



(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2009 008 478.9**

(22) Anmeldetag: **11.02.2009**

(43) Offenlegungstag: **19.08.2010**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/51** (2006.01)

(71) Anmelder:
**PHAST Gesellschaft für pharmazeutische
Qualitätsstandards mbH, 66424 Homburg, DE**

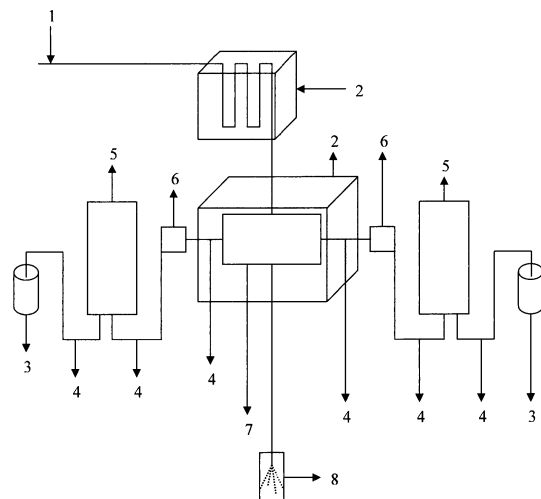
(72) Erfinder:
**Türel, Akif Emre, 66133 Saarbrücken, DE; Penth,
Bernd, Dr., 66822 Lebach, DE; Langguth, Peter,
Prof. Dr., 55268 Nieder-Olm, DE; Baumstümmler,
Bernd, Dr., 66740 Saarlouis, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

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

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Wirkstoffpartikel mit geringer Partikelgröße werden durch die Kombination einer Solvent-Nonsolvent Fällung mit einer in situ-Sprühtrocknung hergestellt. In einem wassermischbaren Lösungsmittel, insbesondere Ethanol wird ein pharmazeutischer Wirkstoff dispergiert und in einer Zuführleitung unter Druck über den Siedepunkt des Lösungsmittels bis zum Lösen erhitzt. Diese Lösung kollidiert als feiner Flüssigkeitsstrahl in einem gasdurchspülten Mikroreaktor mit einem feinen Wasserstrahl und der dabei entstehende feine Nebel wird dadurch sehr schnell verdampft. Zunächst verdampft das organische Lösungsmittel, dann das Wasser. Das Wasser kann Oberflächenmodifikator enthalten.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bioverfügbare, pharmazeutische Wirkstoffe, ein Verfahren zu deren Herstellung und die dazu erforderliche Einrichtung.

[0002] In den Schutzrechtsanmeldungen US 2003 0206959, US 5314506, US 6558435, US 7041144, DE 102 14 031, DE 10 2005 01 7 777, DE 10 2005 053 862, DE 10 2005 011 786, DE 196 17 085 sind eine Reihe von in Wasser schwer löslichen, pharmazeutischen Wirkstoffen und Verfahren beschrieben, nach denen die Wirkstoffe in eine nanoskalige Form gebracht werden können um so deren Bioverfügbarkeit zu erhöhen.

[0003] Zielsetzung der vorliegenden Erfindung war die Möglichkeit, noch kleinere Partikel herzustellen.

[0004] Das vorliegende Verfahren bezieht sich auf die Herstellung der dort beschriebenen und namentlich erwähnten Wirkstoffe, beschränkt sich aber nicht auf diese, sondern ist anwendbar auch auf alle anderen in Wasser schwer löslichen pharmazeutischen Wirkstoffe.

[0005] Erfindungsgemäß geschieht dies durch eine Kombination von einer Solvent-Nonsolvent Fällung des Wirkstoffes in Kombination mit einer in-situ – Sprühverdampfung des Solvents in Anwesenheit eines Oberflächenmodifikators.

[0006] Der pharmazeutische Wirkstoff wird dazu zunächst in einem wassermischbaren organischen Lösungsmittel wie Ethanol gelöst und in der Lösung zusätzlich ein Oberflächenmodifikator gelöst.

[0007] Die Lösung wird mittels einer Pumpe über eine Rohrleitung unter erhöhtem Druck von bis über ein bar, besser bis über 10 bar, noch besser bis über 50 bar durch eine Düse in den Fällungsreaktor gespritzt. Die Düse des Fällungsreaktors dient dabei gleichzeitig als Druckhalteventil. Die zuführende Rohrleitung ist von außen beheizbar, entweder durch eine elektrische Widerstandsheizung oder durch ein Heizbad, günstigerweise mittels einer spiralförmigen Zuführleitung.

[0008] In den Fällungsreaktor wird zusätzlich mittels einer zweiten Pumpe durch eine Rohrleitung ebenfalls unter erhöhtem Druck analog das Nonsolvent, bevorzugt Wasser, über eine zweite Düse eingespritzt. Auch diese zuführende Rohrleitung ist von außen beheizbar, entweder durch eine elektrische Widerstandsheizung oder durch ein Heizbad, günstigerweise mittels einer spiralförmigen Zuführleitung.

[0009] Beim Fällungsreaktor handelt es sich um einen Mikroreaktor, der bevorzugt aufgebaut ist, wie in

EP 1165224 beschrieben. Als Gas wird bevorzugt Stickstoff verwendet.

[0010] Durch die Kollision des Wirkstoff – Flüssigkeitsstrahls mit einem Wasserstrahl kommt es zu einer Nonsolvent-Fällung und der Bildung eines feinen Nebels.

[0011] Auf diese Weise wird das Solvent aus dem Solvent-Nonsolvent-Gemisch praktisch zeitgleich mit der Fällung verdampft. Dazu ist es nicht erforderlich, dass die Temperatur des Solvent-Nonsolventgemisches oberhalb der Verdampfungstemperatur des Solvents liegt.

[0012] Wegen des hohen Staudruckes der Flüssigkeiten vor den Düsen, den sich daraus ergebenden hohen Strahlgeschwindigkeiten der kollidierenden Flüssigkeitsstrahlen und der sich daraus ergebenden Feinheit der Nebeltropfen, aber auch durch die erhöhte Temperatur zumindest einer der Flüssigkeitsstrahlen und der zusätzlichen Durchspülung des Reaktors mit Luft, Warmluft, Heißluft oder besser einem optional vorerhitzten Inertgas, wie Stickstoff kommt es zu einer sehr schnellen Verdampfung des Lösungsmittels und dadurch zur Bildung sehr kleiner gecoateter Wirkstoffpartikel.

[0013] Die Lösung lässt man demnach als feinen erhitzten Flüssigkeitsstrahl aus Lösungsmittel mit zumindest einem zweiten erhitzten Flüssigkeitsstrahl aus Wasser in einer Gasatmosphäre kollidieren.

[0014] Die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsstrahlen beträgt meist mehr als 1 m/sec, bei einem Druck von über 50 bar sogar mehr als 50 m/sec.

[0015] Im Kollisionspunkt der zumindest zwei Strahlen kommt es zu einer sehr schnellen Solvent-Nonsolvent Fällung. Durch die schnelle Mischung kommt es zu einer hohen Übersättigung und einer hohen Anzahl von Keimen, die anschließend nur noch wenig wachsen können, da nur noch wenige gelöste Mengenanteile an Wirkstoff dafür zur Verfügung stehen.

[0016] Eine Ostwald-Reifung, bei der kleinere Partikelanteile zugunsten größerer Partikel verschwinden, findet nach der beschriebenen Methode nicht statt, da die dazu erforderliche Restlöslichkeit der gefällten Partikel in dem Solvent-Nonsolvent-Gemisch durch die in-situ Verdampfung des Solventanteiles aus dem Solvent-Nonsolvent-Gemisch in einem extrem kurzen Zeitraum nach der Fällung der Partikel bereits eliminiert ist.

[0017] In einer erweiterten Ausführung können pharmazeutische Wirkstoffe, die im Solvent nur mäßig löslich sind, als Dispersion hergestellt und vor der Zuführung bis zur Lösung erhitzt werden. Dabei kann die Lösung auch so erfolgen, dass während der Zu-

führung zum Reaktor durch ein beheiztes Rohr die Lösungsmitteltemperatur unter Druck über den Siedepunkt des Lösungsmittels bei Raumtemperatur steigt. Auf diese Weise kann die Erhitzungszeit thermoeempfindlicher Wirkstoffe verkürzt werden.

[0018] Vorteilhafterweise befindet sich der Kollisionspunkt in einem bewegten Gasstrom.

[0019] Der Kollisionspunkt befindet sich vorteilhafterweise in einem Kanal, der sich in der Richtung des strömenden Gases weitet. Insbesondere bei höheren Drücken zur Bildung der Flüssigkeitsstrahlen kommt es zur Bildung sehr kleiner nebelartiger Aerosoltröpfchen, aus denen aufgrund ihrer großen Oberfläche zumindest die leichter flüchtigen Solvent-Anteile sehr schnell verdampfen und den pharmazeutischen Wirkstoff entweder als Dispersion oder in Abhängigkeit von der Temperatur der Flüssigkeiten und des Gases und deren Durchsatzmengen ähnlich wie bei einer Sprühtrocknung als Pulver generieren. Der Gasstrom und der Mikroreaktor sind neben den Zuleitungen für Solvent und Nonsolvent vorteilhafterweise ebenfalls beheizt. Die Temperatur wird so gewählt, dass das pharmazeutische Produkt thermisch nicht geschädigt wird.

[0020] Die erreichbare minimale Partikelgröße liegt nach dieser Methode deutlich unter den Partikelgrößen, die mit den Methoden nach dem Stand der Technik erreichbar sind.

[0021] Gut geeignet als Lösungsmittel sind Ethylalkohol oder Aceton. Es kommen aber auch andere leichtflüchtige wassermischbare Lösungsmittel wie Methanol, Isopropanol oder Tetrahydrofuran in Frage.

[0022] Gut geeignet sind beispielsweise Reaktoren, wie in DE 10 2005 048 201 beschrieben. Es kommen aber auch andere "Freistrahlnreaktoren" in Frage, bei denen sich freie Flüssigkeitsstrahlen in einem Gasraum treffen. Möglich, aber weniger günstig ist es in der Regel, wenn die Strahlen sich nicht direkt treffen, sondern in einer gasdurchspülten Kammer durch Prall gegen die Kammerwände und daraus entstehender Verwirbelung vermischt werden.

[0023] Als Gas kommen alle gasförmigen Elemente, insbesondere inerte Gase, aber auch getrocknete Luft, Stickstoff oder Kohlendioxid in Frage.

[0024] [Fig. 1](#) zeigt den Aufbau der erfindungsgemäßen Vorrichtung. **1:** Gas zu Leitung; **2:** Wasserbad; **3:** Vorratsbehälter Solvent, **4:** Zuleitungen, **5:** Pumpe, **6:** Filter, **7:** Reaktor, **8:** Sammelbehälter, **9:** Vorratsbehälter Antisolvent

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

[0025] Die Wirksubstanz Gliclazid wurde zusammen mit dem Polymer Eudragit S100 in Methanol gelöst, so dass sich eine Gesamtkonzentration von 2 mg/ml und ein Polymer:Wirkstoff Verhältnis von 200 zu 1 ergibt. Zur Herstellung der Nanopartikel wurde ein Stickstoff-Gasstrom mit einem Arbeitsdruck von 0,1 bar eingestellt, die Flussraten des Wirkstoff- und polymerhaltigen Methanols wurde auf 0,5, 2, 5 und 10 ml/min eingestellt, die Flussrate des als Antisolvent eingesetzten Wassers betrug 10 ml/min.

[0026] Hohe Wirkstoffbeladungseffizienzen (92,0, 97,6%) konnten erreicht werden indem das Polymer:Wirkstoff Verhältnis auf 200 eingestellt und das Antisolvent/Solvent Flussrate Verhältnis größer als 5 gewählt wurde.

Beispiel 2

[0027] Nanopartikel wurden wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt jedoch unter Verwendung von Danazol als Wirkstoff, Hydroxypropyl Methlcellulosephthalat als Polymer und Aceton als Lösungsmittel. Hohe Wirkstoffbeladungseffizienzen bis zu 100% konnten durch die Wahl des Polymer:Wirkstoff Verhältnisses von 20, unabhängig vom Antisolvent/Solvent Flussraten-Verhältnis, erreicht werden.

Beispiel 3

[0028] Nanopartikel wurden wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt jedoch mit einem Polymer:Wirkstoff Verhältnis von 200 bei Temperaturen von 40, 60, 80 und 100°C unter Verwendung von Stickstoff-Arbeitsdrücken von 0,1 und 1 bar. Es konnte beobachtet werden, dass eine Erhöhung der Temperatur oder des Druckes zu einer Vergrößerung der Nanopartikel führte. Variationen dieser Parameter ermöglichten die Herstellung von Nanopartikel im Größenbereich von 205 bis 756 nm.

Beispiel 4

[0029] Nanopartikel wurden wie im Beispiel 2 beschrieben hergestellt, wobei ein Polymer:Wirkstoff Verhältnis von 20 bei unterschiedlichen Temperaturen von 40, 60, 80 und 100°C und Stickstoff-Arbeitsdrücke von 0,1 und 1 bar verwendet wurden. Es konnte beobachtet werden, dass eine Erhöhung der Temperatur oder des Druckes zu einer Vergrößerung der Nanopartikel führte. Variationen dieser Parameter ermöglichten die Herstellung von Nanopartikel im Größenbereich von 30 bis 275 nm.

Beispiel 5

[0030] Nanopartikel wurden wie im Beispiel 1 beschrieben hergestellt wobei ein Polymer:Wirkstoff Verhältnis von 200 bei unterschiedlichen Feststoff-Gesamtkonzentrationen von 2, 3, 5 und 8 mg/ml in Methanol, Acetone oder Tetrahydrofuran verwendet wurden. Es konnte beobachtet werden, dass eine Erhöhung des Feststoff-Gesamtgehaltes zu einer Vergrößerung der Nanopartikel führte. Es ergab sich eine Vergrößerung des mittleren Durchmessers mit Verwendung der verschiedenen Lösungsmittel in der Reihenfolge MeOH > THF > Aceton. Variationen dieser Parameter ermöglichten die Herstellung von Nanopartikel im Größenbereich von 70 bis 300 nm.

Beispiel 6

[0031] Nanopartikel wurden wie im Beispiel 2 beschrieben hergestellt wobei ein Polymer:Wirkstoff Verhältnis von 50 bei unterschiedlichen Feststoff-Gesamtkonzentrationen von 3, 5 und 8 mg/ml in Aceton:Ethanol 50:50 (w/w) oder Ethanol:Wasser 90:5 (w/w) Mischungen verwendet wurden. Es konnte beobachtet werden, dass eine Erhöhung des Feststoff-Gesamtgehaltes zu einer Vergrößerung der Nanopartikel führte. Es ergab sich eine Vergrößerung des mittleren Durchmessers mit Verwendung der verschiedenen Lösungsmittel-Gemische in der Reihenfolge EtOH:Wasser > Aceton:EtOH. Variationen dieser Parameter ermöglichten die Herstellung von Nanopartikel im Größenbereich von 38 bis 325 nm.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 10214031 [\[0002\]](#)
- DE 102005017777 [\[0002\]](#)
- DE 102005053862 [\[0002\]](#)
- DE 102005011786 [\[0002\]](#)
- DE 19617085 [\[0002\]](#)
- EP 1165224 [\[0009\]](#)
- DE 102005048201 [\[0022\]](#)

Patentansprüche

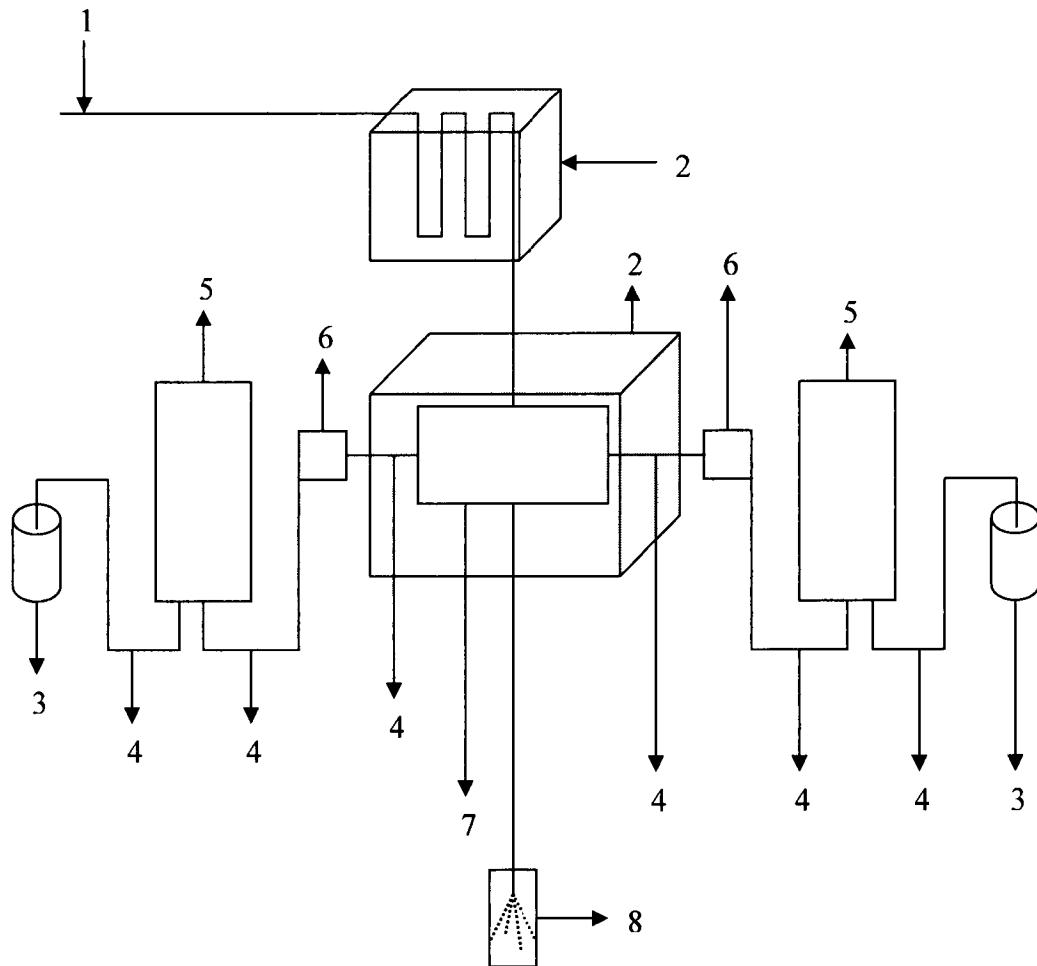
1. Pharmazeutische Wirkstoffpartikel mit geringer Partikelgröße, gekennzeichnet dadurch, dass diese hergestellt werden durch

- Lösen von pharmazeutischen Wirkstoffpartikel in einem wassermischbaren Lösungsmittel
- Förderung der so hergestellten Dispersion mittels einer Pumpe unter erhöhtem Druck durch eine Förderleitung an deren Ende sich eine Düse mit Druckhaltefunktion befindet
- Lösen der dispergierten Wirkstoffpartikel durch Erhitzen der Dispersions-Förderleitung auf eine Temperatur oberhalb der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck
- Durchtritt der Wirkstofflösung durch die Düse eines Fällungs-Sprühreaktors
- Kollision des Flüssigkeitsstrahles der Wirkstofflösung mit einem durch eine weitere Düse des Fällungs-Sprühreaktors gebildeten Flüssigkeitsstrahles, wobei letzterer aus Wasser besteht oder eine wässrige Lösung darstellt, die optional bioverträgliche Inhaltsstoffen enthält, welche eine Oberflächenmodifikation der bei der Fällung entstehenden Feinstpartikel bewirken
- Aufrechterhaltung eines Gasraumes im Kollisionspunkt der Flüssigkeitsstrahlen durch Freiblasen des Fällungsraumes mittels Gaszufuhr oder zumindest teilweises Verdampfen von Lösungsmittel und Wasser im Kollisionsraum durch den Druckabfall nach dem Durchtritt durch die jeweiligen Düsen oder durch Entfernung des entstehenden Dispersionsnebels mittels Schwerkraft bei Verwendung eines Freistrahlsreaktors, also eines Reaktors bei dem der Kollisionsraum hinreichend groß ist.
- Extrem schnelle Mischung mit Mischzeit unter 100 msec, bevorzugt unter 1 msec durch das Mischen als "Impinging jets" in einer Gasatmosphäre
- Entstehen nanopartikulärer Keime durch eine sehr schnelle diffusionskontrollierte Solvent-Nonsolvent Fällung im Kollisionspunkt und der tellerartigen Mischzone der Flüssigkeitsstrahlen in einer Gasatmosphäre

2. Pharmazeutische Wirkstoffpartikel nach dem voranstehenden Anspruch, gekennzeichnet dadurch, dass die Dispersions-Förderleitung einen zusätzlichen von einer Pumpe gespeisten Eingang für reines Lösungsmittel besitzt, wobei das Lösungsmittel ebenfalls eine Temperatur oberhalb der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck besitzt und diese Temperatur oberhalb der Temperatur der Dispersions-Förderleitung liegt und dadurch zu einer schnellen Lösung der restlichen noch ungelösten dispergierten Partikel in der geförderten Dispersion führt und dadurch der Wirkstoff thermisch über einen kürzeren Zeitraum belastet wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1 Aufbau der erfindungsgemäßen Vorrichtung