

(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  
19. Oktober 2006 (19.10.2006)

PCT

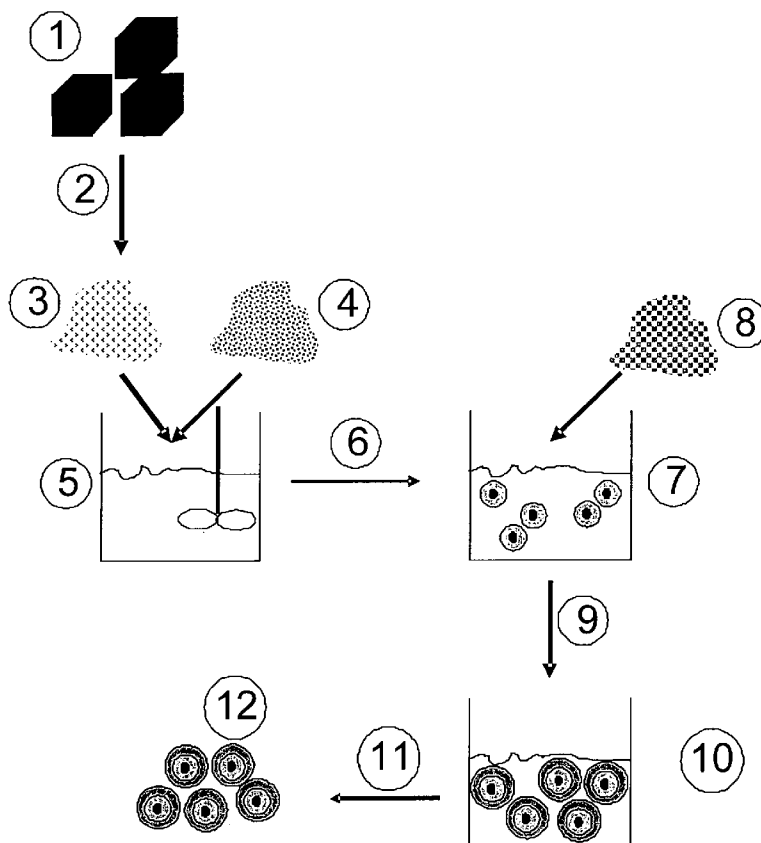
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2006/108637 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)  
A61K 9/10 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/003377
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
12. April 2006 (12.04.2006)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 017 777.8 13. April 2005 (13.04.2005) DE  
10 2005 053 462.7  
5. November 2005 (05.11.2005) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PHARMASOL GMBH [DE/DE]; Blohmstrasse 66a, 12307 Berlin (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÖSCHWITZER, Jan [DE/DE]; Alt-Lankwitz 40B, 12247 Berlin (DE).  
LEMKE, Andreas [DE/DE]; Söhtstrasse 9, 12203 Berlin (DE).
- (74) Anwälte: VAN HEESCH, Helmut usw.; Uexküll & Stolberg, Beselerstr. 4, 22607 Hamburg (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, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR CAREFULLY PRODUCING ULTRAFINE PARTICLE SUSPENSIONS AND ULTRAFINE PARTICLES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SCHONENDEN HERSTELLUNG HOCHFEINER PARTIKELSUSPENSIONEN UND HOCHFEINER PARTIKEL SOWIE DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to a multistage process in order to produce, in a very effective and careful manner, particles having an average particle size of 50 nm to 1000 nm, during which the solid substance (active substance) is dissolved in a solvent, and this liquid containing the solid substance (active substance) in dissolved form is then rapidly frozen. The solvent(s) used are removed from the obtained frozen matrix optionally during a (freeze)-drying process (lyophilization) or the frozen matrix is subjected to a direct subsequent processing. The solid matrix is dispersed in an outer phase and the resulting dispersion is then immediately subjected to high shear and/or cavitation forces. The forces used lead to a stabilization or reduction in size of the resulting particles on the nanometric scale.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/108637 A3



GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:**

18. Mai 2007

*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.*

---

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung beschreibt einen mehrstufigen Prozess, um auf eine sehr effektive und schonende Weise Partikel mit einer mittleren Partikelgröße von 50 nm bis 1000 nm herzustellen, bei dem der Feststoff (Wirkstoff) wird in einem Lösungsmittel gelöst, diese, den Feststoff (Wirkstoff) in gelöster Form enthaltende Flüssigkeit, dann sehr schnell eingefroren wird, der erhaltenen gefrorenen Matrix gegebenenfalls in einem (Gefrier) trocknungsprozess (Lyophilisation) das/die verwendeten Lösungsmittel entzogen bzw. die eingefrorene Matrix direkt weitergearbeitet wird, die feste Matrix in einer äußeren Phase dispergiert wird und die entstandene Dispersion dann sofort hohen Scher- und/oder Kavitationskräften ausgesetzt wird, die aufgewendeten Kräfte zu einer Stabilisierung bzw. Verkleinerung der entstehenden Partike in den Nanometerbereich führen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/003377

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
INV. A61K9/14      A61K9/10      A61K9/51

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)  
A61K

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, INSPEC

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/094808 A2 (PHARMASOL GMBH [DE]; MOESCHWITZER JAN [DE]) 14 September 2006 (2006-09-14) abstract page 23, line 21 - page 25, line 12	1-39
Y	DE 199 32 157 A1 (PHARMASOL GMBH [DE]) 18 January 2001 (2001-01-18) abstract column 3, lines 31-43 column 11, line 29 - column 12, line 8 claims	1-39
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

26 February 2007

Date of mailing of the international search report

15/03/2007

Name and mailing address of the ISA/  
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

Authorized officer  
  
VILLA RIVA, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/003377

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TRACY M A: "Development and scale-up of a microsphere protein delivery system" BIOTECHNOLOGY PROGRESS, vol. 14, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 108-115, XP002312915 ISSN: 8756-7938 page 108, right-hand column, last paragraph figures 1,2	1-39
Y	WOLF M ET AL: "Stabilisation and determination of the biological activity of L-asparaginase in poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres." INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 30 APR 2003, vol. 256, no. 1-2, 30 April 2003 (2003-04-30), pages 141-152, XP002421906 ISSN: 0378-5173 Seiten 142-143, Absätze 2.2. und 2.3	1-39

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/003377

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2006094808	A2	14-09-2006	DE 102005011786 A1	14-09-2006
DE 19932157	A1	18-01-2001	AU 6157400 A	30-01-2001
			BR 0013161 A	22-07-2003
			CA 2375992 A1	18-01-2001
			CN 1373657 A	09-10-2002
			WO 0103670 A1	18-01-2001
			EP 1194123 A2	10-04-2002
			JP 2003504323 T	04-02-2003
			ZA 200200211 A	10-12-2002

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/14 A61K9/10 A61K9/51

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
A61K

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, INSPEC

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2006/094808 A2 (PHARMASOL GMBH [DE]; MOESCHWITZER JAN [DE]) 14. September 2006 (2006-09-14) Zusammenfassung Seite 23, Zeile 21 - Seite 25, Zeile 12 -----	1-39
Y	DE 199 32 157 A1 (PHARMASOL GMBH [DE]) 18. Januar 2001 (2001-01-18) Zusammenfassung Spalte 3, Zeilen 31-43 Spalte 11, Zeile 29 - Spalte 12, Zeile 8 Ansprüche ----- -/--	1-39

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  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	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
26. Februar 2007	15/03/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde 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	Bevollmächtigter Bediensteter  VILLA RIVA, A

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TRACY M A: "Development and scale-up of a microsphere protein delivery system" BIOTECHNOLOGY PROGRESS, Bd. 14, Nr. 1, Januar 1998 (1998-01), Seiten 108-115, XP002312915 ISSN: 8756-7938 Seite 108, rechte Spalte, letzter Absatz Abbildungen 1,2 -----	1-39
Y	WOLF M ET AL: "Stabilisation and determination of the biological activity of L-asparaginase in poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres." INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 30 APR 2003, Bd. 256, Nr. 1-2, 30. April 2003 (2003-04-30), Seiten 141-152, XP002421906 ISSN: 0378-5173 Seiten 142-143, Absätze 2.2. und 2.3 -----	1-39

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/003377

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006094808 A2	14-09-2006	DE 102005011786 A1	14-09-2006
DE 19932157 A1	18-01-2001	AU 6157400 A	30-01-2001
		BR 0013161 A	22-07-2003
		CA 2375992 A1	18-01-2001
		CN 1373657 A	09-10-2002
		WO 0103670 A1	18-01-2001
		EP 1194123 A2	10-04-2002
		JP 2003504323 T	04-02-2003
		ZA 200200211 A	10-12-2002