formoterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Procaterol, Ibuterol, Pirbuterol, Tulobuterol, Reproterol, Salbutamol, Sulfoneterol, Terbutalin, Orciprenalin, 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol, 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol,
- als Antiallergika: Dinatriumcromglicat, Nedocromil, Epinastin, und

- als Steroide: Flunisolid, Dexamethason-21-isonicotinat, Seratrodast, Mycophenolate mofetil, Pranlukast, Zileuton, Butixocort, Budesonid, Deflazacort, Fluticason, Proedrol, Mometasin furoat, Tipredan, Beclometason (bzw. das 17, 21-Dipropionat), Beclomethason, Douglas, Icomethason enbutat, Ciclometason, Cloprednol, Fluocortin butyl, Halometason, Deflazacort, Alclometason, Ciclometason, Alisactid, Prednicarbat, Hydrocortison-butytratpropionat, Tixocortol-pivalat, Alclometason-dipropionat, Lotrison, Canesten-HC, Deprodon, Fluticason-propionat, Methylprednisolon-Aceponat, Halopredon-acetat, Mometason, Mometason-furoat, Hydrocortison-aceponat, Mometason, Ulobetasol-propionat, Aminogluethimid, Triamcinolon, Hydrocortison, Meprednison, Fluorometholon, Dexamethason, Betamethason, Medryson, Fluclorolon acetonid, Fluocinolon acetonid, Paramethason-acetat, Deprodon Propionat, Aristocort-diacetat, Fluocinonid, Mazipredon, Difluprednat, Betamethason valerat, Dexamethasonisonicotinat, Beclomethason-Dipropionat, Fluocortoloncapronat, Formocortal, Triamcinolon-Hexacetonid, Cloprednol, Formebolon, Clobetason, Endrisone, Flunisolid, Halcinonid, Fluazacort, Clobetasol, Hydrocortison-17-Butyrat, Diflorason, Fluocortin, Amcinonid, Netamethason Dipropionat, Cortivazol, Betamethasonadamantoat, Fluodexan, Trilostan, Budesonid, Clobetason, Demetex, Trimacinolon Benetonid, 9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadien-17.beta.-carboxysäuremethylester-17-propionat.

Sonstige mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Arzneistoffe sind Montelukast und Pramipexol.

Als Hilfsstoffe werden für Inhalativa insbesondere Lactose, Glucose, Sucrose, Mannitol, und/oder Trehalose verwendet.

Beispiele für Lösungs- und Fällungsmittel in Abhängigkeit von den herzustellenden Wirkstoffen zeigen die folgenden Tabellen, wobei Lösungs- und Fällungsmittel mischbar sein müssen.

Für Anticholinergikal/Betasymphomimetica/Antiallergika:

Wirkstoffe	Lösungsmittel	Fällungsmittel
Salzformen	Wasser, Methanol	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol), Ketone (Aceton, Butanon)
Freie Basen	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol, tert.-Butanol), Ketone (Aceton, Butanon)	Wasser, Methanol

Für Steroide:

Wirkstoffe	Lösungsmittel	Fällungsmittel
Polare	Ketone (Aceton, Butanon)	Alkohole (Methanol, Ethanol)
	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol, tert.-Butanol), Ketone (Aceton, Butanon)	Wasser, Methanol
	Aromaten (Toluol, Ethylbenzol)	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol)

Unpolare	Halogenkohlenwasserstoffe (Dichlormethan, Trichlormethan)	Alkohole (Ethanol, Propanol, iso-Propanol), Ether (Dimethylether, Dioxan)
----------	---	---

Beispiele für Transportmedien in Abhängigkeit von den herzustellenden Wirkstoffen und den verwendeten Lösungsmitteln zeigen die folgenden Tabellen, wobei Lösungsmittel und Transportmedien nicht mischbar sind.

Wirkstoffe	Lösungsmittel	Transportmedien
Polare	Wasser, Alkohole (Methanol, Ethanol, Propanol, iso-Propanol, tert.-Butanol), Ketone (Aceton, Butanon)	Flüssigkeiten: Kohlenwasserstoffe (Benzine, Petrolether, Cyclohexan, Decalin, Benzol, Toluol, Xylole) Gase: Luft, Stickstoff, Kohlendioxid, Helium, Argon
Unpolare	Halogenkohlenwasserstoffe (Dichlormethan, Trichlormethan), Ether (Diethylether, Dibutylether), Aromaten (Toluol, Ethylbenzol)	Flüssigkeiten: Wasser, Alkohole (Methanol), Amide (Formamid) Gase: Luft, Stickstoff, Kohlendioxid, Helium, Argon

Bezugszeichenliste

- 1 Mikromischer
- 2 Segmenter
- 3 Verweilerstrecke
- 4 Aluminiumprofil
- 11 Arzneistoff-Lösung
- 12 Fällungsmittel
- 13 Mikrostruktur
- 14 Mischkammer
- 15 Eintrittsöffnung
- 16 Eintrittsöffnung
- 17 Austrittsöffnung
- 21 Fällungslösung
- 22 Transportmedium
- 23 Eintrittsöffnung
- 24 Eintrittsöffnung
- 25 Zweiphasenströmung
- 26 Austrittsöffnung
- 27 Großes Rohr
- 28 Kleines Rohr
- 131 Zuführungskanäle
- 132 Zuführungskanäle

Patentansprüche:

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung inhalierfähiger Arzneistoffe, welches folgende Verfahrensschritte umfaßt:
 - Einsatz einer Arzneistoff-Lösung (11),
 - Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums (22),
 - Einleiten und Führen des Kristallisationsprozesses in einer Verweilstrecke (3) mittels Aufprägen einer definierten Temperatur, wobei zunächst mittels einer sprunghaften Temperaturverringerung der Keimbildungsprozeß in der Art eingeleitet wird, daß die Lösung bzgl. der Temperatur T und der Konzentration C des in ihr gelösten Stoffes einen übersättigten, metastabilen oder labilen Zustand annimmt, und anschließend das Kristallwachstum durch gezielte Kühlung beeinflusst wird, und
 - Abscheiden der Kristallpartikel von den übrigen Phasen nach Durchlauf der Verweilstrecke in einem Abscheider .
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneistoff-Lösung (11) unter Auflösen des festen Arzneistoffes in einem Lösungsmittel zur Bildung einer solchen Arzneistoff-Lösung (11) bereitgestellt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

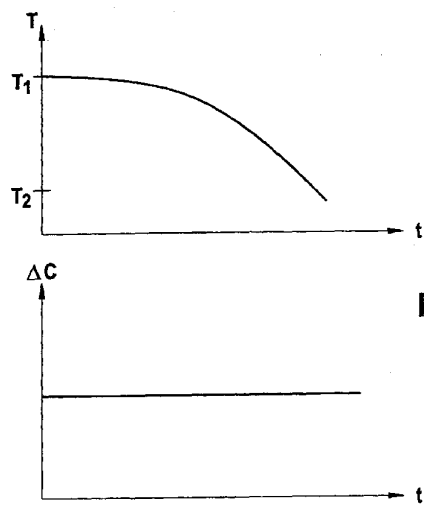
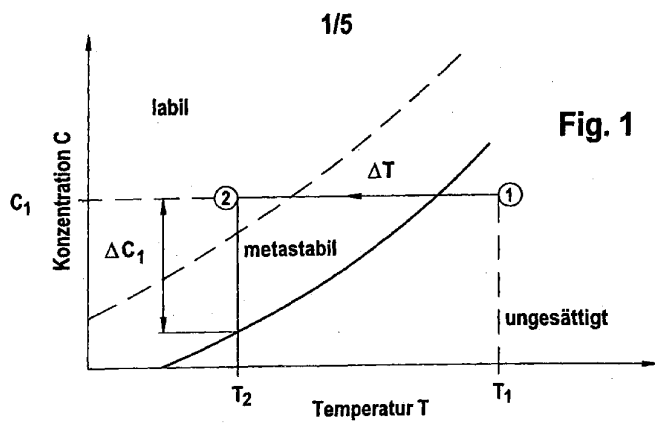
- die Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums (22) unter Ausbildung von Plug-Flow-Bedingungen erfolgt.
4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
 - die Arzneistoff-Lösung (11) in einem Mischer mit einem Fällungsmittel (12) zu einer homogenen Fällungslösung (21) vermennt wird und diese Fällungslösung das weitere Verfahren durchläuft.
 5. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Segmenter eingetragen werden.
 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Eintrag der submikrometergroßen Festkörperpartikel bei der Verwendung von Luft als Transportmedium (22) durch Zugabe des Arzneistoffes als Staubaerosol oder durch Zugabe eines Hilfsstoffes als Staubaerosol in den Luftstrom erfolgt.
 7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums (22) submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff- oder Arzneistoffpartikeln dem Transportmedium zugesetzt werden.
 8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung eines flüssigen Transportmediums (22) submikrometergroße Festkörperpartikel in Form von Hilfsstoff-Kolloiden dem Transportmedium zugesetzt werden.

9. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß submikrometergroße Festkörperpartikel zur Keimbildung im Segmenter zugegeben werden.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zugabe der submikrometergroßen Festkörperpartikel durch Verwendung eines Fällungsmittels (12), welches Kolloidpartikel enthält, erfolgt.
11. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperaturführung in der Verweilstrecke in der Art erfolgt, daß eine im wesentlichen konstante Übersättigung in der Lösung vorliegt.
12. Mikroreaktor zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorherigen Ansprüche mit einem Mikromischer, einem Segmenter und einer Verweilstrecke, dadurch gekennzeichnet, daß
 - die Dimensionen des Mikromischers zur Aufteilung der zugeführten, zu mischenden Fluide im Bereich von 10 µm bis 1 mm, vorzugsweise zwischen 25 µm bis 200 µm, liegen,
 - die Dimensionen der Kanäle des Segmenters im Bereich von 0,1 bis 5 mm, vorzugsweise im Bereich zwischen 0,2 mm und 5 mm liegen, und
 - die Verweilstrecke schlauch-, rohr- oder kanalförmig ausgebildet ist mit Durchmessern ihrer Kanäle im Bereich von 0,5 bis 10 mm, vorzugsweise 1 mm bis 2 mm, und eine Länge aufweist zwischen 10 cm und 200 m, vorzugsweise zwischen 1 m und 25 m.

13. Inhalierfähiger Arzneistoff mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner $20\mu\text{m}$, vorzugsweise kleiner $5\mu\text{m}$ und größer $0,3\mu\text{m}$, dadurch gekennzeichnet, daß er durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10 hergestellt wird.

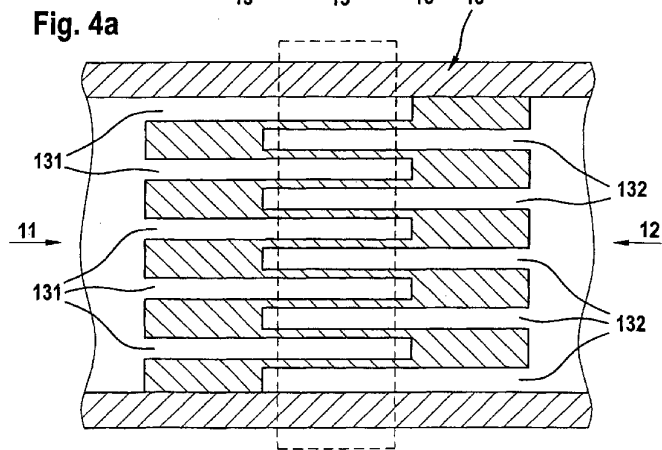
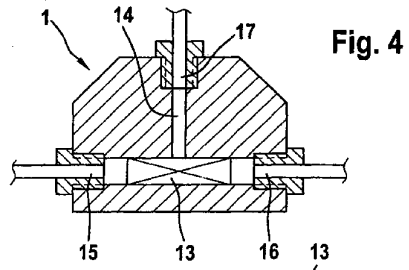
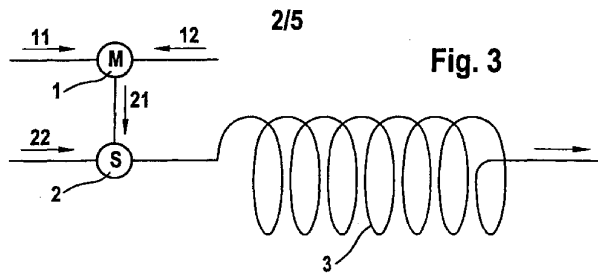
WO 02/085329

PCT/EP02/00885



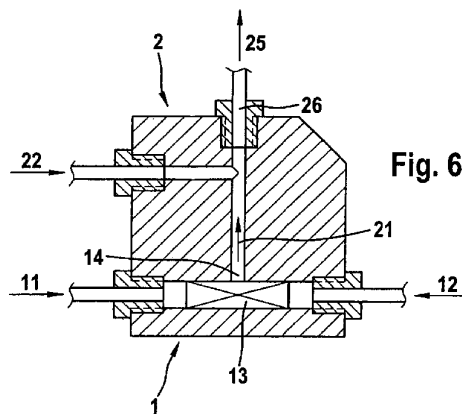
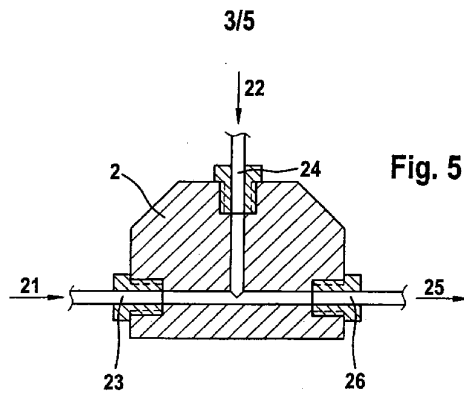
WO 02/085329

PCT/EP02/00885



WO 02/085329

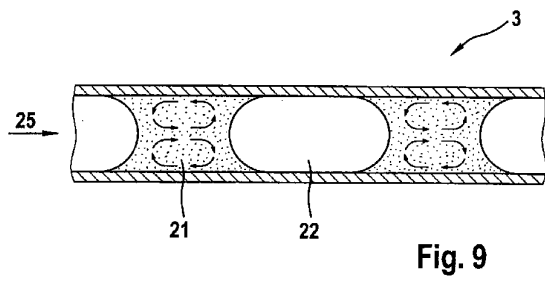
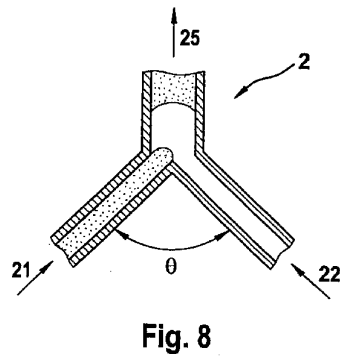
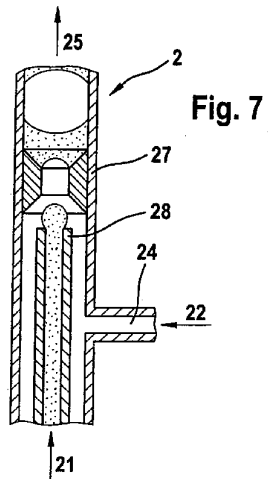
PCT/EP02/00885



WO 02/085329

PCT/EP02/00885

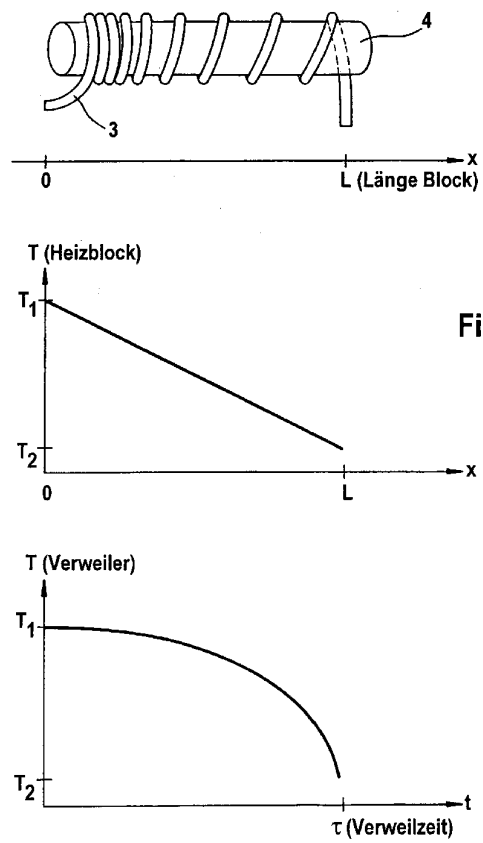
4/5



WO 02/085329

PCT/EP02/00885

5/5



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. application No. PCT/EP 02/00885
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/72 B01F13/00 B01J19/00 A61K9/00 B01D9/00 B01F5/06		
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 B01J B01F A61K B01D		
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, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 14036 A (BEGON DOMINIQUE ; KOHL MICHAEL (FR); GUILLAUME PFEFER (FR); AVENTIS) 1 March 2001 (2001-03-01)	13
A	page 6, line 4 -page 10, line 16 figure 1	1,12
X	US 5 921 678 A (DESAI AMISH ET AL) 13 July 1999 (1999-07-13) column 3, line 41 -column 4, line 48 figures 1-5,10	12
A	DE 199 17 156 A (INST MIKROTECHNIK MAINZ GMBH) 26 October 2000 (2000-10-26) the whole document	1,12

	--- --	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 relating 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 July 2002		Date of mailing of the international search report 22/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patenkass 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Vlassis, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte PCT/EP 02/00885
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, A	EP 1 123 735 A (CPC CELLULAR PROCESS CHEMISTRY) 16 August 2001 (2001-08-16) page 2, line 14 - line 25 page 3, line 14 - line 34 figure 1 -----	1, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Int. application No. PCT/EP 02/00885	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0114036	A	01-03-2001	AU 6461500 A EP 1214129 A1 WO 0114036 A1		19-03-2001 19-06-2002 01-03-2001
US 5921678	A	13-07-1999	AU 6152498 A EP 1030733 A1 WO 9833585 A1		25-08-1998 30-08-2000 06-08-1998
DE 19917156	A	26-10-2000	DE 19917156 A1 WO 0062914 A1 EP 1183094 A1		26-10-2000 26-10-2000 06-03-2002
EP 1123735	A	16-08-2001	DE 10005549 A1 EP 1123735 A2		06-09-2001 16-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Ino	Aktenzeichen
		PCT/EP	02/00885
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/14 A61K3/16 A61K9/72 B01F13/00 B01J19/00 A61K9/00 B01D9/00 B01F5/06			
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK			
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 B01J B01F A61K B01D			
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, WPI Data, PAJ			
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.	
X	WO 01 14036 A (BEGON DOMINIQUE ; KOHL MICHAEL (FR); GUILLAUME PFEFER (FR); AVENTIS) 1. März 2001 (2001-03-01)	13	
A	Seite 6, Zeile 4 -Seite 10, Zeile 16 Abbildung 1	1, 12	
X	US 5 921 678 A (DESAI AMISH ET AL) 13. Juli 1999 (1999-07-13) Spalte 3, Zeile 41 -Spalte 4, Zeile 48 Abbildungen 1-5, 10	12	
A	DE 199 17 156 A (INST MIKROTECHNIK MAINZ GMBH) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) das ganze Dokument	1, 12	
-/-			
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist *E* Als erstes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die gleichwohl 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 korrespondiert, 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 erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger 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		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts	
15. Juli 2002		22/07/2002	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Vlasis, M	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Interne Aktenzeichen PCT/EP 02/00885
C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	EP 1 123 735 A (CPC CELLULAR PROCESS CHEMISTRY) 16. August 2001 (2001-08-16) Seite 2, Zeile 14 - Zeile 25 Seite 3, Zeile 14 - Zeile 34 Abbildung 1 -----	1, 12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				PCT/EP 02/00885	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0114036	A	01-03-2001	AU	6461500 A	19-03-2001
			EP	1214129 A1	19-06-2002
			WO	0114036 A1	01-03-2001
US 5921678	A	13-07-1999	AU	6152498 A	25-08-1998
			EP	1030733 A1	30-08-2000
			WO	9833585 A1	06-08-1998
DE 19917156	A	26-10-2000	DE	19917156 A1	26-10-2000
			WO	0062914 A1	26-10-2000
			EP	1183094 A1	06-03-2002
EP 1123735	A	16-08-2001	DE	10005549 A1	06-09-2001
			EP	1123735 A2	16-08-2001

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH, GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,P T,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100088694

弁理士 弟子丸 健

(74)代理人 100103609

弁理士 井野 砂里

(72)発明者 ツィーレンベルク ベルント

ドイツ連邦共和国 5 5 4 1 1 ピンゲン アム ライン ゲーテシュトラッセ 1

(72)発明者 シーヴェ イェルク

ドイツ連邦共和国 5 5 1 2 9 マインツ ボーデンハイマー シュトラッセ 2 0

Fターム(参考) 4C076 AA24 AA30 AA93 BB27