

(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
28. November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/094222 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/107

SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05048

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Mai 2002 (08.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(30) Angaben zur Priorität:
101 24 952.7 21. Mai 2001 (21.05.2001) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JÜRGENS, Kai,
Christian [DE/DE]; Oudenarder Str. 7, 13347 Berlin
(DE). KÜHN, Bernd [DE/DE]; Hahnenweg 2, 51061
Köln (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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.

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF NANODISPERSIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NANODISPERSIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of nanodispersions, whereby at least two measured partial streams are brought together such as to undergo a thorough intermixing as a result of turbulence. The partial streams above have a flow rate in the range 0.1 to 500 ml/h and the mixed flow a total flow rate in the range 1 ml/h to 500 ml/h. A dispersed phase is produced in a dispersion medium by the turbulent mixing with a degree of dispersion from 0.1 to 5000 nm. The invention further relates to a method for the in-situ formulation of a pharmaceutical dispersion, whereby the pharmaceutical dispersion is administered in-line.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von Nanodispersionen, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen. Die Teilströme haben dabei eine Flussrate im Bereich von 0.1 bis 500 ml/h und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h. Bei der turbulenten Durchmischung entsteht eine disperse Phase in einem Dispersionsmittel mit einem Dispersitätsgrad von 0,1 bis 5000 nm. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffdispersion, wobei die Arzneistoffdispersion in-line appliziert wird.



WO 02/094222 A2

Verfahren zur Herstellung von Nanodispersionen

Die Erfindung betrifft die Herstellung von Nanodispersionen insbesondere für die
5 Applikation von Arzneistoffen bei Mensch und Tier und ein Verfahren zur in-situ
Formulierung einer Arzneistoffdispersion. Die Erfindung betrifft insbesondere ein
Verfahren zur Herstellung von Phospholipid-Addukten, die als pharmazeutische
Formulierungen eingesetzt werden können.

10 Die erfindungsgemäße Anwendung des beschriebenen Verfahrens beschränkt sich
nicht auf die Herstellung von pharmazeutischen Endprodukten, wird aber bevorzugt
hierfür verwendet.

Mit dem Begriff „Nanodispersion“ wird im Sinne dieser Erfindung ein disperses
15 System mit einer dispersen Phase, die flüssig, flüssigkristallin, gasförmig, vesikulär,
mizellenartig und die organischen oder anorganischen Ursprungs sein kann, in einem
Dispersionsmittel, welches aus einer oder mehreren Komponenten zusammengesetzt
sein kann, beschrieben.

20 Zur Charakterisierung der Nanodispersionen wird im Rahmen dieser Erfindung der
Dispersitätsgrad bestimmt, indem die Dispersion mittels dynamischer Lichtstreuung
(Photonenkorrelationsspektroskopie) vermessen wird. Dabei wird die disperse Phase
als aus festen, kugeligen Partikeln aufgebaut aufgefasst, so dass der Dispersitätsgrad
als mittlerer, hydrodynamischer Durchmesser dieser virtuellen Partikel angegeben
25 werden kann.

Das Charakteristikum der erfindungsgemäßen Nanodispersion ist, dass der Dispersi-
täsgrad im Bereich von 1 – 5 000 nm liegt, wobei die Größenverteilung so be-
schaffen ist, dass die Menge der dispersen Phase, die größer als 1 000 nm ist, gering
30 im Vergleich zur Gesamtmenge ist. Besteht die disperse Phase aus einem Feststoff,

so liegt als besondere Nanodispersion eine Nanosuspension vor, in der die dynamische Lichtstreuung feste Partikel misst.

5 „in-situ Formulierung“ bedeutet, dass die endgültige Formulierung des Arzneistoffs unmittelbar vor der Applikation stattfindet.

Unter turbulenter Durchmischung soll im Folgenden verstanden werden, dass mindestens zwei Teilströme sich so bewegen, dass ihre Strömungslinien chaotischen Bahnen folgen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Phasen, die von
10 den Teilströmen gebildet werden, sich statistisch gleichmäßig in dem zur Verfügung stehenden Raum verteilen. Der Begriff wird losgelöst von der strömungsmechanischen Definition der Turbulenz verwendet.

Unter einem Arzneistoff soll im folgenden ein Stoff verstanden werden, der zu einem
15 Arzneimittel gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz § 2 Abs.1 und Abs. 2 bei entsprechendem Gebrauch führt, beziehungsweise, der als Stoff im Sinne des deutschen Arzneimittelgesetz § 2 definiert ist.

20 Wird im folgenden von einem Stoff gesprochen, so sind chemische Substanzen gemeint, bevorzugt, jedoch nicht einschränkend, Arzneistoffe.

Unter einer parenteralen Applikation soll im Besonderen eine intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, subkutane, intraperitoneale, intrathekale oder intrakardiale
25 Injektion oder Infusion verstanden werden.

Für die Wirkung eines Arzneistoffes im Körper des Patienten ist in den allermeisten Fällen eine molekulare Lösung des Arzneistoffes Bedingung. Eine Vielzahl von modernen Arzneistoffen sind allerdings sehr schlecht in für den menschlichen Körper
30 verträglichen Medien löslich. Die pharmazeutische Technologie steht daher vor der Herausforderung für diese ständig wachsende Gruppe der schwerlöslichen Arznei-

stoffe, Formulierungslösungen zu finden. Schwerlöslich bedeutet, dass mindestens 100 Teile Wasser zur Lösung von 1 Teil des Stoffes erforderlich sind

5 Die Formulierungsfindung bei parenteralen Applikationen ist besonders schwierig, da hierbei die Wahl der Hilfsstoffe und Methoden sehr stark eingeschränkt ist. Hinzu kommt, dass Anzahl und Größe von partikulären Bestandteilen in einem Medium zur parenteralen Anwendung von den Arzneibüchern reglementiert ist. So schreibt z.B. die US-amerikanische Pharmakopöe vor, dass in großvolumigen Infusionslösungen nicht mehr als 25 Partikel größer als 10 μm pro mL enthalten sein dürfen. Dabei orientiert man sich an der Größe der Erythrocyten, die mit einem Durchmesser von 10 ca. 5-7 μm gerade sämtliche Kapillaren des Körpers passieren können. Sind einzelne Bestandteile größer, so besteht die Gefahr, dass sie in den Kapillaren des Körpers festgehalten werden, diese blockieren und damit zu Schädigungen des Körpers führen.

15 Obwohl diese Vorschriften dazu gedacht sind, die Kontamination von echten Lösungen mit Xenopartikeln zu reglementieren, sind sie auch für Nanodispersionen bindend.

20 Bei schweren Operationen wird oftmals das Blut des Patienten im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation extern durch Oxygenatoren mit Sauerstoff angereichert. Hierbei ist eine geringe Größe der Gasblasen maßgeblich für die raschen physikalische Aufnahme des Gases in das Blut.

25 Die eingesetzten Gase verhalten sich dabei wie sehr hydrophobe Stoffe; sie lösen sich nicht im Blut und können sich darüber hinaus zu größeren Blasen vereinigen.

In manchen Fällen ist es therapeutisch gewünscht, Gasblasen direkt in den Blutstrom zu bringen, zum Beispiel zu Röntgenkontrastzwecken. Hier kann es durch die 30 Bildung von großen Gasblasen zu einer Embolie, dem Verschluss eines Gefäßes kommen.

Ein Ausweg besteht darin, die schwerlöslichen Arzneistoffe, bzw. Gase zwar in ungelöster Form, dafür aber in einer so feinen Dispersion zu applizieren, dass sie ohne Probleme sämtliche Blutkapillaren passieren kann. Es gibt zahlreiche Vorschläge für Herstellungsverfahren für solche Formulierungen.

Wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Formulierung solcher Dispersionen ist eine Stabilisierung der unlöslichen Bestandteile in einer kapillargängigen Größe. Diese Stabilisierung muss über die gesamte Lagerzeit des Arzneimittels wirksam bleiben.

G.G. Liversidge et al. verwenden in US 5,145,684 eine Nassmahlung, um den Wirkstoff auf die erforderliche Partikelgröße $<5\mu\text{m}$ zu zerkleinern. Um Agglomerationen und Partikelwachstum zu verhindern, werden dem Mahlmedium oberflächenaktive Substanzen wie Polyvinylpyrrolidon oder Poloxamer zugesetzt.

Lucks et al. erzeugen gemäß EP 0 605 497 wirkstoffhaltige feste Lipidnanosphären (SLN), indem sie ein oder mehrere Lipide aufschmelzen, den Wirkstoff einarbeiten, dann mit Wasser mischen und mit Hilfe hoher Scherkräfte (Ultra-Turrax und Hochdruckhomogenisator) zerkleinern. Zur Stabilisierung der so erhaltenen Formulierung können Stabilisatoren zugesetzt werden.

List et al. zeigen in DE 3742473 ein Verfahren auf, bei dem Cyclosporin in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird und dann in eine wässrige Lösung eines Stabilisators eingebracht wird. Der Stabilisator, vorzugsweise Gelatine oder Ethylcellulose, hat dabei die Aufgabe durch Belegung der Oberfläche der sich bildenden Partikel den durch die Lösung erzeugten extremen Zerteilungsgrad zu stabilisieren.

Gassmann et al. weiten in WO 92/18105 dieses Verfahren aus, indem sie einen in Wasser unlöslichen Wirkstoff zunächst unter Zusatz eines geladenen Phospholipids in einem organischen Lösungsmittel lösen und dann mit einer wässrigen Lösung, die

weitere Stabilisatoren enthalten kann, vermischen. Dabei wird die Polarität des Lösungsmittelgemisches so geändert, dass die Löslichkeit des Wirkstoffes überschritten wird und dieser ausfällt. Das geladene Phospholipid belegt die Oberfläche der sich bildenden Partikel und stabilisiert diese. Zur Vermischung beschreiben die
5 Autoren verschiedene Mischverfahren, unter anderem auch ein kontinuierliches Mischen mit einem statischen Mischer.

Allgemein ist die Bildung von sehr kleinen Vesikeln, deren Oberfläche lamellar von Phospholipiden gebildet wird, bekannt. Ein bevorzugtes Verfahren zu deren Herstellung ist in US 5,648,090 von Rahman et al. dargestellt: Der Wirkstoff wird
10 zusammen mit dem Phospholipid und eventuell weiteren Hilfsstoffen in einem organischen Medium gelöst, welches dann mittels eines Rotationsverdampfers wieder entfernt wird. Zu dem sich gebildeten dünnen Film wird Wasser gegeben, das weitere Hilfsstoffe, wie Stabilisatoren oder isotonisierende Zusätze, enthalten kann.

15 Es bildet sich eine wässrige Dispersion aus multilamellaren Phospholipidvesikeln (MLV). Diese wird dann durch die Verwendung von Ultraschall in eine Dispersion aus kleinen unilamellaren Vesikeln (SUV) umgewandelt. Solche Vesikel werden auch Liposomen genannt.

20 Literaturbekannt ist auch die Zerkleinerung der MLV zu SUV durch Hochdruckhomogenisation.

Frederiksen et al. legen in EP 0 616 801 ein Verfahren offen, mit dem sie Liposomen
25 unter Verwendung von überkritischen Gasen herstellen.

Hüglin et al. offenbaren in EP 0 956 851 die Möglichkeit der Bildung von lipidhaltigen Dispersionen mit Vesikeln im sub-mikron-Bereich auch ohne weiteren Energieeintrag. Sie verwenden dazu besondere Formulierungen, die sich durch den
30 Zusatz eines Koemulgators (z.B. Tween® oder Pluronic®) auszeichnen.

Yiv et al verwenden in WO 97/30695 zur Herstellung einer Mikroemulsion ein Konzentrat in dem sie einen Wirkstoff in einer Mischung eines Phospholipids mit Propylenglykol oder Polyethylenglykol lösen. Sie sind dabei auf die Verwendung eines Tensids mit einem HLB-Wert von >12 angewiesen. Dieses Konzentrat wird
5 dann kurz vor der Anwendung mit Wasser gemischt.

Durch diese Art der Herstellung kann das Problem der langfristigen Lagerung und damit die Stabilisierung der anwendungsfertigen Dispersion umgangen werden. Da jedoch die anwendungsfertige Lösung nur eine kurze Zeit applizierbar bleibt, ist ein
10 Unterbrechen der Anwendung oder eine sehr langsame Gabe nur bedingt möglich. Restbestände der oftmals aufgrund des Wirkstoffes sehr teuren Formulierungen müssen vernichtet werden.

Eine in-situ Formulierung, also eine Formulierung, die sich erst bei der Applikation bildet, beschreibt Leigh in WO 99/ 29301. Er löst einen Wirkstoff mit einem
15 Phospholipid in Ethanol und Glycerin. Bringt man diese Formulierung auf die Mukosa, so bilden sich durch die dort vorhandene Flüssigkeit spontan Liposomen oder ähnliche Strukturen, die den Wirkstoff molekulardispers enthalten. Er beschreibt als Beispiele eine fungizide Arzneiform. In EP 0 759 736 beschreibt er eine ähnliche
20 Formulierung zur Herstellung von Badeölen.

In WO 99/44642 weitet Leigh das prä-liposomale Konzept auch auf nicht topische Arzneiformen aus. Er löst Phospholipide in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und gibt hierzu Wirkstoff. Wird nun diese Vormischung hydratisiert, so bilden
25 sich Phospholipid-Aggregate, die auch Bi-Layer-Strukturen enthalten sollen. Damit es spontan ohne weiteren Energieeintrag zu solchen Strukturen kommt, müssen sehr spezielle mono- und diacylierte Phospholipide verwendet werden, die durch enzymatische Spaltung hergestellt werden.

Vorzugsweise werden die Formulierungen oral eingesetzt. Dabei bilden sich die Phospholipid-Aggregate bei Kontakt mit der Magenflüssigkeit. Sie enthalten den Wirkstoff molekulardispers.

- 5 Den vorangegangenen Konzepten gemein ist, dass sie zur Stabilisierung der partikulären Applikationsdispersionen zusätzliche Substanzen benötigten, welche zu unerwünschten Reaktionen im und am Patienten führen können, durch die die Patienten zusätzlich zum Wirkstoff noch belastet werden. Die vorgestellten in-situ Formulierungen besitzen keine Möglichkeit den Dispersitätsgrad der hergestellten Disper-
- 10 sionen zu kontrollieren und eventuell zu beeinflussen. Sie eignen sich daher nur bedingt für eine parenterale Anwendung.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Herstellung von gut verträglichen Nanodispersionen zu finden, das für die in-situ Formulierung von schwer-

15 löslichen Arzneimitteln mit unmittelbar folgender Applikation geeignet ist. Die Applikationsform kann dabei parenteral, oral oder topisch sein.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe besteht in einem Verfahren zur Herstellung von Nanodispersionen, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbulenten Durchmischung eine disperse Phase mit einem Dispersitätsgrad im Bereich von 0,1

20 bis 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt wird.

Eine turbulente Durchmischung der zwei oder mehr Teilströme wird bei geeigneten geometrischen Verhältnissen der Mischeinrichtung und Parametern der Teilströme

30 dadurch erreicht, dass die Teilströme durch eine Düse in einen Auslaufkanal strömen, wobei die Düse einen geringeren Durchmesser hat als der Auslaufkanal. Durch

Zusammenführung der beiden Teilströme entsteht der Mischstrom. Die Summe der Flussraten der Teilströme ergibt die Gesamtflussrate.

5 Um abzuschätzen, wie die geometrischen Verhältnisse und die Parameter der Teilströme zu wählen sind, damit es zu einer turbulenten Durchmischung der Teilströme kommt, kann folgendes Verfahren verwendet werden:

$$K = \frac{r_{\text{Kanal}} \cdot \rho \cdot \dot{v}}{\eta \cdot r_{\text{Düse}}^2 \cdot \pi} \quad \text{Gl.1}$$

10 Nach Gl.1 kann eine Kennzahl K berechnet werden. Dabei bedeuten r_{Kanal} den Radius des Auslaufkanals, ρ die Dichte der Mischung, \dot{v} die Gesamtflussrate, η die Viskosität der Mischung, $r_{\text{Düse}}$ den Radius der Düse und π die Kreiszahl. Zur Berechnung sind alle Werte in den entsprechenden SI-Einheiten zu verwenden.

15 Überschreitet diese Kennzahl einen kritischen Wert, so liegt eine turbulente Durchmischung vor. Der kritische Wert liegt im Bereich von 250 bis 450. Er ist neben den oben genannten Parametern in untergeordneter Weise von der exakten Düsengeometrie, der Oberflächenbeschaffenheit der Wände, der Temperatur und der Grenzflächenspannung zwischen den verwendeten Teilströmen abhängig.

20

Verwendet man bei gegebenen geometrischen Verhältnissen eine Gesamtflussrate, die zu einer Kennzahl K führt, die unterhalb des kritischen Bereiches liegt, so kommt es zu einer laminaren Strömung durch den Mischer. Die Teilströme treten nebeneinander in die Düse ein. Dort werden sie beschleunigt und treten mit einer entsprechenden Geschwindigkeit in den Auslaufkanal ein. Hier sinkt der Druck schlagartig durch die Erweiterung des Kanaldurchmessers. Die Geschwindigkeit der Teilströme ist noch so gering, dass es ihnen möglich ist, dem Druckgefälle folgend, die ursprüngliche Richtung zu verlassen und sich im gesamten Auslaufkanal auszubreiten. Die laminare Strömung bleibt erhalten, es kommt zu keiner Mischung.

30

Bei einer höheren Gesamtflussrate ist die Energie der Teilströme beim Austritt aus der Düse in den Auslaufkanal so hoch, dass sie ihre Bewegungsrichtung nicht mehr an den vergrößerten Platz anpassen können. Es bildet sich ein scharfer Strahl (Jetstream) aus, der mittig durch den Auslaufkanal geht und dann auf die gesamte Kanalbreite aufweitet. Bevor der Strahl die Kanalwandung erreicht, haften Flüssigkeitsmoleküle aus der unmittelbaren Umgebung an seiner Oberfläche und werden mitgerissen. Es entsteht direkt hinter der Düse um den Strahl ein Bereich mit einem relativen Mangel, der sich aus der Umgebung ausgleicht, so dass eine Zone des Unterdrucks gebildet wird, welche sich wiederum ausgleichen kann, indem in einigem Abstand zur Düse Material den Strahl verlässt und den Unterdruckbereich auffüllt. Das Material, das den Strahl verlässt, ist durch den Abstand von der Düse in seiner Geschwindigkeit soweit reduziert, dass die Kraft des Soges größer ist als die Bewegungsenergie der Teilchen. Es bildet sich also ein Wirbel aus, der konzentrisch um die Düse angeordnet ist und den Jetstream wie eine Halskrause umgibt. In ihm wird Flüssigkeit aus entfernteren Bereichen wieder an die Düse zurückgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Wirbels ist abhängig von der Geschwindigkeit des Jetstreams. Der turbulente Zustand herrscht kurz hinter der Düse. Ab dem Punkt, wo der Jetstream auf die Kanalwandung trifft, fließt der Strom wieder laminar.

Die turbulente Wirbelzone sorgt für eine intensive Durchmischung der Teilströme. Allerdings darf sich die Zone nicht zu weit ausdehnen, da sonst der Materialaustausch innerhalb des Wirbel nicht ausreichend schnell erfolgt, so dass der Wirbel den Dispersitätsgrad vermindert.

Durch die Ausbildung der turbulenten Wirbelzone wird eine optimale Mischung der beiden Teilströme erreicht. Eine weitere Steigerung der Flussraten erhöht zwar den Durchsatz, verbessert aber das Mischergebnis nicht. Eine turbulente Durchmischung wird bei einer Gesamtflussrate erreicht, die oberhalb einer kritischen Gesamtflussrate liegt, bei der die Turbulenz einsetzt. Diese kritische Gesamtflussrate hängt vom Verhältnis der Durchmesser von Düse und Auslaufkanal, der Geometrie der Düse

und des Auslaufkanals und von den Stoffeigenschaften Viskosität und Dichte der Teilströme bzw. des Mischstroms ab.

Vorzugsweise weist der Auslaufkanal einen Durchmesser zwischen 0,2 und 2 mm auf und die Düse einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 500 μm . Die Länge des Auslaufkanals ist vorzugsweise mindestens 10 mal länger als sein Durchmesser. Der Mischstrom hat vorzugsweise eine Viskosität im Bereich 0,7 mPas bis 150 mPas und die Dichte liegt zwischen 700 kg/m^3 bis 1500 kg/m^3 . Die Parameter Gesamtflussrate, Durchmesser der Düse und des Auslaufkanals, Viskosität und Dichte stehen dabei in einem solchen Verhältnis, dass sich gemäß Gl. 1 eine Kennzahl K ergibt, die mindestens bei 250 liegt.

Es wurde gefunden, dass bei gleichen Mischungsverhältnissen und gegebenen geometrischen Verhältnissen der Dispersitätsgrad der dispersen Phase von der eingestellten Gesamtflussrate abhängt. Bei geringer Gesamtflussrate erhält man zunächst einen geringen Dispersitätsgrad. Bei Steigerung der Gesamtflussrate wird die Mischung homogener, der Dispersitätsgrad nimmt zu, bis er einen Maximalwert erreicht, der auch durch weitere Steigerung der Gesamtflussrate nicht signifikant gesteigert werden kann.

Es wurde außerdem festgestellt, dass sich der Bereich der Gesamtflussrate, der zu einem hohen Dispersitätsgrad führt, sich mit demjenigen Bereich der Gesamtflussrate deckt, bei dem sich die turbulente Durchmischung hinter der Düse ausbildet.

Die turbulente Durchmischung der Teilströme ist daher eine wesentliche Voraussetzung für die Herstellung von Nanodispersionen mit einem hohen Dispersitätsgrad. Es wurde darüber hinaus festgestellt, dass die Lagerstabilität einer Nanodispersion mit entsprechendem hohem Dispersitätsgrad gegenüber einer Dispersion mit einem geringerem Dispersitätsgrad erhöht ist.

Zur Erhöhung des Gesamtdurchsatzes können auch mehrere Mischer parallel geschaltet werden. Weiterhin können zur Herstellung von Vormischungen verschiedener Komponenten auch mehrere Mischer hintereinander geschaltet werden.

- 5 Zur Erzeugung der Formulierung werden mindestens zwei Teilströme mit dem voranstehenden Mischverfahren so vermischt, dass eine Nanodispersion erzeugt wird.

- 10 Diese Nanodispersionen bestehen aus einem Dispersionsmittel und einer dispersen Phase, mit einem sehr hohen Dispersitätsgrad.

Die disperse Phase kann ein Feststoff, eine Flüssigkeit, eine flüssigkristalline Phase ein Gas oder ein Gemisch hiervon sein.

- 15 Gründe für die Entstehung der dispersen Phase sind Ausfällung wegen Überschreiten der Sättigungslöslichkeit der Lösung, Neutralisationsreaktion, Wechselwirkung zwischen verschiedenen geladenen Molekülen, Assoziation von Molekülen, Umkomplexierungen oder chemische Reaktion. Welche der Ursachen zutrifft hängt von der Wahl der Stoffe oder Stoffgemische in den Teilströmen ab.

20

Das Dispersionsmittel kann Wasser oder destilliertes Wasser oder ein wässriges Medium oder ein wässriges Medium mit Zusätzen von Elektrolyten, Mono- oder Disacchariden, Alkoholen, Polyolen oder deren Mischungen sein.

- 25 Das Dispersionsmittel kann einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe enthalten.

Das Dispersionsmittel kann Stabilisatoren und/oder oberflächenaktive Substanzen enthalten.

30

Vorzugsweise ist das Dispersionsmittel Wasser für Injektionszwecke ohne Zusatz von Stabilisatoren oder oberflächenaktiven Substanzen, dem allerdings Hilfsstoffe zur Einstellung von Isotonie und Euhydrie zugesetzt werden können. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden dem Wasser zur Isotonisierung 5 %
5 Glucose zugesetzt.

In einer anderen bevorzugten Anwendungsform enthält das Dispersionsmittel Zusätze, die unter Anwendungsbedingungen Mizellen bilden. Nach der Mischung liegt die disperse Phase innerhalb dieser Mizellen vor. Zusätze, die diese Bedingungen
10 erfüllen sind zum Beispiel Substanzen aus der Poloxamer-Reihe. Besonders bevorzugt ist hierbei Poloxamer 408.

Aufgrund der in-situ Herstellung bildet sich die disperse Phase erst bei der Mischung der Teilströme, direkt vor der Applikation. Mindestens einer der Teilströme enthält
15 daher die spätere disperse Phase oder Teile der späteren dispersen Phase in gelöster Form. Es ist auch möglich, dass der Teilstrom in seiner Gesamtheit die spätere disperse Phase darstellt, zum Beispiel bei der direkten Dispergierung von Gasen.

In einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird die
20 disperse Phase von einem Teilstrom erzeugt, der im folgendem Konzentrat genannt wird.

Das Konzentrat besteht aus einem wässrigen oder wassermischbaren organischen Lösungsmittel, welches vorzugsweise für die parenterale Anwendung zugelassen ist.
25

Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser, Polyethylenglykol 400, Propylenglykol, Ethanol, Tetraglykol und Glykofurol.

Erfindungsgemäß können dem Konzentrat weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden, die
30 dem Fachmann in Art und Menge bekannt sind und zum Beispiel, aber nicht ausschließlich, zur pH-Wert Einstellung, Konservierung, Komplexbildung, Viskositäts-

erhöhung oder -erniedrigung oder zur Erlangung von chemischer Stabilität benötigt werden.

5 Dem Konzentrat können in Wasser schwerlösliche oder praktisch unlösliche Substanzen in einem für pharmazeutische Zwecke z.B. eine oder mehrere Arzneistoffe in ausreichendem Maße zugegeben werden. Diese Substanzen können in dem Konzentrat gelöst werden.

10 Die Konzentration der Wirkstoffe kann zwischen 0 und 50 Massenprozent liegen, bevorzugt zwischen 0.1 und 10 %. In einer ganz besonders bevorzugten Anwendungsform liegt die Konzentration zwischen 1 % und 3 %. Der Wirkstoff ist bevorzugt ein Arzneistoff aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-Medikamente, Onkologika, Virustatika, Analgetika, Chemotherapeutika, Hepatitika, Antibiotika oder Immunmodulatoren. Es kann sich bei dem Wirkstoff auch um ein Gas handeln, z.B. um NO
15 zu Vasodilatation, um O₂ zur Oxygenierung oder um Luft als Röntgenkontrastmittel.

Die wasserfreie Ausführungsform des Konzentrates kann bei einigen zugesetzten Arzneistoffen zu einer verbesserten chemischen Stabilität verglichen mit einer wässrigen Lösung oder Suspension führen.

20

Es ist aber ebenfalls möglich, dass das Konzentrat Wasser enthält.

Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße Verfahren für die Herstellung von Phospholipid-Addukten als disperse Phase, die als pharmazeutische Formulierungen eingesetzt werden können. Es wurde gefunden, dass sich bei der Mischung von in
25 wassermischbaren organischen Medien gelösten Phospholipiden (erster Teilstrom) mit Wasser (zweiter Teilstrom) ohne weitere Zusätze nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Phospholipid-Addukte bilden, die einen Dispersitätsgrad im Nanometerbereich besitzen und als pharmazeutische Formulierungen eingesetzt werden können.

30

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Konzentrat daher ein Phospholipid oder eine Mischung mehrerer Phospholipide gelöst in einem wassermischbaren organischen Lösungsmittel. Dieses kann aus einer wasserfreien Mischung von 10 bis 50, bevorzugt 25 bis 35 Massenteilen Ethanol mit 50 bis 90, bevorzugt 65 - 75
5 Massenteilen Polyethylenglykol 400 (PEG 400) bestehen.

Vorzugsweise enthält das Konzentrat ein Phospholipid, ein hydriertes oder teilhydriertes Phospholipid, ein Lysophospholipid, ein Ceramid oder Mischungen aus diesen Verbindungen. Besonders bevorzugt sind Phospholipide mit den Trivialnamen
10 Lecithin oder Kephalin, ganz besonders bevorzugt sind aufgereinigte Lecithine aus Sojabohnen der Qualitäten Epikuron 170, Epikuron 175, Lipoid S100 oder S75 und aufgereinigte Lecithine aus Eigelb der Qualitäten Lipoid E80, E100 und EPC. Der Massenanteil des Phospholipids im Konzentrat kann zwischen 0.01 % und 40 %, bevorzugt zwischen 5 % und 20 % liegen. In einer besonders bevorzugten Aus-
15 führungsform liegt er bei 9 bis 11%.

In der besonders bevorzugten Ausführungsform wird für die Mischung der Teilströme der an sich schon bekannte Mischer gemäß Fig. 3 aus Patent WO 99/32175 verwendet, welcher so gefertigt ist, dass die Düsen einen Querschnitt von ca. 100 µm
20 besitzen.

In der besonders bevorzugten Anwendungsform werden das Konzentrat und die Verdünnungslösung über je eine Spritzenpumpe (z.B. Perfusor[®] Compact der Fa. B. Braun, Melsungen) dem Mischer zugeführt. Dabei wird die Flussgeschwindigkeit
25 der Teilströme so gewählt, dass die Geschwindigkeit des Dispersionsmediums 8 bis 11 mal, vorzugsweise 9 mal, höher liegt als die des Konzentrates und sich eine Gesamtflussgeschwindigkeit zwischen 80 und 110 ml/h ergibt.

Werden die beiden Teilströme gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren zusammen-
30 gebracht, so wird eine Mischung erzeugt, die Phospholipid-Addukte enthält, mit

denen ein Wirkstoff so assoziiert ist, dass eine Präzipitation des Wirkstoffes ausbleibt, die ohne den Zusatz des Phospholipids erfolgen würde.

Die erfindungsgemäß hergestellten Phospholipid-Addukte besitzen einen Dispersitätsgrad zwischen 10 und 1000 nm. Die Menge der Addukte, die größer als 2000 nm sind, ist dabei sehr gering im Vergleich zur Gesamtmenge. In der bevorzugten Ausführungsform liegt der Dispersitätsgrad zwischen 10 und 500 nm.

Eine andere bevorzugte Anwendungsform stellt eine Nanodispersion dar, bei der die disperse Phase aus einem Gas gebildet wird. Hier kann einer der Teilströme ein Gas sein, das durch den Mischvorgang als feinste Bläschen in das Verdünnungsmittel dispergiert werden kann und von diesem gegen Koaleszenz stabilisiert wird.

In einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform wird das Gas erst durch eine chemische Reaktion erzeugt, an der Reaktionspartner beteiligt sind, die in verschiedenen Teilströmen gelöst sind.

So kann ein Strom zum Beispiel NaHCO_3 enthalten, wogegen der andere eine Säure enthält. Bei der Mischung entsteht Kohlendioxid als Gas, welches in einem sehr hohen Dispersitätsgrad vorliegt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird die Nanodispersion zum Beispiel durch eine Neutralisationsreaktion erzeugt, indem ein Arzneistoff in einem wässrigen Lösungsmittel bei einem unphysiologischen pH-Wert gelöst und in dem Mischer mit einem neutralisierenden Verdünnungsmittel vermischt wird. Bei dem sich ergebenden pH-Wert ist der Stoff schwer löslich und fällt in dem Dispersionsmittel als disperse Phase partikulär aus.

Das Mischungsverhältnis des Konzentrates und der Verdünnungslösung kann fixiert oder temporär variabel sein. Erfindungsgemäß ist es so gestaltet, dass der Volumenanteil des Konzentrates an der Gesamtmischung zwischen 0 und 90 % liegt, bevor-

zugt zwischen 1 und 50 %. In der besonders bevorzugten Ausführungsform wird ein fixes Mischungsverhältnis von 1 Teil Konzentrat in 10 Teilen Mischung verwendet.

5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffdispersionen, wobei die Arzneistoffdispersion mit derselben Rate erzeugt wird, mit der die Applikation stattfindet und somit die gesamte erzeugte Menge sofort appliziert werden kann (in-line Applikation). Die Erzeugung der Arzneistoffdispersion geschieht dabei durch ein Verfahren, bei dem mindestens zwei
10 dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei mindestens ein Teilstrom einen Arzneistoff enthält und wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbulenten Durchmischung eine disperse Phase mit einem Dispersitätsgrad im Bereich
15 von 0,1 bis 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt wird.

Vorzugsweise wird die Arzneistoffdispersion parenteral appliziert. Dieses Verfahren enthaltend die parenterale in-line Applikation der Arzneistoffdispersion kann ohne
20 Gefahr für den Patienten durchgeführt werden, da auf Grund der turbulenten Durchmischung die erzeugte disperse Phase einen Dispersitätsgrad unterhalb der kritischen Größe von Partikeln für die parenterale Applikation besitzt und gleichzeitig die Gesamtflussrate in einem Bereich von bis zu 500 ml/h liegt.

25 Die Hauptanwendung des Verfahrens zur Herstellung von Nanodispersionen ist die in-situ Formulierung von Arzneistoffdispersionen für die parenterale Applikation bei Mensch und Tier. Weitere mögliche Anwendungen sind die orale, ophthalmologische, otologisch, topische, nasale, vaginale, urethrale und rektale Applikation bei Mensch und Tier. Die Herstellung der Arzneistoff-Formulierungen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann natürlich auch so erfolgen, dass die hergestellte Dispersion
30

nicht unmittelbar appliziert wird. In diesem Fall ist es möglich der Dispersion zur Stabilisierung eventuell noch Hilfsmittel zuzugeben.

Vorzugsweise wird die Mischung parenteral, besonders bevorzugt intravenös, appliziert. Die Applikation der Mischung kann aber auch oral, ophtal, topisch, nasal, vaginal, urethral und rektal erfolgen. Dabei kann der Zusatz von weiteren noch nicht aufgeführten Hilfsstoffen notwendig sein, die dem Fachmann in Art und Menge bekannt sind. In der erfindungsgemäßen Ausführung kann die Mischung direkt oder mit zeitlicher Verzögerung appliziert werden, wobei die direkte Applikation bevorzugt ist.

In einer weiteren Anwendungsform ist es möglich, der Verdünnungslösung einen oder mehrere Wirkstoffe zuzusetzen.

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Nanodispersionen besitzen einen Dispersitätsgrad im Nanometerbereich und stehen daher auch einer parenteralen Anwendung zur Verfügung. Ein eventuell vorhandener Wirkstoff kann in der dispersen Phase molekulardispers gelöst vorliegen

Vorteilhaft an den erfindungsgemäß hergestellten Formulierungen ist, dass sie lediglich Komponenten enthalten, die insbesondere für eine parenterale Anwendung unbedenklich sind. Die Formulierung zeichnet sich durch eine sehr hohe Verträglichkeit aus. Sie hebt sich damit von anderen in der Literatur bekannten Formulierungen ab, die Hilfsstoffe mit nur eingeschränkter Verträglichkeit, wie zum Beispiel einige ionische oder nicht-ionische Emulgatoren, enthalten. Wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in-situ formuliert, so kann auf den Zusatz von Stabilisatoren verzichtet werden.

Die Ausführungsform des Verfahrens zu Herstellung von Nanodispersionen erlaubt die Verwendung von handelsüblich allgemein verfügbaren Phospholipiden, Poloxameren oder anderen Tensiden.

Figuren und Beispiele

Fig. 1 Bevorzugte Ausführungsform eines Mischers

Fig. 2 Darstellung des Dispersitätsgrads in Abhängigkeit zur Gesamtflussrate

5

Fig.1 zeigt eine bevorzugte Ausführungsform eines statischen Mischers zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Der Mischer ist aus WO 99/32175, Fig. 3 bekannt. Der Mischer 3 umfasst ein Gehäuse mit einem ersten Kanal 13a und einem zweiten Kanal 13b, einem Düsenbereich 9, 10, 11 und einem Auslaufkanal 12. Der erste Kanal 13a und der zweite Kanal 13b dienen als Zuleitungen für die Teilströme 1a und 1b. In der bevorzugten Anwendungsform wird das organische, mit Wasser mischbare, das Phospholipid enthaltene Konzentrat als Teilstrom 1b über den Zuleitungskanal 13b in den Mischer gebracht. Das Dispersionsmedium gelangt als Teilstrom 1a über den Kanal 13a in den Mischer und wird durch die Verengung des Kanals 9 in die Düse 11 beschleunigt. Hier wird das Konzentrat zudosiert. Hinter der Düse 11 kommt es im Bereich 10 durch eine intensive Längsvermischung zur innigen Durchmischung der beiden Ströme 1a und 1b, welche dann als Mischstrom 5 den Mischer durch den nachfolgenden Auslaufkanal 12 verlassen. Der Auslaufkanal 12 ist in der Verlängerung des ersten Zuleitungskanals 13a und in einem Winkel von 90° zum zweiten Zuleitungskanal 13b angeordnet.

10

15

20

Bestimmung des Dispersitätsgrads in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit

Fig. 2 zeigt eine grafische Darstellung des Dispersitätsgrads in Abhängigkeit von der Gesamtflussrate.

25

Nach den Gleichungen von Mie ist bekannt, dass die Intensität des Streulichtes mit der Abnahme des Dispersitätsgrades zunimmt. Deshalb lässt sich der Dispersitätsgrad durch Trübungsmessungen bestimmen. Die Trübungsmessung stellt neben der Messung am Photonenkorrelationsspektroskop eine weitere Methode zur Be-

30

stimmung des Dispersitätsgrades dar. Wird die Trübung als reziproker Transmissionswert in einem Spektralphotometer erfasst, so korreliert der Dispersitätsgrad direkt mit der Transmission.

5 Zur Bestimmung des Dispersitätsgrades in Abhängigkeit zur Flussrate wurde als Konzentrat das in Beispiel 1 beschriebene Placebo-Konzentrat verwendet. Als Dispersionsmedium wurde Wasser benutzt. Die Bestimmung des Dispersitätsgrades erfolgte, indem der damit direkt korrelierende Transmissionswert an einem UV-VIS-Photometer (Lambda 2, Perkin Elmer) bei 620 nm gemessen wurde. In einem Vor-
10 versuch wurde bestätigt, dass die Mischung bei 620 nm keine nennenswerte Absorption besitzt.

Das Konzentrat und das Dispersionsmedium wurden in je eine 50ml Perfusor[®]-Spritze aufgezogen und in je eine Perfusor[®]-Compact Spritzenpumpe eingelegt. Die
15 Spritzen wurden mit einem Mischer gemäß Fig. 1 mit Düsenquerschnitten von 100 µm über Schläuche verbunden und die Einlässe des Mixers mit Rückschlagventilen versehen.

Bei einem festen Mischungsverhältnis von 1 Teil Konzentrat plus 9 Teile Dispersionsmedium wurde die Flussgeschwindigkeit von 50 ml/h (5 ml/h Konzentrat, 45 ml/h Dispersionsmedium) auf 110 ml/h (11 ml/h Konzentrat, 99 ml/h Dispersionsmedium) gesteigert. Dabei nahm die Trübung der Mischung stetig ab und somit
20 der Transmissionswert und der Dispersitätsgrad zu.

25 In Fig. 2 ist zu erkennen, dass der Dispersionsgrad von der Flussrate abhängt. Bei geringen Flussraten ist der Dispersionsgrad niedrig und erhöht sich dann mit steigender Flussrate. Ab einem Knickpunkt, der bei etwa 80 ml/h liegt, verändert sich der Dispersionsgrad auch bei weiterer Erhöhung der Flussrate nicht mehr stark. Bei dieser Flussgeschwindigkeit konnte mit mikroskopischen Untersuchungen der
30 Beginn der turbulenten Strömung im Mischer beobachtet werden.

Beispiel 1: Wirkstofffreies Konzentrat

	Epikuron 170	1000	mg
	Ethanol	2700	mg
5	PEG 400	6300	mg

Herstellung: Ethanol und PEG 400 werden vermischt. Epikuron 170 wird hinzugegeben und unter Rühren gelöst. Die Lösung wird über einen Nylon-Filter steril filtriert. Die Lösung ist klar, partikelfrei und von gelber Farbe.

10

Beispiele 2: Nimodipin-Konzentrat 1%

	Nimodipin	100	mg
	Epikuron 170	1000	mg
	Ethanol	2700	mg
15	PEG 400	6200	mg

Herstellung: Ethanol und PEG 400 werden vermischt. Nimodipin und Epikuron 170 werden hinzugegeben und unter Rühren gelöst. Die Lösung wird über einen Nylon-Filter steril filtriert. Die Lösung ist klar, partikelfrei und von dunkelgelber Farbe.

20

Beispiel 3: Ibuprofen-Konzentrat 1%

	Ibuprofen	100	mg
	Epikuron 170	1000	mg
	Ethanol	2700	mg
25	PEG 400	6200	mg

Herstellung: analog Beispiel 2. Die Lösung ist klar, partikelfrei und von gelber Farbe.

Beispiel 4: Clotrimazol-Konzentrat 0.5%

	Clotrimazol	50	mg
	Epikuron 170	1000	mg
	Ethanol	2700	mg
5	PEG 400	6250	mg

Herstellung: analog Beispiel 2. Die Lösung ist klar, partikelfrei und von gelber Farbe.

10 Beispiel 5: Paclitaxel-Konzentrat 1%

	Paclitaxel	100	mg
	Epikuron 170	1000	mg
	Ethanol	2700	mg
	PEG 400	6200	mg

15

Herstellung: analog Beispiel 2. Die Lösung ist klar, partikelfrei und von gelber Farbe.

Beispiel 6: Konzentrat 1% eines taxoiden Wirkstoffes

20	Taxoider Wirkstoff	100	mg
	Epikuron 170	1000	mg
	Acid. Sorbic.	50	mg
	Ethanol	2700	mg
	PEG 400	6200	mg

25

Herstellung: Ethanol und PEG 400 werden vermischt. Der taxoide Wirkstoff, Epikuron 170 und die Sorbinsäure werden hinzugegeben und unter Rühren gelöst. Die Lösung wird über einen Nylon-Filter steril filtriert. Die Lösung ist klar, partikelfrei und von gelber Farbe.

30

Der verwendete taxoide Wirkstoff ist literaturbekannt als 5 β , 20-epoxy-1, 2 α , 4, 7 β , 10 β , 13 α , 14 β -heptahydroxytax-11-en-9-on 1,14-carbonate-4,10-diacetate-2-benzoate,13-[(2R,3S)-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl)-amino-2-hydroxy-5-methylhexanoate] aus US Pat. No. 5,705,508 (dort unter dem Namen SB-T-101131 geführt).

5

Beispiele zur Herstellung von Formulierungen mit dem Mischer:

Beispiel 7: Herstellung einer wirkstofffreien Formulierung

	Epikuron 170	1%
10	Ethanol	2.7%
	PEG 400	6.3%
	Glucose	5%
	Wasser z. Injektion	ad 100%

15 Herstellung: Zunächst wird das Konzentrat gemäß Beispiel 1 hergestellt. Für die Verdünnungslösung wird die Glucose im Wasser gelöst. Beide Lösungen werden auf je eine 50 ml Perfusor[®]-Spritze aufgezogen und in je eine Perfusor[®]-Compact Spritzenpumpe eingelegt. Die Spritzen werden mit einem Mischer gemäß Fig. 1 mit einem Düsenquerschnitt von 100 μ m über Schläuche verbunden und die Einlässe des
20 Mischers mit Rückschlagventilen versehen.

Dann wird das Konzentrat mit einer Flussrate von 10 ml/h und die Verdünnung mit 90 ml/h in den Mischer gepumpt.

25 Mit einem Radius von 500 μ m für den Auslaufkanal, einer Viskosität von 1.7 mPas und einer Dichte von 1.01 g/ml ergibt sich ein Wert K gemäß Gl. 1 von 1036. Der Mischer arbeitet im turbulenten Bereich.

Nach einer Anlaufzeit von ca. 3 Minuten, wird die Mischung aufgefangen.

30

Die Mischung wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (Brookhaven BI 90) bei 25°C und 90° Messwinkel vermessen. Es ergibt sich ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser von 106 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0.26.

5 **Beispiel 8: Herstellung einer Nimodipin-Formulierung**

	Nimodipin	0.1%
	Epikuron 170	1%
	Ethanol	2.7%
	PEG 400	6.2%
10	Glucose	5%
	Wasser z. Injektion	ad 100%

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7.

15 Die Mischung wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (Brookhaven BI 90) bei 25°C und 90° Messwinkel vermessen. Es ergibt sich ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser von 119 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0.24.

Beispiel 9: Herstellung einer Ibuprofen-Formulierung

20	Ibuprofen	0.1%
	Epikuron 170	1%
	Ethanol	2.7%
	PEG 400	6.2%
	Glucose	5%
25	Wasser z. Injektion	ad 100%

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7.

30 Die Mischung wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (Brookhaven BI 90) bei 25°C und 90° Messwinkel vermessen. Es ergibt sich ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser von 103 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0.24.

Beispiel 10: Herstellung einer Clotrimazol-Formulierung

	Clotrimazol	0.05%
	Epikuron 170	1%
5	Ethanol	2.7%
	PEG 400	6.25%
	Glucose	5%
	Wasser z. Injektion	ad 100%

10 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7.

Die Mischung wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (Brookhaven BI 90) bei 25°C und 90° Messwinkel vermessen. Es ergibt sich ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser von 95 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0.24.

15

Beispiel 11: Herstellung einer Paclitaxel-Formulierung

	Paclitaxel	0.1%
	Epikuron 170	1%
	Ethanol	2.7%
20	PEG 400	6.2%
	Glucose	5%
	Wasser z. Injektion	ad 100%

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7.

25

Die Mischung wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (Brookhaven BI 90) bei 25°C und 90° Messwinkel vermessen. Es ergibt sich ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser von 114 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0.24.

Beispiel 12: Herstellung einer Formulierung eines taxoiden Wirkstoffes

	Taxoider Wirkstoff	0.1%
	Epikuron 170	1%
	Acid. Sorbic.	0.05%
5	Ethanol	2.7%
	PEG 400	6.2%
	Glucose	5%
	Wasser z. Injektion	ad 100%

10 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7.

Die Mischung wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (Brookhaven BI 90) bei 25°C und 90° Messwinkel vermessen. Es ergibt sich ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser von 156 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0.26.

15

Der verwendete taxoide Wirkstoff ist literaturbekannt als 5 β , 20-epoxy-1, 2 α , 4, 7 β , 10 β , 13 α , 14 β -heptahydroxytax-11-en-9-on 1,14-carbonate-4,10-diacetate-2-benzoate,13-[(2R,3S)-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl)-amino-2-hydroxy-5-methylhexanoate] aus US Pat. No. 5,705,508 (dort unter dem Namen SB-T-101131 geführt).

20

Beispiel 13: Herstellung von durch Poloxamer stabilisierten Formulierungen

Konzentrat 1:

Clotrimazol	100 mg
PEG 400	ad 10 g

Konzentrat 2:

Ibuprofen	100mg
PEG 400	ad 10g

25

Dispersionsmittel:

Poloxamer 408	1g
NaCl 0.9%	ad 100 ml

Die Herstellung der beiden Konzentrate und des Dispersionsmediums erfolgte durch Lösen der Feststoffe in den Lösungsmitteln durch Rühren. Vor der Verwendung wurden die Lösungen durch ein 0.22 µm Filter filtriert.

- 5 Die Herstellung der Mischungen erfolgte analog zu Beispiel 7, wobei jeweils ein Mischungsverhältnis zwischen Konzentrat und Dispersionsmedium von 1+9 gewählt wurde. Die Gesamtflussrate betrug 100 ml/h.

- 10 Die Bestimmung des Dispersitätsgrades erfolgte durch Messung der Partikelgröße am Photonenkorrelationsspektroskop.

Es ergab sich ein Dispersitätsgrad von 20-25 nm für die beiden Mischungen von Konzentraten mit dem Dispersionsmedium. Dieser Dispersitätsgrad konnte nur erreicht werden, wenn dem Dispersionsmedium das Poloxamer zugesetzt wurde.

- 15 In einer weiteren Untersuchung wurde das Dispersionsmedium alleine untersucht. Auch hier zeigte sich eine Partikelgröße von 20-25 nm, was auf die Bildung von Poloxamer-Aggregaten zurückgeführt werden kann.

- 20 Dies bedeutet, dass in dem vorliegenden System der vorhandene Wirkstoff von dem Poloxamer mizellartig eingekapselt und somit an einer Präzipitation gehindert wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Nanodispersionen, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbulenten Durchmischung eine disperse Phase mit einem Dispersitätsgrad im Bereich von 0,1 bis 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die turbulente Durchmischung dadurch erzeugt wird, dass die Teilströme durch eine Düse in einen Auslaufkanal strömen, wobei die Düse einen geringeren Durchmesser hat als der Auslaufkanal.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die geometrischen Verhältnisse der Düse so gewählt werden, dass sich nach der Formel
$$K = \frac{r_{Kanal} \cdot \rho \cdot \dot{v}}{\eta \cdot r_{Düse}^2 \cdot \pi}$$
, wobei r_{Kanal} den Radius des Auslaufkanals, ρ die Dichte der Mischung, \dot{v} die Gesamtflussrate, η die Viskosität der Mischung, $r_{Düse}$ den Radius der Düse und π die Kreiszahl bezeichnet, eine Kennzahl K von mindestens 250 ergibt.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Auslaufkanal einen Durchmesser zwischen 0,2 und 2 mm aufweist und die Düse einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 500 μm aufweist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Länge des Auslaufkanals mindestens 10 mal größer ist als der Durchmesser des Auslaufkanals.
- 5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die turbulente Durchmischung durch einen Mischer erzeugt wird, der einen ersten Zuleitungskanal (13a) und einen zweiten Zuleitungskanal (13b) umfasst, die in eine Düse (11) münden, die ihrerseits mit einem nachfolgenden Auslaufkanal (12) in Verbindung steht, wobei der Auslaufkanal (12) in der
10 Verlängerung des ersten Zuleitungskanals (13a) und in einem Winkel im Bereich zwischen 60° und 90° , bevorzugt 90° zum zweiten Zuleitungskanal (13b) angeordnet ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass
15 mehrere Mischer parallel oder hintereinander geschaltet werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischstrom eine Viskosität im Bereich von 0,7 bis 150 mPas aufweist.
- 20 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischstrom eine Dichte im Bereich von 700 kg/m^3 bis 1500 kg/m^3 aufweist.
- 25 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass ein erster Teilstrom einen Stoff oder ein Stoffgemisch enthält, der in einem Dispersionsmittel schwerlöslich ist und ein zweiter Teilstrom das Dispersionsmittel oder Teile davon enthält und dass sich bei der turbulenten Durchmischung der Teilströme die disperse Phase in einem kontinuierlichen Dispersionsmittel bildet.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase in ihrer Gesamtheit oder Teile davon einen therapeutisch wirksamen Stoff, einen Arzneistoff oder ein anderes wirksames Agens darstellt.
- 5
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff in Wasser schwer löslich ist, so dass mindestens 100 Teile Wasser zur Lösung von 1 Teil des Stoffes erforderlich sind.
- 10
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff ein Arzneistoff aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-Medikamente, Onkologika, Virustatika, Chemotherapeutika, Hepatitika, Analgetika, Antibiotika oder Immunmodulatoren ist.
- 15
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildung der dispersen Phase entweder durch eine Ausfällung wegen Sättigung der Lösung, durch eine Neutralisationsreaktion, durch eine Wechselwirkung zwischen verschiedenen geladenen Molekülen, durch Assoziation von Molekülen, durch Umkomplexierungen oder durch eine chemischen Reaktion erfolgt.
- 20
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase ein Feststoff oder ein Gemisch verschiedener Feststoffe ist.
- 25
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase eine Flüssigkeit oder ein Gemisch verschiedener Flüssigkeiten oder eine flüssig-kristalline Phase ist.
- 30
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase hauptsächlich durch Phospholipid-Addukte aus einem ersten Teilstrom gebildet wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Phospholipid ein Phospholipid, ein hydriertes oder teilhydriertes Phospholipid, ein Lyso-phospholipid oder ein Ceramid, bevorzugt eines der Phospholipide mit den
5 Trivialnamen Lecithin oder Kephalin, ganz besonders bevorzugt ein aufgereinigtes Lecithin aus Sojabohnen der Qualitäten Epikuron 170, Epikuron 175, Lipoid S100 oder S75 oder ein aufgereinigtes Lecithin aus Eigelb der Qualitäten Lipoid E80, E100 und EPC oder Mischungen aus diesen Verbindungen ist und der Massenanteil des Phospholipids in dem
10 ersten Teilstrom zwischen 0.01 % und 40 %, bevorzugt zwischen 5 % und 20 %, besonders bevorzugt zwischen 9 und 11 % liegt.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass ein erster Teilstrom eine Lösung eines Phospholipid oder die Mischung von
15 Phospholipiden in einem organischen wassermischbaren, bevorzugt wasserfreien Lösungsmittel .
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel 10 bis 50, bevorzugt 25 bis 35 Massenteilen Ethanol und mit 50 bis 90,
20 bevorzugt 65 bis 75 Massenteile Polyethylenglykol 400 (PEG 400) enthält.
21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass dem Lösungsmittel weitere Substanzen zur Steigerung der Haltbarkeit, der chemischen und physikalischen Stabilität, zur Regulierung des pH-Wertes
25 oder der Viskosität zugesetzt werden.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase oder Teile der dispersen Phase ein Gas oder ein Gemisch von Gasen ist.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel Wasser oder destilliertes Wasser oder ein wässriges Medium oder ein wässriges Medium mit Zusätzen von Elektrolyten, Mono- oder Disacchariden, Alkoholen, Polyolen oder deren Mischungen ist.
- 5
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe enthält.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel Stabilisatoren und/oder oberflächenaktive Substanzen enthält.
- 10
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel Block-Co-Polymere aus der Gruppe der Poloxamere enthält.
- 15
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass dem Dispersionsmittel Substanzen zum Zweck der Einstellung der Isotonie, Euhydrie, zur Erhöhung der physikalischen und/oder chemischen Stabilität und Haltbarkeit und zur Verhinderung mikrobiologischen Verderbs zugesetzt werden.
- 20
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der Teilströme ein organisches Lösungsmittel, bevorzugt Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Glykofurol, Glycerol oder andere zur Anwendung an Mensch oder Tier geeignete organische Lösungsmittel oder Mischungen hiervon enthält.
- 25
29. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffdispersion nach einem der Ansprüche 1 bis 28, wobei pro Zeiteinheit hergestellte Menge an Arzneistoffdispersion der zu applizierenden Menge entspricht.
- 30

5

30. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffdispersion nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneistoffdispersion parenteral an Mensch oder Tier appliziert wird.
31. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffdispersion nach Anspruch 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneistoffdispersion oral, ophtalmologisch, otologisch, topisch, nasal, vaginal, urethral oder rektal an Mensch oder Tier appliziert wird.

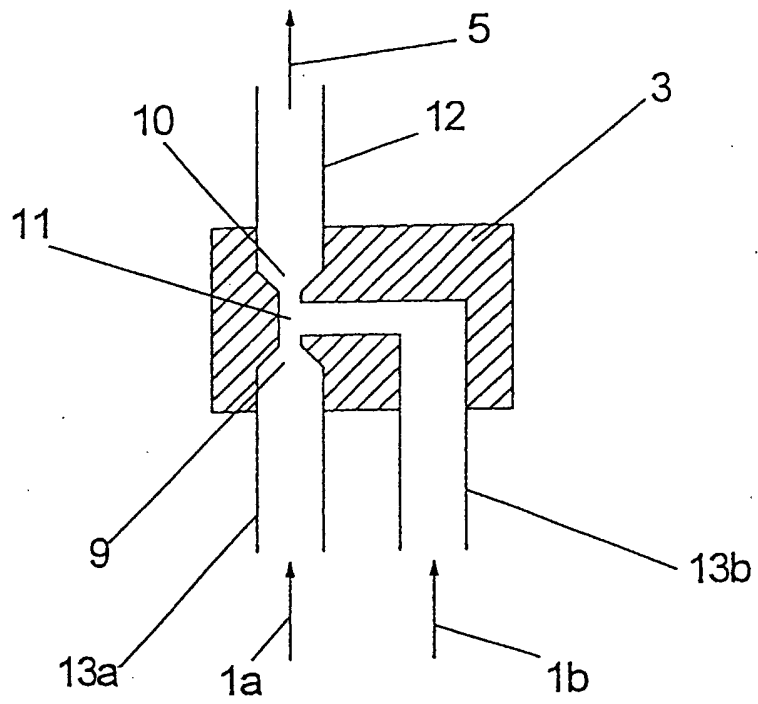


Fig. 1

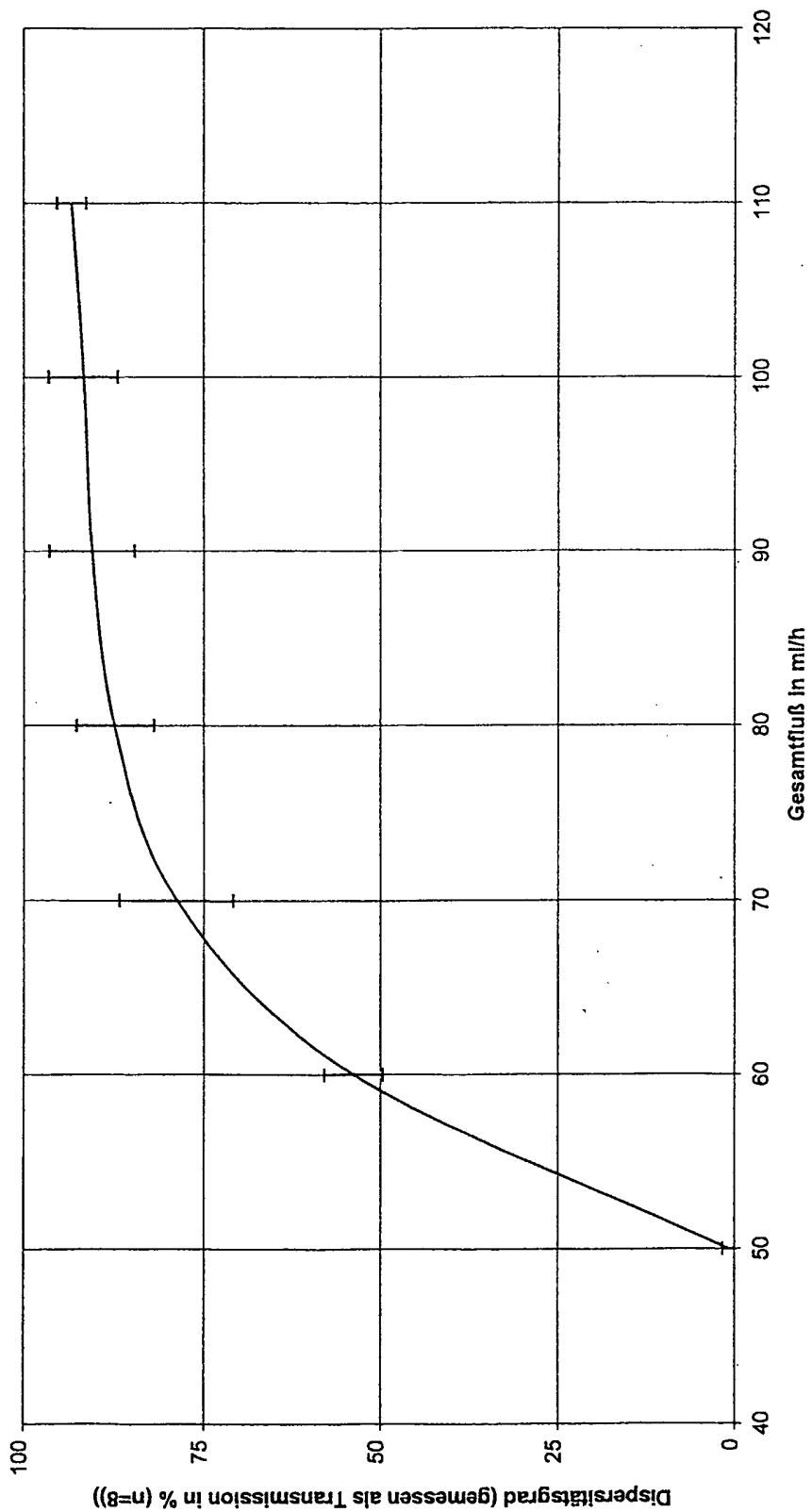


Fig. 2