(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 48 619 A1** 2004.04.29

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 48 619.0**
(22) Anmeldetag: **18.10.2002**
(43) Offenlegungstag: **29.04.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/14**
A01N 25/12

(71) Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

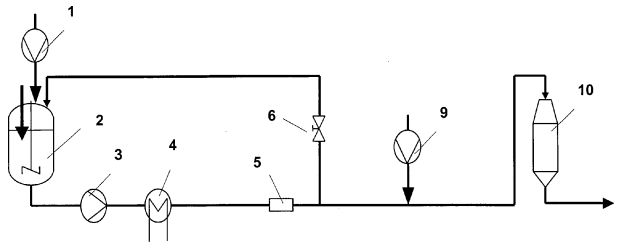
(72) Erfinder:
Klinksiek, Bernd, Dipl.-Ing., 51429 Bergisch Gladbach, DE; Obendorf, Lars, Dr.-Ing., 51065 Köln, DE; Bellinghausen, Rainer, Dr.-Ing., 51519 Odenthal, DE; Eichmann, Marcus, Dr.-Ing., 40545 Düsseldorf, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Wirkstoff-Formulierungen mit kompressiblen Fluiden**

(57) Zusammenfassung: Es werden pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen beschrieben, die aus
- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff,
- mindestens einem Dispergiermittel B),
- Polyvinylalkohol sowie
- gegebenenfalls Zusatzstoffen C)

bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Polyvinylalkohol umhüllt sind, in amorphem Zustand vorliegen und Durchmesser im Nanometer-Bereich aufweisen. Weiter wird ein Verfahren zur Herstellung der neuen Formulierungen unter Einsatz kompressibler Fluide und deren Verwendung zur Applikation der enthaltenen Wirkstoffe sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Herstellungsverfahrens beschrieben.



Beschreibung

[0001] Das Verfahren ist ein neuartiges Dispergierverfahren zur Herstellung von feinteiligen Wirkstoffpartikeln unter Einsatz von CO_2 und zur Herstellung von Emulsionen aus hochviskosen Ölen.

Stand der Technik

[0002] Das Verfahren ist eine Weiterentwicklung der Schmelzedispergierung, wie sie in der Deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 10 151 392.5 beschrieben ist. Bei der Schmelzedispergierung wird eine Feststoff-Suspension oberhalb des Schmelzpunktes der Suspension erhitzt, anschließend feinteilig emulgiert und danach rasch abgekühlt, so dass eine feinteilige, amorphe Dispersion entsteht.
[0003] Bei der Dispersionsherstellung mit kompressiblen Fluiden ist das Aufschmelzen und Emulgieren bei niedrigeren Temperaturen möglich, also produktschonender. Zurückzuführen ist dieser Effekt vermutlich darauf, dass das kompressible Fluid sich im Wirkstoff löst, die Schmelztemperatur herabsetzt und die Viskosität der Schmelze erniedrigt.
[0004] Das CO_2 basierte Verfahren ist daher für temperaturempfindliche Substanzen, bei denen die herkömmliche Schmelzedispergierung nicht einsetzbar ist, eine denkbare Alternative.
[0005] Durch den Einsatz von CO_2 gelingt es ferner, hochviskose Öle feinteilig zu emulgieren. Ursache ist vermutlich die Eignung von kompressiblen Fluiden als Lösungsmittel für das Öl, so dass die hohe Viskosität reduziert wird.
[0006] Aus der Literatur (z.B. Chem. Eng. Proc. 2000, 39, 19–28, Chem. Ing. Tech. 1997, 69, 298–311) sind eine Vielzahl von Verfahren zur Herstellung feiner Partikel mit kompressiblen Fluiden bekannt.
[0007] Im wesentlichen wird zwischen Verfahrensgruppen unterschieden, bei denen

1. das überkritische Fluid als Antisolvent wirkt und die Partikelerzeugung durch Fällung/Kristallisation aus einer Substanzlösung erfolgt (GAS, PCA, SEDS),
2. das überkritische Fluid Lösungsmittel ist und die Partikel beim Entspannen des Fluides in einen Behälter entstehen (KESS),
3. das überkritische Fluid in Substanzschmelzen oder Suspensionen gelöst wird und beim Entspannen des Substanz-Fluid-Gemisches in einen Behälter feinteilige Partikel entstehen (PGSS, CPCSP, CPF).

[0008] Die Wirkungsweise der Verfahren kann auf Phänomene wie Lösungsmitteleigenschaften der komprimierten bzw. überkritischen Fluide, Absenken von Schmelzpunkten, Viskositätserniedrigung, erhöhte Diffusions- und Stoffübergangskoeffizienten etc. zurückgeführt werden. Da meist Kombinationen der Phänomene vorliegen, lassen sich die Verfahren nicht immer eindeutig kategorisieren. Marr und Gamse (Chem. Eng. Proc. 2000, 39, 19–28) geben einen allgemeinen Überblick zur Nutzung von überkritischen Fluiden in industriellen Prozessen. Auf die Herstellung von Mikropartikeln mit komprimierten Gasen gehen Bungert et al. (Chem. Ing. Tech. 1997, 69, 298–311) ein.
[0009] Beim PGSS-Verfahren (EP 744 992 A1) wird ein Feststoff unter dem Gasdruck eines kompressiblen Fluids, das sich im Feststoff löst, aufgeschmolzen und über eine Düse in einen Sprühturm entspannt. Die Mikronisierung erfolgt durch die Explosionswirkung des in der Schmelze gelösten, kompressiblen Fluids. Die Größe der Wirkstoffpartikel liegt im Bereich von 10 um.
[0010] Beim Verfahren nach Mura (EP 661 091 A1) wird ein Feststoff zunächst einzeln aufgeschmolzen und anschließend in überkritischen Fluiden dispergiert. Die Mikronisierung erfolgt ebenfalls über das Entspannen in einen Sprühturm.
[0011] Beim Verfahren nach Odell (US 05 487 965) wird zunächst eine Suspension von Feststoffpartikeln in einer Trägerflüssigkeit erzeugt. Diese Suspension wird nun ihrerseits in einem überkritischen Fluid dispergiert und anschließend für die Mikronisierung entspannt.

Aufgabenstellung

[0012] Es wurden nun neue, pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gefunden, die aus

- mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A),
- mindestens einem Dispergiermittel B),
- Hüllmaterial E) sowie
- gegebenenfalls Zusatzstoffen C)

bestehen, wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Hüllmaterial E) insbesondere Polyvinylalkohol umhüllt sind, insbesondere in amorphem Zustand vorliegen und einen mittleren Durchmesser im Bereich von maximal 1 um aufweisen.
[0013] Weiterhin wurde gefunden, dass sich die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierun-

gen herstellen lassen, indem man

a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A), mindestens ein Dispergiermittel B) sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) insbesondere bei Raumtemperatur in wässriger Phase suspendiert,

b) der dabei entstehenden Suspension mindestens ein kompressibles Fluid D) im überkritischen Zustand unter Druck hinzusetzt,

c) die in b) entstehende Mischung soweit aufheizt, dass die darin enthaltenen festen Komponenten verflüssigen,

d) die anfallende Dispersion homogenisiert und dann eine wässrige Lösung von Hüllmaterial E), insbesondere von Polyvinylalkohol, gegebenenfalls im Gemisch mit anderem Hüllmaterial E) sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) zugibt,

e) die Dispersion schlagartig entspannt und, insbesondere gleichzeitig, einer Trocknung, bevorzugt einer Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung, besonders bevorzugt einer Sprühtrocknung unterwirft.

[0014] Schließlich wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen sehr gut zur Applikation der darin enthaltenen Wirkstoffe geeignet sind.

[0015] Unter amorphem Zustand im Sinne der Erfindung wird hier verstanden, dass bei der Analyse mittels DSC keine Phasenumwandlung erkennbar ist oder sich aus Röntgenbeugungsuntersuchungen im wesentlichen keine Kristallstruktur ergibt.

[0016] Geeignete Fluide D) im Sinne der Erfindung sind insbesondere Fluide ausgewählt aus der Gruppe Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere Methan, Ethan, Propan, Butan, Pentan, n-Hexan, i-Hexan, Kohlendioxid, Freone, Stickstoff, Edelgase, gasförmige Oxide, z.B. N_2O, CO_2, Ammoniak, Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Butanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Mischungen der vorgenannten Stoffe.

[0017] Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, dass die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen wesentlich stabiler sind als die konstitutionell ähnlichsten, vorbekannten Zubereitungen, die durch Schmelzedispergierung zugänglich sind, in denen die einzelnen Partikel aber nicht eingekapselt sind. Unerwartet ist die Stabilität der erfindungsgemäßen Formulierungen auch deshalb, weil damit zu rechnen war, dass sich die Polyvinylalkohol-Schicht in Wasser löst und der Wirkstoff A) dann rekristallisiert. Im Gegensatz zu den Erwartungen tritt dieser Effekt aber nicht ein.

[0018] Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Zubereitungen zeichnen sich außerdem durch eine Reihe von Vorteilen aus. So ist der Wirkstoffanteil im Vergleich zu entsprechenden vorbekannten Formulierungen sehr hoch. Das bedeutet, dass bereits eine geringe Menge an Formulierung ausreicht, um das gewünschte Quantum an aktiver Komponente zu applizieren. Vorteilhaft ist auch, dass sich die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen vor der Anwendung problemlos wieder dispergieren lassen und die Bioverfügbarkeit der aktiven Komponenten auf dem nach der Herstellung erreichten, hohen Niveau erhalten bleibt. Günstig ist schließlich, dass die thermische Belastung der Wirkstoffe A) bei der Herstellung der Formulierungen noch niedriger ist als in dem in DE 10 151 392.5 beschriebenen Verfahren ist.

[0019] Als Wirkstoffe A), die in den erfindungsgemäßen, pulverförmigen Formulierungen enthalten sind, kommen jeweils bei Raumtemperatur feste pharmazeutische Wirkstoffe, agrochemische Wirkstoffe, Vitamine, Carotinoide und Aromen in Frage.

[0020] Beispiele für verwendbare Carotinoide sind die bekannten, zugänglichen, natürlichen oder synthetischen Vertreter dieser Verbindungsklasse, beispielsweise Carotin, Lycopin, Bixin, Zeaxanthin, Ctryptoxanthin, Citranaxanthin, Lutein, Canthaxanthin, Astaxanthin, β-Apo-4'-Carotinal, β-Apo-8'-Carotinal, β-Apo-12'-Carotin, β-Apo-8'-Carotinsäure sowie Ester von hydroxy- oder carboxyhaltigen Verbindungen dieser Gruppe, beispielsweise niedere Alkylester; vorzugsweise Methyl- und Ethylester. Besonders bevorzugt sind die technisch erhältlichen Vertreter, wie β-Carotin, Canthaxanthin, β-Apo-8'-Carotinal, β-Apo-8'-Carotinsäureester.

[0021] Ebenfalls verwendbar sind Retinoide, beispielsweise All-Trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und die Ester und Amide dieser Säure. Verwendbare Verbindungen dieser Art sind beschrieben von D.L. Newton, W.R. Henderson und M.B. Sporn in Cancer Research 40, 3413–3425.

[0022] Als Beispiele für pharmazeutische Wirkstoffe A) seien Ibuprofen, Clotrimazol, Fluconazol, Indoxacarb, Acetylsalicylsäure und Ciprofloxazin genannt.

[0023] Unter agrochemischen Wirkstoffe A) sind im vorliegenden Zusammenhang alle zur Pflanzenbehandlung üblichen Substanzen zu verstehen, deren Schmelzpunkt oberhalb von 20°C liegt. Vorzugsweise genannt seien Fungizide, Bakterizide, Insektizide, Akarizide, Nematizide, Molluskizide, Herbizide und Pflanzenwuchsregulatoren.

[0024] Als Beispiele für Fungizide seien genannt:
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-tolyl]-acetat; 2-Phenyl-

phenol (OPP), Ampropylfos, Anilazin, Azaconazol, Benalaxyl, Benodanil, Benomyl, Binapacryl, Biphenyl, Bitertanol, Blasticidin-S, Bromuconazole, Bupirimate, Buthiobate,
Calciumpolysulfid, Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, Chinomethionat (Quinomethionat), Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Chlozolinat, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazole, Cyprofuram, Carpropamid, Dichlorophen, Diclobutrazol, Dichlofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenoconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithion, Ditalimfos, Dithianon, Dodine, Drazoxolon, Epoxyconazole, Ethirimol, Etridiazol,
Fenarimol, Fenbuconazole, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam, Ferimzone, Fluazinam, Fludioxonil, Fluoromide, Fluquinconazole, Flusilazole, Flusulfamide, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Aluminium, Fthalide, Fuberidazol, Furalaxyl, Furmecyclox, Fenhexamid,
Guazatine,
Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol,
Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iprobenfos (IBP), Iprodion, Isoprothiolan, Iprovalicarb,
Kasugamycin,
Mancopper, Mancozeb, Maneb, Mepanipyrim, Mepronil, Metalaxyl, Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metiram, Metsulfovax, Myclobutanil, Nickeldimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuarimol,
Ofurace, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxycarboxin,
Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin, Piperalin, Polyoxin, Probenazol, Prochloraz, Procymidon, Propamocarb, Propiconazole, Propineb, Pyrazophos, Pyrifenox, Pyrimethanil, Pyroquilon,
Quintozen (PCNB), Quinoxyfen,
Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetraconazol, Thiabendazol, Thicyofen, Thiophanat-methyl, Thiram, Tolclophos-methyl, Tolylfluanid, Triadimefon, Triadimenol, Triazoxid, Trichlamid, Tricyclazol, Triflumizol, Triforin, Triticonazol, Trifloxystrobin,
Validamycin A, Vinclozolin,
Zineb, Ziram,
2-[2-(1-Chlor-cyclopropyl)-3-(2-chlorphenyl)-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-[1,2,4]-triazol-3-thion
3-(1-[2-(4-[2-Chlorphenoxy)-5-fluorpyrimid-6-yloxy)-phenyl]-1-(methoximino)methyl)-5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin und
2-(2-[6-(3-Chlor-2-methyl-phenoxy)-5-fluor-pyrimid-4-yloxy]-phenyl)-2-methoximino-N-methyl-acetamid.

[0025] Als Beispiele für Bakterizide seien genannt:
Bronopol, Dichlorophen, Nitrapyrin, Octhilinon, Furancarbonsäure, Oxytetracyclin, Probenazol, Tecloftalam.

[0026] Als Beispiele für Insektizide, Akarizide und Nematizide seien genannt:
Abamectin, Acephat, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb, Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin, Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin, 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, Chlorfluazuron, Chlormephos, N-[(6-Chloro-3-pyridinyl)methyl]-N'-cyano-N-methyl-ethanimidamide, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Cis-Resmethrin, Clocythrin, Clofentezin, 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, Emamectin, Esfenvalerat, Ethiofencarb, Ethofenprox, Ethoprophos, Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatinoxid, Fenobucarb, Fenothiocarb, Fenoxycarb, Fenpropathrin, Fenpyrad, Fenpyroximat, 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, Mecarbam, Mevinphos, Mesulfenphos, Metaldehyd, Methacrifos, Methamidophos, Methidathion, Methiocarb, Methomyl, Metolcarb, Milbemectin, Monocrotophos, Moxidectin, Naled, NC 184, Nitenpyram, Oxamyl, Oxydeprofos, Permethrin, Phosalon, Phosmet, Phosphamidon, Pirimicarb, Profenophos, Promecarb, Propaphos, Propoxur, Prothiophos, Prothoat, Pymetrozin, Pyrachlophos, Pyridaphenthion, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben, Pyrimidifen, Pyriproxifen, Quinalphos, Salithion, Sebufos, Silafluofen, Sulfotep, Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimiphos, Teflubenzuron, Tefluthrin, Temephos, Terbam, Tetrachlorvinphos, Thiacloprid, Thiafenox, Thiamethoxam, Thiodicarb, Thiofanox, Thiomethon, Thuringiensin, Tralomethrin, Transfluthrin, Triarathen, Triazuron, Trichlorfon, Triflumuron, Trimethacarb, Vamidothion, XMC, Xylylcarb, Zetamethrin.

[0027] Als Beispiele für Molluskizide seien Metaldehyd und Methiocarb genannt.

[0028] Als Beispiele für Herbizide seien genannt:
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, 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, Metazachlor, 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, Chlorimuron-ethyl, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Metsulfuron-methyl, Nicosulfuron, Primisulfuron, Pyrazosulfuron-ethyl, Thifensulfuronmethyl, Triasulfuron und Tribenuron-methyl; Thiolcarbamate, wie z.B. Butylate, Cycloate, Diallate, EPTC, Esprocarb, Molinate, Prosulfocarb 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. Desweiteren 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 genannt.

[0029] Als Beispiele für Pflanzenwuchsregulatoren seien Chlorcholinchlorid und Ethephon genannt.

[0030] Als Dispergiermittel B) kommen im Sinne der Erfindung alle üblichen nichtionogenen, anionischen, kationischen und zwitterionischen Stoffe mit den gewünschten oberflächenaktiven Eigenschaften in Frage, die üblicherweise in derartigen Zubereitungen eingesetzt werden. Zu diesen Stoffen gehören Umsetzungsprodukte von Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Fettaminen, Alkylphenolen oder Alkylarylphenolen mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, sowie deren Schwefelsäureester, Phosphorsäure-mono-ester und Phosphorsäure-di-ester, ferner Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Propylenoxid, weiterhin Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfate, Tetra-alkyl-ammoniumhalogenide, Trialkylaryl-ammoniumhalogenide und Alkylamin-sulfonate. Die Dispergiermittel B) können einzeln oder auch in Mischung eingesetzt werden. Vorzugsweise genannt seien Umsetzungsprodukte von Rizinusöl mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:20 bis 1:60, Umsetzungsprodukte von C_6-C_{20}-Alkoholen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:50, Umsetzungsprodukte von Fettaminen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:2 bis 1:20, Umsetzungsprodukte von 1 Mol Phenol mit 2 bis 3 Mol Styrol und 10 bis 50 Mol Ethylenoxid, Umsetzungsprodukte von C_8-C_{12}-Alkylphenolen mit Ethylenoxid im Molverhältnis 1:5 bis 1:30, Alkylglykoside, C_8-C_{16}-Alkylbenzol-sulfonsäuresalze, wie z.B. Calcium-, Monoethanolammonium-, Di-ethanolammonium- und Tri-ethanolammonium-Salze.

[0031] Als Beispiele für nicht-ionische Dispergiermittel B) seien die unter den Bezeichnungen Pluronic PE 10 100 und Pluronic F 68 (Fa. BASF) und Atlox 4913 (Fa. Uniqema) bekannten Produkte genannt. Ferner infrage kommen Tristyryl-phenylethoxylate. Als Beispiele für anionische Dispergiermittel B) seien das unter der Bezeichnung Baykanol SL (= Kondensationsprodukt von sulfoniertem Ditolylether mit Formaldehyd) im Handel befindliche Produkt der Bayer AG genannt sowie phosphatierte oder sulfatierte Tristyryl-phenol-ethoxylate, wobei Soprophor SLK und Soprophor 4D 384 (Fa. Rhodia) speziell genannt seien.

[0032] Beispielhaft genannt als Dispergiermittel B) seien außerdem Copolymerisate aus Ethylenoxid und Propylenoxid, Umsetzungsprodukte von Tristyrylphenol mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid, wie Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 24 Ethylenoxid-Gruppen, Tristyrylphenolethoxylat mit durchschnittlich 54 Ethylenoxid-Gruppen oder Tristyrylphenol-ethoxylat-propoxylat mit durchschnittlich 6 Ethylenoxid- und 8 Propylenoxid-Gruppen, weiterhin phosphatierte oder sulfatierte Tristyrylphenol-ethoxylate, wie phosphatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, sulfatiertes Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen oder Ammonium-Salz von phosphatiertem Tristyrylphenol-ethoxylat mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Gruppen, ferner Lipoide, wie Phospholipid-Natrium-Glycolat oder Lecithin, und auch Liguinsulfonate. Darüber hinaus kommen auch Stoffe mit Netzmittel-Eigenschaften in Betracht. Vorzugsweise genannt seien Alkylphenol-ethoxylate, Dialkyl-sulfosuccinate, wie Di-isooctyl-sulfosuccinat-Natrium, Laurylethersulfate und Polyoxyethylen-sorbitan-Fettsäureester.

[0033] Hüllmaterial E) im Sinne der Erfindung sind insbesondere Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Saccharide, bevorzugt Traubenzucker, oligomere Sacchariden, insbesondere Disaccharide, besonders bevorzugt Rohrzucker, oder Polysaccharide.

[0034] Unter dem Begriff "Polyvinylalkohol" sind im vorliegenden Fall sowohl wasserlösliche Polymerisationsprodukte des Vinylalkohols als auch wasserlösliche, teilverseifte Polymerisate des Vinylacetats zu verstehen. Bevorzugt ist Polyvinylalkohol mit einem mittleren Molekulargewicht (Zahlenmittel) von 10 000 bis 200 000.

[0035] Als Beispiel genannt sei das unter dem Handelsnamen Mowiol® 3-83 bekannte Produkt der Fa. Clariant. Bevorzugt ist außerdem ein teilverseiftes Polyvinylacetat mit einem mittleren Molekulargewicht (Zahlenmittel) von 13 000 bis 130 000 einem Acetatgruppen-Anteil zwischen 1 und 28 %.

[0036] Im Falle von Mowiol® 3-83 haben die angegebenen Zahlen die folgenden Bedeutungen: 3 beschreibt die Viskosität einer 4 %-igen wässrigen Lösung bei 20°C in mPa·s, 83 gibt den Verseifungsgrad in mol % an.

[0037] Im vorliegenden Fall besonders gut verwendbar sind durch Teilverseifung von Polyvinylacetat erhalte-

ne Polyvinylalkohole mit einem Hydrolysegrad von 72 bis 99 mol-% und einer Viskosität von 2 bis 40 mPa·s, besonders bevorzugt zwischen 3 und 18 mPa·s, gemessen an einer 4 %-igen, wässrigen Lösung bei 20°C. In Betracht kommen dabei sowohl einzelne dieser teilverseiften Polyvinylacetate als auch Gemische.

[0038] Als Zusatzstoffe C), die in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten sein können, kommen Penetrationsförderer, Entschäumer, Kältestabilisatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Redispergiermittel, Sprengmittel, inerte Füllmaterialien und filmbildende Stoffe in Frage.

[0039] Als Penetrationsförderer kommen im vorliegenden Zusammenhang alle diejenigen Substanzen in Betracht, die üblicherweise eingesetzt werden, um das Eindringen von agrochemischen Wirkstoffen in Pflanzen zu verbessern. Bevorzugt sind Alkanolalkoxylate der Formel

$$R\text{-}O\text{-}(\text{-}AO)_m H \qquad (I)$$

in welcher
R für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,
AO für einen Ethylenoxid-Rest, einen Propylenoxid-Rest, einen Butylenoxid-Rest oder für Gemische aus Ethylenoxid- und Propylenoxid-Resten steht und
m für Zahlen von 2 bis 30 steht.

[0040] Eine besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanolalkoxylate der Formel

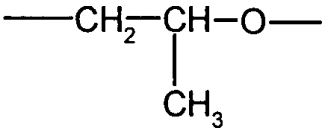
$$R\text{-}O\text{-}(\text{-}EO\text{-})_n\text{-}H \qquad (Ia)$$

in welcher
R die oben angegebene Bedeutung hat,
EO für $\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}$ steht und
n für Zahlen von 2 bis 20 steht.

[0041] Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanolalkoxylate der Formel

$$R\text{-}O\text{-}(\text{-}EO\text{-})_p\text{-}(\text{-}PO\text{-})_q\text{-}H \qquad (Ib)$$

in welcher
R die oben angegebene Bedeutung hat,
EO für $\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}$ steht,
PO für

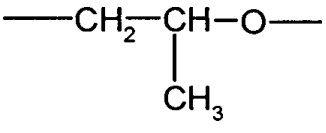


steht,
p für Zahlen von 1 bis 10 steht und
q für Zahlen von 1 bis 10 steht.

[0042] Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der Formel

$$R\text{-}O\text{-}(\text{-}PO\text{-})_r\text{-}(EO\text{-})_s\text{-}H \qquad (Ic)$$

in welcher
R die oben angegebene Bedeutung hat,
EO für $\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}$ steht,
PO für



steht,
r für Zahlen von 1 bis 10 steht und
s für Zahlen von 1 bis 10 steht.

[0043] Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Penetrationsförderern sind Alkanol-Alkoxylate der

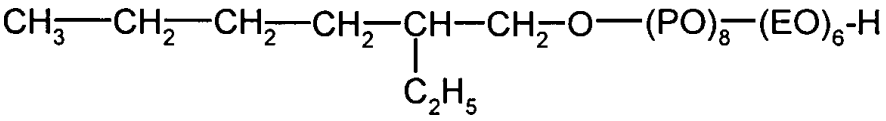
Formel

$CH_3-(CH_2)_t-CH_2-O-(-CH_2-CH_2-O-)_u-H$ (Id)

in welcher
t für Zahlen von 8 bis 13 steht und
u für Zahlen von 6 bis 17 steht.

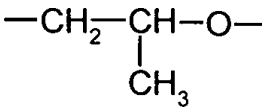
[0044] In den zuvor angegebenen Formeln steht
R vorzugsweise für Butyl, i-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, n-Octyl, i-Octyl, 2-Ethyl-hexyl, Nonyl, i-Nonyl, Decyl, n-Dodecyl, i-Dodecyl, Lauryl, Myristyl, i-Tridecyl, Trimethyl-nonyl, Palmityl, Stearyl oder Eicosyl.

[0045] Als Beispiel für ein Alkanol-Alkoxylat der Formel (Ic) sei 2-Ethyl-hexyl-alkoxylat der Formel



(Ic-1)

in welcher
EO für $-CH_2-CH_2-O-$ steht,
PO für



steht und
die Zahlen 8 und 6 Durchschnittswerte darstellen.

[0046] Besonders bevorzugte Alkanol-Alkoxylate der Formel (Id) sind Verbindungen dieser Formel, in denen
t für Zahlen von 9 bis 12 steht und
u für Zahlen von 7 bis 9 steht.

[0047] Die Alkanol-Alkoxylate sind durch die obigen Formeln allgemein definiert. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Gemische von Stoffen des angegebenen Typs mit unterschiedlichen Kettenlängen. Für die Indices errechnen sich deshalb Durchschnittswerte, die auch von ganzen Zahlen abweichen können.

[0048] Beispielhaft genannt sei Alkanol-Alkoxylat der Formel (Id), in welcher
t für den Durchschnittswert 10,5 steht und
u für den Durchschnittswert 8,4 steht.

[0049] Die Alkanol-Alkoxylate der angegebenen Formeln sind grundsätzlich bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen (vgl. WO 98-35 553 A1, WO 00-35 278 A1 und EP 0 681 865 A1).

[0050] Als Entschäumer kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Silikonöle und Magnesiumstearat.

[0051] Als Kältestabilisatoren kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Stoffe in Frage. Beispielhaft genannt seien Harnstoff, Glycerin und Propylenglykol.

[0052] Als Konservierungsmittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln dieses Typs einsetzbaren Substanzen in Frage. Als Beispiele genannt seien Preventol® (Fa. Bayer AG) und Proxel®.

[0053] Als Farbstoffe kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Frage. Beispielhaft genannt seien Titandioxid, Farbruß, Zinkoxid und Blaupigmente sowie Permanentrot FGR.

[0054] Als Redispergiermittel kommen alle üblicherweise für diesen Zweck in festen agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht. Bevorzugt sind Tenside, Quellmittel und Zucker. Beispielhaft genannt seien Lactose, Harnstoff, Polyethylenglykol und Tetramethylolpropan.

[0055] Als sogenannte Sprengmittel kommen Substanzen in Frage, die geeignet sind, den Zerfall der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen beim Vermengen mit Wasser zu beschleunigen. Bevorzugt sind Salze wie Natriumchlorid und Kaliumchlorid.

[0056] Als inerte Füllmaterialien kommen alle üblicherweise für diesen Zweck z.B. in agrochemischen Mitteln einsetzbaren Substanzen in Betracht, die nicht als Verdickungsmittel fungieren. Bevorzugt sind anorganische Partikel, wie Carbonate, Silikate und Oxide, sowie auch organische Substanzen, wie Harnstoff-Formaldehyd-Kondensate. Beispielhaft erwähnt seien Kaolin, Rutil, Siliziumdioxid, sogenannte hochdisperse Kieselsäure, Kieselgele sowie natürliche und synthetische Silikate, außerdem Talkum.

[0057] Als filmbildende Stoffe kommen üblicherweise für diesen Zweck in Wirkstoff-Formulierungen eingesetzte, wasserlösliche Substanzen in Frage. Bevorzugt sind Gelatine, wasserlösliche Stärke sowie wasserlös-

liche Copolymere von Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.

[0058] Der Gehalt an den einzelnen Komponenten kann in den pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. So beträgt die Konzentration

- an festen Wirkstoffen A) bevorzugt von 10 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 40 Gew.-%,
- an Dispergiermittel B) bevorzugt von 5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 7,5 bis 40 Gew.-%,
- an Hüllmaterial E), insbesondere an Polyvinylalkohol, bevorzugt von 10 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 30 Gew.-% und
- an Zusatzstoffen C) bevorzugt von 0 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 0 bis 40 Gew.-%.

[0059] Die erfindungsgemäßen, pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen bestehen aus einer Vielzahl von einzelnen wrkstoff- und dispergiermittelhaltigen Partikeln, die von einer Hülle aus Hüllmaterial E), insbesondere aus Polyvinylalkohol umgeben sind. Dabei kann die Hülle auch zusätzlich andere wasserlösliche, filmbildende Substanzen enthalten. Die Partikel liegen im amorphen Zustand vor und weisen einen mittleren Durchmesser im Nanometer-Bereich auf. Der mittlere Teilchendurchmesser (Zahlenmittel) der Partikel in der Hülle beträgt bevorzugt 10 bis 1000 nm, vorzugsweise 40 bis 500 nm.

[0060] Der mittlere Durchmesser der Hüllen aus Hüllmaterial E), insbesondere der Polyvinylalkohol-Hüllen (= Kapseln) beträgt bevorzugt 5 bis 500 um, besonders bevorzugt 10 bis 150 um.

[0061] Bei der Durchführung des Verfahrens geht man im Schritt (a) insbesondere so vor, dass man feinteiligen, gegebenenfalls vorgemahlenen Wirkstoff A) sowie Dispergiermittel B) und gegebenenfalls Zusatzstoffe C) unter Rühren in Wasser suspendiert. Dabei arbeitet man im allgemeinen bei einer Temperatur von 10°C bis 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

[0062] Der Begriff feinteilig bedeutet hier, dass eine mittlere Korngröße des Wirkstoffs A) mit einem Durchmesser von maximal 50 µm angewendet wird.

[0063] Die entstandene Suspension wird im folgenden Schritt (b) des Verfahrens unter Druck mit einem kompressiblem Fluid D) versetzt. Dabei arbeitet man bevorzugt bei einem Druck von 50.000 bis 500.000 hPa, vorzugsweise von 70.000 bis 300.000 hPa. Die Temperatur kann bei diesem Vorgang der Temperatur der Suspensionsherstellung aus Schritt (a) des Verfahrens entsprechen, als auch höherer oder niedriger gewählt werden.

[0064] Die im Schritt b) entstandene Mischung wird im Schritt (c) des Verfahrens so weit erhitzt, dass die eingesetzten festen Komponenten, die die disperse Phase bilden verflüssigen und sich eine Emulsion bildet, in der die Komponenten tröpfchenförmig in der Wasserphase verteilt sind. Dabei arbeitet man im allgemeinen bei einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes (bei Normalbedingungen) des jeweiligen Wirkstoffes, bei Wirkstoffmischungen des Feststoffes mit dem höchsten Schmelzpunkt, bevorzugt bei einer Temperatur von 40°C bis 220°C, vorzugsweise 50°C bis 220°C. Das Aufheizen der Mischung erfolgt vorzugsweise so schnell, dass nur kurzfristig eine Emulsion vorliegt. Kurzfristig heißt hier z.B. im Bereich einiger Millisekunden.

[0065] Die anfallende Emulsion (= Dispersion von tröpfchenförmiger Schmelze in der Wasserphase) wird im Schritt (d) des erfindungsgemäßen Verfahrens zunächst, z.B. mit Hilfe eines Strahldispergators oder anderen Hochdruckhomogenisators oder eines Homogenisators nach dem Rotor/Stator-Prinzip, so homogenisiert, dass eine feinteilige Dispersion entsteht. Die Homogenisierung im Homogenisator oder Strahldispergator erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur von 40°C bis 220°C.

[0066] Bei der Durchführung der Homogenisierung in Schritt d) arbeitet man im allgemeinen unter einer Druckdifferenz am Homogenisator, vorzugsweise bei einer Druckdifferenz von 40.000 hPa bis 1.600.000 hPa, besonders bevorzugt von 50.000 hPa bis 1.000.000 hPa.

[0067] Anschließend wird die hergestellte, sehr feinteilige Dispersion in Schritt e) zur Einkapselung mit einer wässrigen Lösung des Hüllmaterials E), bevorzugt in einer Konzentration von 10 bis 50 Gew.-%, bevorzugt mit Polyvinylalkohol, gegebenenfalls mit Zusatzstoffen C) versetzt.

[0068] Im Schritt e) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Dispersion aus Schritt d) schlagartig entspannt, wodurch das kompressible Fluid D) entweicht und zum Zerreißen der entstehenden Partikel beiträgt, und bevorzugt gleichzeitig einer Sprühtrocknung mit einem Trockengas, insbesondere mit trockener Luft oder Inertgas, besonders bevorzugt mit Stickstoff oder einem Edelgas unterworfen.

[0069] Bei der Sprühtrocknung kann die Temperatur innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Bevorzugt arbeitet man bei einer Trockengaseintrittstemperatur von 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt von 120°C bis 180°C, und einer Trockengasaustrittstemperatur von 50°C bis 100°C, vorzugsweise von 60°C bis 90°C.

[0070] In einer besonderen bevorzugten Variante des Verfahrens ist es möglich, das in der Emulsion aus Schritt d) enthaltene Wasser durch Gefriertrocknung zu entziehen. Diese Methode wird zweckmäßigerweise angewandt, wenn die Wirkstoffe bei höheren Temperaturen instabil sind.

[0071] Sowohl bei der Sprühtrocknung als auch bei der Gefriertrocknung arbeitet man bevorzugt so, dass nur eine sehr geringe Restfeuchte in der Pulver-Formulierung verbleibt. Im allgemeinen wird soweit getrocknet, dass die Restfeuchte unter 1 Gew.-% liegt. Restfeuchte bedeutet hier ein Gehalt an flüchtigen Verbindungen

wie Wasser oder gegebenenfalls Lösungsmittel Wird bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bereits im Schritt a) Polyvinylalkohol als Zusatzstoff C) zugefügt, so kann man auf die Zugabe dieses kapselbildenden Hüllmaterials E) im Schritt d) verzichten.

[0072] Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden.

[0073] Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens dient bevorzugt eine neue Apparatur, mindestens umfassend

– eine Pumpe, die geeignet ist, um ein kompressibles Fluid D) unter Druck einzubringen in
– einen mit einem Rührwerk versehenen, druckfesten Behälter, der über
– eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe mit
– einem Wärmeaustauscher verbunden ist,
– an welchen ein Strahldispergator oder Homogenisator angeschlossen ist, von dem
– eine mit einem Ventil verschließbare Rohrleitung zurück in den Behälter führt und von dem eine Rohrleitung zu
– einer Dosierpumpe sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung
– ein Sprühtrockner angeschlossen ist.

[0074] Eine schematische Darstellung einer für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeigneten Apparatur ist in **Fig.** 1 wiedergegeben. In dieser Figur bedeuten:

1 = Dosierpumpe für kompressibles Fluid D)
2 = mit Rührwerk versehener, druckfester Behälter
3 = zur Druckerzeugung geeignete Pumpe
4 = Wärmeaustauscher
5 = Strahldispergator
6 = Ventil
7 = Kühler im Kühlkreislauf
8 = in den Kühlkreislauf eingebaute Pumpe
9 = Dosierpumpe für die Zufuhr von Lösung
10 = Sprühtrockner

[0075] Bei dem Wärmeaustauscher 4 handelt es sich um ein Gerät, das ein schnelles Erhitzen der eintretenden Suspension auf die gewünschte Temperatur ermöglicht.

[0076] Der Strahldispergator 5 ist so konstruiert, dass die eintretende Emulsion über eine Düse dispergiert wird. Die Feinteiligkeit der erzeugten Dispersion ist abhängig vom Homogenisierdruck und von der verwendeten Düse. Je kleiner die Düsenbohrung ist, desto feinteiliger ist die erhaltene Dispersion. Im allgemeinen verwendet man Düsen, deren Bohrungen zwischen 0,1 und 1 mm, vorzugsweise zwischen 0,2 und 0,7 mm liegen.

[0077] Bei der Pumpe 9 handelt es sich um eine Dosiervorrichtung, die an der vom Kühlkreislauf wegführenden Rohrleitung angeschlossen ist. Dabei kann an dieser Stelle der Apparatur auch ein zusätzlicher Mischbehälter mit Rührwerk eingebaut sein.

[0078] Bei dem Sprühtrockner 10 handelt es sich um eine Vorrichtung dieses Typs, die so beschaffen ist, dass die Dispersion entspannt werden kann und somit das kompressible Fluid D) entweicht, und dass der eintretenden wässrigen Lösung das Wasser entzogen werden kann. Der Sprühtrockner kann auch durch einen Gefriertrockner ersetzt sein.

[0079] Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung der genannten Apparatur geht man insbesondere so vor, dass man im ersten Schritt einen oder mehrere feste Wirkstoffe A) mit kristalliner Struktur sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) in feinteiligem Zustand im Behälter 2 in einem Gemisch aus Wasser und Dispergiermittel B) suspendiert. Dabei können die Komponenten in vorgemahlenem Zustand zusammengegeben werden. Es ist aber auch alternativ möglich, eine Zerkleinerung der Bestandteile nach dem Vermischen mit Hilfe eines Rotor/Stator-Dispergators, einer Kolloidmühle oder einer Perlmühle durchzuführen.

[0080] Zu der so hergestellten Suspension wird mit der Pumpe 1 ein kompressibles Fluid D) in den Behälter 2 unter Druck zugesetzt.

[0081] Die so hergestellte Dispersion wird mit der Pumpe 3 über den Wärmeaustauscher 4 in den nachgeschalteten Strahldispergator 5 gefördert. Dabei hat die Pumpe neben der Förderung auch die Aufgabe, den notwendigen Dispergierdruck aufzubauen.

[0082] Vor Eintritt in den Strahldispergator 5 wird die Dispersion im Wärmeaustauscher 4 schnell auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der festen Phase erhitzt, so dass kurzzeitig eine Emulsion entsteht. Diese wird dann im Strahldispergator 5 feinteilig homogenisiert und unmittelbar nach der Passage durch den Strahldispergator im Kühlkreislaufsystem 7/8 abgekühlt. Um die Abkühlzeit möglichst kurz zu halten, wird die Dispersion in den Kühler 7 geleitet und mit der Pumpe 8 mit etwa dem zehnfachen Umpumpstrom rezirkuliert.

Durch die Kühlschleife wird durch Quenchen erreicht, dass eine Abkühlung der Emulsion in einem Zeitraum von Millisekunden erfolgt und die Wirkstoffpartikel amorph erstarren.

[0083] Nach dem Passieren des Kühlkreislaufes wird über die Dosierpumpe 9 eine wässrige Lösung von Polyvinylalkohol sowie gegebenenfalls weiteren Hüllmaterialien und/oder anderen Zusatzstoffen C) zu der Dispersion von amorphen Partikeln gegeben. In einer besonderen Variante des Verfahrens ist es aber auch möglich, die zum Einkapseln der amorphen Partikel dienende Polyvinylalkohol-Lösung bereits im Kühlkreislauf 7/8 oder schon im Ansatzbehälter 2 zuzugeben.

[0084] Die so vorstabilisierte Lösung wird unmittelbar anschließend in den Sprühtrockner 10 eingeleitet und entspannt, wo das kompressible Fluid D) entweicht und der Dispersion das Wasser entzogen und die Wirkstoffpartikel von Hüllmaterial eingekapselt werden.

[0085] Es entsteht jeweils ein freifließendes Pulver. Die Partikelgröße hängt in der angegebenen Weise von den Verdüsungsbedingungen im Strahldispergator ab.

[0086] In einer Variante des Verfahrens wird zwischen dem Strahldispergator 5 und dem Kühlkreislauf 7/8 ein Teilstrom entnommen und über das Ventil 6 in den Behälter 2 zurückgeführt. Durch diese Kreislaufführung ist es möglich die Dispersion mehrfach über den Strahldispergator zu homogenisieren. Bei der Kreislauffahrweise kann die Temperierung der Dispersion statt über den Wärmetauscher 4 auch über den Behälter 2 erfolgen.

[0087] Die erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen sind auch bei längerer Lagerung stabil. Sie lassen sich durch Einrühren in Wasser in homogene Spritzflüssigkeiten überführen. Die Anwendung dieser Spritzflüssigkeiten erfolgt innerhalb des Anwendungsgebietes nach üblichen bekannten Methoden, also zum Beispiel durch Verspritzen, Gießen oder Injizieren. Außerdem ist es möglich, die Pulver zu granulieren, zu Tabletten, Pasten oder anderen Darreichungsformen zu verarbeiten.

[0088] Die Aufwandmenge an den erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen kann innerhalb eines größeren Bereiches variiert werden. Sie richtet sich nach den jeweils vorhandenen Wirkstoffen A) und nach deren Gehalt in den Formulierungen.

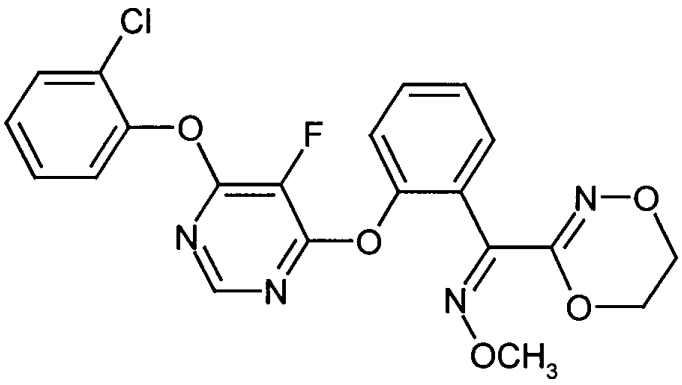
[0089] Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Pulver-Formulierungen lassen sich Wirkstoffe A) in besonders vorteilhafter Weise ausbringen. Die enthaltenen Wirkstoffe sind leicht bio-verfügbar und entfalten eine biologische Wirksamkeit, die wesentlich besser ist als diejenige herkömmlicher Formulierungen, in denen die aktiven Komponenten in kristallinem Zustand vorliegen.

Ausführungsbeispiel

[0090] Die Erfindung wird nachstehend anhand der **Fig.** 1 beispielhaft näher erläutert.

Beispiel 1

[0091] In einem Behälter 2 wurden 3 Liter einer Suspension bestehend aus 5 Gewichtsteilen des Wirkstoffes der Formel



5 Gewichtsteilen Emulgator (Phosphorsäure-Mono-Diester-Gemisch eines Tristyrylphenolethoxylates mit durchschnittlich 16 Ethylenoxid-Einheiten, Handelsname Soprophor® 3D33),
90 Gewichtsteilen Wasser
gemischt und mit Hilfe eines Rotor/Stator-Systems so dispergiert, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 um lag. In dem Druckbehälter 2 wurden zu der so hergestellten Suspension 600 g CO_2 eingepumpt. Die Dispersion wurde bei einem Kreislaufstrom von 180 1/h, einem Systemdruck von 54.000 hPa und einer Temperierung auf 70°C unter einem Homogenisierdruck von 50.000 hPa mittels Pumpe 3 über einen Strahldispergator 5 mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm gefördert. Nach ca. 5 Umpumpzyklen wurde die Pumpe 3 abgestellt und der Behälterinhalt mit 1,2 Litern einer 25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol (Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant) in Wasser aus Leitung 9 vermischt und unmittelbar anschließend über eine Hohlkegeldüse in einen

Sprühtrockner 10 entspannt, wobei das CO_2 entwich, und bei einer Abluft-Temperatur von < 80°C getrocknet. Man erhielt ein frei fließendes Pulver mit einer Korngröße von etwa 20 um, das in Wasser redispergiert werden konnte.

[0092] Die Partikelgröße der wirkstoffhaltigen Partikel in der Dispersion betrug 0,2 um. Die Partikelmorphologie war amorph.

Beispiel 2

[0093] In einem Behälter 2 wurden 2,8 kg einer Suspension bestehend aus
5,4 Gewichtsteilen des Wirkstoffes Ibuprofen
5,4 Gewichtsteilen Emulgator (Tween 80),
21,6 Gewichtsteilen Kapselmaterial (25 gew.-%igen Lösung von Polyvinylalkohol Mowiol® 3-83 der Fa. Clariant in Wasser),
67,6 Gewichtsteilen Wasser
gemischt und mit Hilfe eines Rotor/Stator-Systems so dispergiert, dass die Partikelgröße zwischen 1 und 10 um lag. In dem Druckbehälter 2 wurden zu der so hergestellten Suspension 470 g CO_2 eingepumpt. Die Dispersion wurde bei einem Kreislaufstrom von 120 kg/h, einem mit Stickstoff aufgeprägten Systemdruck von 80.000 hPa und einer Temperierung auf 60 °C unter einem Homogenisierdruck von 50.000 hPa über einen Strahldispergator 5 mit einer Düsenbohrung von 0,2 mm gefördert. Nach ca. 20 Umpumpzyklen wurde die Dispersion über eine Hohlkegeldüse in einen Sprühtrockner 10 entspannt, wobei das CO_2 entwich, und bei einer Abluft-Temperatur von < 80°C getrocknet. Man erhielt ein frei fließenden Pulver, dass in Wasser redispergiert werden konnte. Die Partikelgröße der Dispersion betrug 0,2 um. Die Partikelmorphologie war amorph. Durch die Trocknung des Pulvers blieb die Morphologie erhalten

Patentansprüche

1. Pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen, bestehend aus
– mindestens einem bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A),
– mindestens einem Dispergiermittel B),
– Hüllmaterial E) sowie
– gegebenenfalls Zusatzstoffen C),
wobei die einzelnen Wirkstoffpartikel von einer Schicht aus Hüllmaterial E) insbesondere Polyvinylalkohol umhüllt sind, insbesondere in amorphem Zustand vorliegen und einen mittleren Durchmesser im Bereich von maximal 1 um aufweisen.

2. Wirkstoff-Formulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff A) bei Raumtemperatur feste pharmazeutische Wirkstoffe, bevorzugt Ibuprofen, Clotrimazol, Fluconazol, Indoxacarb, Acetylsalicylsäure oder Ciprofloxazin, agrochemische Wirkstoffe, bevorzugt Fungizide, Bakterizide, Insektizide, Akarizide, Nematizide, Molluskizide, Herbizide und Pflanzenwuchsregulatoren, Vitamine, Carotinoide oder Aromen enthalten.

3. Wirkstoff-Formulierungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Dispergiermittel B) nichtionogene, anionische, kationische oder zwitterionische Stoffe mit oberflächenaktiven Eigenschaften enthalten.

4. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Zusatzstoffe C) Penetrationsförderer, Entschäumer, Kältestabilisatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Redispergiermittel, Sprengmittel, inerte Füllmaterialien oder filmbildende Stoffe enthalten.

5. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Hüllmaterial E) Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Saccharide, bevorzugt Traubenzucker, oligomere Saccharide, insbesondere Disaccharide, besonders bevorzugt Rohrzucker, oder Polysaccharide enthalten.

6. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie
– an festen Wirkstoffen A) von 10 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 40 Gew.-%,
– an Dispergiermittel B) bevorzugt im allgemeinen von 5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 7,5 bis 40 Gew.-%,
– an Hüllmaterial E), insbesondere an Polyvinylalkohol, bevorzugt im allgemeinen von 10 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise von 15 bis 30 Gew.-% und
– an Zusatzstoffen C) im allgemeinen von 0 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 0 bis 40 Gew.-%. enthalten.

7. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoffpartikel mit einem mittleren Teilchendurchmesser (Zahlenmittel) von 10 bis 1 000 nm, besonders bevorzugt 40 bis 500 nm enthalten.

8. Wirkstoff-Formulierungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie Kapseln aus Hüllmaterial E), insbesondere Polyvinylalkohol-Hüllen aufweisen mit einem mittleren Durchmesser der Kapseln von 50 bis 500 um, besonders bevorzugt 10 bis 150 um.

9. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen insbesondere gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, durch eine Kombination aus Schmelzedispergierung und -homogenisierung von Wirkstoffen mit anschließender Trocknung dadurch gekennzeichnet, dass man
a) mindestens einen bei Raumtemperatur festen Wirkstoff A), mindestens ein Dispergiermittel B) sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) in wässriger Phase suspendiert,
b) der dabei entstehenden Suspension mindestens ein kompressibles Fluid D) im überkritischen Zustand unter Druck hinzusetzt,
c) die in b) entstehende Mischung soweit aufheizt, dass die darin enthaltenen festen Komponenten verflüssigen,
d) die anfallende Dispersion homogenisiert und dann eine wässrige Lösung von Hüllmaterial E), insbesondere von Polyvinylalkohol, gegebenenfalls im Gemisch mit anderem Hüllmaterial E) sowie gegebenenfalls Zusatzstoffe C) zugibt,
e) die Dispersion schlagartig entspannt und, insbesondere gleichzeitig, einer Trocknung, bevorzugt einer Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung, besonders bevorzugt einer Sprühtrocknung unterwirft.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man Schritt a) bei einer Temperatur von 10°C bis 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchführt.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass man Schritt b) bei einem Druck von 50.000 bis 500.000 hPa, vorzugsweise von 70.000 bis 300.000 hPa durchführt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man Schritt c) bei einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes (bei Normalbedingungen) des jeweiligen Wirkstoffes, bei Wirkstoffmischungen des Feststoffes mit dem höchsten Schmelzpunkt, bevorzugt bei einer Temperatur von 40°C bis 220°C, vorzugsweise 50°C bis 220°C durchführt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt d) die Emulsion mit Hilfe eines Strahldispergators oder anderen Hochdruckhomogenisators oder eines Homogenisators nach dem Rotor/Stator-Prinzip, so homogenisiert, dass eine feinteilige Dispersion entsteht.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt d) unter einer Druckdifferenz am Homogenisator von 40.000 hPa bis 1.600.000 hPa, besonders bevorzugt von 50.000 hPa bis 1.000.000 hPa arbeitet.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) die Dispersion zur Einkapselung mit einer wässrigen Lösung des Hüllmaterials E) in einer Konzentration von 10 bis 50 Gew.-%, gegebenenfalls mit Zusatzstoffen C) versetzt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) die Dispersion aus Schritt d) schlagartig entspannt, und bevorzugt gleichzeitig einer Sprühtrocknung mit einem Trockengas, insbesondere mit trockener Luft oder Inertgas, besonders bevorzugt mit Stickstoff oder einem Edelgas unterwirft.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) bei einer Trockengaseintrittstemperatur von 100°C bis 200°C, bevorzugt von 120°C bis 180°C, und einer Trockengasaustrittstemperatur von 50°C bis 100°C, vorzugsweise von 60°C bis 90°C sprühtrocknet.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man in Schritt e) das in der Emulsion aus Schritt d) enthaltene Wasser durch Gefriertrocknung entzieht.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass Fluide D) ausgewählt sind aus der Gruppe: Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere Methan, Ethan, Propan, Butan,

Pentan, n-Hexan, i-Hexan, Kohlendioxid, Freone, Stickstoff, Edelgase, gasförmige Oxide, z.B. N_2O, CO_2, Ammoniak, Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Butanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Mischungen der vorgenannten Stoffe.

20. Verwendung von pulverförmigen Wirkstoff-Formulierungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Applikation der darin enthaltenen Wirkstoffe.

21. Verfahren zur Applikation von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass man pulverförmige Wirkstoff-Formulierungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 gegebenenfalls nach vorherigem Verdünnen mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Stoffen auf den Zielorganismus und/oder dessen Lebensraum ausbringt.

22. Apparatur zur Durchführung des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 9 bis 19, mindestens umfassend eine Vorrichtung zum Eindosieren eines kompressiblen Fluids D) unter Druck in einen druckfesten, mit Rührwerk versehenen Behälter (**2**), der über eine zur Druckerzeugung geeignete Pumpe (**3**) mit einem Wärmeaustauscher (**4**) verbunden ist, an welchen eine Homogenisiereinrichtung (**5**), insbesondere ein Strahldispergator angeschlossen ist, von dem eine mit einem Ventil verschließbare Rohrleitung zurück in den Behälter (**2**) führt und von dem gegebenenfalls eine Rohrleitung zu einem mit Pumpe versehenen Kühlkreislauf führt, dessen Ausgangsleitung mit einer Dosierpumpe (**9**) sowie gegebenenfalls mit einem Mischbehälter verbunden ist und wobei an die davon weiterführende Rohrleitung ein Sprühtrockner (**10**) angeschlossen ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

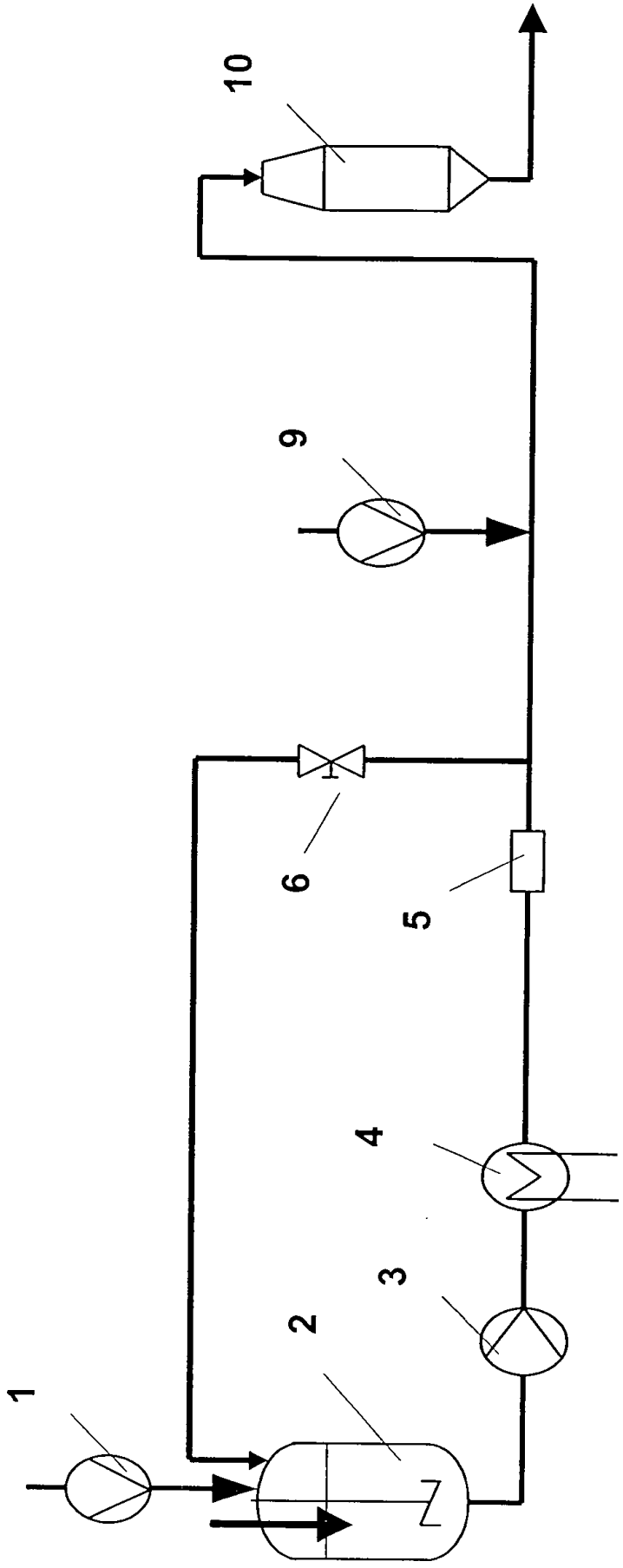


Fig. 1