

(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.CI.⁷

A61J 3/02
A61K 9/08
A61K 9/12
A61K 9/14
A61K 9/72

F 1

A 61 J 3/02
A 61 K 9/08
A 61 K 9/12
A 61 K 9/14
A 61 K 9/72

テーマコード(参考)

4 C 076

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)
(86) (22) 出願日 平成14年1月29日 (2002.1.29)
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月20日 (2003.10.20)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2002/000885
(87) 國際公開番号 WO2002/085329
(87) 國際公開日 平成14年10月31日 (2002.10.31)
(31) 優先権主張番号 101 19 718.7
(32) 優先日 平成13年4月21日 (2001.4.21)
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

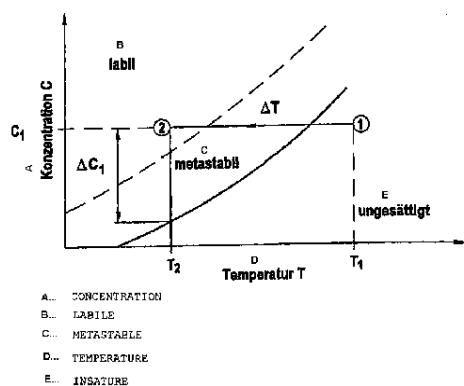
(71) 出願人 503137975
ベーリンガー インゲルハイム フアルマ
ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
テル ハフツング ウント コンパニー
コマンディトゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
ハイム アム ライン (番地なし)
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 穎男
(74) 代理人 100067013
弁理士 大塚 文昭
(74) 代理人 100065189
弁理士 宮戸 嘉一
(74) 代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫

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(11)の投入段階と、
- セグメンターと輸送媒質(22)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、

10

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

薬剤溶液(11)の形成のために、前記薬剤溶液(11)が溶剤中に固体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(22)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(11)がミキサー内で沈殿剤(12)と混合されることにより、均質な沈殿溶液(21)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(22)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。

30

【請求項 7】

液体輸送媒質(22)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(22)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。

40

【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(12)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 μm～1 mm、好ましくは25 μm～200 μmの範囲にあることと、
- セグメンターのチャネルの寸法が0.1～5 mmであり、好ましくは0.2～5 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 1 3】

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、空气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がある。

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】

従来の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部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。局部的な加熱のために、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、低溶融性、熱不安定性又は変性物質には適していない。

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。

【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。

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。

【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0.1mm～5mmであり、好ましくは0.2～1mmの範囲にある。つまり、極めて小さな構造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。

【0011】

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に入る際には、第1段階で、急激に温度を下げるにより、核形成工程が開始される。滞留区間に於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

【0012】

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ふので、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

【0013】

二相流、又は、そこに含まれる溶液のセグメントは、滞留区間にに入る際には濃度C₁であり、しかも、急激に温度を下げるにより、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不可欠であり、これは、本発明によれば、しかるべき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。

【0014】

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必要がある。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、溶液の温度を隨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。

【 0 0 1 5 】

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期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ます。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

【 0 0 1 6 】

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には、所望の特性を有する薬剤が得られる。

【 0 0 1 7 】

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体薬剤を溶解させた状態で提供される方法である。

30

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、固体薬剤が溶解させられる。

効果的であるのが、

- セグメンターと輸送媒質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。

【 0 0 1 8 】

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内で、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。

【 0 0 1 9 】

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、沈殿剤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えることができるには、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、すなわり、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、滞留区間に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。

【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、管状又はチャネル状に形成されており、そのチャネルの直径が $0.5 \sim 10 \text{mm}$ 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。

【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。

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12と混合され、可能な限り均質な沈殿溶液21が作られる。この沈殿溶液21はセグメンター2に供給され、輸送媒質22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。

【0028】

図4は、一方では薬剤11を、他方では沈殿剤12を供給するための入口開口15及び16と、マイクロミキサー1内で作られた沈殿溶液21がマイクロミキサーを出る際に通る出口開口17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15と16との間には、入ってくる流体流11及び12を個別流に分割するマイクロ構造13が配置されている。本来の混合室14はマイクロ構造13の上方に配置されている。この混合室

10

20

30

40

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を出していく。

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を通って混合室14内に達し、混合室14内の混合の後に、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を通ってセグメンター2を出していく。

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27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を通って大きい管27の中に入れられ、入口開口24を通っ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°の範囲でえることができる角度 θ 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、好み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。

40

【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

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について、実例を挙げる。

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： 臭化イプラトロピアム、臭化チオトロピアム、臭化一水化チオトロピアム。

- 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、フルモテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ヘクソプレナリン、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、レブロテロール、サルブタモール、スルホンテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、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)-2H-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-シアノ-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： クロモグリシン二ナトリウム塩、ネドクロミル、エピナステチン。

【0034】

- ステロイドとして： フルニソリド、デキサメサゾン-21-イソニコチニ酸塩、セラトロダスト、マイコフェノラート・モフェティル、プランルカスト、ジリュートン、ブチクソコート、ブデソニド、デフラザコート、フルチカソン、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-ジプロピオニ酸塩、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、クロプレドノール、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、ブレドニカルバート、ブチルプロピオニ酸ヒドロコルチソン、ピバル酸チクソコルトール、ジプロピオニ酸アルコメタゾン、ロトリゾン、カネステン-HC、デプロドン、プロピオニ酸フルチカゾン、メチルブレドニソロン・アセポネート、酢酸ハロプレドン、モメタゾン、モメタゾン・フロエート、ヒドロコルチソン・アセポネート、モメタゾン、プロピオニ酸ウロベタゾール、アミノグルレチミド、トリアムシオロン、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、プロピオニ酸デプロドン、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、イソニコチニ酸デキサメサゾン、ジプロピオニ酸ベクロメサゾン、カプロン酸フルオコルトロン、ホルモコルタール、トリアムシノロン・ヘクサアセトニド、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'-ジヒロロキシ-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-プロピオニ酸塩。

【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ベクソールがある。

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

【0037】

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】

【0038】

【図1】滞留区間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4a】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。

【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。

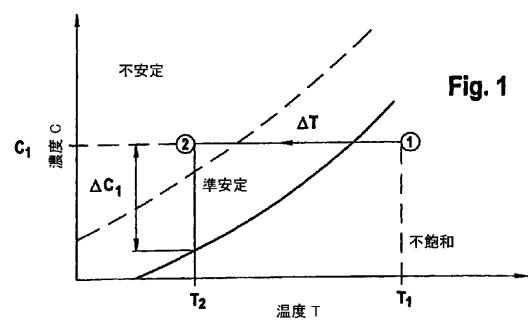
【図10】マイクロ反応器の実施例の滞留区間と、滞留区間の長さ及び時間に関する温度推移の図である。

【符号の説明】

【0039】

- | | | |
|-------|-----------|----|
| 1 | マイクロミキサー | 20 |
| 2 | セグメンター | |
| 3 | 滞留区間 | |
| 4 | アルミニウム成形材 | |
| 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】

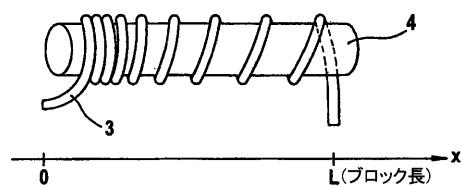
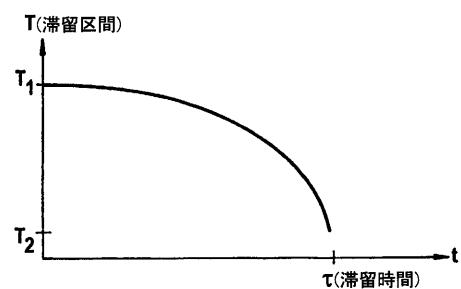
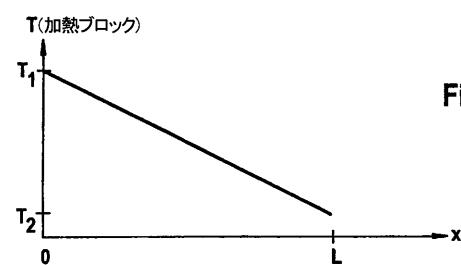


Fig. 10



【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, B01F 15/00, B01J 19/00, A61K 9/00, B01D 9/00, B01F 5/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00885

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

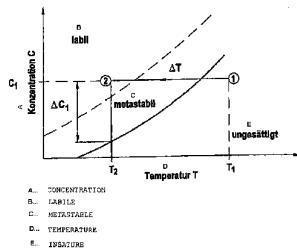
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**, Bernd [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).(72) Erfinder: und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ZIERENBERG, Bernd** [DE/DE]; Guochestrasse 1, 55411 Bingen am Rhein (DE); **SCHIEWE, Jörg** [DE/DE]; Bodenheimer Strasse 20, 55129 Mainz (DE).(74) Anwälte: **FUCHS, Jürgen, H.** esw.; Arbabam-Lincoln-Strasse 7, 65189 Wiesbaden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, 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, GU,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

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

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG INHALIERFÄHIGER ARZNEISTOFFE



A... CONCENTRATION
 B... LABIL
 C... METASTABIL
 D... TEMPERATURE
 E... UNSATURATE

(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 bereitgestellt 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, KL, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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:
— *Frühnererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchebericht*

(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, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CE, 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, - Einleiten und Führen des Kristallisationsprozesses in einer Verweilerstrecke mittels Aufprägen einer definierten Temperatur, wobei zunächst mittels einer sprunghaften Temperaturverringering 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/cm³, die die gleiche Siedmedationsgeschwindigkeit 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 Phasenumwandlung 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 Megenverhältnis 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 amorphen 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 Kristallisierungsprozesses in einer Verweilerstrecke 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 Verweilerstrecke 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 Segmente 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 Segmente zugeführten Ströme, daß heißt die Lösung einerseits und das Transportmedium andererseits, verlassen den Segmente als segmentierte, vorzugsweise regelmäßig segmentierte Zweiphasenströmung.

Die Abmessungen der Segmentekanäle 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 Segmente 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 kleinsten 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 Verweilerstrecke zugeführt. Die Verweilerstrecke 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 Verweilerstrecke wird in einem ersten Schritt der Keimbildungsprozeß durch sprunghafte Temperaturverringerung eingeleitet. Zur näheren Erläuterung der in der Verweilerstrecke 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) prinzipiell 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 Verweilerstrecke 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 erfahrungsgemäß 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 Kristallisierungsprozeß wird durch Nachführen der Temperatur d.h. durch gezieltes Kühlen beeinflußt.

Ist ein Keimbildungsprozeß nicht erforderlich, weil genügend Kristallisierungskeime 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 erfahrungsgemäßen 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 Verweilerstrecke 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 ihrer großen Abkühlraten - Temperaturdifferenz pro Zeiteinheit - erzielbar sind. Daher eignen sich bei der Verweilerstrecke 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 Kristallisierwärme 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 Verweilerstrecke wie bereits erwähnt kleine Strukturen auf, wobei ein möglichst hohes Oberflächen-/Volumenverhältnis angestrebt wird. Bei der Verweilerstrecke handelt es sich beispielsweise um eine schlauch-, rohr- oder kanalförmige Verweilerstrecke mit einem Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 10 mm, vorzugsweise von 1 mm bis 2 mm, wobei je nach der Länge der Verweilerstrecke, 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 Verweilerstrecke bzw. das große Oberflächen-/Volumenverhältnis impliziert eine geringe in der Verweilerstrecke geführte Lösungsmenge, welche nur begrenzt Wärme speichern kann. Aus diesem Grunde und aufgrund des Oberflächen-/Volumenverhältnisses kann der in der Verweilerstrecke befindlichen Lösung von außen in sehr kurzer Zeit eine

definierte Temperatur aufgeprägt werden, wodurch eine schnelle Temperaturlösung 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 erfundungsgemäßen 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 Gegeneinsteuern 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 erfundungsgemäße Verfahren von den in herkömmlichen 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 Rohrinnenwand 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 Verweilerstrecke vermieden.

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

- die Arzneistoff-Lösung in einem Mischer mit einem Fällungsmittel zu einer homogenen Fällungslösung vermischt 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 Temperatur zu vermindern, so daß Festkörperpartikel gebildet werden. Diese Arzneistoff-Lösung wird dabei in einem dem Segmente vorgeschalteten Verfahrensschritt zur Herstellung einer möglichst homogenen Fällungslösung mit einem Fällungsmittel in einem Mischer durchmischt.

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 $10\mu\text{m}$ bis 1 mm, vorzugsweise zwischen $25\mu\text{m}$ bis $200\mu\text{m}$, 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 Füllungsmittels benachbart ist. Dabei beträgt die Lamellendicke 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 Mischers 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 komplete Vermischung und damit eine Homogenität der Füllungslösung 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 Temperaturlösung in der Verweilerstrecke in der Art erfolgt, daß eine im wesentlichen konstante Übersättigung ΔC_i in der Lösung vorliegt. Dies trägt zur Lösung der erfundungsgemäßen 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 Verweilerstrecke, 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 Verweilerstrecke 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 erfundungsgemäße 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 Segmente des Mikroreaktors gemäß einer ersten Ausführungsform im Querschnitt,
- Figur 6 einen Mikromischer des Mikroreaktors gemäß einer zweiten Ausführungsform mit integriertem Segmente im Querschnitt,
- Figur 7 einen Segmente des Mikroreaktors gemäß einer dritten Ausführungsform im Querschnitt,
- Figur 8 einen Segmente 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 Segmente 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 Segmente 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 Füllungsmittels 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 Segmente 2 zugeführte Füllungslösung 21 wird mit Hilfe des durch die Eintrittsöffnung 24 zugeführten Transportmediums 22 segmentiert und verläßt den Segmente 2 als Zweiphasenströmung 25.

Figur 6 zeigt ein zweites Ausführungsbeispiel eines Mikromischers 1 mit einem integrierten Segmente 2. Die in den Mikromischer 1 eintretenden Fluidströme, die Arzneistoff-Lösung 11 einerseits und das Füllungsmittel 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 Füllungslösung 21 dem Segmente 2 zugeführt. Im Segmente 2 wird die Füllungslösung 21 mit einem zweiten, mit der Füllungslösung 21 nicht mischbaren Fluid, das als Trägermedium 22 dient, segmentiert, wobei die dadurch erzeugte Zweiphasenströmung 25 den Segmente 2 durch die Austrittsöffnung 26 verläßt.

Figur 7 zeigt einen Segmente 2, der zwei Rohre 27,28 umfaßt, von denen das kleinere Rohr 28 in dem größeren Rohr 27 und zu diesem koaxial angeordnet ist. Dabei wird die Füllungslösung 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 Segmente 2 am Ende des großen Rohres 27 verläßt.

Figur 8 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Segmenters 2, bei dem die Zuführkanäle, die die Füllungslösung 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 Füllungslösung 21, die mit Hilfe des Transportmediums 22 segmentiert sind.

Ebenfalls in Figur 9 dargestellt sind die in den Segmenten der Füllungslösung 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 Rohrinnenwänden 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, Tuiobuterol, Reproterol, Salbutamol, Sulfonterol, 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-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol,
- als Antiallergika: Dinatriumcromoglicat, Nedocromil, Epinastin, und

- als Steroide: Flunisolid, Dexamethason-21-isonicotinat, Seratrodast, Mycophenolate mofetil, Pranlukast, Zileuton, Butixocort, Budesonid, Deflazacort, Fluticasone, Proedrol, Mometasone furoat, Tipredan, Beclometason (bzw. das17, 21-Dipropionat), Beclomethason, Douglas, Icometason enbutat, Ciclometason, Cloprednol, Fluocortin butyl, Halometason, Deflazacort, Alclometason, Ciclometason, Alisactid, Prednicarbat, Hydrocortison-butyratpropionate, Tixocortol-pivalat, Alclometason-dipropionate, Lotrisone, Canesten-HC, Deprodon, Fluticasone-propionate, Methylprednisolon-Aceponat, Halopredon-acetat, Mometasone, Mometasone-furoate, Hydrocortison-aceponat, Mometasone, Ulobetasol-propionate, Aminogluethimid, Triamcinolone, Hydrocortison, Meprednisone, Fluorometholone, Dexamethason, Betamethason, Medrysone, Fluclorolon acetonid, Fluocinolon acetonid, Paramethason-acetat, Deprodon Propionate, Aristocort-diacetate, Fluocinonid, Mazipredon, Difluprednate, Betamethason valerate, Dexamethasonisonicotinate, Beclomethason-Dipropionate, Fluocortoloncapronate, Formocortal, Triamcinolone-Hexacetonide, Cloprednol, Formebolon, Clobetasone, Endrisone, Flunisolide, Halcinonide, Fluazacort, Clobetasol, Hydrocortison-17-Butyrate, Diflorasone, Fluocortin, Armcinonide, Netamethason Dipropionate, Cortivazol, Betamethasonadamantoate, Fluodexan, Trilostane, Budesonide, Clobetasone, Demetex, Trimacrinolone Benetonide, 9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadien-17.beta.-carboxylic acid-methyl ester-17-propionate.

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

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

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

Für Anticholinergika/Betasympathomimetica/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 Segmente
- 3 Verweilerstrecke
- 4 Aluminiumprofil
- 11 Arzneistoff-Lösung
- 12 Füllungsmittel
- 13 Mikrostruktur
- 14 Mischkammer
- 15 Eintrittsöffnung
- 16 Eintrittsöffnung
- 17 Austrittsöffnung
- 21 Füllungslösung
- 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 Kristallisierungsprozesses in einer Verweilerstrecke (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 Verweilerstrecke 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

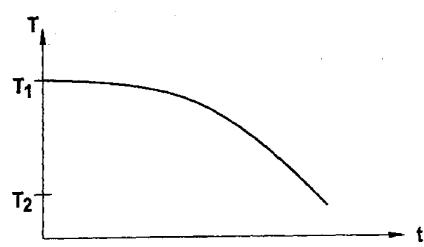
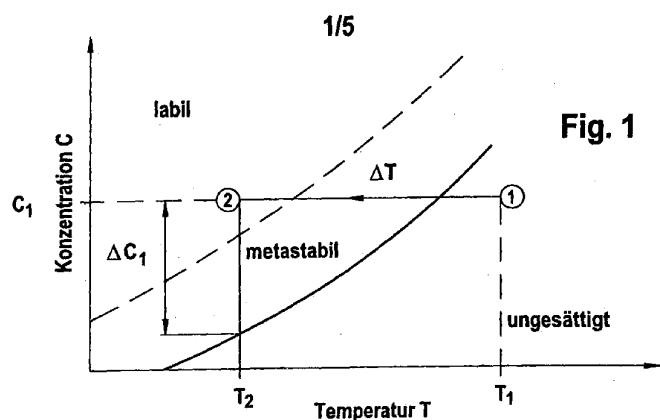
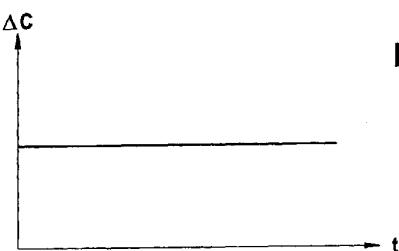
- die Segmentierung der Lösung mittels eines Segmenters und eines Transportmediums (22) unter Ausbildung von Plug-Flow-Bedingungen erfolgt.
4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß
- die Arzneistoff-Lösung (11) in einem Mischer mit einem Fällungsmittel (12) zu einer homogenen Fällungslösung (21) vermengt 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 Segmente 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 Temperaturlösung in der Verweilerstrecke 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 Segmente und einer Verweilerstrecke, 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 Verweilerstrecke 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

**Fig. 2**

WO 02/085329

PCT/EP02/00885

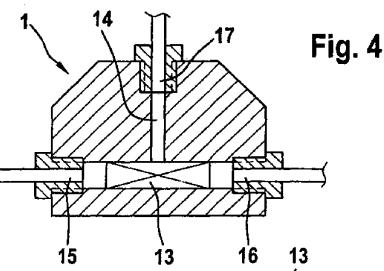
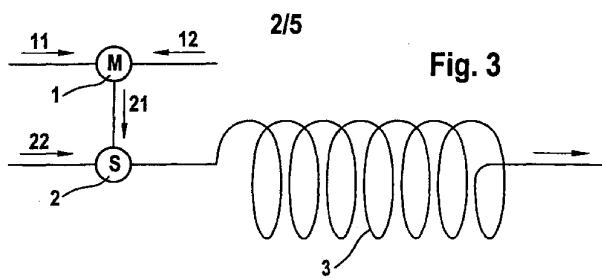
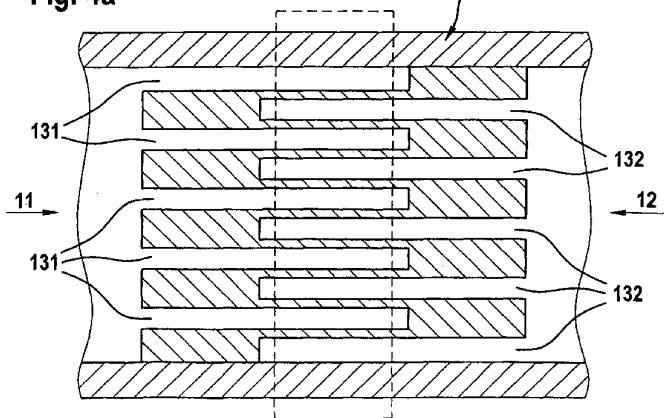


Fig. 4a



WO 02/085329

PCT/EP02/00885

3/5

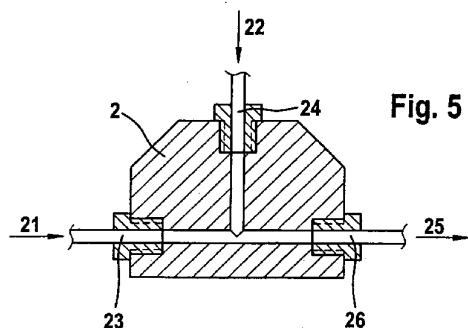


Fig. 5

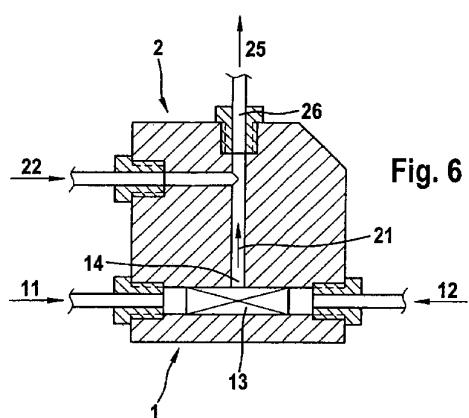


Fig. 6

WO 02/085329

PCT/EP02/00885

4/5

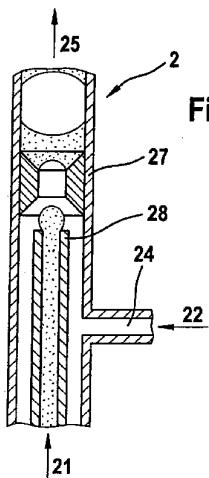


Fig. 7

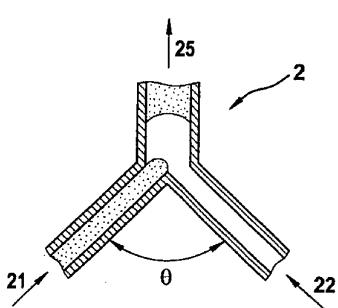


Fig. 8

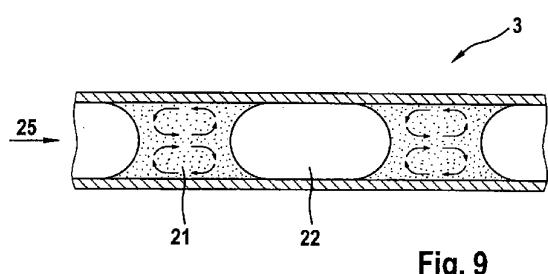


Fig. 9

WO 02/085329

PCT/EP02/00885

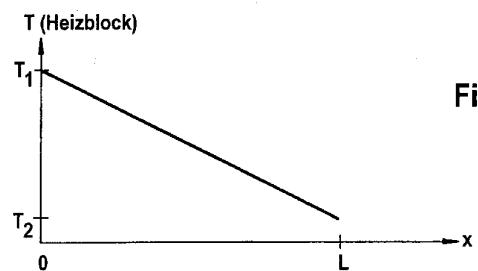
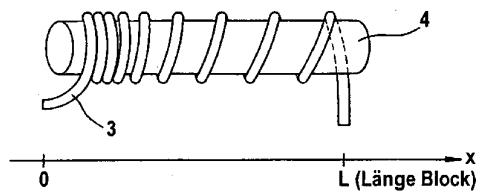
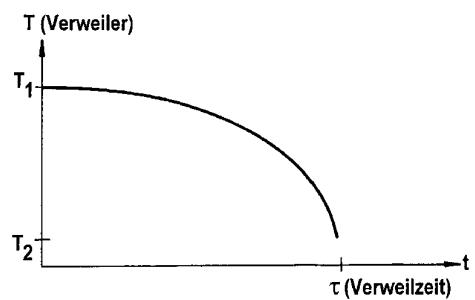
5/5

Fig. 10



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/EP 02/00885
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/72 B01F13/00 B01D19/00 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, PAU		
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) page 6, line 4 -page 10, line 16 figure 1	13
A		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		
U document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to describe the public disclosure of another invention or other special reasons (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
V 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		
**V* 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 in combination with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
G document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
15 July 2002	22/07/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL-2233 RA Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Vlassis, M	

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte Application No 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

Form PCTASA610 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Int. application No PCT/EP 02/03885
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	

Form PCT/ISA/210 (electronic annex) (July 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Int. Aktenzeichen PCT/EP 02/00885
A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/72 B01F13/00 B01J19/00 A61K9/00 B01D9/00 B01F5/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestpräzis (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 B01J B01F A61K B01D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzis 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 ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. 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
<p>* Besondere Kategorien von umgegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Zustand der Technik definiert. "B" Veröffentlichung, die eine direkte Bedeutung anzuweisen ist</p> <p>"E" Mere Dokument, das jndoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die gezeigt hat, dass ein Prioritätsanspruch zweifelhaft erworben wurde, wenn die Veröffentlichung als diejenige Veröffentlichung angesehen wird, die im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befeigt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie z.B. Patentantrag)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p>		
<p>^a T Später Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konsistent, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Tätigkeit heranzuziehen ist</p> <p>^b Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beantragte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf einer anderen Basis als beweisend betrachtet werden</p> <p>^c Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beantragte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen verbunden ist, die auf einer Basis als beweisend betrachtet werden und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>^d Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts	
15. Juli 2002	22/07/2002	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
Europäisches Patentamt, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 000 nl, Fax. (+31-70) 340-3016	Vlassis, M	

Formblatt PCTISA/010 (Blatt 2 / Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Intern. Aktenzeichen PCT/EP 02/00885
C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEHENDE 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

Formblatt PCT/ISA2/10 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT			
		Internationale Aktenzeichen 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 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

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,PT,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 55411 ピンゲン アム ライン ゲーテシュトラーセ 1

(72)発明者 シーヴェ イエルク

ドイツ連邦共和国 55129 マインツ ボーデンハイマー シュトラーセ 20

F ターム(参考) 4C076 AA24 AA30 AA93 BB27