

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Patent beschränkt
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(12) **PATENTSCHRIFT**

(11) **DD 275 398 B5**

(51) Int. Cl.⁵: A 61 K 9/14

DEUTSCHES PATENTAMT

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DDA 61 K / 319 593 4	07. 09. 88	24. 01. 90	23. 12. 93

(30) Unionspriorität:

(72) Erfinder: Heizing, Eberhard, Dr. rer. nat., 01445 Radebeul, DE; Sczech, Horst, Dipl.-Ing.,
01662 Meißen, DE

(73) Patentinhaber: Arzneimittelwerk Dresden GmbH, 01445 Radebeul, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von feinverteilten pharmazeutischen Wirkstoffen

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

DE 3 617 158 A 1 DD 24 278

Römpps Chemie-Lexikon 1985 G. Thieme Verl. Stuttgart New York Voigt et. al. in Pharmazie 28 (1973) 378

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von feinverteilten pharmazeutischen Wirkstoffen durch Naßvermahlung in Kugelmøhlen zu einer Suspension mit Korngrößen $< 5 \mu\text{m}$, **dadurch gekennzeichnet**, daß die durch Naßvermahlung erhaltene Suspension durch gesteuerte Rekrystallisation in einem Gemisch aus Wasser und mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, worin die Wirkstoffe einer Löslichkeit von 0,001 bis 1,5 g/l Lösungsmittel aufweisen, in einem stoffabhängigem Zeit- und Temperaturprogramm bei Temperaturen von 20°C bis 40°C im Zeitraum zwischen 30 Minuten und 5 Stunden behandelt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Mahlprozeß in Gegenwart geringer Mengen Tensid vorgenommen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lösungsmittelkomponenten zur Herstellung der Löslichkeit erst nach dem Mahlprozeß zugegeben werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei der Vermahlung quellfähige Substanzen wie Carboxymethylcellulose in einer Menge von 0,05 bis 1,5 g pro 100 g Wirkstoff zugesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Suspension ohne Zwischentrocknung in den nachfolgenden galenischen Prozeß eingesetzt wird.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus vielen Veröffentlichungen und Patenten ist bekannt, daß pharmazeutische Wirkstoffe in feinsten Verteilung besonders schnell resorbierbar sind, so daß rascher eine vollständige Bioverfügbarkeit erzielt werden kann. Dadurch sind auch Dosisreduzierungen möglich, z. B. nach DE-OS 2348334 oder DD 248 115 A 1.

Auch für Retardpräparate werden genau definierte Korngrößen-Verteilungen benötigt. Die erforderlichen Verteilungen werden erreicht durch trockene oder nasse Mahlverfahren oder durch Feinfällung. Die dabei erhaltenen Korngrößenverteilungen folgen statistischen Verteilungsgesetzen, für die weit gestreute substanzabhängige Korngrößen charakteristisch sind, besonders bei Mahlverfahren.

Durch Rückführung grober Teile mittels Sieb- oder Sichtverfahren kann nur das Oberkorn beeinflußt werden. Ein Aussieben von Unterkorn im Bereich von wenigen Mikrometern ist technisch nicht möglich.

Mit der DE-OS 3617 158, welche im Unterschied zur vorliegenden Erfindung die Aufgabenstellung der Entwicklung eines transdermalen Arzneimittels verfolgt, werden feste pharmazeutische Wirk- und Hilfsstoffe bzw. an Hilfsstoffe adsorbierte Wirkstoffe in einem Arbeitsgang zerkleinert, benetzt, entlüftet und in einer Klebstoffmatrix suspendiert. Dabei findet keine gezielte Rekrystallisation des Wirkstoffes statt.

Aus der DD-PS 24278 ist eine Vorrichtung zum Feinmahlen von in einer Flüssigkeit suspendierten Teilchen bekannt, wonach Teilchengrößen von 0,1–0,2 μ sowie auch 0,5 μ erhalten werden. Dieses Patent betrifft also eine andere Kategorie (Vorrichtung) und unterscheidet sich insofern wesentlich von dem hier vorliegenden Verfahren der gezielten Mikronisierung und Rekrystallisation des Wirkstoffes.

Das z. B. aus Römpp's Chemie Lexikon bekannte Prinzip der Ostwaldreifung, wonach in einer Suspension die großen Teilchen auf Kosten der kleinen Teilchen wachsen und diese schließlich aufzehren, war für das vorliegende Problem nicht ohne weiteres anwendbar, da es sich hier um ein von Zeit-, Temperatur- und Lösungsmittelfaktoren abhängiges Regime handelt, welches ohne hohen Aufwand nicht experimentell abgeleitet werden konnte bzw. nicht ohne weiteres theoretisch oder mit wenigen Versuchen ableitbar war.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, ein technisch anwendbares, einfaches ökonomisches und umweltfreundliches Verfahren zu: Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe mit großer und definierter Oberfläche und enger Korngrößenverteilung zu entwickeln.

Bei der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß die Wirkstoffe durch Naßvermahlung vorzugsweise mit Mikrokugelmøhlen zu einer Suspension mit Korngrößen $< 5 \mu\text{m}$ zerkleinert werden. Die erhaltenen Suspensionen werden durch gesteuerte Rekrystallisation auf die gewünschte Korngröße und Korngrößenverteilung gebracht.

Da alle Teilschritte naß oder feucht durchgeführt werden, wird eine Staubeentwicklung vermieden, die bei einer Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften zu Erschwernissen führt oder erhöhte Anforderungen an die Ausrüstung stellt.

Das Verfahren bietet besondere Vorteile, wenn die Suspensionen ohne Zwischentrocknung in den nachfolgenden galenischen Prozeß eingesetzt werden. Als Flüssigkeit wird Wasser als Basisflüssigkeit verwendet. Zum Einstellen der erfindungsgemäßen erforderlichen geringen Löslichkeit sind bei genügend wasserlöslichen Substanzen prinzipiell alle im erforderlichen Verhältnis mit Wasser mischbaren Lösungsmittel verwendbar.

Vorzugsweise werden leichtflüchtige Alkohole mit 1–3 C-Atomen oder Aceton eingesetzt. Zur Verbesserung der Benetzbarkeit können Tenside und zur Einstellung der Viskosität beim Mahlprozeß gegebenenfalls quellende Substanzen wie Carboxymethylcellulose eingesetzt werden.

Der gesteuerte Kristallisationsprozeß wird vorzugsweise bei Zimmertemperatur durchgeführt. Durch günstige Wahl der Löslichkeit und der Vermahlungsintensität können Rekrystallisationszeiten im Bereich von Stunden eingestellt werden. Bei zu hoher Löslichkeit werden die zur Rekrystallisation erforderlichen Zeiten sehr kurz und damit der Verarbeitungszeitraum und die Verarbeitungssicherheit stark eingeschränkt. Das Verfahren kann gegebenenfalls bei eingestelltem pH-Wert durchgeführt werden. Der Aufwand an Lösungsmitteln ist sehr gering und das Verfahren arbeitet abproduktfrei

Beispiele

1. Eine Aufschlämmung von Glibenclamid in Wasser im Verhältnis 35:100 wird unter Zugabe von 0,005 g Na-pentadecylsulfonat/g Wirkstoff in einer Rührwerkskugelmühle kontinuierlich mit Glaskugeln 1,0–1,6 mm Ø vermahlen bei einer mittleren Verweilzeit von 4 Minuten. Die erhaltene Suspension ist beschränkt lagerfähig.

Zur Rekrystallisation wird nach Zugabe von 4% Alkohol 3 Std. bei einer Temperatur von 25°C gerührt und die Suspension mit einem Korngrößenspektrum zwischen 2,8µm und 3,2µm anschließend sofort galeriesch weiterverarbeitet.

2. Eine Aufschlämmung von Glibenclamid im Verhältnis 25:100 in Wasser wird unter Zugabe von 0,7 g Carboxymethylcellulose auf 100g Wasser in einer Rührwerkskugelmühle diskontinuierlich mit Glaskugeln 1,0–1,6mm Ø bei einer Verweilzeit von 12 Minuten gemahlen.

Die Suspension wird auf einen Gehalt von 15% Wirkstoff verdünnt und nach Zugabe von 3% Alkohol bei 30°C eine Stunde aufbewahrt. Damit wird ebenfalls ein Korngrößenspektrum von 0,5µm bis 5µm erhalten.

3. Eine Aufschlämmung von 250g Niklosamid in 1l Wasser wird unter Zusatz von 4% Aceton in einer Rührwerkskugelmühle diskontinuierlich wie im Beispiel 2 gemahlen und nach einer Verweilzeit von 12 Minuten in der Mühle einer Reifung von 1,5 Std. bei 20°C ausgesetzt. Der Wirkstoff in der Suspension hat ein Korngrößenspektrum zwischen 2µm und 5µm mit einem Maximum bei 3,6µm.