(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
23. August 2007 (23.08.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/093370 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
B01J 2/02 (2006.01) *B02C 1/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/001219

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Februar 2007 (13.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102006006618.9 14. Februar 2006 (14.02.2006) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **DAMMANN, Andre** [DE/DE]; Mauenheimer Str. 46, 50377 Köln (DE). **KÖNIG, Thomas** [DE/DE]; Haydnstr. 15, 51375 Leverkusen (DE). **STEINBECK, Martin** [DE/DE]; Niehler Str. 3c, 50670 Köln (DE). **TRIEBE, Dirk** [DE/DE]; Am Werthschemm 4, 45329 Essen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH**; Law And Patents, Patents And Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

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.

(54) **Title:** PREPARATION OF MICROSCALE POLYMER, ACTIVE INGREDIENT OR POLYMER-ACTIVE INGREDIENT PARTICLES BY SPRAY-GRIND DRYING OF A SOLUTION IN A GRINDER

(54) **Bezeichnung:** HERSTELLUNG MIKROSKALIGER POLYMER-, WIRKSTOFF- ODER POLYMER-WIRKSTOFF-PARTIKEL DURCH SPRÜH-MAHL-TROCKNUNG EINER LÖSUNG IN EINER MÜHLE

(57) **Abstract:** The invention relates to a process for producing particles by a combined spray-grind drying, characterized in that an integrated shaping, drying and grinding takes place and the process has the following steps: in step 1, the substance or the substance combination is dissolved, suspended or emulsified in a solvent or a solvent combination. In step 2, the solution, suspension or emulsion from step 1 is sprayed with the aid of a spray nozzle or a plurality of spray nozzles directly into the grinding chamber of a grinder or of a unit according to the principle of a grinding body mill, and the shaped and dried particles are discharged. Alternatively, the solution, suspension or emulsion from step 1 is sprayed with the aid of a spray nozzle or a plurality of spray nozzles into the preliminary chamber of a grinder, or of a unit according to the principle of a grinding body mill, the liquid, moist or partly dried particles are introduced into the grinding chamber, dried and ground, and the shaped and dried particles are discharged.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Partikeln durch eine kombinierte Sprühmahltrocknung, dadurch gekennzeichnet, dass eine integrierte Formgebung, Trocknung und Mahlung stattfindet und das Verfahren folgende Schritte aufweist: Im Schritt 1 wird der Stoff oder die Stoffkombination in einem Lösemittel oder einer Lösemittelkombination gelöst, suspendiert bzw. emulgiert. Im Schritt 2 wird die Lösung, Suspension oder Emulsion aus Schritt 1 mit Hilfe einer Sprühdüse oder mehrerer Sprühdüsen direkt in die Mahlkammer einer Mühle oder eines Geräts nach dem Prinzip einer Mahlkörpermühle, eingesprüht und die geformten und getrockneten Partikel werden ausgetragen. Alternativ wird die Lösung, Suspension oder Emulsion aus Schritt 1 mit Hilfe einer Sprühdüse oder mehrerer Sprühdüsen in die Vorkammer einer Mühle, oder eines Geräts nach dem Prinzip einer Mahlkörpermühle, versprüht, die flüssigen, feuchten oder angetrockneten Partikel werden in die Mahlkammer eingetragen, getrocknet und gemahlen und die geformten und getrockneten Partikel werden ausgetragen.

WO 2007/093370 A1

Herstellung mikroskaliger Polymer-, Wirkstoff- oder Polymer-Wirkstoff-Partikel durch Sprüh-Mahl-Trocknung einer Lösung in einer Mühle

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung mikroskaliger Partikel durch eine kombinierte Sprüh-Mahl-Trocknung sowie die damit erhältlichen Partikel und deren Verwendung.

Im Zusammenhang mit der Herstellung von Partikeln aus dem feuchten oder nassen Zustand heraus durch eine kombinierte Trocknung und Mahlung ist die Mahltrocknung in schnell laufenden Prallmühlen nach dem Stand der Technik bekannt. Bei diesem Verfahren wird die eingetragene Energie der Mahlwerkzeuge, die zum größten Teil als Wärme dissipiert wird, für die Trocknung von Produkten ausgenutzt. Verarbeitet werden im Stand der Technik wässrige Pasten oder Suspensionen, die währen der Trocknung eine Zerkleinerung und/oder Desagglomeration der Partikel erfahren sollen bzw., bei denen eine Agglomeration der Teilchen während der Trocknung verhindert werden soll. Die im Stand der Technik hergestellten Partikel liegen typischerweise an den Grenzen von Rotorprallmühlen meistens im Bereich > einiger 10 µm. Für die trockene Feinstzerkleinerung im Partikelgrößenbereich d50 < 10 µm werden in der Zerkleinerungstechnik meistens Strahlmühlen oder Mahlkörpermühlen eingesetzt. Aus der Literatur ist bekannt, dass Strahlmühlen, die mit hohen Gasdurchsätzen arbeiten, teilweise zur Nachtrocknung von Produkten verwendet werden können (Strömungsvorgänge bei der Zerkleinerung in Strahlmühlen, Muschelknautz u.a., CIT42, 1, 1970). Die vollständige Trocknung von Produkten aus Lösungen, Pasten, Suspensionen oder Emulsionen oder Kombinationen mit Hilfe einer Strahlmühle mit hohen Gasdurchsätzen ist bisher nicht benannt.

In der Polymertechnik ist das Verspinnen von Polymerlösungen und Polymerschmelzen bekannt (z.B. Bayer Dorlastan), jedoch mit der Zielrichtung zur Erzeugung von Fäden, nicht zur Herstellung von Partikeln, insbesondere im mikroskaligen Bereich. Ein Kombinationsverfahren mit einer integrierten Zerkleinerung der Fäden nach der Formgebung zu Partikeln und Trocknung bzw. Erstarrung ist nicht bekannt. Eine Vertropfung, insbesondere zu mikroskaligen Tropfen, bereitet bei vielen Polymeren, insbesondere bei technischen Thermoplasten, aufgrund der hohen Dehnviskositäten Schwierigkeiten, da der Zerfall des hinter der formgebenden Verengung (z.B. Düse) erzeugten Strahls in Tropfen nicht oder nur unzureichend erfolgt (z.B. Gleissle, Pahl, Laun: Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere, 1991, VDI-Verlag, s. 373). Eine direkte Vertropfung von langkettigen Polymeren mit hohen Dehnviskositäten insbesondere zu mikroskaligen Partikeln ist bisher nicht bekannt.

Eine wichtige Anwendung von Mikropartikeln ist eine kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffes, die durch Polymer-Wirkstoff-Matrix-Formulierungen erreicht werden kann. In solchen Polymeren

oder polymerhaltigen (Wirkstoff-) Formulierungen liegen der Wirkstoff oder die Wirkstoffe kristallin oder amorph in Form von Partikeln oder amorph gelöst in der Polymermatrix eingeschlossen vor. Eine besondere Anwendung solcher Partikel stellt die retardierte Freisetzung von mikroskaligen Partikeln über einen langen Zeitraum dar. Eingesetzt werden können solche langzeitfreisetzenden Formulierungen z.B. in Pflanzenschutz und Gartenbau (wie z.B. bei der Saatgutbeizung), in der Tiergesundheit oder in der menschlichen Medizin, im Bereich der Kosmetik und Dermatologie, im Materialschutz/Holzschutz usw.

Als Polymermatrix sind für diese Anwendungen langkettige Polymere aufgrund ihrer langen Retardierung besonders vorteilhaft.

Nach dem Stand der Technik ist die Herstellung von Polymerpartikeln, Partikeln mit Polymerkombinationen oder Formulierungen oder Partikeln bestehend aus Polymer-Wirkstoff-Matrix-Formulierungen durch Extrusion und anschließende Mahlung für verschiedene Stoffsysteme bekannt.

In diesem Zusammenhang ist beispielsweise von der Firma Pharmatech in der Offenlegungsschrift DE 100 61 932 A1 ein Verfahren zur Herstellung von feinteiligen Polymer-Matrix-Formulierugen beschrieben, bei dem mittels Extrusion und einer zweischrittigen Mahlung wirkstoffhaltige Matrix-Partikel mit bioabbaubaren Polymeren mit einer Partikelgröße < 25 µm hergestellt werden.

Für die Matrix-Formulierung eines Wirkstoffes mit einem Copolymerisat aus Styrol und Acrylnitril wurde die Compoundierung und Mahlung zur Herstellung von Polymer-Wirkstoffpartikel < 125 µm in DE 102 26 222 A1 bzw. WO 2003/105584 A1 von Bayer CropScience AG beschrieben.

Weitere Partikel kleiner als 125 µm aus einer Polyester-Matrix mit Hydroxyl-Gruppen und ein Herstellverfahren durch Compoundierung und Mahlung wurden in WO 2003/056921 A1 bzw. DE 102 00 603 A1 von Bayer Crop Science AG beschrieben.

Langzeitfreisetzende Polymer-Wirkstoff-Partikel auf der Basis von bioabbaubaren oder bioverträglichen Polymeren wurden in Form von compoundierten Granulaten mit Wirkstoff in einer Polylactid-Matrix von der BASF AG in WO 2003/028453A1 dargestellt. Eine Mahlung der Granulate ist in dieser Offenlegungsschrift nicht beschrieben.

In allen bisher bekannten Verfahren, bei denen ein Wirkstoff in eine Polymer-Matrix bei höherer Temperatur eincompoundiert wird, ist aufgrund des Zersetzungspunkts des Wirkstoffes häufig die Temperatur des Verfahrens eine Grenze, die bei der Compoundierung nicht überschritten werden darf.

Eine andere Möglichkeit µ-skalige Polymer-Matrix-Formulierungen herzustellen, ist die Formgebung aus einer Lösung. Zur Formgebung von Teilchen aus einer flüssigen Phase heraus wird häufig eine Sprühtrocknung eingesetzt. Je nach Produkteigenschaften, insbesondere während des Trocknungsvorganges, ist die Sprühtrocknung in der Lage µ-skalige Partikel direkt zu erzeugen. Je nach Produkt kann es durch Agglomeratbildung, Verklebungen, unzureichendem Strahlzerfall bei der Versprühung oder sonstige Gründe für eine unzureichende Vereinzelung der Partikel notwendig sein, anschließend eine Mahlung durchzuführen, um die gewünschte Partikelgröße zu erreichen. Falls die Agglomeratkontaktstellen, die Verklebungen oder die Feststoffbrücken zwischen den Partikeln eine zu hohe Festigkeit aufweisen, kann die Sprühtrocknung auch mit anschließender Mahlung die Zielpartikelgröße nur unzureichend, unwirtschaftlich oder gar nicht erreicht werden. Dieser Fall ist bei der Sprühtrocknung und in einem weiteren Verfahrensschritt ggf. anschließender Mahlung bei der Teilchenformgebung von Polymeren oder polymerhaltigen Formulierungen (z.B. Polymer-Wirkstoff-Matrix-Formulierungen mit langzeitiger Freisetzung über Wochen/Monate durch langkettige Polymere) ein allgemein bekanntes Problem.

In EP 0400522 A2 (Fa. Boehringer) werden ein Wirkstoff oder Wirkstoffe und ein bioabbaubares Polymer in einem organischen Lösungsmittel gelöst, die Mischung wird mit Hilfe eines Sprühtrockners getrocknet und anschließend in einer Strahlmühle gemahlen. Erzeugt werden µ-skalige Partikel für pharmazeutische Retardierungen mit einer Freisetzung in der Größenordnung von Stunden oder Tagen. Die Strahlmühle wird nur zur Zerkleinerung und ggs. zur Nachtrocknung des Produktes aus der Sprühtrocknung eingesetzt.

In WO 94/09898 A1 (Fa. Schwarz Pharma AG) werden ein Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe und ein bioabbaubares Polymer jeweils getrennt in einem biologisch abbaubaren Lösemittel gelöst (bzw. der Wirkstoff wird suspendiert), die zwei Lösungen werden anschließend vermischt und die entstehende Lösung bzw. Suspension oder Emulsion wird sprühgetrocknet. Das Verfahren ist technisch auf Polymere zur Bildung der Formulierungsmatrix begrenzt, die mit dem Sprühtrocknungsverfahren kompatibel sind, und führt zur Herstellung von biologisch verträglicheren µ-skalige Formulierungen. Eine anschließende Mahlung in einer Strahlmühle findet nicht statt.

Die Hintereinanderschaltung aus dem Versprühen einer Suspension oder einer Lösung sowie der Trocknung in einem Sprühtrockner und der anschließenden Mahlung in einer Strahlmühle zur Herstellung von mikroskaligen Partikeln ist aus WO 2004060547 A1 (Fa. Acusphere, Inc.) bekannt. Allerdings wird dort ein Sprühtrockner eingesetzt, in dem explizit neben dem Verdüsungsgas in einer ersten Trocknungskammer bereits ein sekundäres Trocknungsgas zugesetzt

wird. Der Austrag des Sprühtrockners, d.h. der Sprühtrocknerzyklon, ist mit dem Eintrag/Injektor einer Strahlmühle gekoppelt. Dadurch wird das Produkthandling zwischen Sprühturm und Zyklon mit der Zielrichtung eines hygienischen Prozesses vermieden. In WO 2004060547 A1 dient die Strahlmühle nur zur Zerkleinerung und ggs. zur Nachtrocknung des Produktes aus der Sprühtrocknung. Ein wesentlicher Nachteil des Verfahrens liegt bei der Verarbeitung von leichtentzündlichen Stoffen (z.B. organischen Lösemitteln für Polymere und Wirkstoffe) darin, dass ein Sprühtrockner mit zugehörigem Zyklon und Filter einen großvolumigen Apparat darstellt, der explosionssicher betrieben werden muss. Zudem ist durch die Hintereinanderschaltung von Sprühtrockner und Strahlmühle zwar die Vermeidung des Produkthandling im Hinblick auf hygienische Aspekte sichergestellt, Schwierigkeiten beim Produkteintrag von fasrigen Produkten aus der Sprühtrocknung im Bereich der Injektordüse von Strahlmühlen können jedoch auf diese Weise nicht vermieden werden.

Die Anwendung einer Mühle insbesondere einer Strahlmühle oder einer modifizierten Strahlmühle zur Feinstzerkleinerung in den mikroskaligen Partikelgrößenbereich für eine kombinierte Formgebung, Trocknung und Mahlung von Lösungen bzw. Suspensionen oder Emulsionen oder Kombinationen daraus ist bisher nicht beschrieben.

Aus Stoffen, deren Eigenschaften, wie z.B. die Zersetzungstemperatur, Dehnviskosität, Mahlbarkeit/Desagglomerierbarkeit, der entstehenden Partikel ungünstig sind, insbesondere harte, schlagfeste, plastische und/oder verklebende Stoffe oder Stoffmischungen sind daher µ-skalige Partikel, insbesondere Wirkstoff-Matrix-Formulierungen mit einer Wirkstofffreisetzung über einen langen Zeitraum von Wochen/Monaten über die beschriebenen Verfahren nur schwer oder gar nicht herstellbar.

Für die beschriebenen ungünstigen Eigenschaften sind insbesondere die für die Retardierung nötigen längerkettigen Polymere verantwortlich, die häufig ein wenig sprödes und schlagfestes Verhalten aufzeigen. Dieses für konventionelle Mahlverfahren negative Stoffverhalten nimmt mit steigender Temperatur aufgrund der Energiedissipation aus der Zerkleinerung zu. Nicht selten zeigen neigen diese Stoffe zusätzlich zum Verkleben von Oberflächen. Dieses Materialverhalten kann insgesamt als schwer mahlbar bezeichnet werden.

Es besteht daher ein Bedarf für ein Verfahren zur Herstellung solcher kleinen Polymer- bzw. Polymer-Wirkstoff-Partikel. Insbesondere wird eine einfache und preiswerte Lösung benötigt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren für die Herstellung von Partikeln, bevorzugt von mikroskaligen Partikeln aus schwer mahlbaren Stoffen oder Formulierungen oder von mikroskaligen Partikeln aus Stoffen oder Formulierungen, die durch reine Sprühtrocknung schwer

herzustellen sind, wie z.B. Polymere, oder Polymerformulierungen, Wirkstoffe oder Wirkstoffformulierungen, ggf. unter Zusatz von. Füllstoffen und oder weiteren Additiven, sowie anderen löslichen, suspendierbaren oder emulgierbaren Stoffen sowie die hergestellten Partikel und deren Verwendung.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Partikeln zeigt sich durch eine integrierte Formgebung, Trocknung und Mahlung in einem kombinierten Sprühmahltrocknungsverfahren mit folgenden Schritten:

a) der Stoff oder die Stoffkombination wird in einem Lösemittel oder einer Lösemittelkombination gelöst, suspendiert bzw. emulgiert,

b) die Lösung, Suspension oder Emulsion a) wird mit Hilfe einer Sprühdüse oder mehreren Sprühdüsen direkt in die Mahlkammer einer Mühle oder eines Geräts nach dem Prinzip einer Mahlkörpermühle, eingesprüht und die getrockneten geformten Partikel werden ausgetragen

oder

c) die Lösung, Suspension oder Emulsion a) wird mit Hilfe einer Sprühdüse oder mehreren Sprühdüsen in eine Vorkammer einer Mühle oder eines Geräts nach dem Prinzip einer Mahlkörpermühle, versprüht, die flüssigen, feuchten oder teilweise getrockneten Partikel werden in die Mahlkammer eingetragen, in einem kombinierten Verfahren getrocknet und zerkleinert und die angetrockneten Partikel werden ausgetragen.

Zur Herstellung der Partikel wird der relevante Stoff bzw. werden die relevanten Stoffe (z.B. Polymere und/oder Wirkstoffe und ggf. weitere Hilfsstoffe und Additive) in einem Lösemittel bzw. in einer Lösemittelkombinationen gelöst, suspendiert oder emulgiert.

Ggf. werden zur Herstellung einer Formulierung mit bestimmten Anwendungseigenschaften weitere Stoffe in ein gemeinsames Lösemittel oder Lösungsmittelgemisch hineingelöst, es wird eine Flüssigkeit oder eine Suspension in die Lösung hineinemulgiert oder Feststoffe werden als Partikel in die Lösung einsuspendiert.

Als Lösemittel bzw. Lösemittelkombinationen sind vorzugsweise organische Stoffe mit geringer Verdampfungsenthalpie und/oder geringer Siedetemperatur und soweit möglich geringer Toxizität geeignet, die den gelösten Stoffen bzw. den einzelnen Komponenten der Formulierung gegenüber inert sind.

Dies können beispielsweise sein:

- Alkane wie beispielsweise Methan, Ethan, Butan, Propan, n-Pentan und seine Isomere, Cyclohexan, n-Hexan und seine Isomere, Cyclohexan, Methylcyclopentan, n-Heptan sowie seine Isomere, n-Oktan sowie seine Isomere
- Halogenierte Alkane wie beispielsweise Chlormethan, Dichlormethan, Trichlormethan oder Tetrachlormethan, Chlorethan, Dichlorethan, Trifluorethan, Trichlorethan, Dichlor-Trifluorethan, Dichlortetrafluorehtan, Tetrafluorehtan, Brommethan, Dibrommethan, Tribrommethan, Tetrabrommethan,
- Ether wie beispielsweise Dimethylether, Methyl-Ethylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan,
- Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Butanol, 1-Propanol und 2-Propanol,
- Organische Säuren wie beispielsweise Ameisensäure, Chlorameisensäure, Essigsäure, Chloressigsäure und Dichloressigsäure,
- Aldehyde wie beispielsweise Formaldehyd und Acetaldehyd,
- Ketone wie beispielsweise 2-Propanon, 2-Butanon, 2-Pentanon, 3-Pentanon, Cyclohexanon oder Dioxan,
- Ester wie beispielsweie Methylformiat, Methylacetat, Ethylformiat und Ethylacetat, n-Butylacetat, i-Butylacetat,
- Nitrile wie Acetonitril,
- Aromatische Kohlenstoffverbindungen beispielsweise wie Benzol, Toluol, o-Xylol und p-Xylol, Ethylbenzol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Nitrobenzol, Nitrotoluol,
- Phenole wie beispielsweise Phenol und Kresole,
- Anorganische Säuren in hochkonzentrierter Form oder in Wasser gelöst, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure,
- Amide wie beispielsweise Dimethylformamid,
- Aromatische Stickstoffverbindungen wie beispielsweise Imidazol, Methylimidazol oder Pyridin,

- Sulfoxide wie beispielsweise Dimethylsulfoxid,
- Wasser,
- wässrige Lösungen von Salzen wie Natriumchlorid, Natriumsulfat, Natriumnitrat, Natriumcarbonat, Natriumphospha, Kaliumchlorid, Kaliumsulfat, Kaliumnitrat, Kalimcarbonat, Kaliumphosphat, Calciumchlorid, Calciumsulfat, Calciumnitrat, Calciumcarbonat, Calciumphosphat

sowie Mischungen aus diesen Lösemitteln.

Ein bevorzugt ist Aceton, da dieser Stoff eine geringe Verdampfungsenthalpie und Siedetemperatur besitzt und zudem das toxische Gefährdungspotential begrenzt ist.

Je nach Polarität der zu lösenden Stoffe können bevorzugt auch Ethanol oder Cyclohexan verwendet werden, da diese Lösemittel ähnliche Eigenschaften aufweisen.

Die entstehende wässrige oder nicht wässrige Lösung, Suspension oder Emulsion weist üblicherweise zwecks Versprühung mit einer Düse eine dynamische Viskosität von < 10000 mPas, bevorzugt < 1000 mPas, besonders bevorzugt < 100 mPas auf.

Falls Stoffe in Lösemittel oder Lösungen einsuspendiert werden, liegen diese (z.B. ein Wirkstoff) vorzugsweise in feinst gepulverter Form vor. Die Teilchengröße des Pulvers liegt für mikroskaligen Matrixpartikel üblicherweise im Bereich von d50 < 30µm, bevorzugt im Bereich von d50 < 10 µm besonders bevorzugt im Bereich von d50 < 5 µm.

Aus der vorbereiteten sprühbaren Lösung, Suspension oder Emulsion wird durch Versprühen in eine (ggf. modifizierte) Mühle, in einem integrierten Sprüh-Mahl-Trocknungs-Verfahren, Partikel erzeugt, getrocknet und gemahlen. Die Zielgröße der entstehenden Partikel liegt üblicherweise bei einem Durchmesser von d50 < 100 µm, bevorzugt d50 < 30 µm, besonders bevorzugt d50 < 10 µm.

Die Herstellung der Partikel erfolgt über das Versprühen der Lösung, Suspension oder Emulsion direkt in die Mühle bzw. durch den Eintrag der unmittelbar vor der Mühle in einer Vorsprühkammer vorgeformten Partikel in die Mühle.

Für das erfindungsgemäß beschriebene Verfahren und zur Erzeugung der erfindungsgemäßen Partikel besonders geeignet sind Mühlen mit hohem Gasdurchsatz, bevorzugt Strahlmühlen und insbesondere Spiralstrahlmühlen (z.B. Spiralstrahlmühle Typ Bayer LSM) mit einer anschließenden Abtrennung der Partikel (z.B. über eine Zyklon/Filter-Anordnung) sowie einer

Abgasreinigung (z.B. Wäscher, Verbrennung, A-Kohle-Filter). Spiralstrahlmühlen sind einerseits typisch zur Zerkleinerung in den Feinstbereich d50 < 10 µm und sind andererseits besonders geeignet hinsichtlich des Explosionsschutzes. Spiralstrahlmühlen weisen nämlich aufgrund ihrer hohen Energiedichte einen geringen umbauten Raum auf und besitzen außerdem keine Zündquellen durch rotierende oder andere bewegte Teile, so dass einerseits das Volumen eines explosionsfähigen Gemisches und das Risiko für Zündquellen gering sind. Anwendbar sind jedoch auch andere Mühlen bzw. Mahlanlagen zur Fein- oder Feinstzerkleinerung, wie beispielsweise andere Strahlmühlen (z.B. Fließbettgegenstrahlmühlen, Gegenstrahlmühlen oder Ovalrohrstrahlmühlen) sowie Mahlkörpermühlen (z.B. Schwingmühlen, Kugelmühlen, Attritoren) oder entsprechend dem Prinzip von Mahlkörpermühlen betriebene Geräte (Mahlkörperkontakte durch Bewegung einer Mahlkörperschüttung), bei denen allerdings die Trocknung dann ggf. nicht wie bei den Strahlmühlen konvektiv durch die Gasströmung erfolgt, sondern nach dem Prinzip der Kontakttrocknung über Vakuumabsaugung der Lösemitteldämpfe und Wärmezuführung erfolgen muss. Ebenso können auch schnell laufende Rotorprallmühlen verwendet werden, soweit sie eine ausreichend hohe Beanspruchung für die gewünschte Zielpartikelgröße liefern.

Bei nicht ausreichend großen Abmessungen oder ungünstiger Geometrie der Mahlkammer für den Sprühkegel der verwendeten Düse(n) (wie z.B. in Laborspiralstrahlmühlen mit geringem Mahlkammervolumen) kann die Versprühung unmittelbar vor der Mühle, z.B. in einer Vorkammer vor dem Injektoreintrag einer Spiralstrahlmühle erfolgen. Durch die Versprühung der Lösung in einer solchen Vorkammer wird die Zielpartikelgröße des Verfahrens bereits angestrebt. Allerdings ist es möglich, dass das Lösemittel schon teilweise verdampft, so dass schon in der Vorkammer eine Formgebung durch die Versprühung und ggf. oberflächliches Antrocknen stattfindet. Dabei werden kleine kompakte, ggf. oberflächlich angetrocknete Tropfen ggf. mit Zwischenfäden oder dünne oberflächlich angetrocknete Fäden oder Fadenstrukturen erzeugt, die nach der Vorformgebung mit einer Gasströmung bestehend aus dem Verdüsungsgasstrom und ggf. bereits verdampftem Lösemittel in die Mahlkammer eingetragen werden. Dort unterliegen sie durch das Mahlgas verursacht einer kombinierten Zerkleinerung und Trocknung, durch konvektive Trocknung und Prall/Reibung bei Strahlmühlen oder Kontakttrocknung (Vakuum/heiße Oberflächen) und Schlag/Friktion in Mahlkörpermühlen, sowie je nach Mühlentyp einer anschließenden Klassierung vor oder nach dem Austritt der Partikel aus der Mahlkammer.

Die erzeugten Partikel und insbesondere mikroskaligen Partikel werden üblicherweise nach dem Austritt aus der Mühle bzw. dem integrierten oder nachgeschalteten Klassierer durch übliche Trennapparate wie z.B. Zyklon und/oder Filter abgeschieden.

Die Zerkleinerung während des Trocknungsprozesses kann sich vorteilhaft auf die Restlösemittelgehalte der erzeugten Partikel auswirken, da sich durch die Zerkleinerung die Oberfläche des Feststoffes und damit die Wärme- und Stoffübergangsfläche für die Trocknung erhöht.

Zudem werden die Partikel im Unterschied zu einem nachgeschalteten Zerkleinerungsprozess während der Trocknung bereits dann beansprucht, wenn sie ihre Endfestigkeit noch nicht erreicht haben, d.h. wenn sie zu mindestens noch teilweise flüssig, weich und entsprechend verformbar im Vergleich zum lösemittelfreien Polymer sind.

Der Gasstrom zur Verdüsung und/oder der Mahlgasvolumenstrom kann zur besseren Trocknung der entstehen Partikel erwärmt in die Apparatur zugegeben werden. Diese Erwärmung kann jedoch für die Zerkleinerung durch die steigende Elastizität der Produkte nachteilig sein, so dass dieser Parameter individuell auf das jeweilige Produkt angepasst werden muss.

Für die Verdüsung der Lösung, Suspension oder Emulsion werden der Düsentyp und die Düsengeometrie (z.B. eine Zweistoffdüse im Stickstoffbetrieb) sowie ein Betriebsparametersatz (Vordruck von Flüssigkeit und ggf. Gas, Durchsatz von Flüssigkeit und ggf. Gas) den Gegebenheiten des Stoffes bzw. des Stoffgemisches angepasst. Die Düsen und deren Betriebsparameter werden außerdem der nachfolgenden Mühle und deren Betriebsparameter sowie der Peripherie der Mühle (Zyklon und/oder Filter zur Partikelabscheidung; Kondensator zur Lösemittelabscheidung, z.B. Wäscher, Verbrennung, A-Kohle-Filter zur Abluftreinigung, usw.) angepasst. Soweit ein Antrocknen der Partikel vor dem Eintritt in die Mühle notwendig ist, kann die notwendige Energie über die Vorwärmung der flüssigen Lösung, Suspension oder Emulsion und/oder durch die Zugabe des (ggf. warmen) Verdüsungsgases zugeführt werden.

Je nach Stoffsystem und konkreter Anlage müssen Verfahrensparameter wie Drücke, Temperaturen, Produktviskositäten und Durchsätze so eingestellt werden, dass Wandanhaftungen vermieden werden.

Schließlich kann je nach Verfahrensparametern, Stoffverhalten und Anforderung an den Restlösemittelgehalt eine Nachtrocknung (z.B. durch Vakuumtrocknung) erforderlich sein.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren werden µ-skalige Partikel mit einem mittleren Durchmesser $d50 < 100\mu m$, bevorzugt $d50 < 30\ \mu m$, besonders bevorzugt $d50 < 10\mu m$ hergestellt.

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung werden üblicherweise die Mikropartikel mit dem Verfahren der Laserbeugung (Malvern Mastersizer, ggf. mit vorhergehender Ultraschallbehandlung) gemessen und zudem mikroskopisch (z.B. REM) beurteilt. Möglich für die Bestimmung der Partikelgrößen sind abhängig vom Stoffsystem und vom Partikelgrößenbereich ebenso Siebver-

fahren (Nasssiebung, Luftstrahlsiebung), Sedimentationsverfahren (z.B. Sedimentationswaage), Ultraschallverfahren, quantitative Verfahren der Bildauswertung etc.

Beispiele für Stoffe sind Polymere wie:

- Homopolymere mit C-C–Hauptkettenbindung, beispielsweise Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polymethylmethacrylat, Polyvinlypyrrolidon, Polystyrol, Polyacrylnitril, Polyvinylacetat, Acrylsäure,

- Copolymere mit C-C–Hauptkettenbindung mit mindestens zwei unterschiedlichen Monomeren, beispielsweise zwei oder mehr von Ethylen, Propylen, Styrol, Vinylchlorid,

- Vinylacrylat, Vinylpyrrollidon, Acrylnitril, Norbornen, Acrylsäure, Acrylamid, Budadien, Isopren, Chloropren, Vinylacetat,

- Polyester aus mindestens einer aromatischen Dicarbonsäure (z.B. Terephtralsäure, Isophtalsäure) mit einem oder mehreren Komponenten aus der Gruppe der aliphatischen Dialkoholen (z.B. Diethylenglykol, Butandiol, Cyclohexan-1,4-Dimethanol, 1-3 Propandiol, Hexandiol),

- Polyamide wie Polyamid 6, Polyamid 66, Polyamid 4, Polyamid 11, Polyamid 12,

- Aromatische Homo- oder Copolycarbonate, beispielsweise auf Basis von Bisphenol A (2,2-Bis-(4-ydroxyphenyl)-propan, Bisphenol TMC (4,4'-(3,3,5-trimethylcyclohexyliden)-bisphenol), Bisphenol M (4,4'-(1,3-phenylenbis(1-methylethyliden))bisphenol), Bisphenol Z (4,4'−Cyclohexylidenbisphenol)

- Polyesteramide, z.B. aus den Monomeren Ethylenglykol, Butandiol, Caprolactam, Adipinsäure, Hexadimethylendiamin, Terephtalsäure,

- Polyester mit Anteilen von aliphatischen Dicarbonsäuren (beispielsweise Bernsteinsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Adipinsäure, Glutarsäure, Maleinsäure, Fumarsäure) und aromatischen Dicarbonsäuren (beispielsweise Terephtalsäure, Phtralsäure), und mehrwertigen Alkoholen (z.B. Diethylenglykol, Butandiol, Cyclohexan-1,4-Dimethanol, 1-3 Propandiol, Hexandiol),

- Polylactide und Copolyester der Milchsäure mit 3, 6 oder 7,

- Cellulose und Cellulosederivate (beispielsweise Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Celluloseacetat, ...),

- Stärke und ihre Derivate,

- Polyurethane auf Basis von mehrwertigen Isocyanaten, wie beispielsweise Diisocyanat-Toluol, Diphenylmethan-Isocyanat, Hexamethylen-diisocyanat, Isophron-diisocyanat und mehrwertigen Alkoholen, wie beispielsweise Diethylenglykol, Butandiol, Cyclohexan-1,4-Dimethanol, 1-3 Propandiol, Hexandiol, Glycerin,

- Polymere mit C-O–Hauptkette, beispielsweise Polyoxymethylen,

- Polyketone,

- durch reaktive Extrusion hergestellte Copolymere aus mindestens zwei der in den Punkten 3 bis 11 erwähnten Polymere.

In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens werden Partikel aus Polymere hergestellt, die die einerseits eine ausreichend lange Retardierung der Freisetzung zulassen, andererseits jedoch auftretende Abbauprodukte ausreichend bioverträgliche Eigenschaften aufweisen (biologisch abbaubare oder biokompatible Polymere).

In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens werden Polymer-Wirkstoff-Matrix-Mikropartikel hergestellt.

Als Wirkstoffe sind agrochemische Wirkstoffe wie Fungizide, Bakterizide, Insektizide, Akarizide, Herbizide, Pflanzenwuchsregulatoren, Pflanzennährstoffe und Repellents, Arzneistoffe, sowie Aromen und Duftstoffe möglich.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können sowohl reine Wirkstoffpartikel verarbeitet werden als auch Formulierung, die von 0,1 bis 99.9 %, bevorzugt von 1 bis 90 %, besonders bevorzugt von 5 bis 50 % Wirkstoff enthalten.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können insbesondere mikroskalige Polymer-Wirkstoff-Matrix-Partikel produziert werden, die trotz ihrer geringen Partikelgröße eine Langzeitfreisetzung des Wirkstoffes über Tage/Wochen bzw. Monaten zeigen.

Im Pflanzenschutz und Gartenbau wie z.B. bei der Saatgutbeizung ist die besonders lange Freisetzung der agrochemischen Wirkstoffe Formulierungen, über Wochen bzw. Monaten von großem Interesse.

Deswegen werden als Wirkstoffe bevorzugt:

- beispielsweise Fungizide wie: 2-Anilino-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin; 2',6'-Dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-trifluoromethyl-1,3-thiazol-5-carboxanilid; 2,6-Dichloro-N-(4-trifluoromethylbenzyl)-benzamid; (E)-2-Methoximino-N- methyl-2-(2-phenoxyphenyl)-acetamid; 8-Hydroxychinolinsulfat; Methyl-(E)- 2-{2-[6-(2-cyanophenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-phenyl}-3-methoxyacrylat; Methyl-(E)-methoximino[alpha-(o-tolyloxy)-o&divo;tolyl]-acetat; 2-Phenylphenol (OPP), Aldimorph, Ampropylfos, Anilazin, Azaconazol, Benalaxyl, Benodanil, Benomyl, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticidin-S, Bromuconazole, Bupirimate, Buthiobate, Calciumpolysulfid, Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, , Carpropamid, Chinomethionat (Quinomethionat), Chloroneb, Chloropierin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazole, Cyprofuram, Carpropamid, Dichlorophen, Diclobutrazol, Dichlofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenoconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithion, Ditalimfos, Dithianon, Dodine, Drazoxolon, Edifenphos, Epoxyconazole, Ethirimol, Etridiazol, Fenamidone, Fenarimol, Fenbuconazole, Fenhexamid, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fenpropidin, Fenpropimorph, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam, Ferimzone, Fluazinam, Fludioxonil, Fluoromide, Fluoxastrobin, Fluquinconazole, Flusilazole, Flusulfamide, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Aluminium, Fthalide, Fuberidazol, Furalaxyl, Furmecyclox, Fenhexamid, Guazatine, Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol, Imiazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iprobenfos (IBP), Iprodion, Isoprothiolan, Iprovalicarb, Kasugamycin, Kupfer-Zubereitungen, wie: Kupferhydroxid, Kupfernaphthenat, Kupferoxychlorid, Kupfersulfat, Kupferoxid, Oxin-Kupfer und Bordeaux-Mischung, Mancopper, Mancozeb, Maneb, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metominostrobin, Metsulfovax, Myclobutanil, Nickeldimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuarimol, Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxycarboxin, Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Probenazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propiconazole, Propineb, Prothioconazole, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon, Quintozen (PCNB), Quinoxyfen, Schwefel und Schwefel-Zubereitungen, Spiroxamine, Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thiophanat-methyl, Thiram, Tolclophos-methyl, Tolylfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Tridemorph, Triflumizol, Triforin, Triticonazol, Trifloxystrobin, Validamycin A, Vinclozolin, Zineb, Ziram, und 2-[2-(1-Chlor-cyclopropyl)-3-(2-chlorphenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-[1,2,4]-triazol-3-thion.

- beispielsweise Bakterizide wie: Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, Nickel-Dimethyldithiocarbamat, Kasugamycin, Octhilinon, Furancarbonsäure, Oxytetracyclin, Probenazol, Streptomycin, Tecloftalam, Kupfersulfat und andere Kupfer-Zubereitungen.

- beispielsweise Insektizide, Akarizide und Nematizide wie: Abamectin, Acephat, Acetamiprid, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin, Bacillus thuringiensis, 4-Bromo-2-(4-chlorphenyl)-1-(ethoxymethyl)-5- (trifluoromethyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile, Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Betacyfluthrin, Bifenthrin, BPMC, Brofenprox, Bromophos A, Bufencarb, Buprofezin, Butocarboxin, Butylpyridaben, Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbosulfan, Cartap, Chloethocarb, Chloretoxyfos, Chlorfenvinphos, Chlorfluazuron, Chlormephos, N-[(6- Chloro-3-pyridinyl)-methyl]-N'-cyano-N-methyl-ethanimidamide, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Cis-Resmethrin, Clocythrin, Clofentezin, Clothianidin, Cyanophos, Cycloprothrin, Cyfluthrin, Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazin, Deltamethrin, Demeton-M, Demeton-S, Demeton-S-methyl, Diafenthiuron, Diazinon, Dichlofenthion, Dichlorvos, Dicliphos, Dicrotophos, Diethion, Diflubenzuron, Dimethoat, Dimethylvinphos, Dioxathion, Disulfoton, Emamectin, Esfenvalerat, Ethiofencarb, Ethion, Ethofenprox, Ethoprophos, Etrimphos, Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatinoxid, Fenitrothion, Fenobucarb, Fenothiocarb, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyroximat, Fenthion, Fenvalerate, Fipronil, Fluazuron, Flucycloxuron, Flucythrinat, Flufenoxuron, Flufenprox, Fluvalinate, Fonophos, Formothion, Fosthiazat, Fubfenprox, Furathiocarb, HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox, Imidacloprid, Iprobenfos, Isazophos, Isofenphos, Isoprocarb, Isoxathion, Ivermectin, Lambda-cyhalothrin, Lufenuron, Malathion, Mecarbam, Mevinphos, Mesulfenphos, Metaldehyd, Methacrifos, Methamidophos, Methidathion, Methiocarb, Methomyl, Metolcarb, Milbemectin, Monocrotophos, Moxidectin, Naled, NC 184, Nitenpyram, Omethoat, Oxamyl, Oxydemethon M, Oxydeprofos, Parathion A, Parathion M, Permethrin, Phenthoat, Phorat, Phosalon, Phosmet, Phosphamidon, Phoxim, Pirimicarb, Pirimiphos M, Pirimiphos A, Profenophos, Promecarb, Propaphos, Propoxur, Prothiophos, Prothoat, Pymetrozin, Pyrachlophos, Pyridaphenthion, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyrimidifen, Pyriproxifen, Quinalphos, Salithion, Sebufos, Silafluofen, Sulfotep, Sulprofos, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Terbam, Terbufos, Tetrachlorvinphos, Thiacloprid, Thiafenox, Thiamethoxam, Thiodicarb, Thiofanox, Thiomethon, Thionazin, Thuringiensin, Tralomethrin, Transfluthrin, Triarathen, Triazophos, Triazuron, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb, Vamidothion, XMC, Xylylcarb, Zetamethrin.

- beispielsweise Herbizide wie: Anilide, wie z.B. Diflufenican und Propanil; Arylcarbonsäuren, wie z.B. Dichlorpicolinsäure, Dicamba und Picloram; Aryloxyalkansäuren, wie z.B. 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DP, Fluroxypyr, MCPA, MCPP und Triclopyr; Aryloxy-phenoxy-alkansäureester, wie z.B. Diclofop-methyl, Fenoxaprop- ethyl, Fluazifop-butyl, Haloxyfop-methyl und Quizalofop-ethyl; Azinone, wie z.B. Chloridazon und Norflurazon; Carbamate, wie z.B. Chlorpropham, Desmedipham, Phenmedipham und Propham; Chloracetanilide, wie z.B. Alachlor, Acetochlor, Butachlor, Metazachlor, Metolachlor, Pretilachlor und Propachlor; Dinitroaniline, wie z.B. Oryzalin, Pendimethalin und Trifluralin; Diphenylether, wie z.B. Acifluorfen, Bifenox, Fluoroglycofen, Fomesafen, Halosafen, Lactofen und Oxyfluorfen; Harnstoffe, wie z.B. Chlortoluron, Diuron, Fluometuron, Isoproturon, Linuron und Methabenzthiazuron; Hydroxylamine, wie z.B. Alloxydim, Clethodim, Cycloxydim, Sethoxydim und Tralkoxydim; Imidazolinone wie z.B. Imazethapyr, Imazamethabenz, Imazapyr und Imazaquin; Nitrile, wie z.B. Bromoxynil, Dichlobenil und Ioxynil; Oxyacetamide, wie z.B. Mefenacet; Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Amidosulfuron, Bensulfuron-methyl, Chlorimuronethyl, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Metsulfuron-methyl, Nicosulfuron, Primisulfuron, Pyrazosulfuron-ethyl, Thifensulfuron-methyl, Triasulfuron und Tribenuron-methyl; Thiolcarbamate, wie z.B. Butylate, Cycloate, Diallate, EPTC, Esprocarb, Molinate, Prosulfocarb, Thiobencarb und Triallate; Triazine, wie z.B. Atrazin, Cyanazin, Simazin, Simetryne, Terbutryne und Terbutylazin; Triazinone, wie z.B. Hexazinon, Metamitron und Metribuzin; Sonstige, wie z.B. Aminotriazol, Benfuresate, Bentazone, Cinmethylin, Clomazone, Clopyralid, Difenzoquat, Dithiopyr, Ethofumesate, Fluorochloridone, Glufosinate, Glyphosate, Isoxaben, Pyridate, Quinchlorac, Quinmerac, Sulphosate und Tridiphane. Des weiteren seien 4- Amino-N-(1,1-dimethylethyl)-4,5-dihydro-3-(1-metylethyl)-5-oxo-1H-1,2,4- triazole-1-carboxamide und Benzoesäure,2-((((4,5-dihdydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl)amino)sulfonyl)-methylester

- beispielsweise Pflanzenwuchsregulatoren wie Chlorcholinchlorid und Ethephon.

Beispiele für Pflanzennährstoffe seien übliche anorganische oder organische Dünger zur Versorgung von Pflanzen mit Makro- und/oder Mikronährstoffen

Beispiele für Repellents seien Diethyl-tolylamid, Ethylhexandiol und Buto-pyronoxyl.

Beispiele für Insektizide, die bevorzugt in den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen enthalten sein können, sind Imidacloprid, Thiacloprid, Thiamethoxam, Acetamiprid, Clothianidin, Betacyfluthrin, Cypermethrin, Transfluthrin, Lambda-Cyhalothrin und Azinphosmethyl .

Beispiele für Herbizide, die bevorzugt in den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen enthalten sein können, sind Propoxycarbazone-Sodium, Flucarbazone-Sodium, Amicarbazone und Dichlobenil sowie Phenyluracile der Formel, worin die Substituenten R^1, R^2 und R^3 die nachstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Beispiele für Fungizide, die bevorzugt in den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen enthalten sein können, sind Bitertanol, Carbendazim, Carpropamid, Cyproconazole, Cyprofuram, Carpropamid, Edifenphos, Fenamidone, Fenhexamid, Fluoxastrobin, Fluquinconazole, Fosetyl-Aluminium, Iprodion, Iprovalicarb, Metominostrobin, Pencycuron, Prochloraz, Propamocarb, Propineb, Prothioconazole, Pyrimethanil, Spiroxamine, Tebuconazol, Tolyfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Trifloxystrobin.

Die hergestellten Polymer-Wirkstoff-Matrix-Mikropartikel bestehen vorzugsweise aus:

a) 0,1 bis 99,9 Gew.-%, bevorzugt 1-90 Gew.-%, besonders bevorzugt 5-50 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffs

b) 0,1 bis 99,9 Gew.-%, bevorzugt 5-99 Gew.-%, besonders bevorzugt 50-95 Gew.-% eines Polymers

c) ggs. 0 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 0,1-30 Gew.-%, besonders bevorzugt 1-20 Gew.-% eines oder mehrerer Füllstoffe

d) ggs. 0 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 0,1-30 Gew.-%, besonders bevorzugt 1-20 Gew.-% organische oder anorganische Additive,

Als optionale Füllstoffe kommen Substanzen in Betracht, die sich in Anteilen, bevorzugt in hohen Anteilen, in thermoplastische Polymere einarbeiten lassen, chemisch inert sind, die Temperaturformstabilität der Formulierung erhöhen, selbst thermisch stabil sind, die Granulierbarkeit verbessern, die Mahlbarkeit der Formulierung verbessern oder eine geeignete Freisetzung des Wirkstoffs aus der Polymermatrix ermöglichen bzw. diese in geeigneter Weise beeinflussen, ökologisch unbedenklich und zudem möglichst preiswert sind.

Beispiele für geeignete organische oder mineralische Füllstoffe sind:
Oxide, wie z.B. Zinkoxid, Glasstrukturen, wie z.B. Glasfasern, Glaskugeln, Glasmehl oder Quarzsand, Hydroxide, wie z.B. Magnesiumhydroxid oder Aluminiumhydroxid, Silikate, wie insbesondere Schichtsilikate, z.B. Glimmer, Kieselsäuren, insbesondere mit nanoskaligen Strukturen wie z.B. hochdisperse Kieselsäuren, Carbonate und Sulfate von Calcium, Magnesium, Aluminium und Titan, Cellulosederivate, Acrylsäurederivate, Xanthan, Kreide, Gips, Bentonit, Kaolin, Wollastonit, Talkum, Phlogopit, Zeolith, Kohlenstoffstrukturen, bevorzugt nanoskalige, partikuläre Strukturen, wie Aktivkohle, Russ oder Carbon-Nanotubes, Tonmineralien allgemein und Mischungen verschiedener mineralischer oder organischer Füllstoffe.

Besonders bevorzugte mineralische Füllstoffe sind Kaolin, Calciumcarbonat, hochdisperse Kieselsäure, Zeolith, Aktivkohle, Glas oder Talkum.

Zudem können anorganische oder organische Additive verwendet werden. Als Additive können typische Formulieradditive aus der Gruppe der Netzmittel, Dispergiermittel/Emulgatoren, Schmiermittel, Gleitmittel, Entschäumer, Stabilisierungsmittel, Konservierungsmittel, Gefrierschutzmittel, Antioxidatien, Farbstoffe, oder Additive, die die Freisetzung des oder der Wirkstoffe beeinflussen zugefügt werden.

Ist die Herstellung von Beizmitteln beabsichtigt, so können zur Formulierung der erfindungsgemäßen Partikeln als Additive auch Kleber eingesetzt werden. Als solche kommen alle üblichen in Beizmitteln einsetzbaren Bindemittel in Frage. Vorzugsweise genannt seien Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol und Celluloseether.

Die hergestellten mikroskaligen Polymer-Wirkstoff-Matrix-Partikel können üblicherweise eine Langzeitfreisetzung des Wirkstoffes über > 3 Wochen bis zu einigen Monaten zeigen.

Beschreibung der Grafiken:

Figur 1: Schema der Sprüh-Mahl-Trocknung mit Vorsprühkammer

Figur 2: Schema der Sprüh-Mahl-Trocknung ohne Vorsprühkammer

Figur 3: Freisetzungskurve Beispiel 1 (Homogenisierung durch Schüttler)

Figur 4: Freisetzungskurve Beispiel 2 (Homogenisierung durch Schüttler)

Figur 5: Partikeln aus Beispiel 1, Rasterelektronen-Mikroskopie

Figur 6: Partikeln aus Beispiel 2, Rasterelektronen-Mikroskopie

Figur 7: Partikelgrößenverteilung Beispiel 1; Laserbeugung mit Malvern Mastersizer 2000

Figur 8: Partikelgrößenverteilung Beispiel 2; Laserbeugung mit Malvern Mastersizer 2000

Bezugszeichen:

1 = Strahlmühle

2 = Düse (2a = weitere Düse auf Umfang verteilt)

3 = Produktauslass zum Zyklon/Filter bzw. zur Abgasreinigung

4 = Vorsprühkammer (4a = weitere Vorsprühkammer auf Umfang verteilt)

A = Polymer-Wirkstoff-Füllstoff-Lösung/Suspension/Emulsion

B = Zerstäubungsgas (ggs. beheizt)

C = Mahlgas (ggs. beheizt)

Beispiele:

Beispiel 1

NTN/SAN/Zeolith 30/60/10 (Wirkstoff-Polymer-Füllstoff-Matrix-Formulierung):

Zur Herstellung von µ-skaligen, langzeitfreisetzenden Polymer-Wirkstoff-Füllstoff-Matrix-Partikeln mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wurde folgender Versuchsaufbau realisiert:

Eine Spiralstrahlmühle Bayer LSM 100 (1) wurde entsprechend Figur 1 so modifiziert, dass der Injektor der Strahlmühle entfernt und anstatt dessen eine Vorsprühkammer (4) mit der Eintragsöffnung der Strahlmühle verbunden wurde.

Zwecks Einsprühens der flüssigen Form wurde im Deckel der Vorsprühkammer eine Zweistoffdüse (2) montiert.

Mit Hilfe von Stickstoff eines Vordruckes von 3 bar bei Raumtemperatur wurde eine acetonische Lösung, (A), (85 % Lösemittel) aus dem insektiziden Wirkstoff Imidacloprid (4,5 % Wirkstoff) und einem thermoplastischen Copolymer aus Styrol und -Acryl-Nitril (9,0 % Polymer), sowie einem mikronisierten Sichichtsilikat (Kaolin) als Füllstoff (1,5 %) in die beschriebenen Vorsprühkammer (4) versprüht und anschließend durch den Gasstrom aus Verdüsungsstickstoff (B) und dem teilweise verdampften Lösemittel in die Spiralstrahlmühle LSM100 (1) eingetragen, die ebenfalls mit Stickstoff (Mahlgas (C), Vordruck ca. 7 bar) betrieben wurde. Nach Austritt der geformten, getrockneten und gemahlenen mikroskaligen Partikel aus der Strahlmühle (1) erfolgte nach dem Austritt der Partikel-Gas-Strömung durch den Produktauslass (3) eine Abtrennung der Partikel über eine Zyklon/Filter-Anordnung sowie eine Abgasreinigung des acetonhaltigen Stickstoffes durch einen nachgeschalteten Venturi-Wäscher.

Im beschriebenen Versuch wurden µ-skalige Polymer-Wirkstoff-Matrix-Partikel mit einem mittleren Durchmesser d50 < 100µm (Laserbeugung ohne Ultraschall) bzw. d50 < 10µm (Laserbeugung mit 540 s Ultraschall) hergestellt (vgl. Figur 7, Laserbeugung Malvern Mastersizer 2000, Dispergiereinheit MS2000 Hydro MU, Nassdispergierung in Baysilone M10, 0s/540 s Ultraschallbehandlung, vgl. REM-Aufnahme Figur 5).

Die Partikel zeigten entsprechend Figur 3 über > 3 Wochen eine Wirkstofffreisetzung von < 10 %, wobei eine Homogenisierung durch einen Horizontalschüttler realisiert wurde.

Die Freisetzung des Wirkstoffes wurde wie folgt bestimmt:

In eine 100 mL Glasflasche wurde abhängig vom Wirkstoffgehalt eine Probenmenge eingewogen und mit deionisiertem Wasser versetzt, sodass sich eine Konzentration von ca. 1000 ppm des Wirkstoffes ergab. Die Flaschen wurden auf einem Horizontalschüttler (Laborschüttler Fa. IKA) gelagert, und bei einer Frequenz von 150 1/min geschüttelt (bzw. je nach Anwendung mit einem Rührfisch (20 mm Rührfisch, 400 U/min)) während der Freisetzungszeit homogenisiert. Die Probennahme erfolgte in unterschiedlichen zeitlichen Abständen. Dazu wurde mit Hilfe einer Einwegspritze 2 mL Probe entnommen, durch einen 0,20 µm Spritzenvorsatzfilter (Sartorius MINISART) filtriert in ein HPLC Vial gegeben.

Die Probenahme und die zugehörige HPLC-Analyse in Abhängigkeit der Zeit ergaben das Freisetzungsprofil in Figur 3.

Beispiel 2

NTN/SAN 30/70 (Wirkstoff-Polymer-Matrix-Formulierung):

Zur Herstellung von µ-skaligen, langzeitfreisetzenden Polymer-Wirkstoff-Matrix-Partikeln mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wurde folgender Versuchsaufbau realisiert:

Eine Spiralstrahlmühle Bayer LSM 100 (1) wurde entsprechend Figur 1 so modifiziert, dass der Injektor der Strahlmühle entfernt und anstatt diesem eine Vorsprühkammer (4) mit der Eintragsöffnung der Strahlmühle verbunden wurde.

Zwecks Einsprühens der flüssigen Form wurde im Deckel der Vorsprühkammer eine Zweistoffdüse (2) montiert.

Mit Hilfe von Stickstoff eines Vordruckes von 3 bar bei Raumtemperatur wurde eine acetonische Lösung, (A), (85 % Lösemittel) aus dem insektiziden Wirkstoff Imidacloprid (4,5 % Wirkstoff) und einem thermoplastischen Copolymer aus Styrol und -Acryl-Nitril (10,5 % Polymer) in die beschriebene Vorsprühkammer (4) versprüht und anschließend durch den Gasstrom aus Verdüsungsstickstoff (B) und dem teilweise verdampften Lösemittel in die Spiralstrahlmühle LSM100 (1) eingetragen, die ebenfalls mit Stickstoff (Mahlgas (C), Vordruck ca. 7 bar_ü) betrieben wurde. Nach Austritt der geformten, getrockneten und gemahlenen mikroskaligen Partikel aus der Strahlmühle (1) erfolgte nach dem Austritt der Partikel-Gas-Strömung durch den Produktauslass (3) eine Abtrennung der Partikel über eine Zyklon/Filter-Anordnung sowie eine Abgasreinigung des acetonhaltigen Stickstoffes durch einen nachgeschalteten Venturi-Wäscher.

Im beschriebenen Versuch wurden µ-skalige Polymer-Wirkstoff-Matrix-Partikel mit einem mittleren Durchmesser d50 < 30µm (Laserbeugung ohne Ultraschall) bzw. d50 < 10µm

(Laserbeugung mit 540 s Ultraschall) hergestellt (vgl. Figur 8, Laserbeugung Malvern Mastersizer 2000, Dispergiereinheit MS2000 Hydro MU, Nassdispergierung in Baysilone M10, 0s/540 s Ultraschallbehandlung, vgl. REM-Aufnahme Figur 6).

Die Partikel zeigten entsprechend Figur 3 über > 3 Wochen eine Wirkstofffreisetzung von < 10 %, wobei eine Homogenisierung durch einen Horizontalschüttler realisiert wurde.

Die Freisetzung des Wirkstoffes wurde wie folgt bestimmt:

In eine 100 mL Glasflasche wurde abhängig vom Wirkstoffgehalt eine Probenmenge eingewogen und mit deionisiertem Wasser versetzt, sodass sich eine Konzentration von ca. 1000 ppm Wirkstoff ergab. Die Flaschen wurden auf einem Horizontalschüttler (Laborschüttler Fa. IKA) gelagert, und bei einer Frequenz von 150 1/min geschüttelt (bzw. je nach Anwendung mit einem Rührfisch (20 mm Rührfisch, 400 U/min)) während der Freisetzungszeit homogenisiert. Die Probennahme erfolgte in unterschiedlichen zeitlichen Abständen. Dazu wurde mit Hilfe einer Einwegspritze 2 mL Probe entnommen, durch einen 0,20 µm Spritzenvorsatzfilter (Sartorius MINISART) filtriert in ein HPLC Vial gegeben.

Die Probenahme und die zugehörige HPLC-Analyse in Abhängigkeit der Zeit ergaben das Freisetzungsprofil in Figur 4.

Patentansprüche:

1) Verfahren zur Herstellung von Partikeln durch eine kombinierte Sprühmahltrocknung, dadurch gekennzeichnet, dass eine integrierte Formgebung, Trocknung und Mahlung stattfindet und das Verfahren folgende Schritte aufweist:

a) der Stoff oder die Stoffkombination wird in einem Lösemittel oder einer Lösemittelkombination gelöst, suspendiert bzw. emulgiert,

b) die Lösung, Suspension oder Emulsion a) wird mit Hilfe einer Sprühdüse oder mehrerer Sprühdüsen direkt in die Mahlkammer einer Mühle oder eines Geräts nach dem Prinzip einer Mahlkörpermühle, eingesprüht und die geformten und getrockneten Partikel werden ausgetragen

oder

c) die Lösung, Suspension oder Emulsion a) wird mit Hilfe einer Sprühdüse oder mehrerer Sprühdüsen in die Vorkammer einer Mühle, oder eines Geräts nach dem Prinzip einer Mahlkörpermühle, versprüht, die flüssigen, feuchten oder angetrockneten Partikel werden in die Mahlkammer eingetragen, getrocknet und gemahlen und die geformten und getrockneten Partikel werden ausgetragen.

2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass, die erzeugten Partikel einen mittleren Durchmesser $d50 < 100\mu m$ aufweisen.

3) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mühle eine Mühle mit hohem Gasdurchsatz oder eine Mühle nach dem Prinzip einer Mahlkörpermühle oder eine Kugelmühle im Vakuumbetrieb entsprechend dem eines Vakuumkontakttrockners ist.

4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittel oder die Lösemittelkombination eine geringe Verdampfungsenthalpie und/oder eine geringe Siedetemperatur aufweisen.

5) Partikel hergestellt nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4

6) Partikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem harten, schlagfesten, plastischen und/oder verklebenden Stoff oder einer Stoffkombination hergestellt werden.

7) Partikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie Polymer-Wirkstoff-Matrix-Mikropartikeln enthaltend:

a) 0,1 bis 99,9 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffs

b) 50 bis 99,9 Gew.-% eines Polymers

c) 0 bis 50 Gew.-% eines Füllstoffs

d) 0 bis 50 Gew.-% organische oder anorganische Additive,

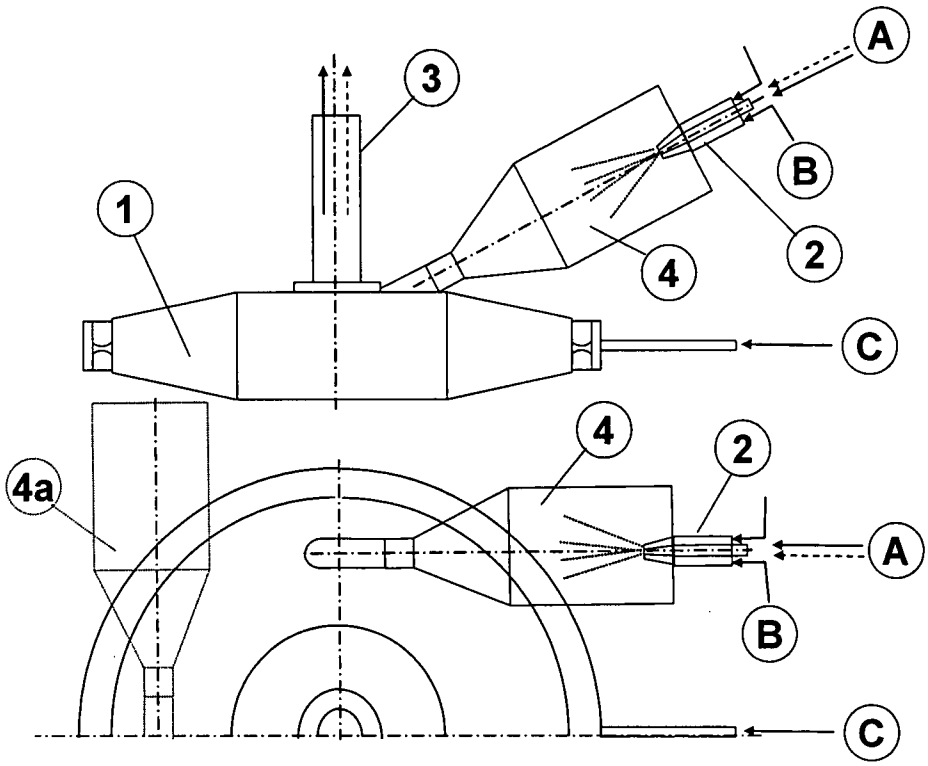
sind.

8) Partikel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellten Polymer-Wirkstoff-Matrix-Partikel eine Langzeitfreisetzung des Wirkstoffes über > 3 Wochen zeigen.

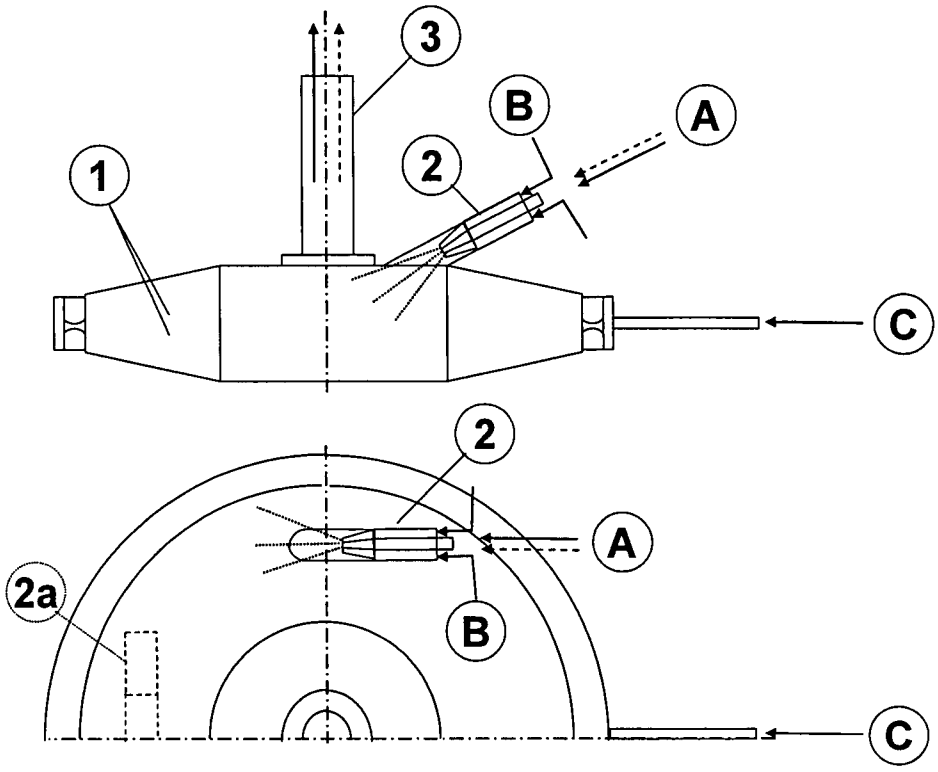
9) Partikel nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet,, dass die hergestellten Polymer-Wirkstoff-Matrix-Partikeln eine Styrol-Acrylnitril-Polymer-Matrix und/oder den Wirkstoff Imidacloprid enthalten.

10) Partikel nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymer-Wirkstoff-Matrixpartikeln ein bioabbaubares oder biocompatibles Polymer enthalten.

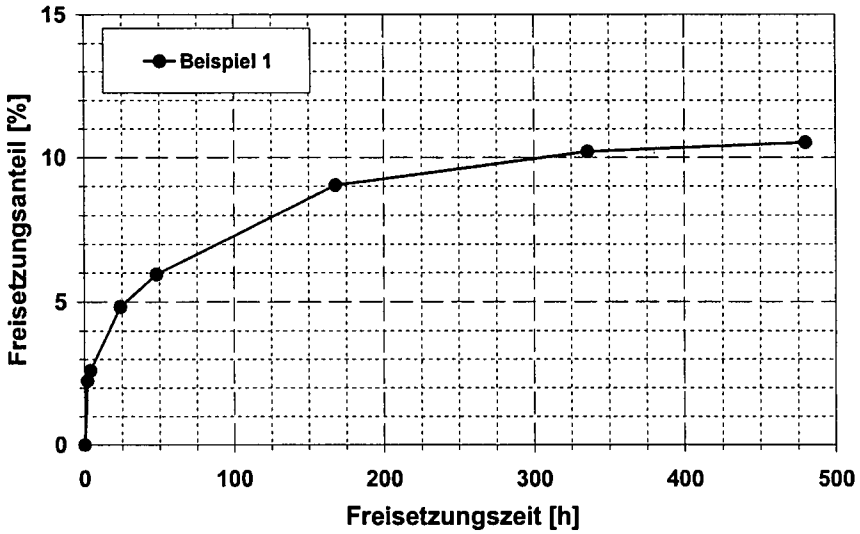
Figur 1



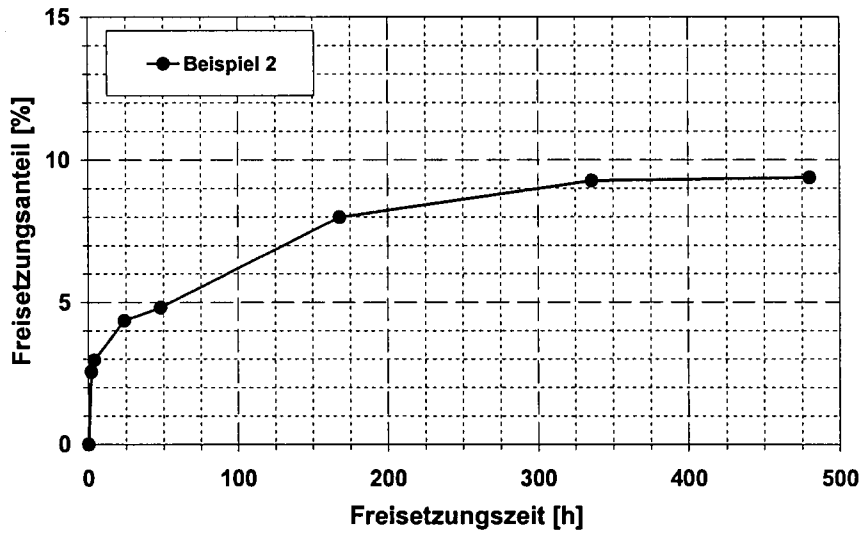
Figur 2



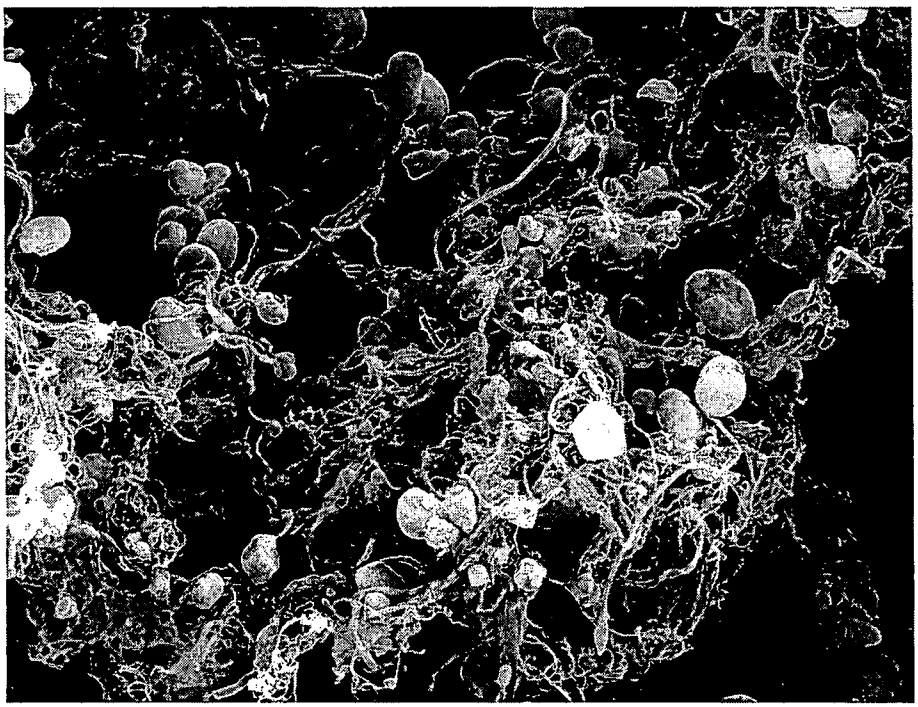
Figur 3



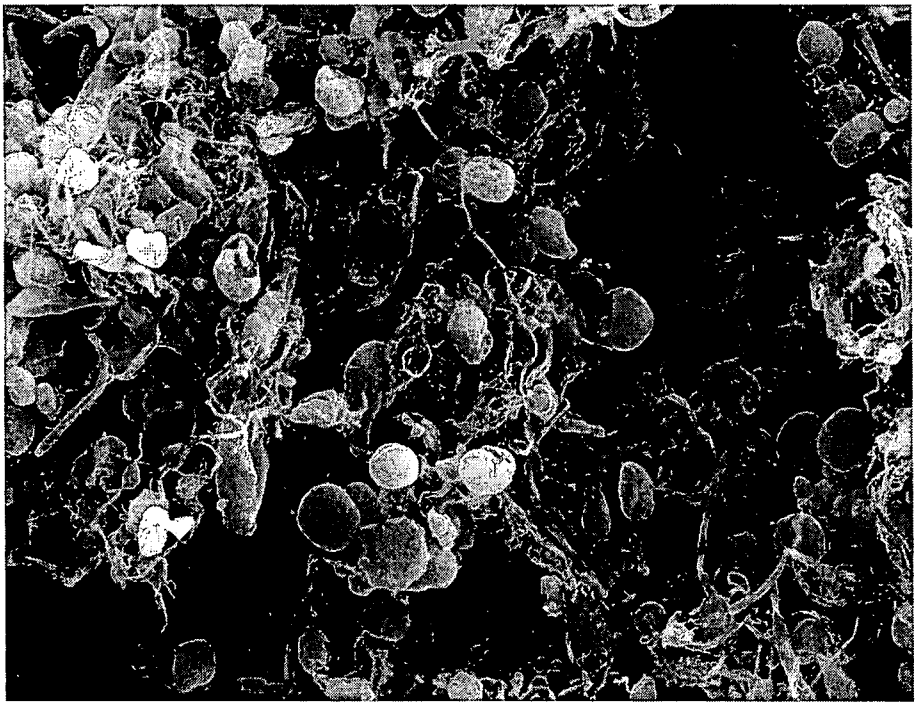
Figur 4



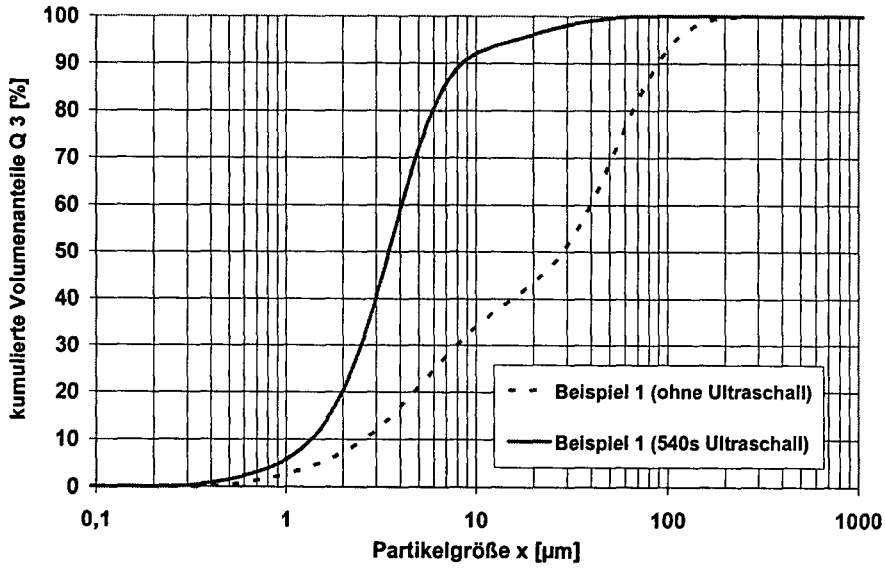
Figur 5



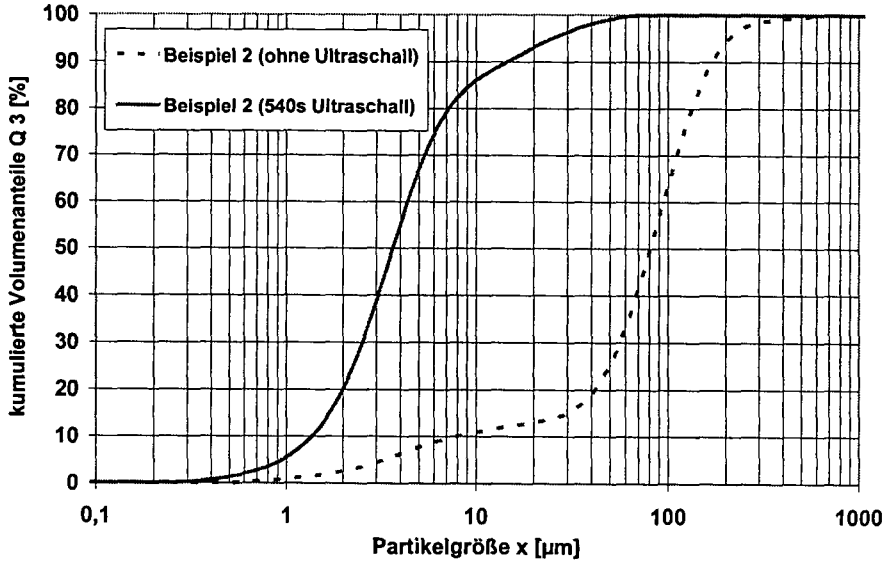
Figur 6



Figur 7



Figur 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01J2/02 B02C1/00

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)
B01J B02C

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 502 325 A1 (HOECHST AG [DE]) 9 September 1992 (1992-09-09) example 2	1-6
X	DE 199 28 222 A1 (NIED ROLAND [DE]) 17 May 2001 (2001-05-17) column 1, line 65 - column 3, line 43; claims 1-15; figures 1-3	1-6
X	US 3 971 631 A (ALMAGRO GUILLERMO ET AL) 27 July 1976 (1976-07-27) claims 1-5; figure 1; example 1	1-6
X	WO 03/105584 A (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; MUELLER HANNS-PETER [DE]; GRUTTMANN HORST [] 24 December 2003 (2003-12-24) cited in the application examples 4-6	4-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document 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

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 May 2007	06/06/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	GILLIQUET, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001219

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 33 832 A1 (BAYER AG [DE]) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application page 4, line 10 - line 33; claim 1	4-10

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/001219

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0502325 A1	09-09-1992	AT 110695 T	15-09-1994
		AU 642340 B2	14-10-1993
		AU 1146392 A	10-09-1992
		BR 9200764 A	10-11-1992
		CA 2061634 A1	08-09-1992
		DE 4107230 A1	10-09-1992
		DK 502325 T3	09-01-1995
		ES 2061285 T3	01-12-1994
		FI 920972 A	08-09-1992
		JP 4342413 A	27-11-1992
		MX 9201018 A1	01-09-1992
		NO 920909 A	08-09-1992
		RU 2036837 C1	09-06-1995
		TR 25881 A	01-11-1993
		US 5268156 A	07-12-1993
		ZA 9201676 A	25-11-1992
DE 19928222 A1	17-05-2001	NONE	
US 3971631 A	27-07-1976	CA 980088 A1	23-12-1975
		FR 2158047 A1	08-06-1973
		US 3835216 A	10-09-1974
WO 03105584 A	24-12-2003	AU 2003238181 A1	31-12-2003
		BR 0312131 A	27-09-2005
		DE 10226222 A1	08-01-2004
		EP 1515604 A1	23-03-2005
		JP 2005529173 T	29-09-2005
		MX PA04012358 A	25-02-2005
		US 2006111242 A1	25-05-2006
		ZA 200409971 A	22-02-2006
DE 19933832 A1	25-01-2001	AU 6562700 A	05-02-2001
		WO 0105223 A1	25-01-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/001219

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. B01J2/02 B02C1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
B01J B02C

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 502 325 A1 (HOECHST AG [DE]) 9. September 1992 (1992-09-09) Beispiel 2	1-6
X	DE 199 28 222 A1 (NIED ROLAND [DE]) 17. Mai 2001 (2001-05-17) Spalte 1, Zeile 65 - Spalte 3, Zeile 43; Ansprüche 1-15; Abbildungen 1-3	1-6
X	US 3 971 631 A (ALMAGRO GUILLERMO ET AL) 27. Juli 1976 (1976-07-27) Ansprüche 1-5; Abbildung 1; Beispiel 1	1-6
X	WO 03/105584 A (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; MUELLER HANNS-PETER [DE]; GRUTTMANN HORST []) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 4-6	4-10

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
30. Mai 2007	06/06/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	GILLIQUET, J

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/001219

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 33 832 A1 (BAYER AG [DE]) 25. Januar 2001 (2001-01-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 10 - Zeile 33; Anspruch 1	4-10

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/001219

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0502325	A1	09-09-1992	AT	110695 T	15-09-1994
			AU	642340 B2	14-10-1993
			AU	1146392 A	10-09-1992
			BR	9200764 A	10-11-1992
			CA	2061634 A1	08-09-1992
			DE	4107230 A1	10-09-1992
			DK	502325 T3	09-01-1995
			ES	2061285 T3	01-12-1994
			FI	920972 A	08-09-1992
			JP	4342413 A	27-11-1992
			MX	9201018 A1	01-09-1992
			NO	920909 A	08-09-1992
			RU	2036837 C1	09-06-1995
			TR	25881 A	01-11-1993
			US	5268156 A	07-12-1993
			ZA	9201676 A	25-11-1992
DE 19928222	A1	17-05-2001	KEINE		
US 3971631	A	27-07-1976	CA	980088 A1	23-12-1975
			FR	2158047 A1	08-06-1973
			US	3835216 A	10-09-1974
WO 03105584	A	24-12-2003	AU	2003238181 A1	31-12-2003
			BR	0312131 A	27-09-2005
			DE	10226222 A1	08-01-2004
			EP	1515604 A1	23-03-2005
			JP	2005529173 T	29-09-2005
			MX	PA04012358 A	25-02-2005
			US	2006111242 A1	25-05-2006
			ZA	200409971 A	22-02-2006
DE 19933832	A1	25-01-2001	AU	6562700 A	05-02-2001
			WO	0105223 A1	25-01-2001