



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **714 039 A2**

(51) Int. Cl.: **B01F** 11/02 (2006.01)
B02C 19/18 (2006.01)

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 00987/17

(71) Anmelder:
Miodrag Prokic Livingstone, Marais 36
2400 Le Locle (CH)

(22) Anmeldedatum: 03.08.2017

(43) Anmeldung veröffentlicht: 15.02.2019

(72) Erfinder:
Miodrag Prokic Livingstone, 2400 Le Locle (CH)

(54) **Methode zur Herstellung von Partikeln im Nanometer-/Mikrogrössenbereich.**

(57) Eine neue und einzigartige Methode zur Herstellung von Partikeln im Nanometer-/Mikrogrössenbereich in Form beliebiger fester Partikel und Kugeln (und Hohlkugeln, auch als Liposomen bekannt).

Das verbesserte und neuartige auf Ultraschall basierende Verfahren (basierend auf Multifrequency-, Multimode-, Modulierten Ultraschall- und Ultraschallvibrationen, auch als MMM bekannt) ermöglicht die Beseitigung der üblicherweise bekannten und derzeitigen Produktionsnachteile, insbesondere für die Liposomenproduktion, sowohl im Labor- als auch im Handel-Modus. Das verbesserte Verfahren ermöglicht eine viel engere Grössenverteilung der resultierenden Teilchen (typischerweise 5 nm bis 100 nm) bei einer viel kürzeren Produktionszeit (die zwischen dem Faktor 10 und 100 kürzer als typische und bekannte Produktionszeiten liegt) bei einer vollständigen Nichtverunreinigung der Partikel Endprodukt.

Beschreibung

[0001] Aufgrund der ständig zunehmenden Anwendungen von Liposomen in der Biophysik, Physiologie und Medizin wurden in den letzten Jahren viele Techniken entwickelt, um sie herzustellen. Mikro- und Nanogrösse-Liposomen können als Träger von eingekapselten Arzneimitteln verwendet werden. Alle bestehenden Verfahren zur Herstellung dieser Liposomen haben gravierende Nachteile, nämlich Produktionsgeschwindigkeit, hohe Produktionskosten, geringe Effizienz, geringe Qualität, Kontamination des Endprodukts mit Metallpartikeln während der Produktion, kurze Betriebsdauer gebrauchter Ultraschallprozessoren und schwierige Scale-up-Verfahren. Insbesondere für die Abgabe von Humanarzneimitteln sind Liposomen (in der Grössenordnung von Mikro-/Nanogrösse) als Träger von Arzneimitteln von wachsendem Interesse. Für medizinische Anwendungen haben diese mikro-/nano-kugelförmigen Liposomenträger eine solche Grösse, dass sie sich frei durch den menschlichen Körper und durch das Körpergewebe bewegen können. Die Liposomen können auch durch spezifische Beschichtungen wie Zucker und Proteine adressiert werden, um sie nur auf bestimmte Gewebe im Körper zu lenken. Durch dieses neue und innovative System der Liposomenproduktion (hohe Effizienz, selektive Leimung, diskontinuierliche/kontinuierliche Verfahren zur kommerziellen Herstellung) zur Herstellung der benötigten Liposomen kann eine hochwirksame liposomale Wirkstoffabgabe erreicht werden.

[0002] Heute ist die Chemotherapie immer noch die häufigste Form der Behandlung von Krebspatienten. Durch die Anwendung der oben genannten liposomalen Wirkstoffabgabe werden insgesamt hohe Körperdosen (die tendenziell schweren Nebenwirkungen verursachen) gesenkt, und es kann eine signifikant höhere «Wirkstoffkonzentration» der Krebszelle erreicht werden, um die therapeutischen Wirkungen zu verstärken.

[0003] Die Anmeldung beschreibt ein neues und einzigartiges Verfahren zur Herstellung von Teilchen im Nanometer-/Mikrogrössenbereich in Form beliebiger fester Teilchen und Kugeln (und Hohlkugeln, auch als Liposomen bekannt). Das verbesserte und neuartige auf Ultraschall basierende Verfahren ermöglicht die Beseitigung der typischen bekannten und derzeitigen Produktionsnachteile, insbesondere für die Liposomenproduktion, sowohl im Labor- als auch im kommerziellen Batch- und kontinuierlichen Modus. Das verbesserte Verfahren ermöglicht eine viel engere Grössenverteilung der resultierenden Teilchen (typischerweise 5 nm bis 100 nm) bei einer viel kürzeren Produktionszeit (die zwischen dem Faktor 10 und 100 kürzer als typische und bekannte Produktionszeiten liegt) bei einer vollständigen Nichtverunreinigung der Partikel Endprodukt.

[0004] Turbulenz wird in einer Mischung aus kleinen einzelnen Partikeln und/oder Molekülen in einer Trägerflüssigkeit erzeugt. Die Turbulenz kann durch verschiedene Methoden erzeugt werden, die jedoch von dieser Methode genutzt werden spezielle und einzigartige Ultraschallmittel. Es werden Turbulenzen in Form zahlreicher kleiner Wirbel innerhalb des flüssigen Massengemisches erzeugt, wodurch das Agglomerieren und Zusammenkleben einzelner Teilchen/Moleküle auf hochkonzentrierte und schnelle Verdrehung/Zyklonweise ermöglicht wird.

[0005] Die oben beschriebenen Turbulenzen/Wirbel werden durch die Verwendung eines speziellen eingetauchten Stabes oder stabförmigen Resonanzelements erzeugt, das über eine spezielle externe Stromversorgung oder einen elektroakustischen Generator (oder Ultraschallgenerator) aktiviert wird. Der Resonanzstab/-stab weist axiale und senkrechte Löcher und Kanäle auf, die so ausgelegt sind, dass alle synchron schwingen und unterschiedliche Wellenbewegungen, Wirbel und Scherwellen sowohl in axialer als auch in radialer Richtung beim Untertauchen erzeugen. Anschliessend kann der einzigartig gestaltete Resonanzstab die erforderlichen Flüssigkeitswirbel über eine Kombination aus niederfrequenten Oszillationen, Ultraschallfrequenzoszillationen einschliesslich erzwungener und frequenzdurchstimmender Oszillationsregime mit unterschiedlichen Signalmodulationen erzeugen und ausbreiten.

Patentansprüche

1. Die Erzeugung von Mikro-/Nanopartikeln durch:
die Ansammlung zahlreicher kleinerer Teilchen oder Moleküle.
2. Der Aufbau eines Partikels nach Anspruch 1 ist dadurch gekennzeichnet, dass: die Wirkung von Turbulenzen und das Aneinanderhaften (Anhäufen) zahlreicher einzelner kleinerer Partikel oder Moleküle, die in einem fluiden Träger vorliegen.
3. Aufbau eines Partikels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass: in Abhängigkeit von den Besonderheiten der flüssigen Mischung (deren Partikel Biomoleküle, ferromagnetische, Ionen oder andere Partikel sein können) verschiedene physikalische Verfahren eingesetzt werden, um ein zu erzeugen Turbulenz (wie akustisches, mechanisches, optisches, elektromagnetisches oder elektrisches Feld).
4. Der Aufbau eines Partikels nach Anspruch 1 ist dadurch gekennzeichnet, dass: für die Partikel mit Mikro-/Nanogrösse, speziell für ein Biomolekül in flüssiger Suspension, ein akustisches Verfahren zum Erzeugen der Turbulenz in Form zahlreicher kleiner Wirbel verwendet wird.
5. Der Aufbau einer Turbulenz nach Anspruch 2 und 3 ist dadurch gekennzeichnet, dass: ein Resonanzelement verwendet wird, um zahlreiche kleine Wirbel zu erzeugen. Akustische Energie wird von einer externen Ultraschallstromversorgung oder einem Ultraschallgenerator durch ein Resonanzelement und anschliessend in die Flüssigkeit übertragen.

6. Das Resonanzelement nach Anspruch 5 ist dadurch gekennzeichnet, dass: die Form des Resonanzelements eine Stab- oder Stabstruktur ist.
7. Speziell entworfenes Stab- oder Stabelement nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass: die Struktur die erforderlichen flüssigen Wirbel über eine Kombination aus niederfrequenten Schwingungen, Ultraschallfrequenzschwingungen einschliesslich erzwungener und frequenzdurchlaufender Schwingung erzeugen und ausbreiten kann Regimes mit unterschiedlichen Signalmodulationen.
8. Die Gestaltung dieser Resonanzstab- oder Stabstruktur nach Anspruch 6 und 7 ist dadurch gekennzeichnet, dass innerhalb dieser Stab- oder Stabstruktur axiale und senkrechte Löcher und Kanäle so angeordnet sind, dass sie alle synchron in Resonanz sind, die unterschiedliche Wellenbewegungen, Wirbel und Scherwellen sowohl in axialer als auch in radialer Richtung erzeugen, wenn sie in eine Flüssigkeit eingetaucht werden.
9. Aufbau dieser Resonanzstab- oder Stabstruktur nach Anspruch 6. bis 8. dadurch gekennzeichnet, dass der Resonanzstab im Gegensatz zu herkömmlichen Ultraschallverfahren ein sehr grosses Spektrum von Kavitationsblasen mit variierendem Durchmesser erzeugt.
10. Aufbau dieser Resonanzstabstruktur nach Anspruch 6. bis 9. dadurch gekennzeichnet, dass: der Resonanzstab progressive Ultraschallwellen erzeugt (definiert als gerichtete Schubwellen).

Abbildungen

Abbildung. 1



Abbildung. 2

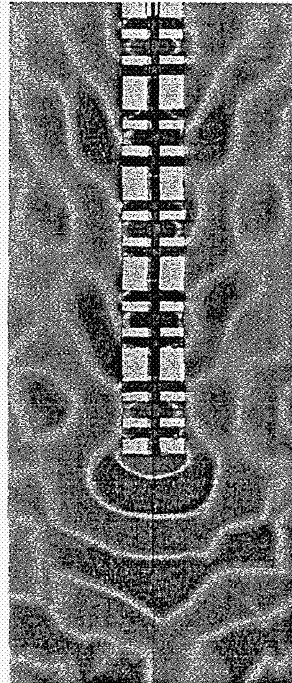


Abbildung. 1 = Typische Konfiguration von Resonanzelementen. (bekannt als MMM-Sonorod)

Abbildung. 2 = Beispiel für ein einzigartiges akustisches Feld, das in der Flüssigkeit durch ein Resonanzelement erzeugt wird (auch als MMM-Sonorod bekannt)