



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 06 760 T2** 2007.08.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 497 034 B1**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 06 760.3**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/DK03/00932**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 767 489.2**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/056487**  
(86) PCT-Anmeldetag: **22.12.2003**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **08.07.2004**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.01.2005**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **12.07.2006**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.08.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **B05B 7/04** (2006.01)  
**B05B 7/06** (2006.01)  
**B05B 15/02** (2006.01)  
**B05B 7/12** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**200201987 20.12.2002 DK**  
(73) Patentinhaber:  
**LifeCycle Pharma A/S, Horsholm, DK**  
(74) Vertreter:  
**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,  
50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**  
(72) Erfinder:  
**HOLM, Per, DK-2720 Vanlose, DK; NIELSEN, Elo,  
DK-4370 St. Merlose, DK**

(54) Bezeichnung: **SELBSTREINIGENDE SPRÜHDÜSE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Sachgebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine selbstreinigende Sprühdüse und insbesondere eine selbstreinigende Sprühdüse zur Verwendung in einer Vorrichtung für die Zubereitung eines Partikelmaterials durch ein kontrolliertes Agglomerationsverfahren, d.h. ein Verfahren für ein kontrolliertes Zunehmen der Partikelgröße. Die Vorrichtung ist besonders zur Verwendung bei der Zubereitung pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet, die eine therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanz enthalten, die eine relativ geringe Wasserlöslichkeit aufweist und/oder chemischer Zersetzung ausgesetzt ist.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Das kontrollierte Agglomerationsverfahren ist in der Internationalen Patentanmeldung PCT/DK02/00472 beschrieben, welche an die vorliegende Anmelderin abgetreten ist. Das Verfahren ermöglicht das Zubereiten pharmazeutischer Zusammensetzungen zur oralen Verwendung, welche die wirksame Substanz aus der Zusammensetzung in geeigneter Weise freisetzen, um ein Absorbieren der wirksamen Substanz in das Kreislaufsystem zu ermöglichen.

**[0003]** Ein kontrollierter Agglomerationsvorgang kann beispielsweise in einem Mischer mit hoher oder geringer Scherkraft oder in einem Fluidbett ausgeführt werden. Gemäß dem Verfahren wird ein Träger oder eine Trägerzusammensetzung auf eine zweite Zusammensetzung gesprüht, welche in den Mischer oder das Fluidbett gegeben ist. Üblicherweise wird der Träger oder die Trägerzusammensetzung auf eine Temperatur über dem Schmelzpunkt des Trägers und/oder der Trägerzusammensetzung erwärmt, während die zweite Zusammensetzung keinerlei Erwärmung ausgesetzt wird, so dass sie die Umgebungstemperatur beibehält. Der Temperaturunterschied zwischen dem Träger und der zweiten Zusammensetzung führt zu einem schnellen Verfestigen des Trägers, was wiederum zu einer kontrollierten Zunahme der Partikelgröße führt. Es wurde festgestellt, dass es durch die Verwendung derartiger Bedingungen möglich ist, den Agglomerationsvorgang so zu kontrollieren, dass die Zunahme der Partikelgröße kontrolliert ist.

**[0004]** In der gesamten Beschreibung wird der Begriff "Träger" als eine Abkürzung des Begriffs "Trägerzusammensetzung" verwendet. Eine Trägerzusammensetzung umfasst einen oder mehrere Träger, optional zusammen mit einem oder mehreren anderen Inhaltsstoffen. Die Trägerzusammensetzung kann eine Mischung aus hydrophilen und/oder hydrophoben Trägern und/oder oberflächenaktiven Mitteln aufweisen. Die Trägerzusammensetzung kann auch eine oder mehrere therapeutisch und/oder prophylaktisch aktive Substanzen und/oder eine oder mehrere pharmazeutisch zulässige Hilfsstoffe aufweisen.

**[0005]** DE 27 46 489 beschreibt eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln mit flüssiger oder fester Füllung durch Sprühtrocknen. Verschiedene Parameter der Vorrichtung sind festgelegt, wodurch ein begrenzter Verwendungsbereich gegeben ist.

**[0006]** WO 03/051505 beschreibt eine Sprühbeschichtungseinheit zum Beschichten von Partikeln, wobei die Sprüheinheit einen Kern mit einem mittleren Rohr für den Transfer von Partikeln und zwei seitlichen Rohren für den Transfer von Beschichtungsmedium aufweist.

**Überblick über die Erfindung**

**[0007]** Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine selbstreinigende Sprühdüse zu schaffen, die in der Lage ist, zuverlässig mit beispielsweise einem Scher-Mischer oder einem Fluidbett in einer Vorrichtung zusammenzuarbeiten, welche nach dem kontrollierten Agglomerationsverfahren arbeitet.

**[0008]** Die Sprühdüse sollte weder für Ablagerungen fluidisierter Partikel oder Trägertröpfchen, noch verfestigter Trägerteilchen empfänglich sein.

**[0009]** Erfindungsgemäß werden die genannte und andere Aufgaben durch eine Sprühdüse mit einem mittleren Rohr gelöst, das einen mittigen Durchlass zum Zuführen einer Flüssigkeit aufweist, wobei der Durchlass in einer Öffnung zum Ausgeben der Flüssigkeit mündet; einem das mittlere Rohr umgebenden zweiten Rohr, wodurch ein erster Durchlass zwischen dem mittleren Rohr und dem zweiten Rohr zum Zuführen von Primärluft gebildet ist, einem Düsenkegel, der am Ende des zweiten Rohres angeordnet ist und den Außenumfang eines ersten Auslassspalts des ersten Durchlasses bildet, wodurch durch den ersten Durchlass zugeführte Luft

mit der Flüssigkeit vermischt wird, um einen Flüssigkeit/Luft-Sprühnebel zu bilden, einem das zweite Rohr umgebenden dritten Rohr, wodurch ein zweiter Durchlass zwischen dem zweiten und dem dritten Rohr zum Zuführen von Sekundärluft gebildet ist, und einer am Ende des dritten Rohres angeordneten Hülse, welche den Außenumfang eines zweiten Auslassspalts des zweiten Durchlasses bildet.

**[0010]** Ferner ist eine Vorrichtung für eine kontrollierte Agglomeration vorgesehen, welche die erfindungsgemäße Sprühdüse und ein Fluidbett zum Fluidisieren einer zweiten Zusammensetzung aufweist.

**[0011]** Die Sprühdüse kann wie auf diesem Gebiet bekannt an der Oberseite des Fluidbetts, an der Seite des Fluidbetts oder am Boden des Fluidbetts angebracht sein.

**[0012]** Das Fluidbett kann beispielsweise ein Roto-Fluidbett, ein Wurster-Fluidbett, ein Kugel-Beschichter, ein Pharma-Steel-Phast-Fluidbett, etc. sein.

**[0013]** Des weiteren ist eine Vorrichtung vorgesehen, welche die Sprühdüse und einen Intensivmischer zum Mischen der zweiten Zusammensetzung aufweist.

**[0014]** Der Intensivmischer kann ein Mischer für hohe Scherkräfte, ein Mischer für geringe Scherkräfte, ein horizontaler Mischer, ein vertikaler Mischer, etc. sein.

**[0015]** Des weiteren ist eine Vorrichtung vorgesehen, bei welcher die Sprühdüse in einem Sprühtrockner angebracht ist, beispielsweise an der Oberseite des Sprühtrockners oder am Boden des Sprühtrockners.

**[0016]** Die zweite Zusammensetzung hat eine Temperatur, die maximal der Schmelztemperatur eines Trägers entspricht, beispielsweise eine Temperatur, die mindestens ungefähr 2°C, mindestens ungefähr 5°C oder mindestens ungefähr 10°C geringer als der Schmelzpunkt des Trägers ist. In der Vorrichtung ist die Sprühdüse in dem Fluidbett angebracht, um eine erste Zusammensetzung, die den Träger in flüssiger Form enthält, auf die in dem Fluidbett fluidisierte oder in dem Intensivmischer gemischte zweite Zusammensetzung zu sprühen, oder die Sprühdüse ist zum Sprühtrocknen der ersten Zusammensetzung in einem Sprühtrockner angebracht.

**[0017]** Ein temperatur- und druckgeregelter Tank, der die erste Zusammensetzung enthält, ist mit dem mittleren Durchlass zum Zuführen der ersten Zusammensetzung mit einer Temperatur über dem Schmelzpunkt des Trägers verbunden. Eine erste temperaturgeregelte Druckluftquelle ist mit dem ersten Durchlass zum Zuführen temperaturgeregelter Primärluft zur Sprühdüse verbunden und eine zweite temperaturgeregelte Druckluftquelle ist mit dem zweiten Durchlass zum Zuführen temperaturgeregelter Primärluft zur Sprühdüse verbunden.

**[0018]** Während des Zusammenwirkens mit dem Fluidbett, dem Intensiv-Mischer, dem Sprühtrockner, etc. befindet sich die erfindungsgemäße Sprühdüse in einer komplexen Luftströmung, die Partikel oder Tröpfchen der ersten Zusammensetzung und Partikel der zweiten Zusammensetzung zu Flächen der Sprühdüse transportieren kann. Die von dem zweiten Auslassspalt der Sprühdüse gelieferte temperaturgeregelte Sekundärluft behindert und verhindert im wesentlichen das Ablagern derartiger Partikel auf den Oberflächen der Sprühdüse. Die Sprühdüse unterstützt somit das Sprühen über die gesamte erforderliche Vorgangsdauer.

**[0019]** Ferner kann der Sprühwinkel durch geeignetes Einstellen der Sekundärluftströmung geregelt werden. Die Sekundärluftströmung kann zur Erhöhung des Drucks an der Öffnung verwendet werden, wodurch der Sprühwinkel des Sprühkegels verringert wird. Der Sprühwinkel kann auf weniger als 20°, vorzugsweise weniger als 15°, mehr bevorzugt weniger als 10°, meist bevorzugt weniger als 5° eingestellt werden. Ein geringer Wert des Sprühkegels wird bevorzugt, wodurch die Menge des auf Behälterwände auftreffenden Materials minimiert wird.

**[0020]** Die Sprühdüse ist für das Sprühen einer Schmelze mit hoher Temperatur in jeder Umgebung gut geeignet. Es wird angenommen, dass der vorteilhafte Reinigungseffekt der Sekundärluft durch die Sekundärluftströmung als solche in Kombination mit der Erwärmung durch die Sekundärluft der Oberflächen bewirkt wird. Es existiert ein optimaler Temperaturbereich für die Sekundärluft. Wenn die Temperatur der Sekundärluft zu hoch ist, neigen die Partikel oder Tröpfchen dazu, an den Oberflächen zu haften, und wenn die Temperatur zu niedrig ist, neigen die Tröpfchen dazu, sich an den Oberflächen zu verfestigen.

**[0021]** Der optimale Temperaturbereich hängt mit dem Schmelzpunkt des Trägers zusammen.

**[0022]** Der Träger kann einen Schmelzpunkt von ungefähr 5°C oder mehr, beispielsweise ungefähr 10°C oder

mehr, ungefähr 20°C oder mehr, oder ungefähr 25°C oder mehr aufweisen.

**[0023]** Die Temperatur der Sekundärluft muss ausreichend niedrig sein, um die Oberfläche der Düsenspitze auf das untere Ende des Schmelztemperaturbereichs des Trägers abzukühlen. Ist die Temperatur höher, können anhaftende Flüssigkeitströpfchen in Ablagerungen von festem Material der zweiten Zusammensetzung resultieren. Ist die Temperatur niedriger, können Flüssigkeitströpfchen sich verfestigen und als Keime für den Aufbau von Ablagerungen wirken.

**[0024]** Wie im folgenden beschrieben, erfordert die geeignete Zerstäubung der ersten Zusammensetzung, dass die Primärlufttemperatur an der Düsenöffnung die Schmelztemperatur des Trägers übersteigt oder zumindest dieser entspricht. Aufgrund des schnellen Temperaturabfalls mit zunehmender Entfernung von der Düsenöffnung wird eine hohe Temperatur der Primärluft bevorzugt. Die obere Temperaturgrenze ist durch den Siedepunkt des Trägers definiert. Die Primärluft erwärmt jedoch die Düse und dadurch die Außenflächen der Düse, so dass die Wärmedämmeigenschaften der Düse die maximal erreichbare Primärlufttemperatur beeinflussen.

**[0025]** Die Größe der Düsenöffnung und der ersten und zweiten Auslassspalte und deren jeweilige Positionen sind für eine optimale Sprühnebelbildung und Selbstreinigung gewählt. Beispielsweise ist der Sprühwinkel des gebildeten Sprühkegels mit einem geringen Wert gewählt, so dass der Sprühnebel nicht auf Behälterwände trifft.

**[0026]** In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung kann die erste Auslassspalte generell mit der Öffnung konzentrisch und in bezug auf die Öffnung mit Abstand stromaufwärts positioniert sein.

**[0027]** In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung kann die zweite Auslassspalte generell mit der ersten Auslassspalte konzentrisch und in bezug auf die erste Auslassspalte mit Abstand stromaufwärts positioniert sein.

**[0028]** Der Durchmesser der Düsenöffnung kann zwischen 0,1 mm und 3 mm, vorzugsweise zwischen 0,5 und 2 mm betragen.

**[0029]** Die Breite der ersten Auslassspalte kann weniger als 3 mm betragen, vorzugsweise zwischen 0,1 mm und 0,4 mm.

**[0030]** Die Breite der zweiten Auslassspalte kann weniger als 3 mm betragen, vorzugsweise zwischen 0,1 mm und 0,4 mm.

**[0031]** Vorzugsweise weist die Sprühdüse eine Düsenspitze auf, welche die Öffnung und einen Teil des mittleren Durchlasses umfasst. Die Düsenspitze kann lösbar in der Sprühdüse angebracht sein, wodurch die Wartung, wie das Reinigen und Sterilisieren, erleichtert wird.

**[0032]** Vorzugsweise umfasst die Sprühdüse ein mittleres Rohr, dessen Innenraum den mittleren Durchlass bildet. Das mittlere Rohr kann aus rostfreiem Stahl gebildet sein, wie beispielsweise säurebeständigem Stahl, beispielsweise AISI 2316, oder Duplexstahl, beispielsweise SAF 2205, etc.

**[0033]** In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist das mittlere Rohr ein flexibler Schlauch zum einfachen Anbringen des Schlauchs in der Sprühdüse. Der Schlauch kann aus einem hitzebeständigen Kunststoff bestehen, wie PTFE, Silikon, PVC, Polyethylen, Teflon®, Polyetheretherketon (PEEK), Fluoreszenzmaterial, etc., und ein Ende des Schlauchs kann mit einem Gewinde zum Befestigen des Schlauchs an der Düsenspitze versehen sein. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist das mittlere Rohr mit einer Innenauskleidung aus Teflon® ausgebildet, welche mit einer Schutzabdeckung verstärkt ist, beispielsweise einer Edelstahlabdeckung, oder einer flexiblen Abdeckung wie eine geflochtene Abdeckung aus Edelstahl oder eine Kunststoffabdeckung.

**[0034]** Vorzugsweise ist das mittlere Rohr entferntbar in der Sprühdüse angebracht und kann nach Gebrauch entsorgt werden, wodurch das Reinigen und Sterilisieren der Sprühdüse vereinfacht wird. Vorzugsweise bilden das mittlere Rohr und die Düsenspitze eine Einheit, die abnehmbar in der Sprühdüse angeordnet ist und nach Gebrauch entsorgt werden kann, wodurch das Reinigen und Sterilisieren der Sprühdüse vereinfacht ist. Umständliches und zeitaufwendiges Reinigen des mittleren Rohres und der Düsenspitze zwischen Chargenproduktionen wird hierdurch vollständig eliminiert.

**[0035]** Ferner kann die Sprühdüse ein zweites Rohr aufweisen, welches das mittlere Rohr umgibt, wobei der erste Durchlass zwischen dem mittleren Rohr und dem zweiten Rohr gebildet ist. Vorzugsweise besteht das zweite Rohr aus Edelstahl wie AISI 316 oder SAF 2205.

**[0036]** Die Sprühdüse kann ein drittes Rohr aufweisen, welches das zweite Rohr umgibt, wobei der zweite Durchlass zwischen dem zweiten und dem dritten Rohr gebildet ist. Vorzugsweise besteht das dritte Rohr aus Edelstahl, wie beispielsweise AISI 316 oder SAF 2205.

**[0037]** Ein Düsenkegel kann vorgesehen sein, der am Ende des zweiten Rohres vorgesehen ist und den Umfang des ersten Auslassspalts definiert. Vorzugsweise besteht der Düsenkegel aus Kunststoff, beispielsweise Polycarbonat oder Nylon, etc. Stärker bevorzugt besteht der Düsenkegel aus Edelstahl wie AISI 316 oder SAF 2205. Der Düsenkegel kann einstellbar am Ende des zweiten Rohres angebracht sein, um die Größe des ersten Auslassspalts zur Bildung eines optimalen Sprühnebels einzustellen. Ferner kann der Düsenkegel zur vereinfachten Wartung und Reparatur der Sprühdüse abnehmbar an dem zweiten Rohr angebracht sein. Zum Beispiel kann der Düsenkegel ein Gewinde zum Zusammengreifen mit einem entsprechenden Gewinde an dem zweiten Rohr versehen sein. Die Position des ersten Auslassspalts in bezug auf die Düsenöffnung kann durch Drehen des Düsenkegels in bezug auf das zweite Rohr eingestellt werden, wobei die Gewindesteigung die Positionseinstellung in Abhängigkeit von dem Drehwinkel bestimmt. Ist die Düsenspitze in Richtung der Öffnung verjüngt, verändert die Positionsänderung des ersten Auslassspalts ebenfalls die Breite des ersten Auslassspalts. An dem zweiten Rohr kann ferner eine Skala und an dem Düsenkegel kann eine Markierung vorgesehen sein, oder umgekehrt, so dass eine gewünschte Breite des ersten Auslassspalts durch geeignetes Positionieren der Markierung in bezug auf die Skala durch entsprechendes Drehen des Düsenkegels eingestellt werden kann.

**[0038]** Es kann eine Hülse vorgesehen sein, die am Ende des dritten Rohres vorgesehen ist und den Umfang des zweiten Auslassspalts bildet. Ferner kann die Hülse einstellbar am Ende des dritten Rohres angeordnet sein, um die Größe des zweiten Auslassspalts zur Optimierung der Selbstreinigungsleistung einstellen zu können. Ferner kann die Hülse abnehmbar zur leichteren Wartung und Reparatur der Sprühdüse abnehmbar an dem dritten Rohr angebracht sein.

**[0039]** Beispielsweise kann die Düsenhülse ein Gewinde zum Zusammengreifen mit einem entsprechenden Gewinde an dem dritten Rohr aufweisen. Die Position des zweiten Auslassspalts in bezug auf den ersten Auslassspalt kann durch Drehen der Düsenhülse in bezug auf das dritte Rohr eingestellt werden, wobei die Gewindesteigung die Positionseinstellung in Abhängigkeit von dem Drehwinkel bestimmt. Ist die Düsenspitze in Richtung des ersten Auslassspalts verjüngt, verändert die Positionsänderung des zweiten Auslassspalts ebenfalls die Breite des zweiten Auslassspalts. An dem dritten Rohr kann ferner eine Skala und an dem Düsenkegel kann eine Markierung vorgesehen sein, oder umgekehrt, so dass eine gewünschte Breite des zweiten Auslassspalts durch geeignetes Positionieren der Markierung in bezug auf die Skala durch entsprechendes Drehen des Düsenkegels eingestellt werden kann.

**[0040]** Vorzugsweise ist die Hülse in Richtung des zweiten Auslassspalts verjüngt, so dass während des Sprühens die Hülse im wesentlichen keine horizontalen Flächen aufweist, wodurch das Ablagern von Substanzen an der Sprühdüse weiter minimiert wird.

**[0041]** Die Hülse kann aus Edelstahl wie AISI 316 oder SAF 2205 bestehen. Vorzugsweise besteht die Hülse aus einem gehärteten Kunststoff wie PEEK, etc., um eine wärmebeständige, nicht klebrige Hülse zu erhalten, die keine Feuchtigkeit absorbiert.

**[0042]** Vorzugsweise bestehen verschiedene Teile der Sprühdüse, die bewegbar aneinander angebracht sind, beispielsweise in Gewindeeingriff, wie beispielsweise der Düsenkegel und das zweite Rohr, aus verschiedenen Arten von Edelstahl wie AISI 316 und SAF 2205, um ein Abschaben der Materialien durch das Bewegen der Teile in bezug zueinander zu vermeiden.

**[0043]** Die Sprühdüse kann mit einer teflonbeschichteten Oberfläche versehen sein, beispielsweise kann die Hülse teflonbeschichtet sein, der Düsenkegel kann teflonbeschichtet sein, etc., um das Ablagern von Partikeln an den jeweiligen Oberflächen weiter zu verhindern.

**[0044]** Die Sprühdüse kann abgewinkelt oder gebogen sein, so dass sie einen ersten Teil, der sich entlang einer ersten Achse erstreckt, und einen zweiten Teil aufweist, der sich entlang einer zweiten Achse erstreckt, welche einen Winkel  $\alpha$  mit der ersten Achse bildet. Der Winkel  $\alpha$  kann ungefähr gleich  $90^\circ$  sein oder weniger

als 90° betragen, beispielsweise ungefähr gleich 60°, um das Positionieren der Sprühdüse in einen Scher-  
kraft-Mischer oder ein Fluidbett, etc. zu erleichtern.

**[0045]** Für eine weitere Regelung der Einstellung des Sprühwinkels des Sprühkegels kann in dem Düsenke-  
gel ein Teil vorgesehen sein, das Öffnungen und Kanäle für den Durchgang der Primärluft aufweist. Die Längs-  
achsen der Öffnungen oder Kanäle können einen Winkel mit einer Längsachse des zweiten Rohres bilden, wo-  
durch eine wirbelnde Strömung in die Primärluftströmung induziert wird. Die Wirbelbewegung der Strömung  
erzeugt einen Wirbel und einen Bereich mit relativ geringem Druck, wodurch der Sprühwinkel vergrößert wird.

**[0046]** Die Vorrichtung ermöglicht das Einbringen einer großen Menge eines Trägers in festes Material, wobei  
der Träger von einem Typ ist, der beispielsweise durch seine Löslichkeitseigenschaften, eine große Menge an  
therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksamen Substanzen mit relativ geringer Wasserlöslichkeit einzuset-  
zen. Der Träger ist normalerweise fest oder halbfest und hat üblicherweise einen klebrigen, öligen oder wäch-  
sernen Charakter. Der Träger kann jedoch auch bei Raumtemperatur oder gar bei Temperaturen unter 5°C  
flüssig sein, wobei in derartigen Fällen die Vorrichtung unter Kühlung der zweiten Zusammensetzung verwen-  
det wird. Durch Verwenden der neuartigen Vorrichtung für eine kontrollierte Agglomeration kann ein Partikel-  
material mit einer großen Menge an Träger zubereitet werden, und das sich ergebende Partikelmaterial ist ein  
Partikelpulver in fester Form. Das durch die neuartige Vorrichtung erhaltene Partikelmaterial hat ausgezeich-  
nete Eigenschaften in Bezug auf die Fleißfähigkeit, die Schüttdichte und die Kompaktierbarkeit und ist daher  
zur Verwendung bei der Herstellung von, beispielsweise, Tabletten geeignet. Obwohl das Partikelmaterial eine  
große Menge an Träger mit im wesentlichen klebrigen Eigenschaften aufweist, zeigt das hergestellte Partikel-  
material minimales, wenn überhaupt ein Anhaften an Tablettenstanzen und/oder – Formen bei der Herstellung  
von Tabletten.

#### Träger

**[0047]** Vorzugsweise ist der Träger von einem Typ mit einem Schmelzpunkt von mindestens ungefähr 25°C,  
wie beispielsweise mindestens ungefähr 30°C, mindestens ungefähr 35°C, oder mindestens ungefähr 40°C.  
Aus praktischen Gründen kann der Schmelzpunkt nicht zu hoch liegen, so dass der Träger üblicherweise einen  
Schmelzpunkt von höchstens ungefähr 300°C aufweist, wie beispielsweise höchstens ungefähr 250°C, höchst-  
ens ungefähr 200°C, höchstens ungefähr 150°C, oder höchstens ungefähr 100°C. Ist der Schmelzpunkt hö-  
her, wird es sehr schwierig, während der Ausgabe des Trägers an die Sprüheinrichtungen eine ausreichend  
hohe Temperatur beizubehalten, die erforderlich ist, um den geschmolzenen Träger in Form eines Sprühnebels  
zu liefern. Ferner kann in den Fällen, in denen beispielsweise ein therapeutisch und/oder prophylaktisch wirk-  
sames Mittel in dem Träger enthalten ist, eine relativ hohe Temperatur beispielsweise Oxidation oder eine an-  
dere Art der Verschlechterung der Substanz bewirken.

**[0048]** Im vorliegenden Zusammenhang wird der Schmelzpunkt durch DSC (Differential Scanning Calorime-  
try) bestimmt. Der Schmelzpunkt ist als die Temperatur festgelegt, bei welcher die lineare Steigung der  
DSC-Kurve die Temperaturachse schneidet (s. [Fig. 6](#) für weitere Details).

**[0049]** Geeignete Träger sind im allgemeinen Substanzen, die bei der Herstellung von Pharmazeutika als so-  
genannte Schmelzbinder oder feste Lösemittel (als feste Dosierungsform) oder als Verschnittmittel oder In-  
haltsstoffe in Pharmazeutika für topische Anwendungen verwendet werden.

**[0050]** Der Träger kann hydrophil oder hydrophob sein und oberflächenaktive Eigenschaften haben. Im allge-  
meinen sind hydrophile und/oder hydrophobe Träger zur Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeuti-  
schen Zusammensetzung geeignet, die eine therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanz auf-  
weist, welche eine relativ geringe Wasserlöslichkeit hat, und/oder wenn die Freisetzung der wirksamen Sub-  
stanz aus der pharmazeutischen Zusammensetzung unmittelbar oder nicht modifiziert sein soll. Hydrophobe  
Träger wiederum werden normalerweise bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit  
modifizierter Freisetzung verwendet. Die bestehenden Gesichtspunkte sind zur Darstellung der allgemeinen  
Prinzipien vereinfacht, jedoch existieren viele Fälle, in denen andere Kombinationen von Trägern und andere  
Zwecke relevant sind, so dass die vorgenannten Beispiele in keiner Weise zur Einschränkung der Erfindung  
dienen sollten.

**[0051]** Beispiele für einen geeigneten Träger sind ein hydrophiler Träger, ein hydrophober Träger, ein ober-  
flächenwirksames Mittel oder Mischungen derselben.

**[0052]** Typischerweise ist ein hydrophiler Träger aus der Gruppe gewählt, die besteht aus: Polyetherglykolen,

wie beispielsweise Polyethylenglykole, Polypropylenglykole; Polyoxyethylenen; Polyoxypropylenen; Poloxameren, und Mischungen derselben, oder er kann aus der Gruppe gewählt sein, die besteht aus: Xylitol, Sorbitol, Kaliumnatriumtartrat, Sucrosetribehenat, Glucose, Rhamnose, Lactitol, Behensäure, Hydroquinonmonomethylether, Natriumacetat, Ethylfumarat, Myristinsäure, Zitronensäure, Gelucire 50/13, andere Gelucire-Typen wie beispielsweise Gelucire 44/14 etc., Gelucire 50/10, Gelucire 62/05, Sucroester 7, Sucroester 15, Maltose, Mannitol und Mischungen derselben.

**[0053]** Ein hydrophober Träger zur Verwendung in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung kann aus der Gruppe gewählt sein, die besteht aus: geradkettigen gesättigten Hydrocarbonen, Sorbitanestern, Paraffinen; Fetten und Ölen, wie beispielsweise Kakaobutter, Rindertalg, Schmalz, Polyetherglykolester; höheren Fettsäuren, wie beispielsweise Stearinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, höhere Alkohole, wie beispielsweise Cetanol, Stearylalkohol, Wachse mit niedrigem Schmelzpunkt, wie beispielsweise Glycerilmonostearat, hydrogenierter Talg, Myristylalkohol, Stearylalkohol, substituierte und/oder unsubstituierte Monoglyceride, substituierte und/oder unsubstituierte Diglyceride, substituierte und/oder unsubstituierte Triglyceride, gelbes Bienenwachs, weißes Bienenwachs, Carnaubawachs, Biberwachs, Japanwachs, Acetylmonoglyceride; NVP Polymere, PVP Polymere, Acrylpolymere, oder Mischungen derselben.

**[0054]** Bei einem interessanten Ausführungsbeispiel ist der Träger ein Polyethylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht in einem Bereich von ungefähr 400 bis ungefähr 35000, beispielsweise von ungefähr 800 bis ungefähr 35000, von ungefähr 1000 bis ungefähr 35000, wie beispielsweise Polyethylenglykol 1000, Polyethylenglykol 2000, Polyethylenglykol 3000, Polyethylenglykol 4000, Polyethylenglykol 5000, Polyethylenglykol 6000, Polyethylenglykol 7000, Polyethylenglykol 8000, Polyethylenglykol 9000, Polyethylenglykol 10000, Polyethylenglykol 15000, Polyethylenglykol 20000, oder Polyethylenglykol 35000. In bestimmten Situationen kann Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht zwischen ungefähr 35000 und ungefähr 100000 verwendet werden.

**[0055]** Bei einem anderen interessanten Ausführungsbeispiel handelt es sich bei dem Träger um Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht zwischen ungefähr 2000 und ungefähr 7000000, wie beispielsweise zwischen ungefähr 2000 und ungefähr 100000, zwischen ungefähr 5000 und ungefähr 75000, zwischen ungefähr 20000 und ungefähr 40000, zwischen ungefähr 100000 und ungefähr 7000000, wie beispielsweise zwischen ungefähr 100000 und ungefähr 400000 oder zwischen ungefähr 100000 und ungefähr 300000.

**[0056]** Bei einem anderen Ausführungsbeispiel ist der Träger ein Poloxamer wie beispielsweise Poloxamer 188, Poloxamer 237, Poloxamer 338 oder Poloxamer 407, oder andere Blockcopolymere aus Ethylenoxid und Propylenoxid, wie die Pluronic®- und/oder die Teltronic®-Reihe. Geeignete Blockcopolymere der Pluronic®-Reihe umfassen Polymere mit einem Molekulargewicht von ungefähr 3000 oder mehr, wie beispielsweise zwischen ungefähr 4000 und ungefähr 20000, und/oder einer Viskosität (Brookfield) zwischen ungefähr 200 und ungefähr 4000 cps wie beispielsweise zwischen ungefähr 250 und ungefähr 3000 cps. Geeignete Beispiele umfassen Pluronic® F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F87, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, F127, 10R8, 17R8, 25R5, 25R8, etc. Geeignete Blockcopolymere der Teltronic®-Serie umfassen Polymere mit einem Molekulargewicht von ungefähr 8000 oder mehr, wie beispielsweise zwischen ungefähr 9000 bis ungefähr 35000 und/oder einer Viskosität (Brookfield) zwischen ungefähr 500 und ungefähr 45000 cps wie beispielsweise zwischen ungefähr 600 bis ungefähr 40000. Die zuvor genannten Viskositäten sind bei 60°C für Substanzen bestimmt, die bei Raumtemperatur Pasten sind, und bei 77°C für Substanzen, die bei Raumtemperatur Feststoffe sind.

**[0057]** Der Träger kann ebenfalls ein Sorbitanester sein, wie beispielsweise Sorbitandiisostearat, Sorbitandioleat, Sorbitanmonolaureat, Sorbitanmonoisostearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitanesquisostearat, Sorbitanesquioleat, Sorbitanesquistearat, Sorbitantriisostearat, Sorbitantrioleat, Sorbitantristarat, oder Mischungen derselben.

**[0058]** Die Trägerzusammensetzung kann selbstverständlich eine Mischung aus verschiedenen Trägern aufweisen, beispielsweise eine Mischung aus hydrophilen und/oder hydrophoben Trägern.

**[0059]** Bei einem anderen interessanten Ausführungsbeispiel ist der Träger ein oberflächenaktives Mittel oder eine Substanz mit oberflächenaktiven Eigenschaften. Es ist beabsichtigt, derartige Substanzen beim Netzen von beispielsweise geringfügig löslichen wirksamen Substanzen einzusetzen, so dass diese zu verbesserten Löslichkeitseigenschaften der wirksamen Substanz führen.

**[0060]** Beispiele für oberflächenaktive Mittel sind im folgenden angeführt. Um zur Verwendung als Träger ge-

eignet zu sein, müssen die Kriterien hinsichtlich des Schmelzpunkts und/oder der Viskosität erfüllt werden. Die nachfolgende Liste umfasst jedoch oberflächenaktive Mittel im allgemeinen, da oberflächenaktive Mittel ebenfalls der Trägerzusammensetzung in Form von pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen zugegeben werden können.

**[0061]** Geeignete Hilfsstoffe zur Verwendung in einer Trägerzusammensetzung (und – wie zuvor erörtert – zur Verwendung als Träger selbst) sind oberflächenaktive Mittel wie beispielsweise hydrophobe und/oder hydrophile oberflächenaktive Mittel wie sie in WO 00/50007 im Namen von Lipocine Inc. beschrieben sind. Beispiele für geeignete oberflächenaktive Mittel sind:

- i) polyethoxylierte Fettsäuren wie beispielsweise Fettsäuremono- oder -diester von Polyethylenglykol oder Mischungen derselben wie beispielsweise Mono- oder Diester von Polyethylenglykol mit Laurinsäure, Oleinsäure, Stearinsäure, Myristinsäure, Ricinoleinsäure, und das Polyethylenglykol kann gewählt sein unter: PEG 4, PEG 5, PEG 6, PEG 7, PEG 8, PEG 9, PEG 10, PEG 12, PEG 15, PEG 20, PEG 25, PEG 30, PEG 32, PEG 40, PEG 45, PEG 50, PEG 55, PEG 100, PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG 9000, PEG 1000, PEG 10000, PEG 15000, PEG 20000, PEG 35000,
- ii) Polyethylenglykolyglycerol-Fettsäureester, d.h. Ester wie die vorgenannten, jedoch in Form von Glycerylestern der einzelnen Fettsäuren,
- iii) Glycerol, Propylenglycol, Ethylenglycol, PEG oder Sorbitolester mit beispielsweise Gemüseölen wie beispielsweise hydrogeniertes Biberöl, Mandelöl, Palmkernöl, Biberöl, Aprikosenkernöl, Olivenöl, Erdnussöl, hydrogeniertes Palmkernöl und dergleichen,
- iv) polyglycerisierte Fettsäuren wie beispielsweise Polyglycerolstearat, Polyglycerololeat, Polyglycerolricinoleat, Polyglycerollinoleat,
- v) Propylenglycol-Fettsäureester wie beispielsweise Propylenglycolmonolaureat, Propylenglycolricinoleat, und dergleichen,
- vi) Mono- und Diglyceride, wie beispielsweise Glycerylmonooleat, Glyceryldioleat, Glycerylmono- und/oder -dioleat, Glycerylcaprylat, Glycerylcaprat, etc.;
- vii) Sterol und Sterolderivate,
- viii) Polyethylenglycolsorbitan-Fettsäureester (PEG-Sorbitan-Fettsäureester) wie Ester von PEG mit den zahlreichen verschiedenen oben genannten Molekulargewichten, und die verschiedenen Tween®-Reihen,
- ix) Polyethylenglycolalkylether wie beispielsweise PEG-Oleylether und PEG-Laurylether,
- x) Zuckerester wie beispielsweise Sucrosemonopalmitat und Sucrosemonolaureat,
- xi) Polyethylenglycolalkylphenole wie beispielsweise die Triton® X- oder N-Reihe,
- xii) Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere wie beispielsweise die Pluronic®-Reihe, die Synperonic®-Reihe, Emkalix®, Lutrol®, Supronic®, etc. Die Gattungsbezeichnung für diese Polymere ist "Poloxamere" und im vorliegenden Zusammenhang relevante Beispiele sind Poloxamer 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 und 407,
- xiii) Sorbitan-Fettsäureester wie die Span®-Reihe oder die Ariacel®-Reihe, beispielsweise Sorbitanmonolaureat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonostearat, etc.,
- xiv) niedere Alkohol-Fettsäureester wie beispielsweise Oleat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat;
- xv) ionische oberflächenaktive Mittel einschließlich kationische, anionische und zwitterionische oberflächenaktive Mittel wie beispielsweise Fettsäuresalze, Gallsalze, Phospholipide, Phosphorsäureester, Carboxylate, Sulfate und Sulfonate, etc..

**[0062]** Wenn ein oberflächenaktives Mittel oder eine Mischung aus oberflächenaktiven Mitteln in einer Trägerzusammensetzung vorhanden ist, liegt die Konzentration des/der oberflächenaktiven Mittel/-s normalerweise in einem Bereich von ungefähr 0,1–75 Gewichtsprozent, wie beispielsweise zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 20 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 15 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 10 Gewichtsprozent, oder alternativ, bei Anwendung als Träger oder Teil der Trägerzusammensetzung, zwischen ungefähr 20 und ungefähr 75 Gewichtsprozent, wie beispielsweise zwischen ungefähr 25 und ungefähr 70 Gewichtsprozent oder zwischen ungefähr 30 und ungefähr 60 Gewichtsprozent.

**[0063]** Andere geeignete Hilfsstoffe in einer Trägerzusammensetzung können Lösungsmittel oder halbfeste Hilfsstoffe wie beispielsweise Propylenglycol, polyglycolisierte Glyceride einschließlich Gelucire 44/14, komplexe fette Materialien pflanzlichen Ursprungs einschließlich Kakaobutter, Carnaubawachs, Gemüseöle wie beispielsweise Mandelöl, Kokosnussöl, Maisöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Sojaöl, Olivenöl, Biberöl, Palmkernöl, Erdnussöl, Rapsöl, Traubenkernöl, etc., hydrogenierte Gemüseöle, beispielsweise hydrogeniertes Erdnussöl, hydrogeniertes Palmkernöl, hydrogeniertes Baumwollsaamenöl, hydrogeniertes Sojaöl, hydrogeniertes Biberöl, hydrogeniertes Kokosnussöl; natürliche fette Materialien tierischer Herkunft einschließlich Bienen-



wachs, Lanolin, Fettalkohole, einschließlich Cetyl, Stearyl, Laurin-, Myristin-, Palmitin-, Stearin-Fettalkohole; Ester umfassend Glycerolstearat, Glycolstearat, Ethyloleat, Isopropylmyristat; flüssige veresterte halbsynthetische Glyceride umfassend Miglycol 810/812; Amide oder Fettsäurealcolamide umfassend Stearamidethanol, Diethanolamid von Kokosnussfettsäuren, etc..

**[0064]** Andere Additive in der Trägerzusammensetzung können Antioxidationsmittel sein, wie beispielsweise Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxanisol, butyliertes Hydroxytoluen, Hypophosphorsäure, Monothioglycerol, Kaliummetabisulfit, Propylgallat, Natriumformaldehydsulfoxylat, Natriummetabisulfit, Natriumthiosulfat, Schwefeldioxid, Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolhemisuccinat, TPGS oder andere Tocopherolderivate, etc.. Die Trägerzusammensetzung kann ferner beispielsweise Stabilisierungsmittel enthalten. Die Konzentration eines Antioxidationsmittels und/oder eines Stabilisationsmittels in der Trägerzusammensetzung liegt normalerweise zwischen ungefähr 0,1 Gewichtsprozent und ungefähr 5 Gewichtsprozent.

**[0065]** In den Fällen, in denen eine Trägerzusammensetzung verwendet wird, gelten die vorgenannten Anforderungen hinsichtlich des Schmelzpunkts normalerweise auch für die Trägerzusammensetzung, insbesondere in den Fällen, in denen eine geringe Menge Wasser in der Trägerzusammensetzung enthalten ist. Wenn die Trägerzusammensetzung jedoch erwärmt wird, kann die Trägerzusammensetzung als zwei oder mehr Phasen vorliegen (beispielsweise zwei verschiedene flüssige Phasen oder eine flüssige Phase, die beispielsweise eine darin dispergierte wirksame Substanz aufweist). In solchen Fällen ist der Schmelzpunkt kein echter Schmelzpunkt, sondern lediglich ein Erwärmungspunkt, an dem die Trägerzusammensetzung in die flüssige Form übergeht, welche zur Verwendung in einer Sprühhvorrichtung geeignet ist. Aus praktischen Gründen entspricht dieser Erwärmungspunkt oft dem Schmelzpunkt des Trägers selbst.

**[0066]** Die Gesamtträgerkonzentration in der Trägerzusammensetzung liegt normalerweise in einem Bereich zwischen ungefähr 5 und ungefähr 100 Gewichtsprozent, beispielsweise zwischen ungefähr 10 und ungefähr 99,5 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 15 und ungefähr 99 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 15 und ungefähr 98 Gewichtsprozent, beispielsweise mindestens ungefähr 25 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 30 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 35 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 40 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 45 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 50 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 55 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 60 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 65 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 70 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 75 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 80 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 85 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 90 Gewichtsprozent, mindestens ungefähr 95 Gewichtsprozent, oder mindestens ungefähr 98 Gewichtsprozent.

**[0067]** Wie zuvor erläutert, wird der Träger in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung in flüssige Form gebracht, indem der Träger und/oder die Trägerzusammensetzung auf eine Temperatur erwärmt wird, welche das Schmelzen des Trägers und/oder der Trägerzusammensetzung bewirkt, und der flüssige Träger (d.h. als Lösung oder Dispersion) wird auf die zweite Zusammensetzung gesprüht.

**[0068]** Wie zuvor erwähnt, wird der Träger in verflüssigter Form auf eine zweite Zusammensetzung gesprüht. Somit sollte der Träger eine geeignete Viskosität haben. Ist die Viskosität zu hoch, ist der Träger oder die Trägerzusammensetzung zu "dick" und neigt dazu, an der Düse zu haften, was dazu führen kann, dass die Ausgabe durch die Düse gestoppt wird. Für die vorliegenden Zwecke ist die Viskosität des Trägers und/oder der Trägerzusammensetzung geeigneterweise eine Viskosität (Brookfield DV-III), die höchstens ungefähr 800 mPa bei einer Temperatur von höchstens 100°C beträgt, beispielsweise höchstens, 700, höchstens 600, höchstens 500 mPa. In den Fällen, in denen der Schmelzpunkt des Trägers höher als ungefähr 80°C liegt, gelten die vorgenannten Viskositätswerte für eine Temperatur von ungefähr 40°C über dem Schmelzpunkt.

**[0069]** Bei dem durch eine erfindungsgemäße Vorrichtung erhaltenen Partikelmaterial beträgt die Konzentration des Trägers zwischen ungefähr 5 und ungefähr 95 Gewichtsprozent, beispielsweise zwischen ungefähr 5 und ungefähr 90 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 5 und ungefähr 85 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 5 und ungefähr 80 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 10 und ungefähr 75 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 15 und ungefähr 75 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 20 und ungefähr 75 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 25 und ungefähr 75 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 30 und ungefähr 75 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 35 und ungefähr 75 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 25 und ungefähr 70 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 30 und ungefähr 70 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 35 und ungefähr 70 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 40 und ungefähr 70 Gewichtsprozent, zwischen ungefähr 45 und ungefähr 65 Gewichtsprozent, oder zwischen ungefähr 45 und ungefähr 60 Gewichtsprozent.

**[0070]** In den Fällen, in denen die zweite Zusammensetzung einen pharmazeutisch zulässigen Hilfsstoff ent-

hält, der eine relativ hohe Partikeldichte hat, beträgt die Konzentration des Trägers in dem mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung erhaltenen Partikelmaterial vorzugsweise zwischen ungefähr 5 und ungefähr 95 Volumenprozent, beispielsweise zwischen ungefähr 5 und ungefähr 90 Volumenprozent, zwischen ungefähr 5 und ungefähr 85 Volumenprozent, zwischen ungefähr 5 und ungefähr 80 Volumenprozent, zwischen ungefähr 10 und ungefähr 75 Volumenprozent, zwischen ungefähr 15 und ungefähr 75 Volumenprozent, zwischen ungefähr 20 und ungefähr 75 Volumenprozent, zwischen ungefähr 25 und ungefähr 75 Volumenprozent, zwischen ungefähr 30 und ungefähr 75 Volumenprozent, zwischen ungefähr 35 und ungefähr 75 Volumenprozent, zwischen ungefähr 25 und ungefähr 70 Volumenprozent, zwischen ungefähr 30 und ungefähr 70 Volumenprozent, zwischen ungefähr 35 und ungefähr 70 Volumenprozent, zwischen ungefähr 40 und ungefähr 70 Volumenprozent, zwischen ungefähr 45 und ungefähr 65 Volumenprozent, oder zwischen ungefähr 45 und ungefähr 60 Volumenprozent.

**[0071]** Ein Rechenbeispiel ist im folgenden angegeben.

Rückrechnen von Gewichtsprozent zu Volumenprozent (der Gesamtzusammensetzung):

Partikeldichte der Laktose: 1,56 g/cm<sup>3</sup>

Partikeldichte des wasserfreien Calciumhydrogenphosphats: 2,89 g/cm<sup>3</sup>

Partikeldichte von OEG 6000: 1,17 g/cm<sup>3</sup>

Für Laktose: Gewichtsprozentverhältnis von 50% PEG 6000 (Laktose + PEG 6000) ist gleich einem Volumenprozentanteil von 56%.

Für wasserfreies Calciumhydrogenphosphat: ein Gewichtsprozentverhältnis von 50% PEG 6000 (wasserfreies Calciumhydrogenphosphat + PEG 6000) ist gleich einem Volumenprozentanteil von 71%.

**[0072]** In vielen Fällen ist es angebracht, eine therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanz in dem Träger oder in der Trägerzusammensetzung zu lösen oder zu dispergieren. Geeignete therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanzen werden im folgenden erörtert.

**[0073]** Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es nicht erforderlich, Wasser oder ein wässriges Medium beispielsweise zusammen mit einem Bindemittel zu verwenden, um Agglomerate einer geeigneten Größe zu bilden. Die Agglomeration erfolgt geeigneterweise unter wasserfreien oder im wesentlichen wasserfreien Bedingungen. Die Vorrichtung ist somit auch sehr nützlich, wenn wirksame Substanzen oder andere Inhaltsstoffe verwendet werden, die für Wasser anfällig sind (beispielsweise Degradation unter wässrigen Bedingungen). Falls gewünscht, kann jedoch selbstverständlich Wasser oder ein wässriges Medium in der Trägerzusammensetzung vorgesehen sein. Zwar ist die Trägerzusammensetzung normalerweise im wesentlichen nicht-wässrig, jedoch kann Wasser in einem gewissen Maß vorhanden sein, wobei die Konzentration von Wasser in der Trägerzusammensetzung höchstens ungefähr 25 Gewichtsprozent, beispielsweise höchstens ungefähr 15 Gewichtsprozent, höchstens ungefähr 10 Gewichtsprozent, höchstens ungefähr 5 Gewichtsprozent oder höchstens ungefähr 2,5 Gewichtsprozent beträgt.

#### Therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanzen

**[0074]** Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung weist das durch die erfindungsgemäße Vorrichtung erhaltene Partikelmaterial eine therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanz auf. Das Partikelmaterial kann ferner oder alternativ eine kosmetisch wirksame Substanz (d.h. eine in kosmetischen Zusammensetzungen verwendete Substanz) enthalten. Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann die wirksame Substanz in der Trägerzusammensetzung und/oder in der zweiten Zusammensetzung enthalten sein.

**[0075]** In dem vorliegenden Zusammenhang umfasst eine therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanz jede biologisch und/oder physiologisch wirksame Substanz, die eine Funktion in einem Tier, beispielsweise einem Säugetier wie einen Menschen, hat. Der Begriff umfasst Medikamentsubstanzen, Hormone, Gene oder Gensequenzen, Antigene aufweisendes Material, Proteine, Peptide, Nährstoffe, beispielsweise Vitamine, Mineralien, Lipide und Kohlenhydrate sowie Mischungen derselben. Somit umfasst der Begriff Substanzen, die bei der Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten oder Störungen von Tieren oder Menschen oder bei der Regulierung jeglichen physiologischen Zustands von Tieren oder Menschen von Nutzen sind. Der Begriff umfasst auch jede biologisch wirksame Substanz, die bei Verabreichung in einer wirksamen Menge einen Effekt auf lebende Zellen oder Organismen hat.

**[0076]** Zahlreiche wirksame Substanzen haben unerwünschte Eigenschaften, und es wird erwartet, dass zahlreiche zukünftige Arzneisubstanzen solche Eigenschaften haben werden, insbesondere in bezug auf die

Wasserlöslichkeit und die orale biologische Verfügbarkeit. Es besteht daher ein hoher Bedarf an einer neuartigen Technologie, die es ermöglicht, insbesondere therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanzen an den Körper auf relativ einfache Weise auszugeben, und die gleichzeitig die gewünschte therapeutische und/oder prophylaktische Reaktion ermöglicht.

**[0077]** Durch Verwendung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung kann diese Aufgabe angesichts der vielversprechenden Ergebnisse, welche die Erfinder aus einer Studie an Beagle-Hunden erhalten haben, für zahlreiche dieser Substanzen gelöst werden. Die Erfinder haben sehr vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der biologischen Verfügbarkeit erzielt, wenn eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Zubereitung eines Partikelmaterials, das eine wirksame Substanz mit einer sehr geringen Wasserlöslichkeit aufweist, verwendet wird. Somit ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung besonders geeignet für die Herstellung von Partikelmaterial mit einer wirksamen Substanz, die eine Wasserlöslichkeit bei 25°C und einem pH-Wert von 7,4 von höchstens ungefähr 3 mg/ml hat, beispielsweise höchstens ungefähr 2 mg/ml, höchstens ungefähr 1 mg/ml, höchstens ungefähr 750 µg/ml, höchstens ungefähr 500 ML/ml, höchstens ungefähr 250 ML/ml, höchstens ungefähr 100 ML/ml, höchstens ungefähr 50 ML/ml, höchstens ungefähr 25 ML/ml, höchstens ungefähr 20 ML/ml, oder höchstens ungefähr 10 ML/ml. In bestimmten Ausführungsbeispielen kann die Lösbarkeit der aktiven Substanz erheblich geringer sein, beispielsweise höchstens ungefähr 1 ML/ml, höchstens ungefähr 100 ng/ml, höchstens ungefähr 75 ng/ml, oder höchstens ungefähr 50 ng/ml.

**[0078]** Wie zuvor erwähnt kann eine erfindungsgemäße Vorrichtung vorteilhaft ohne Verwendung von Wasser oder einem wässrigen Medium betrieben werden. Die Vorrichtung ist somit besonders geeignet zur Verwendung mit wirksamen Substanzen, die abgebaut, zersetzt oder auf andere Weise von Wasser beeinflusst werden.

**[0079]** Beispiele für wirksame Substanzen, die zur Verwendung in einem Partikelmaterial gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind im Prinzip sämtliche wirksamen Substanzen, beispielsweise frei wasserlösliche sowie geringfügig oder nicht lösliche wirksame Substanzen. Beispiele für zur Verwendung geeignete wirksame Substanzen sind somit beispielsweise antibakterielle Substanzen, Antihistamine und abschwellende Mittel, entzündungshemmende Mittel, Antiparasitika, antivirale Mittel, Lokalanästhetika, Antipilzmittel, Amoebizide oder Trichomonozide, Analgetika, Anxiolytika, verklumpungshemmende Mittel, Antiarthritika, Antiasthmata, Antikoagulantia, krampflösende Mittel, Antidepressive, Antidiabetika, Antiglaukommittel, Antimalariamittel, antimikrobielle Mittel, Antineoplastika, Mittel gegen Fettsucht, Antipsychotika, Bluthochdruckmittel, Hustenmittel, Mittel gegen Störungen des Immunsystems, Impotenzmittel, Parkinsonmittel, Alzheimermittel, Antipyretika, Anticholinergika, Mittel gegen Magengeschwüre, Anorexika, Betablocker, Beta-2-Agonisten, Beta-Agonisten, Blutzuckersenkungsmittel, Bronchodilatoren, Mittel mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem, kardiovaskuläre Mittel, Wahrnehmungsverstärker, Empfängnisverhütungsmittel, Cholesterolsenkungsmittel, Cyostatika, Diuretika, keimtötende Mittel, H-2-Blocker, hormonelle Mittel, hypnotische Mittel, Inotropika, Muskelentspannungsmittel, Muskelkontraktionsmittel, physische Energiespender, Sedativa, Sympathomimetika, Vasodilatoren, Vasokonstriktoren, Beruhigungsmittel, Elektrolyt-Zusatzmittel, Vitamine, Reizmittel, Stimulantia, Antihormone, Drogenantagonisten, Lipid regulierende Mittel, Urikosurika, Herz-Glykoside, schleimlösende Mittel, Abführmittel, Kontrastmittel, Radiopharmazeutika, bildgebende Mittel, Peptide, Enzyme, Wachstumsförmittel, etc.

**[0080]** Spezifische Beispiele umfassen beispielsweise:

Entzündungshemmende Medikamente, wie beispielsweise Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Nalophin; Mittel gegen die Parkinson-Krankheit, wie beispielsweise Bromocriptin, Biperidin, Benzhexol, Benztropin, etc. Antidepressiva, wie beispielsweise Imipramin, Nortriptylin, Pritriptylin, etc. Antibiotika, wie beispielsweise Clindamycin, Erythromycin, Fusidinsäure, Gentamicin, Mupirocin, Amfomycin, Neomycon, Metronidazol, Sulphamethizol, Bacitracin, Framycetin, Polymyxin B, Acitromycin, etc. Antipilzmittel, wie beispielsweise Miconaxol, Ketoconaxol, Clotrimazol, Amphotericing B, Nystatin, Mepyramin, Econazol, Fluconazol, Flucytocin, Griseofulvin, Bifonazol, Amorofin, Mycostatin, Itrconazol, Terbenafin, Terconazol, Tolnaftat, etc. Antimikrobielle Mittel, wie beispielsweise Metronidazol, Tetracycline, Oxytetracycline, Peniciline, etc. Antemetika, wie beispielsweise Metoclopramid, Droperidol, Haloperidol, Promethazin, etc. Antihistamine, wie beispielsweise Chlorpheniramin, Terfenadin, Tripolidin, etc. Migränemittel, wie beispielsweise Dihydroergotamin, Ergotamin, Pizofyllin, etc. Dilatoren für Herz-, Hirn- oder periphere Gefäße, wie beispielsweise Nefedipin, Diltiazem, etc. Antiangiöse Mittel, wie beispielsweise Glycerilnitrat, Isosorbiddinitrat, Molsidomin, Verapamil, etc. Calciumkanalblocker, wie beispielsweise Verapamil, Nifedipin, Diltiazem, Nicardipin, etc. Hormonelle Mittel, wie beispielsweise Estradiol, Estron, Estriol, Polyestradiol, Polyestriol, Dienestrol, Diethys-

tilbestrol, Progesteron, Dihydroprogesteron, Cyprosteron, Danazol, Testosteron, etc.  
 Kontrazeptiva, wie beispielsweise Ethinyl Estradiol, Lynestrenol, Etnodiol, Norethisteron, Mestranol, Norgestrel, Levonorgestrel, Desodestrel, Medroxyprogesteron, etc.  
 Thrombosemittel, wie beispielsweise Heparin, Warfarin, etc.  
 Diuretika, wie beispielsweise Hydrochlórothiazid, Flunarizin, Minoxidil, etc.  
 Bluthochdruckmittel, wie beispielsweise Propanolol, Metoprolol, Clonidin, Pindolol, etc.  
 Corticosteroide, wie beispielsweise Beclomethason, Betamethason, Betamethason-17-Valerat, Betamethasondipropionat, Clobetasol, Clobetasol-17-Butyrat, Clobetasolpropionat, Desonid, Desoxymethason, Dexamethason, Diflurcortolon, Flumethason, Flumethasonpivalat, Fluocinolonacetonid, Fluocinoid, Hydrokortison, Hydrokortison-17-Butyrat, Hydrokortisonbuteprat, Methylprednisolon, Triamcinolonacetonid, Hacinonid, Fluprednidacetat, Alklometasondipropionat, Fluocortolon, Fluticasonpropionat, Mometasonfurat, Desoxymethason, Diflurasondiacetat, Halquinol, Cliochemical, Chlorchinaldol, Fluorchinolonacetonid, etc.  
 Dermatologische Mittel, wie beispielsweise Nitrofurantoin, Dithranol, Clioquinol, Hydroxyquinolin, Isotretionin, Methoxsalen, Methotrexat, Tretionin, Trioxalen, Salicylsäure, Penicillamin, etc.  
 Steroide, wie beispielsweise Estradiol, Progesteron, Norethindron, Levonorgestrel, Ethynodiol, Levonorgestrol, Norgestimat, Gestanin, Desogestrel, 3-Keton-Desogesterel, Demegeston, Promethoestrol, Testosteron, Spironolacton und Ester derselben, etc.  
 Nitro-Verbindungen, wie beispielsweise Amylnitrate, Nitroglycerin und Isosorbidnitrat, etc.  
 Opiode, wie beispielsweise Morphin, Buprenorphin, Oxymarphon, Hydromorphon, Codein, Tramadol, etc.  
 Prostaglandine, wie beispielsweise ein Element der PGA-, PGB-, PGE- oder PGF-Reihe, wie beispielsweise Minoprostol, Dinoprost, Carboprost, Eneprostil, etc.  
 Peptide, wie beispielsweise Wachstumshormonfreisetzungsfaktoren, Wachstumsförderer (beispielsweise epidermale Wachstumsförderer (EGF), Nervenwachstumsförderer (NGF), TGF, PDGF, Insulinwachstumsförderer (IGF), Fibroblast-Wachstumsförderer (aFGF, bFGF, etc.), Somatostatin, Calcitonin, Insulin, Vasopressin, Unterferone, IL-2 etc., Urokinase, Serratiopeptidase, Superoxiddismutase, Thyrotropin freisetzendes Hormon, luteinisierende Hormone freisetzendes Hormon (LH-RH), Corticotrophin freisetzendes Hormon, Wachstumshormone freisetzendes Hormon (GHRH), Oxytocin, Erythropoietin (EPO), koloniestimulierende Faktoren (CSF), etc.

**[0081]** Relevante Beispiele für wirksame Substanzen, die in Wasser gering löslich, wenig löslich oder unlöslich sind, sind in der folgenden Tabelle angegeben:

Tabelle 1

## Schlecht lösliche Medikamente

## Kandidaten

Medikamentenname	Therapeutische Klasse	Löslichkeit in Wasser
Alorazolam	ZNS	Unlöslich
Amiodaron	Cardiovascular	Sehr gering
Amlodipin	Cardiovascular	Gering
Astemizol	Respiratorisch	Unlöslich
Atenolol	Cardiovascular	Gering
Azathioprin	Krebsmittel	Unlöslich

Azelastin	Respiratorisch	Unlöslich
Beclomethason	Respiratorisch	Unlöslich
Budesonid	Respiratorisch	Wenig
Buprenorphin	ZNS	Gering
Butalbital	ZNS	Unlöslich
Carbamazepin	ZNS	Unlöslich
Carbidopa	ZNS	Gering
Cefotaxim	Antiinfektivum	Wenig
Cephalexin	Antiinfektivum	Gering
Cholestyramin	Cardiovascular	Unlöslich
Ciprofloxacin	Antiinfektivum	Unlöslich
Cisaprid	Gastrointestinal	Unlöslich
Cisplatin	Krebsmittel	Gering
Clarithromycin	Antiinfektivum	Unlöslich
Clonazepam	ZNS	Gering
Clozapin	ZNS	Gering
Cyclosporin	Immunosuppressivum	Praktisch unlöslich
Diazepam	ZNS	Gering
Didofenacnatrium	NSAID	Wenig
Digoxin	Cardiovascular	Unlöslich
Dipyridamol	Cardiovascular	Gering
Divalproex	ZNS	Gering

Dobutamin	Cardiovascular	Wenig
Doxazosin	Cardiovascular	Gering
Enalapril	Cardiovascular	Wenig
Estradiol	Hormon	Unlöslich
Etodolac	NSAID	Unlöslich
Etoposid	Krebsmittel	Sehr gering
Famotidin	Gastrointestinal	Gering
Felodipin	Cardiovascular	Unlöslich
Fentanylabrat	ZNS	Wenig
Fexofenadin	Respiratorisch	Gering
Finasterid	Urogenital	Unlöslich
Fluconazol	Antimykotikum	Gering
Flunostid	Respiratorisch	Unlöslich
Flurbiprofen	NSAID	Gering
Fluvoxamin	ZNS	Wenig
Furosemid	Cardiovascular	Unlöslich
Glipizid	Metabolisch	Unlöslich
Glyburid	Metabolisch	Wenig
Ibuprofen	NSAID	Unlöslich
Isosorbiddinitrat	Cardiovascular	Wenig
Isofretinoin	Dermatologisch	Unlöslich
Isradipin	Cardiovascular	Unlöslich

Itraconazol	Antimykotikum	Unlöslich
Ketoconazol	Antimykotikum	Unlöslich
Ketoprofen	NSAID	Gering
Lamotrigin	ZNS	Gering
Lansoprazol	Gastrointestinal	Unlöslich
Loperamid	Gastrointestinal	Gering
Loratadin	Respiratorisch	Unlöslich
Lorazepam	ZNS	Unlöslich
Lovastatin	Cardiovascular	Unlöslich
Medroxyproge- steron	Hormon	Unlöslich
Mefenaminsäure	Analgetikum	Gering
Methylpredniso- lon	Steroid	Unlöslich
Midazolam	Anesthetikum	Unlöslich
Mometason	Steroid	Unlöslich
Nabumeton	NSAID	Unlöslich
Naproxen	NSAID	Unlöslich
Nicergolin	ZNS	Unlöslich
Nifedipin	Cardiovascular	Praktisch Unlöslich
Norfloxacin	Antiinfektivum	Gering
Omeprazol	Gastrointestinal	Gering
Paclitaxel	Krebsmittel	Unlöslich
Phenytoin	ZNS	Unlöslich

Piroxicam	NSAID	Wenig
Quinapril	Cardiovascular	Unlöslich
Ramipril	Cardiovascular	Unlöslich
Risperidon	ZNS	Unlöslich
Saquinavir	Proteaseinhibitor	Praktisch unlöslich
Sertralin	ZNS	Gering
Simvastatin	Cardiovascular	Unlöslich
Terbinafin	Antimykotikum	Gering
Terfenadin	Respiratorisch	Gering
Triamcinolon	Steroid	Unlöslich
Valproinsäure	ZNS	Gering
Zolpidem	ZNS	Wenig

Tabelle 2

Schlecht lösliche Medikamente mit geringer Bioverfügbarkeit

Medikamentenname	Indikation	Löslichkeit in Wasser	Bioverfügbarkeit
Astemizol	Rhinitis atrophicans	Unlöslich	Gering-mäßig
Cyclandelal	Peripher arteriosklerotische Gefäßerkrankungen	Unlöslich	Gering
Perphenazin	Psychotische Störungen	Unlöslich	Gering
Testosteron	Androgenaustauschtherapie	Unlöslich	Gering
Famotidin	Magensäurereflux	Gering löslich	Gering(39-50%)



Budesonid	Rhinitis atrophicans	Wenig löslich	Gering(-15%)
Mesalamin	Reizdarmsyndrom	Gering löslich	Gering (-20%)
Clemastinfumarat	Rhinitis atrophicans	Gering löslich	Gering (-39%)
Buprenorphin	Schmerzen	Gering löslich	Gering (<30%)
Sertralin	Angstzustände	Gering löslich	Gering (<44%)
Auranofin	Arthritis	Gering löslich	Gering (15-25%)
Felodipin	Bluthochdruck	Unlöslich	Gering (15%)
Isradipin	Bluthochdruck	Unlöslich	Gering (15-24%)
Danazol	Endometriosis	Unlöslich	Gering
Loratadin	Rhinitis atrophicans	Unlöslich	Gering
Isosorbiddinitrat	Angina	Wenig löslich	Gering (20-35%)
Fluphenazin	Psychotische Störungen	Unlöslich	Gering (2-3%)
Spironolacton	Bluthochdruck, Ödeme	Unlöslich	Gering (25%)
Biperiden	Parkinson-Krankheit	Wenig löslich	Gering (29-33%)
Cyclosporin	Transplantation	Gering löslich	Gering (30%)
Norfloxacin	Bakterielle Infektion	Gering löslich	Gering (30-40%)
Cisaprid	Magensäurereflux	Unlöslich	Gering (35-40%)
Nabumeton	Arthritis	Unlöslich	Gering (35%)
Dronabinol	Antemetikum	Unlöslich	Gering (10-20%)
Lovastatin	Hyperlipidemie	Unlöslich	Gering (-5%)
Simvastatin	Hyperlipidemie	Unlöslich	Gering (<5%)

**[0082]** Die Menge an wirksamer Substanz, die in einem Partikelmaterial (und/oder in einer pharmazeutischen, kosmetischen oder Nahrungsmittelzusammensetzung) enthalten ist, kann gemäß bekannten Grundsätzen pharmazeutischer Formulierung gewählt werden. Im allgemeinen hängt die Dosierung der in einem erfindungsgemäßen Partikelmaterial vorhandenen wirksamen Substanz von der spezifischen Arzneisubstanz, dem Alter und dem Zustand des Patienten sowie der zu behandelnden Krankheit ab.

**[0083]** Ein erfindungsgemäßes Partikelmaterial kann einen kosmetisch wirksamen Inhaltsstoff und/oder ein Nahrungsmittelbestandteil enthalten. Spezifische Beispiele umfassen Vitamine, Mineralien, Gemüseöle, hydrogenierte Gemüseöle, etc.

#### Zweite Zusammensetzung

**[0084]** Wie zuvor erwähnt, wird der Träger oder die Trägerzusammensetzung auf eine zweite Zusammensetzung gesprüht. Um eine große Menge an Träger in dem fertigen Partikelmaterial zu erhalten und um eine kontrollierte Agglomeration der in der zweiten Zusammensetzung enthaltenen Partikel zu ermöglichen, hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass bei bestimmten Ausführungsbeispielen die zweite Zusammensetzung anfangs eine Temperatur aufweisen sollte, die mindestens ungefähr 10°C, beispielsweise mindestens ungefähr 15°C, mindestens ungefähr 20°C, mindestens ungefähr 25°C oder mindestens ungefähr 30°C unter dem Schmelzpunkt des Trägers oder der Trägerzusammensetzung (oder, wie zuvor erörtert, dem Erwärmungspunkt der Trägerzusammensetzung) liegt. Wie zuvor erwähnt ist eine derartige Temperaturdifferenz von mindestens ungefähr 10°C nicht immer erforderlich. Die zweite Zusammensetzung kann eine Temperatur haben, die höchstens dem Schmelzpunkt des Trägers und/oder der Trägerzusammensetzung entspricht, beispielsweise eine Temperatur von mindestens ungefähr 2°C, mindestens ungefähr 5°C. Es wird bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung normalerweise kein externes Erwärmen der zweiten Zusammensetzung verwendet, jedoch kann es in einigen Fällen vorteilhaft sein, Kühlung durch die Einlassluft vorzusehen. Die Temperatur der zweiten Zusammensetzung kann jedoch aufgrund der Verarbeitung der Zusammensetzung in einem geringen Maß steigen. Jedoch ist die Temperatur nicht höher (oder wird nicht höher sein) als höchstens der Schmelzpunkt des Trägers oder der Trägerzusammensetzung, beispielsweise höchstens ungefähr 5°C, höchstens ungefähr 10°C, höchstens ungefähr 15°C oder höchstens ungefähr 20°C unter dem Schmelzpunkt des Trägers. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann daher ohne jedes Erwärmen der zweiten Zusammensetzung arbeiten, d.h. sie kann bei Umgebungs- oder Raumtemperatur verwendet werden (d.h. normalerweise in einem Bereich zwischen ungefähr 20°C und ungefähr 25°C).

**[0085]** Im Gegensatz hierzu verwenden bekannte Schmelzgranulationsverfahren externes Erwärmen des zu granulierenden (oder agglomerierenden) Materials zusammen mit einem Schmelzenbindemittel.

**[0086]** Die zweite Zusammensetzung weist pharmazeutisch und/oder kosmetisch zulässige Hilfsstoffe auf, und ferner kann in der zweiten Zusammensetzung eine therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanz vorhanden sein.

**[0087]** In dem vorliegenden Zusammenhang sollen die Begriffe "pharmazeutisch zulässiger Hilfsstoff" und "kosmetisch zulässiger Hilfsstoff" jegliches Material bezeichnen, das in dem Sinne inert ist, dass es im wesentlichen keinen therapeutischen und/oder prophylaktischen Effekt per se hat. Ein derartiger Hilfsstoff kann zu dem Zweck beigegeben werden, eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung zu erhalten, welche akzeptable technische Eigenschaften hat.

**[0088]** Beispiele für geeignete Hilfsstoffe zur Verwendung in einer zweiten Zusammensetzung umfassen Füllstoffe, Verdünner, Abbaumittel, Bindemittel, Schmiermittel, etc. oder Mischungen derselben. Da das durch die erfindungsgemäße Vorrichtung erhaltene Partikelmaterial für verschiedene Zwecke verwendet werden kann, erfolgt die Wahl der Hilfsstoffe normalerweise unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Verwendungszwecke. Andere pharmazeutisch zulässige Hilfsstoffe zur Verwendung in einer zweiten Zusammensetzung (und/oder in der Trägerzusammensetzung) sind beispielsweise Säuerungsmittel, alkalisierende Mittel, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Puffermittel, Chelatbildner, Färbemittel, Komplexbildner, Emulgatoren und/oder Lösungsvermittler, Aroma- und Duftstoffe, Befeuchtungsmittel, Süßungsmittel, Netzmittel, etc.

**[0089]** Beispiele für geeignete Füllstoffe, Verdünner und/oder Bindemittel umfassen Laktose (beispielsweise sprühetrocknete Tagatose, Laktose,  $\alpha$ -Laktose,  $\beta$ -Laktose, Tabletose<sup>®</sup>, verschiedene Grade von Pharmatose<sup>®</sup>, Microtose<sup>®</sup> oder Fast-Floc<sup>®</sup>), mikrokristalline Zellulose (verschiedene Grade von Avicel<sup>®</sup>, Elcema<sup>®</sup>, Viva-cel<sup>®</sup>, Ming Tai<sup>®</sup> oder Solka-Floc<sup>®</sup>), Hydroxypropylcellulose, L-Hydroxypropylcellulose (niedrigsubstituiert), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (beispielsweise Methocel E, F und K, Metolose SH von Shin-Etsu, Ltd., wie beispielsweise Methocel E und Metolose 60 SH mit einem Grad von 4000 cps, Methocel F und Metolose 65 SH mit einem Grad von 4000 cps, Methocel K mit den Graden 4000, 15000 und 100000 cps; und Metolose 90 SH mit den Graden 4000, 15000, 39000 und 100000 cps), Methylcellulosepolymere (beispielsweise Methocel A, Methocel A4C, Methocel A14C, Methocel A4M), Hydroxyethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Carboxymethylen, Carboxymethylhydroxyethylcellulose und andere Cellulosederivate, Sucrose, Agarose, Sorbitol, Mannitol, Dextrine, Maltodextrine, Stärken und modifizierte Stärken (einschließlich Kartoffelstärke,

Maisstärke und Reisstärke), Calciumphosphat (beispielsweise basisches Calciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Dicalciumphosphathydrat), Calciumsulfat, Calciumcarbonat, Natriumalginat, Collagen etc.

**[0090]** Spezifische Beispiele für Verdünner sind beispielsweise Calciumcarbonat, dibasisches Calciumphosphat, tribasisches Calciumphosphat, Calciumsulfat, mikrokristalline Cellulose, pulverförmige Cellulose, Dextrane, Dextrin, Dextrose, Fructose, Kaolin, Laktose, Mannitol, Sorbitol, Stärke, vorgelatinierte Stärke, Sucrose, Zucker, etc.

**[0091]** Spezifische Beispiele für Abbaumittel sind beispielsweise Alginsäure oder Alginate, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose und andere Cellulosederivate, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Polacrillin-Kalium, Natriumstärkeglycolat, Stärke, vorgelatinierte Stärke, Carboxymethylstärke (beispielsweise Primogel® und Explotab®), etc.

**[0092]** Spezifische Beispiele für Bindemittel sind beispielsweise Akazin, Alginsäure, Agar-Agar, Calcium-Carrageenan, Natriumcarboxymethylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Dextrin, Ethylcellulose, Gelatine, flüssige Glucose, Guar-Gummi, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Pektin, PEG, Povidon, vorgelatinierte Stärke, etc.

**[0093]** Gleit- und Schmiermittel können ebenfalls in der zweiten Zusammensetzung vorgesehen sein. Beispiele hierfür umfassen Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder andere metallische Stearate, Talk, Wachse und Glyceride, leichtes Mineralöl, PEG, Glycerilbehenat, kolloidales Silika, hydrogenierte Gemüseele, Maisstärke, Natriumstearyl fumarat, Polyethylenglycole, Alkylsulfate, Natriumbenzoat, Natriumacetat, etc.

**[0094]** Andere Hilfsstoffe, die in der zweiten Zusammensetzung (und/oder in der Trägerzusammensetzung) verwendet werden können, sind beispielsweise Färbemittel, Geschmack überdeckende Mittel, pH-Regulierungsmittel, Löslichmacher, Sabilisierungsmittel, Netzmittel, oberflächenaktive Mittel, Antioxidationsmittel, Mittel zur modifizierten Freisetzung, etc.

**[0095]** In bestimmten Fällen kann es vorteilhaft sein, in dem Partikelmaterial ein Magnesiumaluminometasilikat vorzusehen. Es kann ein Teil der zweiten Zusammensetzung sein oder anschließend hinzugefügt werden, um eine weitere Verarbeitung des Partikelmaterials zu erleichtern (beispielsweise, um feste Dosierungsformen wie Kapseln oder Tabletten herzustellen). Magnesiumaluminosilikat wird unter der Bezeichnungen Neusilin vertrieben und ist von Fuji Chemical Industries erhältlich. Neusilin dient normalerweise der Verbesserung der Füllkapazität und der Komprimierbarkeit von Pulvern und Granulaten, wenn es hinzugefügt wird. Neusilin soll ferner Gewichtsschwankungen reduzieren und die Härte und das Zersetzen von Tabletten verbessern. Schließlich hat Neusilin eine Adsorptionsfähigkeit, wodurch es zur Verwendung bei der Verarbeitung von wässrigen Materialien, wie Ölextrakte, und Wachse zu pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet ist. Insbesondere Neusilin UFL2 und US2 gelten als für eine derartige Verwendung geeignet.

**[0096]** Nach einem Aspekt betrifft die Erfindung eine Vorrichtung, bei der die zweite Zusammensetzung Magnesiumaminosilikat und/oder Magnesiumaluminometasilikat aufweist, wie beispielsweise Neusilin S1, Neusilin FH2, Neusilin US2, Neusilin UFL2, oder dergleichen. Anderen geeignete Substanzen sind Bentonit, Kaolin, Magnesiumtrisilikat, Mintmorillonit und/oder Saponit. In einem weiteren Ausführungsbeispiel weist die zweite Zusammensetzung Magnesiumaluminosilikat und/oder Magnesiumaluminometasilikat, wie beispielsweise Neusilin auf, und das erhaltene Partikelmaterial hat einen Trägergehalt von mindestens ungefähr 30 Volumenprozent, beispielsweise mindestens ungefähr 40 Volumenprozent, mindestens ungefähr 50 Volumenprozent, mindestens ungefähr 60 Volumenprozent, mindestens ungefähr 70 Volumenprozent, mindestens ungefähr 75 Volumenprozent, mindestens ungefähr 80 Volumenprozent, mindestens ungefähr 85 Volumenprozent oder mindestens ungefähr 90 Volumenprozent.

**[0097]** Neben der bekannten Verwendung von Neusilin hat sich herausgestellt, dass bestimmte Eigenschaften von Magnesiumaluminometasilikat (Neusilin) ausgezeichnete Eigenschaften als Gleitmittel oder Antihafmittel verleihen, die höchstwahrscheinlich auf die poröse Struktur von Neusilin zurückzuführen sind. Neusilin kann vorteilhaft zugesetzt werden, um das Haften des Partikelmaterials an den Herstellungsgeräten, insbesondere in einer Tablettenmaschine, zu verringern. In den nachfolgenden Beispielen wird ein Vergleich zwischen den Antihafteigenschaften von Neusilin und bekannten Schmiermitteln angegeben, und Neusilin scheint ein sehr vielversprechender und neuer Kandidat für ein Schmiermittel zu sein.

## Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0098] **Fig. 1** ist eine schematische Darstellung eines bevorzugten Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung für eine kontrollierte Agglomeration;

[0099] **Fig. 2** zeigt die Korrelation zwischen Mengen von PEG 6000, das auf Laktose mit 125 mesh gesprüht wurde, und der mittleren Korngröße (geometrisch gewichteter mittlerer Durchmesser) bei einer Produkttemperatur von 40–45°C und 50–60°C. Die gestrichelte Linie gibt eine unkontrollierte Agglomeration bei einer PEG-Konzentration von ungefähr 25% bei einer Produkttemperatur von 50–60°C an. Die Produkte sind ungeschützt;

[0100] **Fig. 3** zeigt die Beziehung zwischen der erreichbaren Dosis und der Arzneilöslichkeit in einem Träger bei verschiedenen Konzentrationen des Trägers, ausgehend von einer Formulierungseinheitsgewicht von 500 mg,

[0101] **Fig. 4** ist ein SEM-Gefügeschnittbild von PEG, das auf Laktose mit 125 mesh gesprüht wurde; die PEG-Konzentration beträgt 48 Gewichtsprozent. Vergrößerung um den Faktor 45;

[0102] **Fig. 5** ist ein SEM-Gefügeschnittbild von PEG, das auf Laktose mit 125 mesh gesprüht wurde; die PEG-Konzentration beträgt 25 Gewichtsprozent. Vergrößerung um den Faktor 45; gezeigt sind Ergebnisse des Beispiels 4;

[0103] **Fig. 6** zeigt die Bestimmung eines Schmelzpunkts mittels einer DSC-Kurve;

[0104] **Fig. 7a** zeigt ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Sprühdüse;

[0105] **Fig. 7b** zeigt eine Düsenspitze und ein Element gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0106] **Fig. 8–Fig. 16** zeigen Photographien von Ablagerungen an der Sprühdüse nach der Betätigung in einer Vorrichtung für kontrollierte Agglomeration bei verschiedenen Betriebstemperaturen; und

[0107] **Fig. 17** zeigt eine Photographie einer mit einem kleinen Sprühwinkel arbeitenden Sprühdüse.

## Detaillierte Beschreibung bevorzugter Ausführungsbeispiele

[0108] Eine erfindungsgemäße Vorrichtung kann einen Mischer für hohe oder niedrige Scherkräfte oder ein Fluidbett umfassen. Eine erste Zusammensetzung, welche den Träger umfasst, wird mit der Sprühdüse auf die zweite Zusammensetzung gesprüht, welche in den Mischer oder das Fluidbett gegeben ist. Üblicherweise wird der Träger auf eine Temperatur über dem Schmelzpunkt des Trägers und/oder der Trägerzusammensetzung erwärmt. Die zweite Zusammensetzung wird keiner Erwärmung ausgesetzt und hat normalerweise Umgebungstemperatur. Der Temperaturunterschied zwischen dem Träger und der zweiten Zusammensetzung bewirkt ein schnelles Verfestigen des Trägers, was wiederum zu einer kontrollierten Zunahme der Partikelgröße führt.

[0109] Im vorliegenden Zusammenhang bedeutet der Begriff "kontrollierte Agglomeration", dass die Zunahme des geometrisch gewichteten mittleren Durchmessers eines Materials eine lineare oder annähernd lineare Funktion der Trägerkonzentration in der Trägerzusammensetzung ist (s. **Fig. 2**). Eine kontrollierte Agglomeration liegt ebenfalls vor, wenn nach Hinzufügung einer Trägerzusammensetzung mit einem Trägergehalt von 20% zu einer zweiten Zusammensetzung ein geometrisch gewichteter mittlerer Durchmesser  $d_{gw}$  von weniger als oder gleich 500  $\mu\text{m}$  erhalten wird.

[0110] Der geometrisch gewichtete mittlere Durchmesser kann durch Anwenden eines Laserdiffraktionsverfahrens bestimmt werden, bei dem das erhaltene Partikelmateriale (oder das Ausgangsmateriale) in Luft dispergiert wird. Die Messungen wurden bei 1 bar Dispersionsdruck in einem Sympatec Helos-Gerät durchgeführt, das die Verteilung der äquivalenten sphärischen Durchmesser aufzeichnet. Diese Verteilung mit einer logarithmischen Volumen-Größe-Normalverteilung abgeglichen.

[0111] Im vorliegenden Zusammenhang bezeichnet "geometrisch gewichteter mittlerer Durchmesser" den mittleren Durchmesser der logarithmischen Volumen-Größe-Normalverteilung.

**[0112]** [Fig. 1](#) zeigt schematisch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung **40** für eine kontrollierte Agglomeration. Die dargestellte Vorrichtung **40** weist eine erfindungsgemäße Sprühdüse **10** auf.

**[0113]** Die Vorrichtung **40** weist ferner ein Fluidbett **42** zum Fluidisieren einer zweiten Zusammensetzung **44** bei Umgebungstemperatur auf. Die Sprühdüse **10** ist über dem Fluidbett **42** zum Sprühen einer den Träger **48** aufweisenden flüssigen ersten Zusammensetzung **46** auf die in dem Fluidbett **42** fluidisierte zweite Zusammensetzung **44** angebracht.

**[0114]** Ein temperatur- und druckgeregelter Tank **50** der Vorrichtung **40** enthält die ersten Zusammensetzung **46** und ist mit dem Mittelrohr **26** verbunden, welches den mittleren Durchlass **12** aufweist, um die erste Zusammensetzung **46** mit einer über dem Schmelzpunkt des Trägers **48** liegenden Temperatur zu liefern.

**[0115]** Temperaturgeregelte Primärluft wird der Sprühdüse **10** von einer temperaturgeregelten Druckluftquelle **52** zugeführt, die mit dem zweiten Rohr **28** verbunden ist.

**[0116]** Temperaturgeregelte Sekundärluft wird der Sprühdüse **10** von einer zweiten temperaturgeregelten Druckluftquelle **54** zugeführt, die mit dem dritten Rohr **30** verbunden ist.

**[0117]** Die Möglichkeit des Kontrollierens der Agglomeration ermöglicht es, ein Partikelmaterial zu erhalten, das einen sehr hohen Anteil an Träger(n) hat – der erheblich höher ist als bei der Verwendung herkömmlicher Verfahren, beispielsweise Schmelzgranulation, beschrieben. Wie zuvor erörtert, hat sich ein hoher Gehalt an Träger als wichtig erwiesen, insbesondere wenn ein Partikelmaterial hergestellt wird, das gering wasserlösliche, wenig wasserlösliche oder unlösliche wirksame Substanzen enthält. [Fig. 3](#) ist eine theoretische berechnete Kurve zur Darstellung der Beziehung zwischen der erreichbaren Dosis und der Arzneilöslichkeit in einer Trägerzusammensetzung bei unterschiedlichen Trägerkonzentrationen in dem Partikelmaterial, wobei von einem Gesamtgewicht der Zusammensetzung von 500 mg ausgegangen wird. Es ist ersichtlich, dass die Dosis um einen Faktor von ungefähr 3,5 erhöht werden kann, indem die Trägerkonzentration von 20% auf 70% erhöht wird. Durch herkömmliche Schmelzgranulation, d.h. ein Verfahren, bei dem ein Schmelzenbindemittel und Hilfsstoffe erwärmt werden, wird normalerweise ein Gehalt von höchstens ungefähr 15 Gewichtsprozent des Schmelzenbindemittels erreicht (berechnet anhand der fertigen Zusammensetzung). Ein anderes Granulationsverfahren, das die gleiche Temperatur des Bindemittels und des zu granulierenden Materials verwendet, ist ein herkömmliches Granulationsverfahren, das entweder als nasser oder trockener Granulationsvorgang ausgeführt wird.

**[0118]** Ein SEM-Gefügeschnittbild in [Fig. 4](#) zeigt ein Partikelmaterial, das mittels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung hergestellt wurde. PEG 6000 dient als Träger und Laktose dient als zweite Zusammensetzung. [Fig. 4](#) zeigt, dass die primären Partikel der Laktose durch Eintauchen in die Tröpfchen aus PEG 6000 oder durch Koaleszenz zwischen größeren Agglomeraten agglomeriert sind. Die Agglomerate sind teilweise mit PEG 6000 beschichtet. Die Wahrscheinlichkeit des Agglomeratwachstums durch Koaleszenz wird verringert, indem PEG schnell verfestigt wird, da die Produkttemperatur auf mindestens 10°C unter dem Schmelzpunkt von PEG gehalten wird.

**[0119]** Im Gegensatz dazu ist in einem SEM-Gefügeschnittbild in [Fig. 5](#) unkontrollierte Agglomeration dargestellt. Das Partikelmaterial ist gemäß dem Beispiel 2 (unkontrollierte Agglomeration) hergestellt, wobei PEG 6000 als Träger und Laktose als Hilfsstoff dient. [Fig. 5](#) zeigt, dass das Partikelmaterial größere Agglomerate mit einem Überschuss an verflüssigtem PEG an der Oberfläche der Agglomerate aufweist, wodurch die Möglichkeit eines Agglomeratwachstums durch Koaleszenz bei hoher Produkttemperatur erhöht ist.

**[0120]** Das durch die erfindungsgemäße Vorrichtung erhaltene Partikelmaterial hat einen geometrisch gewichteten mittleren Durchmesser  $d_{gw}$  von  $\geq 10 \mu\text{m}$ , beispielsweise  $\geq 20 \mu\text{m}$ , zwischen ungefähr 20 und ungefähr 2000, zwischen ungefähr 30 und ungefähr 2000, zwischen ungefähr 50 und ungefähr 2000, zwischen ungefähr 60 und ungefähr 2000, zwischen ungefähr 75 und ungefähr 2000, beispielsweise zwischen ungefähr 100 und ungefähr 1500  $\mu\text{m}$ , zwischen ungefähr 100 und ungefähr 1000  $\mu\text{m}$ , oder zwischen ungefähr 100 und ungefähr 700  $\mu\text{m}$ . In spezifischen Ausführungsbeispielen beträgt der geometrisch gewichtete mittlere Durchmesser  $d_{gw}$  höchstens ungefähr 400  $\mu\text{m}$  oder höchstens ungefähr 300  $\mu\text{m}$ , beispielsweise zwischen ungefähr 50 und ungefähr 400  $\mu\text{m}$ , beispielsweise zwischen ungefähr 50 und ungefähr 350  $\mu\text{m}$ , zwischen ungefähr 50 und ungefähr 300  $\mu\text{m}$ , zwischen ungefähr 50 und ungefähr 250  $\mu\text{m}$ , oder zwischen ungefähr 100 und ungefähr 300  $\mu\text{m}$ .

**[0121]** Zahlreiche Eigenschaften des mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung erhaltenen Partikelmaterials wurden bereits erörtert. Zusammenfassend weist das Partikelmaterial gute Tablettierungseigenschaften, einschließlich guter Fließfähigkeit und Kompaktierbarkeit, auf. Es weist entweder an sich oder nach Zugabe der normalen Menge an Schiermitteln keine oder nur geringe Haftung an den Tablettierungsvorrichtungen auf. Es stellt eine ausgezeichnete Alternative für das Beimischen von wirksamen Substanzen mit sehr geringer Wasserlöslichkeit und/oder sehr geringer biologischer Verfügbarkeit oder von wirksamen Substanzen dar, die in Anwesenheit von Wasser Zersetzung ausgesetzt sind (der Vorgang kann ohne jegliches Wasser durchgeführt werden).

**[0122]** Ein erfindungsgemäßes Partikelmaterial ist zur weiteren Verarbeitung zu beispielsweise Tabletten ausgezeichnet geeignet. Im Gegensatz zu Kapseln sind Tabletten normalerweise leichter und günstiger herstellbar, und Tabletten werden von Patienten oft bevorzugt. Ferner ist eine Tablettenrezeptur relativ leicht an spezifische Anforderungen beispielsweise hinsichtlich der Freisetzung der wirksamen Substanz, der Größe, etc. anzupassen.

**[0123]** Das mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung erhaltene Partikelmaterial kann als solches verwendet werden, oder es kann zur Herstellung einer pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzung durch Zugabe eines oder mehrerer geeigneter pharmazeutisch und/oder kosmetisch zulässiger Hilfsstoffe weiterverarbeitet werden. Ferner kann das erhaltene Partikelmaterial mit einer Beschichtung versehen werden, um beschichtete Partikel, Körner oder Pellets zu bilden. Es können geeignete Beschichtungen verwendet werden, um eine Zusammensetzung für eine unmittelbare oder modifizierte Freisetzung der wirksamen Substanz zu erhalten, und die verwendete Beschichtung ist normalerweise aus der Gruppe gewählt, die besteht aus: Filmbeschichtungen (für eine unmittelbare oder modifizierte Freisetzung) und enterischen Beschichtungen oder anderen Arten von Beschichtungen für eine modifizierte Freisetzung, Schutzbeschichtungen oder Antihaftbeschichtungen.

**[0124]** Das durch die erfindungsgemäße Vorrichtung erhaltene Partikelmaterial ist besonders zur Weiterverarbeitung zu Tabletten geeignet. Das Material hat für die Tablettierung geeignete Eigenschaften, siehe die nachfolgende Beschreibung, jedoch kann es in einigen Fällen nützlich sein, weitere therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanzen und/oder Hilfsstoffe zu dem Partikelmaterial vor der Herstellung von Tabletten hinzu zu geben. Unter Verwendung einer Mischung aus i) Körnern mit Beschichtung für modifizierte Freisetzung oder Körnern in Form von Matrizen für modifizierte Freisetzung enthaltene wirksame Substanz und ii) einer wirksamen Substanz in frei zugänglicher Form kann beispielsweise ein geeignetes Freisetzungsmuster entwickelt werden, um eine relativ schnelle Freisetzung einer wirksamen Substanz gefolgt von einer modifizierten (d.h oft verlängerten) Freisetzung der selben oder einer anderen wirksamen Substanz zu erreichen.

**[0125]** Wie sich aus dem Vorangehenden ergibt, ist ein durch die erfindungsgemäße Vorrichtung erhaltenes Partikelmaterial zur Herstellung von durch direktes Komprimieren hergestellten Tabletten geeignet. Ferner kann das Partikelmaterial selbst als Bindemittel zur Verwendung in Trockengranulationsabläufen verwendet werden.

**[0126]** Ein durch die erfindungsgemäße Vorrichtung erhaltenes Partikelmaterial kann in jeder Art von pharmazeutischer Zusammensetzung verwendet werden, bei der die Verwendung eines festen Partikelmaterials angebracht ist. Relevante pharmazeutische Zusammensetzungen sind beispielsweise feste, halbfeste, fluide oder flüssige Zusammensetzungen oder Zusammensetzungen in Form von Spray. Das Partikelmaterial kann auch in einer geeigneten Medikamentenausgabevorrichtung enthalten sein, beispielsweise einem transdermalen Pflaster, einer Vorrichtung zur vaginalen Anwendung oder einem Implantat.

**[0127]** Feste Zusammensetzungen umfassen Pulver und Zusammensetzungen in Dosierungseinheitform, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Portionspackungen, Pflaster, Pulver für Injektionen etc.

**[0128]** Halbfeste Zusammensetzungen umfassen Zusammensetzungen wie Salben, Cremes, Lotionen, Suppositorien, Vagitorien, Gels, Hydrogels, Seifen etc.

**[0129]** Fluide oder flüssige Zusammensetzungen umfassen Lösungen, Dispersionen, beispielsweise Emulsionen, Suspensionen, Mischungen, Sirups etc.

**[0130]** Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Sprühdüse **10** ist in [Fig. 7a](#) dargestellt. Die Sprühdüse **10** weist ein mittleres Rohr **26** auf, das einen Mitteldurchlass **12** zum Zuführen von Flüss-



sigkeit zu einer Düsen Spitze **13** bildet. Das mittlere Rohr **26** ist ein flexibler Schlauch mit einer Innenauskleidung aus Teflon®, die mit einer Schutzabdeckung aus Kunststoff verstärkt ist. Der Schlauch **26** ist an der Düsen Spitze **13** angebracht. Der Schlauch **26** und die Düsen Spitze **13** bilden eine Einheit, die lösbar an der Sprühdüse **10** angebracht ist, so dass diese Einheit zwischen Chargenverarbeitungsvorgängen abgenommen und entsorgt sowie durch eine neue Einheit ersetzt werden kann, wodurch ein einfaches Reinigen und Sterilisieren der Sprühdüse erreicht wird. Die Düsen Spitze **13** umfasst einen Teil des Mitteldurchlasses **12**, wobei der Durchlass in einer Düsenöffnung **14** zum Ausgeben der Flüssigkeit endet. Das mittlere Rohr **26** ist von einem zweiten Rohr **28** umgeben, wodurch ein erster Durchlass **16**, der im wesentlichen den Mitteldurchlass **12** umgibt und mit diesem konzentrisch ist, zum Zuführen von Primärluft zwischen dem mittleren Rohr **26** und dem zweiten Rohr **28** gebildet ist.

**[0131]** Das zweite Rohr **28** endet in einem Düsenkegel **32** am Ende des zweiten Rohres **28**, wodurch ein Teil des ersten Durchlasses **16** zwischen der Düsen Spitze **13** und dem Düsenkegel **32** gebildet ist. Der erste Auslassspalt **18** ist zwischen dem Düsenkegel **32** und der Düsen Spitze **13** am Ende des Düsenkegels **32** nahe der Öffnung **14** gebildet. Am Ende des zweiten Rohres **28** ist ein Gewinde **19** zum Zusammengreifen mit einem entsprechenden Gewinde in dem Düsenkegel **32** ausgebildet. Der Düsenkegel **32** ist in Gewindeeingriff lösbar an dem zweiten Rohr **28** angebracht. Die Größe des ersten Auslassspalts **18** kann durch Drehen des Düsenkegels **32** eingestellt werden.

**[0132]** Das zweite Rohr **28** ist von einem dritten Rohr **30** umgeben, wodurch ein zweiter Durchlass, der den ersten Durchlass **16** umgibt und mit diesem konzentrisch ist, zum Zuführen von Sekundärluft zwischen dem zweiten Rohr **28** und dem dritten Rohr **30** gebildet ist. Eine Hülse **34** ist am Ende des dritten Rohres **30** ausgebildet, wodurch ein Teil des zweiten Durchlasses **22** zwischen dem Düsenkegel **32** und der Hülse **34** gebildet ist. Ein zweiter Auslassspalt **24**, der im wesentlichen mit dem ersten Auslassspalt **18** konzentrisch ist, ist zwischen der Hülse **34** und dem Düsenkegel **32** mit Abstand stromaufwärts in Bezug auf den ersten Auslassspalt **18** ausgebildet. Am Ende des dritten Rohres **30** ist ein Gewinde **31** zum Zusammengreifen mit einem entsprechenden Gewinde in der Düsenhülse **34** ausgebildet. Die Hülse **34** ist an dem dritten Rohr **30** in Gewindeeingriff angebracht. Die Größe des zweiten Auslassspalts **24** kann durch Drehen der Hülse eingestellt werden.

**[0133]** Temperaturregelte Luft, die durch den zweiten Durchlass **22** zugeführt wird, verhindert die Ablagerung von Material an der Außenseite der Sprühdüse **10** nahe der Öffnung **14**.

**[0134]** Die Rohre **28**, **30**, die Düsen Spitze **13** und der Düsenkegel **32** bestehen aus verschiedenen Arten von Edelstahl, beispielsweise AISI 316 und SAF 2205. Es ist wichtig, dass in beweglichem Eingriff miteinander stehende Teile, beispielsweise das erste Rohr **28** und der Düsenkegel **32**, aus verschiedenen Arten von Edelstahl bestehen, um Abschaben zu verhindern.

**[0135]** Die Hülse **34** ist in Richtung des zweiten Auslassspalts verjüngt, so dass die Hülse **34** während des Sprühens im wesentlichen keine horizontalen Flächen bietet, wodurch die Ablagerung von Substanzen an der Sprühdüse weiter minimiert wird.

**[0136]** Des weiteren können Flächen der Sprühdüse beschichtet sein, beispielsweise mit Teflon, insbesondere in der Nähe der Öffnung **14**, um Ablagerungen von Material an der Sprühdüse **10**, welche die Sprühdüse verstopfen und weitere Benutzung ohne Reinigen verhindern könnten, weiter zu erschweren.

**[0137]** Zwei Ausführungsbeispiele der Düsen Spitze **13** sind in der [Fig. 7b](#) mit einem Element **15** dargestellt, das Öffnungen oder Kanäle **17** für den Durchtritt der Primärluft aufweist. Bei dem oberen Ausführungsbeispiel leiten die Kanäle **17** die Primärluft direkt durch das Element **15**, ohne die Richtung der Primärluftströmung zu ändern. Bei dem unteren Ausführungsbeispiel bilden die Längsachsen der Öffnungen oder Kanäle **17** einen Winkel mit einer Längsachse des Mittelrohres, wobei eine Wirbelströmung in die Primärluftströmung induziert wird. Die Wirbelbewegung der Strömung erzeugt einen Wirbel und einen Bereich relativ niedrigen Drucks, wodurch der Sprühwinkel vergrößert wird.

**[0138]** In den [Fig. 8–Fig. 16](#) sind Photographien von Ablagerungen an der Sprühdüse **10** nach dem Betrieb in einer Vorrichtung für kontrollierte Agglomeration bei verschiedenen Betriebstemperaturen der Primärluft und der Sekundärluft dargestellt.

**[0139]** Die folgenden Parameterwerte gelten für sämtlich der [Fig. 8–Fig. 16](#):

- Zerstäuberluftströmung: 1,9 m<sup>3</sup>/h
- Sekundärluftströmung: 2,4 m<sup>3</sup>/h

- Temperatureinstellung des Trägertanks 50: 90°C
- Zuführrohrtemperatur: 85°C
- Strömung der ersten Zusammensetzung: 10–20 g/min
- zweite Zusammensetzung: 300 g Laktose, 200 mesh
- Fluidisierungsluftströmung: 20–40 m<sup>3</sup>/h bei Umgebungstemperatur (20–23°C)
- Angewendete Menge Träger: 250 g

[0140] In den [Fig. 8–Fig. 12](#), wurde PEG 3000 mit einer Schmelztemperatur im Bereich von 48–54°C auf die zweite Zusammensetzung gesprüht. Die [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) zeigen die Sprühdüse nach Benutzung bei einer Zerstäuberlufttemperatureinstellung von 100°C und einer Sekundärlufttemperatureinstellung von 60°C. Wie in den [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#) erkennbar, lagerte sich Material an der Sprühdüse ab, und die Zerstäubung wurde unterbrochen. Unter diesen Bedingungen, jedoch ohne die erste und die zweite Zusammensetzung, wurde die Temperatur an der Sprühdüse mit 48°C gemessen, d.h. am unteren Ende des Schmelzbereichs von PEG 3000. Dies wird als Ursache für das Verfestigen des geschmolzenen Trägers an der Düsen Spitze angesehen.

[0141] [Fig. 10](#) zeigt die Sprühdüse nach Benutzung bei einer Zerstäuberlufttemperatureinstellung von 140°C und einer Sekundärlufttemperatureinstellung von 80°C. Wie in [Fig. 10](#) erkennbar, lagerte sich Material an der Sprühdüse ab, die Zerstäubung wurde jedoch nicht unterbrochen. Unter diesen Bedingungen, jedoch ohne die erste und die zweite Zusammensetzung, wurde die Temperatur an der Sprühdüse mit 59°C gemessen, d.h. sie lag über dem Schmelzbereich von PEG 3000. Es wird angenommen, dass die Düsenflächentemperatur zu hoch ist, wodurch ein Haften des geschmolzenen Trägers an der Düsen Spitze bewirkt wird.

[0142] Die [Fig. 11](#) und [Fig. 12](#) zeigen die Sprühdüse nach Benutzung bei einer Zerstäuberlufttemperatureinstellung von 140°C und einer Sekundärlufttemperatureinstellung von 60°C. Wie in den [Fig. 11](#) und [Fig. 12](#) erkennbar, lagerte sich Material an der Sprühdüse ab, die Zerstäubung wurde jedoch nicht unterbrochen. Unter diesen Bedingungen, jedoch ohne die erste und die zweite Zusammensetzung, wurde die Temperatur an der Sprühdüse mit 58°C gemessen, d.h. sie lag über dem Schmelzbereich von PEG 3000. Es wird angenommen, dass die Düsenflächentemperatur zu hoch ist, wodurch ein Haften des geschmolzenen Trägers an der Düsen Spitze bewirkt wird.

[0143] In den [Fig. 13–Fig. 16](#) wurde PEG 6000, das eine Schmelztemperatur im Bereich von 55–63°C hat, auf die zweite Zusammensetzung gesprüht.

[0144] [Fig. 13](#) zeigt die Sprühdüse nach Benutzung bei einer Zerstäuberlufttemperatureinstellung von 140°C und einer Sekundärlufttemperatureinstellung von 100°C. Wie in [Fig. 13](#) erkennbar, lagerte sich geschmolzenes Material an der Sprühdüse ab, die Zerstäubung wurde jedoch nicht unterbrochen. Unter diesen Bedingungen, jedoch ohne die erste und die zweite Zusammensetzung, wurde die Temperatur an der Sprühdüse mit 59°C gemessen. Das Anhaften wird vermutlich durch Flüssigkeitströpfchen bewirkt, die als Keime für das weitere Anhaften von Feststoffpartikeln dienen.

[0145] [Fig. 14](#) zeigt die Sprühdüse nach Benutzung bei einer Zerstäuberlufttemperatureinstellung von 140°C und einer Sekundärlufttemperatureinstellung von 70°C. Wie in [Fig. 14](#) erkennbar, lagerte sich Material an der Sprühdüse ab, und die Zerstäubung war sehr schlecht. Unter diesen Bedingungen, jedoch ohne die erste und die zweite Zusammensetzung, wurde die Temperatur an der Sprühdüse mit 52°C gemessen, d.h. sie lag unter dem Schmelzbereich von PEG 6000. Es wird angenommen, dass verfestigte Flüssigkeitströpfchen und das Anhaften von Feststoffpartikeln der zweiten Zusammensetzung die Materialablagerung bewirken.

[0146] [Fig. 15](#) zeigt die Sprühdüse nach Benutzung bei einer Zerstäuberlufttemperatureinstellung von 140°C und einer Sekundärlufttemperatureinstellung von 40°C. Wie in [Fig. 15](#) erkennbar, lagerte sich viel Material an der Sprühdüse ab, und eine Zerstäubung konnte nicht erreicht werden.

[0147] [Fig. 16](#) zeigt die Sprühdüse nach Benutzung bei einer Zerstäuberlufttemperatureinstellung von 140°C und einer Sekundärlufttemperatureinstellung von 80°C. Wie in [Fig. 16](#) erkennbar, lagerte sich sehr wenig Material an der Sprühdüse ab, und eine zuverlässige Zerstäubung konnte erreicht werden. Unter diesen Bedingungen, jedoch ohne die erste und die zweite Zusammensetzung, wurde die Temperatur an der Sprühdüse mit 54°C gemessen, d.h. sie lag nahe dem unteren Grenzwert des Schmelzbereichs von PEG 6000.

[0148] Eine korrekte Zerstäubung der ersten Zusammensetzung erfordert, dass die Zerstäubungstemperatur an der Düsenöffnung die Schmelztemperatur des Trägers überschreitet oder dieser zumindest entspricht. Ferner muss die Zerstäubungsluftströmung zur Zerstäubung der ersten Zusammensetzung ausreichen.



**[0149]** Die Temperatur der Sekundärluft muss ausreichend gering sein, um die Oberfläche der Düsenspitze auf das untere Ende des Schmelztemperaturbereichs des Trägers abzukühlen. Ist die Temperatur höher, kann ein Anhaften von Flüssigkeitströpfchen zu Ablagerungen von festem Material der zweiten Zusammensetzung führen. Ist die Temperatur niedriger, können sich flüssige Tröpfchen verfestigen und als Keime zum Aufbau von Ablagerungen dienen.

**[0150]** Die Sekundärluftströmung sollte ausreichen, um eine Erwärmungszone um die Düse zu bilden und die Ablagerung von festen Partikeln um die Öffnung im Gegenluftstrom des Fluidbetts zu reduzieren.

**[0151]** Einige Beispiele für die Herstellung eines Partikelmaterials mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung sind im folgenden angegeben.

#### Materialien

**[0152]** Sämtliche verwendeten Materialien waren pharmazeutischer Güte.

Calciumhydrogenphosphat (Di-cafos A): Budenheim

Croscarmellose-Natrium Ac-Di-Sol: FMC

Magnesiumstearat: Magnesia GmbH

Polyethylenglykol: Hoechst

Lactose: DMV

**[0153]** Andere verwendete Materialien ergeben sich aus den nachfolgenden Beispielen.

#### Beispiel 1

##### Herstellung eines Partikelmaterials mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung

**[0154]** Das Beispiel gibt die Herstellung eines Partikelmaterials wieder, das eine relativ große Menge eines Trägers beinhaltet. Das erhaltene Partikelmaterial weist eine gute Fließfähigkeit sowie eine gute Kompaktierbarkeit auf und hat ausgezeichnete Tablettierungseigenschaften. Das Partikelmaterial ermöglicht somit die Herstellung von beispielsweise Tabletten, und trotz des relativ hohen Anteils an Trägermaterial zeigen die Tabletten, wenn überhaupt, nur minimales Haften (Kleben) an Tablettenstanzen und oder -formen während des Komprimierens. Ferner haben die erhaltenen Tabletten akzeptable Eigenschaften hinsichtlich des Zerfalls, der Gewichtsschwankung und der Härte.

#### Ausgangsmaterialien:

Lactosemonohydrat (DMV) 125 mesh

Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat (Di-Ca-Fos P)

Polyethylenglykol 6000 (PEG 6000) mit einem Schmelzpunkt von ungefähr 60°C

#### Vorrichtung

Fluidbett Strea-1 (von Aeromatic-Fielder) versehen mit einer erfindungsgemäßen Sprühdüse mit einer Öffnung von 0,8 mm

#### Granulare Zusammensetzungen

##### Zusammensetzung 1.1

Lactose 500 g

PEG 6000 420 g (auf Laktose gesprüht)

**[0155]** Die Zusammensetzung hatte eine Trägerkonzentration von 45,6 Gewichtsprozent.

##### Zusammensetzung 1.2

Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat 500 g

PEG 6000 210 g (auf Calciumhydrogenphosphat gesprüht)

**[0156]** Die Zusammensetzung hatte eine Trägerkonzentration von 29,6 Gewichtsprozent.

#### Prozessbedingungen – Beschreibung

**[0157]** Lactose (oder wasserfreies Calciumhydrogenphosphat bei der Zusammensetzung 1.2) wurde mit einem geeigneten Einlassluftstrom fluidisiert. Die Einlassluft wurde nicht erwärmt. PEG 6000 wurde unter Verwendung eines elektrisch beheizten Drucktanks geschmolzen. Die Temperatur wurde bei ungefähr 85°C gehalten, d.h. über dem Schmelzpunkt von PEG 6000. Die Schmelze wurde von dem Tank durch ein erwärmtes Rohr zu der Düse gepumpt. In dem Rohr wurde die Temperatur bei 80°C gehalten. Der Druck im Tank bestimmte die Strömungsrate der Schmelze. Die Düse wurde durch Erwärmen der durch die obere Sprühdüse ausgegebenen Zerstäubungsluft erwärmt, um die Tröpfchen in einem verflüssigten Zustand zu halten.

#### Einstellungen

Einlassluftströmung: 30–50 m<sup>3</sup> pro Stunde  
Einlasslufttemperatur: Umgebungstemperatur (20–25°C)  
Tanktemperatur: 85°C  
Tankdruck: 1,5 bar entsprechend einer Strömungsrate von 14–15 g/min  
Rohrtemperatur: 80°C  
Primärlufttemperatur: 100°C  
Prozessdauer: 28 Min.  
Produkttemperatur im Gleichgewichtszustand: 40°C (nach 15 Minuten)

#### Produkteigenschaften

**[0158]** Die Produkte (Zusammensetzungen 1.1 und 1.2) sind frei fließende granulare Produkte mit einer mittleren Korngröße von ungefähr 300–500 µm.

#### Beispiel 2

#### Kontrollierte Agglomeration – Konzeptbeweis

#### Verfahren

**[0159]** Kontrollierte Agglomeration wird erhalten durch Halten der Produkttemperatur bei mindestens 10°C unter dem Schmelzpunkt des Trägers, wodurch die Möglichkeit von Agglomeration durch Koaleszenz verringert wird. Kontrollierte Agglomeration ist durch einen allmählichen Anstieg in der mittleren Korngröße (geometrisch gewichteter mittlerer Durchmesser  $d_{gw}$ ) als Funktion der verwendeten Menge an Träger gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu zeigt eine unkontrollierte Agglomeration schnell zunehmende Korngröße. Als Konzeptbeweis werden die Kornwachstumsmuster entsprechend den folgenden Bedingungen verglichen

- Einlassfluidisierungslufttemperatur der Umgebungstemperatur: 20–25°C
- Einlassfluidisierungslufttemperatur von 85°C, die zu einer Temperatur des Produkts von ungefähr 50–60°C führt

#### Ausgangsmaterialien

Laktosemonohydrat, 125 mesh  
Polyethylenglykol 6000

#### Vorrichtung

Fluidbett Strea-1, versehen mit einer erfindungsgemäßen Sprühdüse

#### Granulare Zusammensetzung

Lactose 400 g  
PEG 6000 schrittweise in separaten Versuchen erhöht (von 0 auf ungefähr 60 Gewichtsprozent in der ersten Zusammensetzung)

## Prozessbedingungen

**[0160]** Die Bedingungen waren die gleichen wie in Beispiel 1.

## Einstellungen (kontrollierte Agglomeration)

Einlassluftströmung: 30–50 m<sup>3</sup> pro Stunde  
 Einlasslufttemperatur: Umgebungstemperatur (20–25°C)  
 Tanktemperatur: 90°C  
 Tankdruck: 1,5 bar entsprechend einer Strömungsrate von 14–15 g/min  
 Rohrtemperatur: 85°C  
 Primärlufttemperatur: 100°C  
 Produkttemperatur im Gleichgewichtszustand: 40°C

## Einstellungen (unkontrollierte Agglomeration)

Einlassluftströmung: 30–50 m<sup>3</sup> pro Stunde  
 Einlasslufttemperatur: 85°C  
 Tanktemperatur: 90°C  
 Tankdruck: 1,5 bar entsprechend einer Strömungsrate von 14–15 g/min  
 Rohrtemperatur: 85°C  
 Zerstäuberlufttemperatur: 100°C  
 Produkttemperatur im Gleichgewichtszustand: 55–65°C

## Produkteigenschaften

**[0161]** Ansteigende Mengen von PEG wurden auf die fluidisierten Laktosepartikel gesprüht und die Partikelgrößenverteilung der Produkte wurde durch Laserdiffraktion analysiert, wobei die Agglomerate in Luft dispergiert wurden. Die Korrelation zwischen der mittleren Korngröße (geometrisch gewichteter mittlerer Durchmesser  $d_{gw}$ ) und der angewandten Menge an Träger zeigt den Unterschied zwischen kontrollierter und unkontrollierter Agglomeration, wie in der [Fig. 2](#) und in Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 3 schließt die auf die Breite der Größenverteilung bezogene geometrische Standardabweichung so ein.

Produkttemperatur :40-45°C Einlasslufttemperatur: Umgebungstemperatur				Produkttemperatur :50-60°C Einlasslufttemperatur: 85°C			
PEG, %	Gew.-	$d_{gw}$ , $\mu\text{m}$	$s_0$	PEG, %	Gew.-	$d_{gw}$ , $\mu\text{m}$	$s_0$
0		55	2,37	0		55	2,37
17		151	2,09	13		343	1,98
26		261	2,09	15		513	1,48
38		328	2,06	25		980	1,43
48		332	1,95				
60		450	1,8				

Tabelle 3: Partikelgrößeneigenschaften von Granulatprodukten, die durch Agglomeration mittels Schmelzsprühen im Fluidbett bei erwärmter und nicht erwärmter Einlassluft und bei verschiedenen Konzentrationen von PEG 6000 erzeugt wurden.  $d_{gw}$ : geometrisch gewichteter mittlerer Durchmesser.  $s_0$ : geometrische Standardabweichung.

**[0162]** [Fig. 17](#) ist eine Photographie eines bevorzugten Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Sprühdüse, die mit einem kleinen Sprühwinkel von ungefähr 5° arbeitet.

## Patentansprüche

1. Sprühdüse (10) mit einem mittleren Rohr (26), das einen mittigen Durchlass (12) zum Zuführen einer Flüssigkeit aufweist, wobei der Durchlass in einer Öffnung (14) zum Ausgeben der Flüssigkeit mündet; einem das mittlere Rohr (26) umgebenden zweiten Rohr (28), wodurch ein erster Durchlass (16) zwischen dem mittleren Rohr (26) und dem zweiten Rohr (28) zum Zuführen von Primärluft gebildet ist,

einem Düsenkegel (32), der am Ende des zweiten Rohres (28) angeordnet ist und den Außenumfang eines ersten Auslassspalts (18) des ersten Durchlasses (16) bildet, wodurch durch den ersten Durchlass (16) zugeführte Luft mit der Flüssigkeit vermischt wird, um einen Flüssigkeit/Luft-Sprühnebel (20) zu bilden, einem das zweite Rohr (28) umgebenden dritten Rohr (30), wodurch ein zweiter Durchlass (22) zwischen dem zweiten und dem dritten Rohr (30) zum Zuführen von Sekundärluft gebildet ist, einer am Ende des dritten Rohres (30) angeordneten Hülse (34), welche den Außenumfang eines zweiten Auslassspalts (24) des zweiten Durchlasses (22) bildet,

**dadurch gekennzeichnet**, dass

der Düsenkegel (32) zum Einstellen der Größe des ersten Auslassspalts (18) verstellbar am Ende des zweiten Rohres (28) angeordnet ist.

2. Sprühdüse (10) nach Anspruch 1, bei der der Düsenkegel (32) lösbar an dem zweiten Rohr (28) angebracht ist.

3. Sprühdüse (10) nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Hülse (34) zum Einstellen der Größe des zweiten Auslassspalts (24) verstellbar am Ende des dritten Rohres (30) angeordnet ist.

4. Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Hülse (34) lösbar an dem dritten Rohr (30) angebracht ist.

5. Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der erste Auslassspalt (18) mit Abstand stromaufwärts in Bezug auf die Öffnung (14) angeordnet ist.

6. Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der zweite Auslassspalt (24) mit Abstand stromaufwärts des ersten Auslassspalts (18) angeordnet ist.

7. Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das mittlere Rohr (26) entfernbar ist.

8. Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ferner mit einer lösbaren Düsenspitze (13), die am Ende des mittleren Rohres (26) angeordnet ist und die Öffnung (14) aufweist.

9. Sprühdüse (10) nach Anspruch 7, bei der das mittlere Rohr (26) und die Düsenspitze (13) eine lösbare Einheit der Sprühdüse (10) bilden.

10. Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das mittlere Rohr (26) ein flexibler Schlauch ist, der beispielsweise eine Auskleidung aus Teflon® aufweist.

11. Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der Düsenkegel (32) aus rostfreiem Stahl hergestellt ist.

12. Sprühdüse (10) nach Anspruch 11, bei der das zweite Rohr (28) aus einem anderen Typ von rostfreiem Stahl gebildet ist, wodurch Reiben vermieden ist.

13. Vorrichtung (40) für eine kontrollierte Agglomeration, mit:  
 einer Sprühdüse (10) nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
 einem Fluidbett (42) zum Fluidisieren einer zweiten Zusammensetzung (44) mit einer Temperatur, die maximal der Schmelztemperatur eines Trägers (48) entspricht, beispielsweise einer Temperatur, die mindestens ungefähr 2°C, mindestens ungefähr 5°C oder mindestens ungefähr 10°C geringer als der Schmelzpunkt des Trägers (48) ist, wobei die Sprühdüse (10) in dem Fluidbett (42) angebracht ist, um eine erste Zusammensetzung (46), die den Träger (48) in flüssiger Form enthält, auf die in dem Fluidbett fluidisierte zweite Zusammensetzung (44) zu sprühen,  
 einem temperatur- und druckgeregelten Tank (50), der die erste Zusammensetzung (46) enthält und mit dem mittigen Durchlass (12) zum Zuführen der ersten Zusammensetzung (46) mit einer Temperatur über dem Schmelzpunkt des Trägers (48) verbunden ist,  
 einer ersten temperaturgeregelten Druckluftquelle (52), die mit dem ersten Durchlass (16) zum Zuführen temperaturgeregelter Primärluft zur Sprühdüse (10) verbunden ist, und  
 einer zweiten temperaturgeregelten Druckluftquelle (54), die mit dem zweiten Durchlass (22) zum Zuführen temperaturgeregelter Primärluft zur Sprühdüse (10) verbunden ist.

14. Vorrichtung (40) nach Anspruch 13, bei der der Träger (48) einen Schmelzpunkt von ungefähr 5°C oder mehr aufweist, beispielsweise ungefähr 10°C oder mehr, ungefähr 20°C oder mehr, oder ungefähr 25°C oder mehr.

15. Vorrichtung (40) nach Anspruch 13 oder 14, bei der die Temperatur der zugeführten Primärluft über dem Schmelzpunkt des Trägers liegt.

16. Vorrichtung (40) nach einem der Ansprüche 13–15, bei der die Temperatur der zugeführten sekundären Luft am unteren Ende des Schmelztemperaturbereichs des Trägers liegt.

17. Vorrichtung (40) nach einem der Ansprüche 13–16, bei der das Fluidbett ein Roto-Fluidbett ist.

18. Vorrichtung (40) nach einem der Ansprüche 13–16, bei der das Fluidbett ein Wurster-Fluidbett ist.

19. Vorrichtung (40) nach einem der Ansprüche 13–16, bei der das Fluidbett ein Kugel-Beschichter ist.

20. Vorrichtung (40) nach einem der Ansprüche 13–16, bei der die Sprühdüse (10) an der Oberseite des Fluidbetts (42) angebracht ist.

21. Vorrichtung (40) nach einem der Ansprüche 13–16, bei der die Sprühdüse am Boden des Fluidbetts (42) angebracht ist.

22. Vorrichtung (40) für eine kontrollierte Agglomeration, mit:  
einer Sprühdüse (10) nach einem der Ansprüche 1–12,  
einem Intensivmischer zum Mischen einer zweiten Zusammensetzung (44) mit einer Temperatur, die maximal der Schmelztemperatur eines Trägers (48) entspricht, beispielsweise einer Temperatur, die mindestens ungefähr 2°C, mindestens ungefähr 5°C oder mindestens ungefähr 10°C geringer als der Schmelzpunkt des Trägers (48) ist, wobei die Sprühdüse (10) in dem Fluidbett (42) angebracht ist, um während des Mischens in dem Mischer eine erste Zusammensetzung (46), die den Träger (48) in flüssiger Form enthält, auf die zweite Zusammensetzung (44) zu sprühen,  
einem temperatur- und druckgeregelten Tank (50), der die erste Zusammensetzung (46) enthält und mit dem mittigen Durchlass (12) zum Zuführen der ersten Zusammensetzung (46) mit einer Temperatur über dem Schmelzpunkt des Trägers (48) verbunden ist,  
einer ersten temperaturgeregelten Druckluftquelle (52), die mit dem ersten Durchlass (16) zum Zuführen temperaturgeregelter Primärluft zur Sprühdüse (10) verbunden ist, und  
einer zweiten temperaturgeregelten Druckluftquelle (54), die mit dem zweiten Durchlass (22) zum Zuführen temperaturgeregelter Primärluft zur Sprühdüse (10) verbunden ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, bei der der Intensivmischer ein Mischer für hohe Scherkräfte ist.

24. Vorrichtung nach Anspruch 22, bei der der Intensivmischer ein Mischer für geringe Scherkräfte ist.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22–24, bei der der Intensivmischer ein Horizontalmischer ist.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22–25, bei der der Intensivmischer ein Vertikalmischer ist.

27. Sprühtrockner mit einer Sprühdüse nach einem der Ansprüche 1–12.

28. Sprühtrockner nach Anspruch 27, bei dem die Sprühdüse (10) an der Oberseite des Sprühtrockners angebracht ist.

29. Sprühtrockner nach Anspruch 27, bei dem die Sprühdüse (10) an der Unterseite des Sprühtrockners angebracht ist.

Es folgen 17 Blatt Zeichnungen

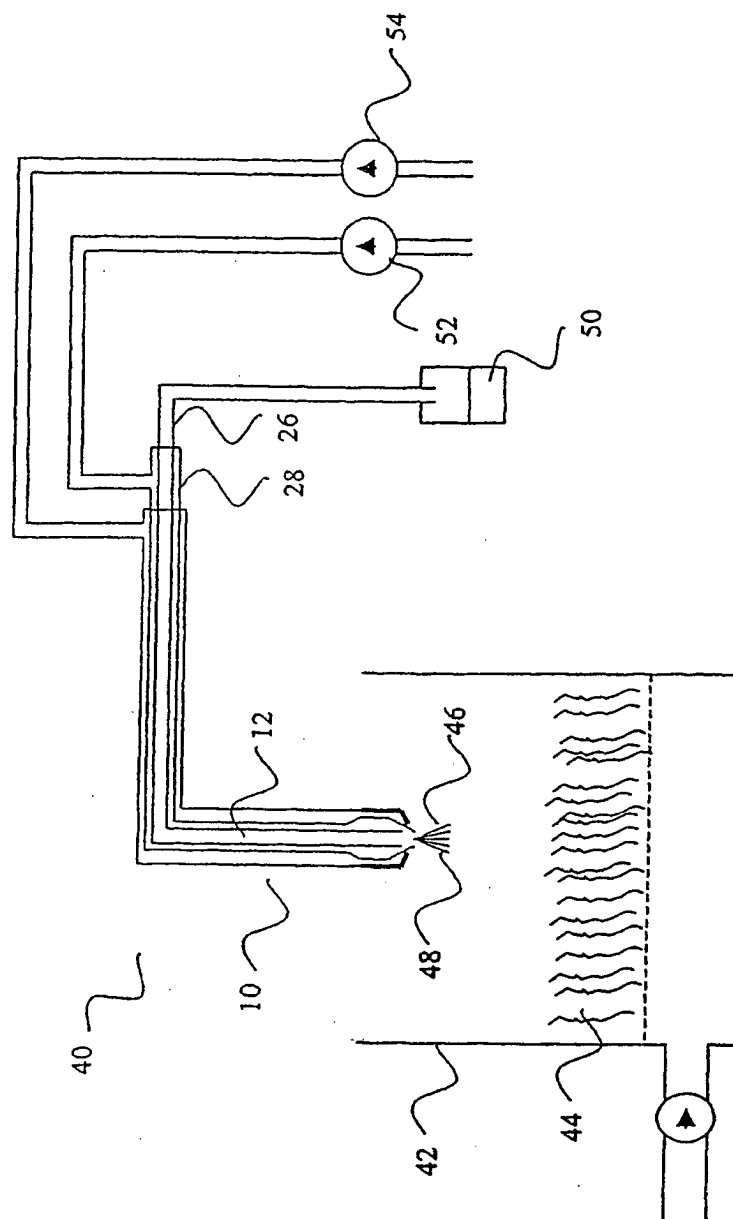


Fig. 1

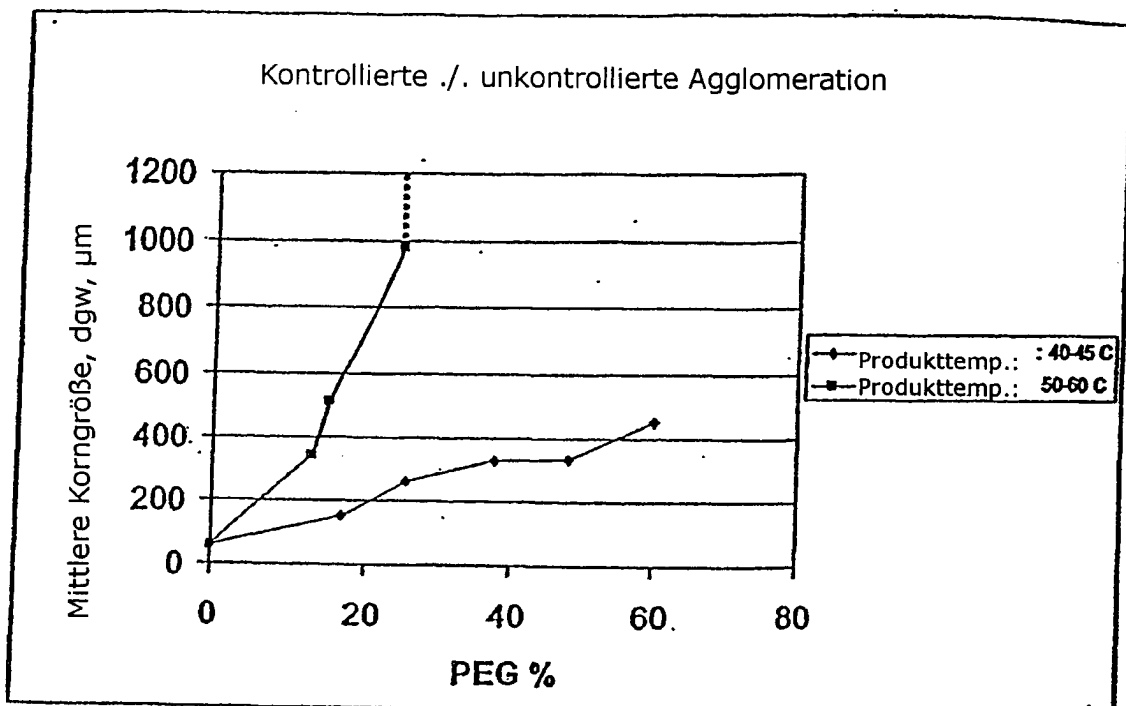
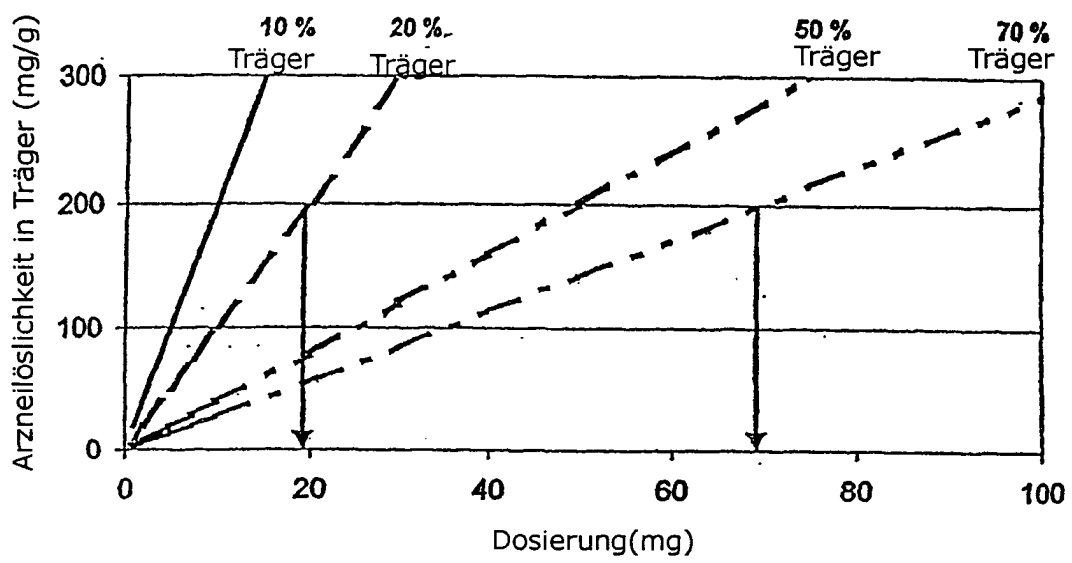
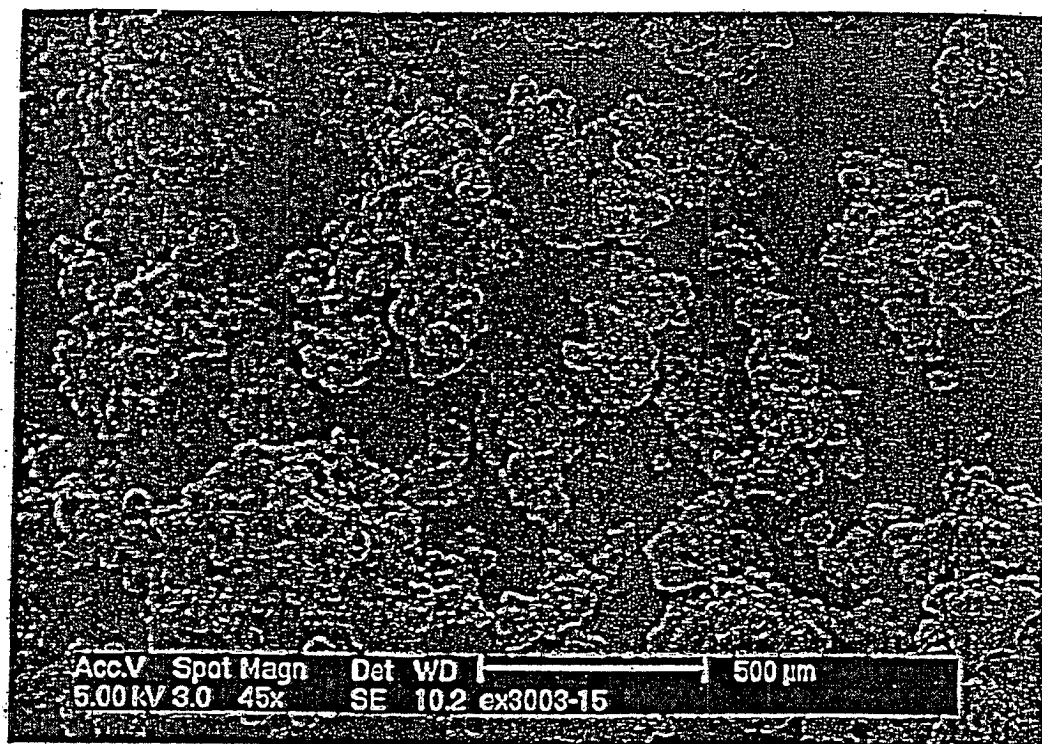


Fig. 2

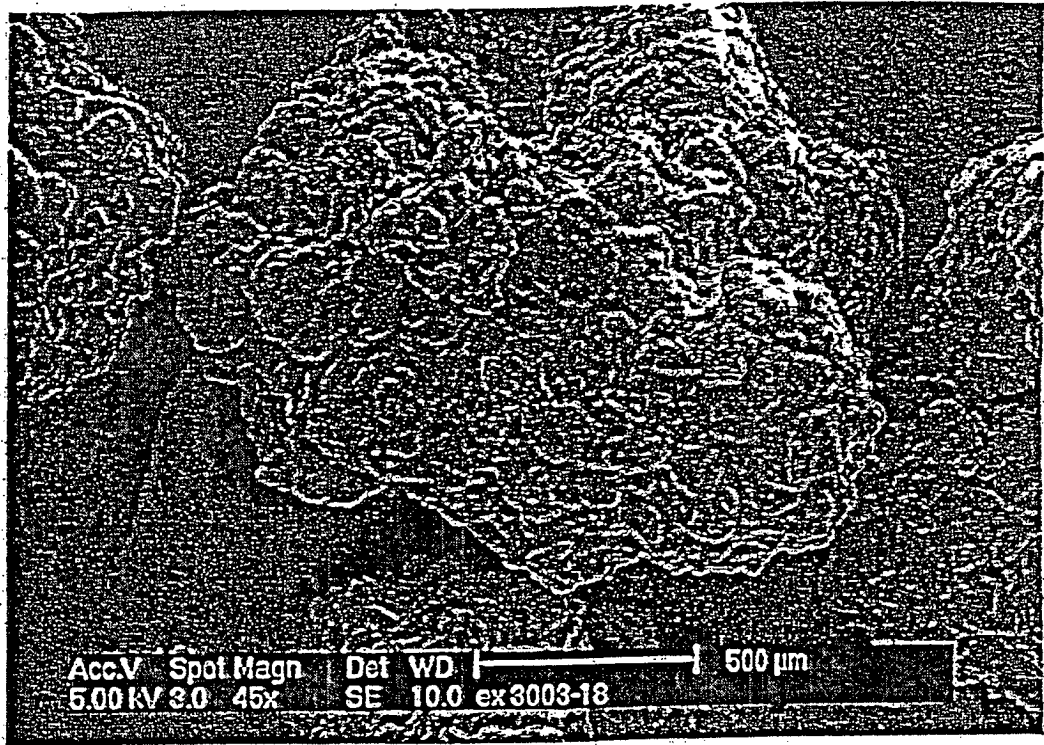


**Fig. 3**

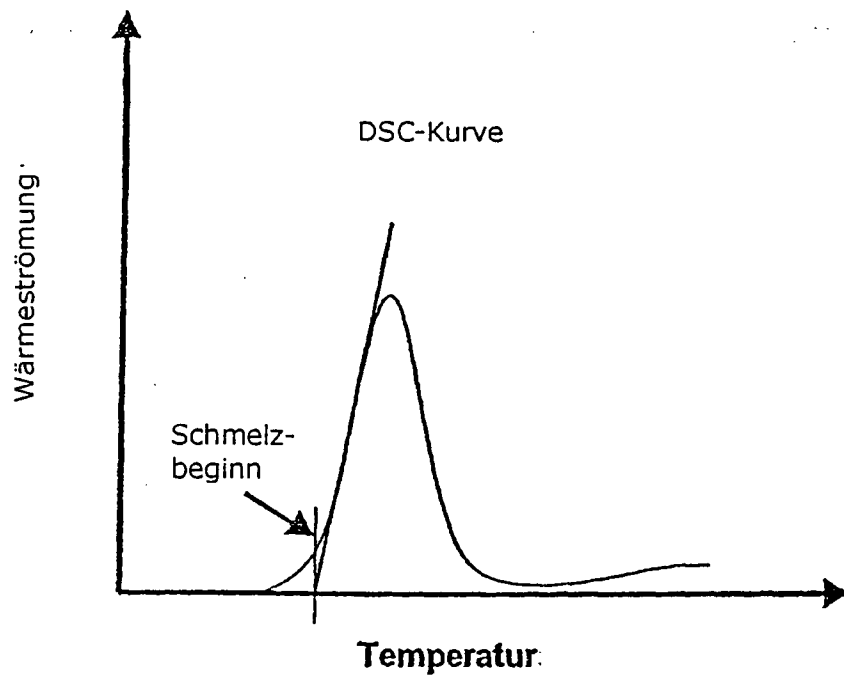




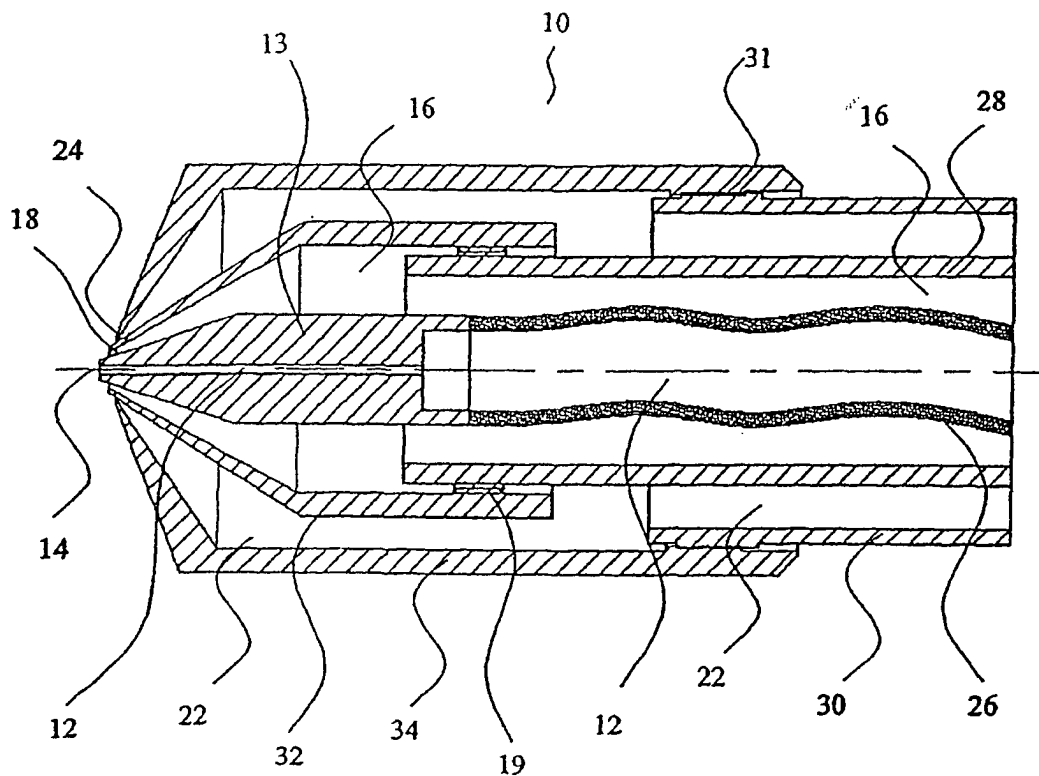
**Fig. 4**



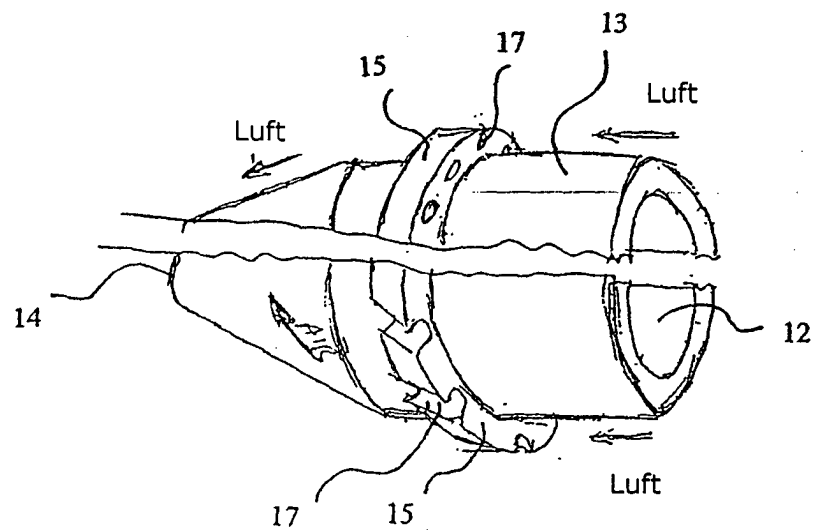
**Fig. 5**



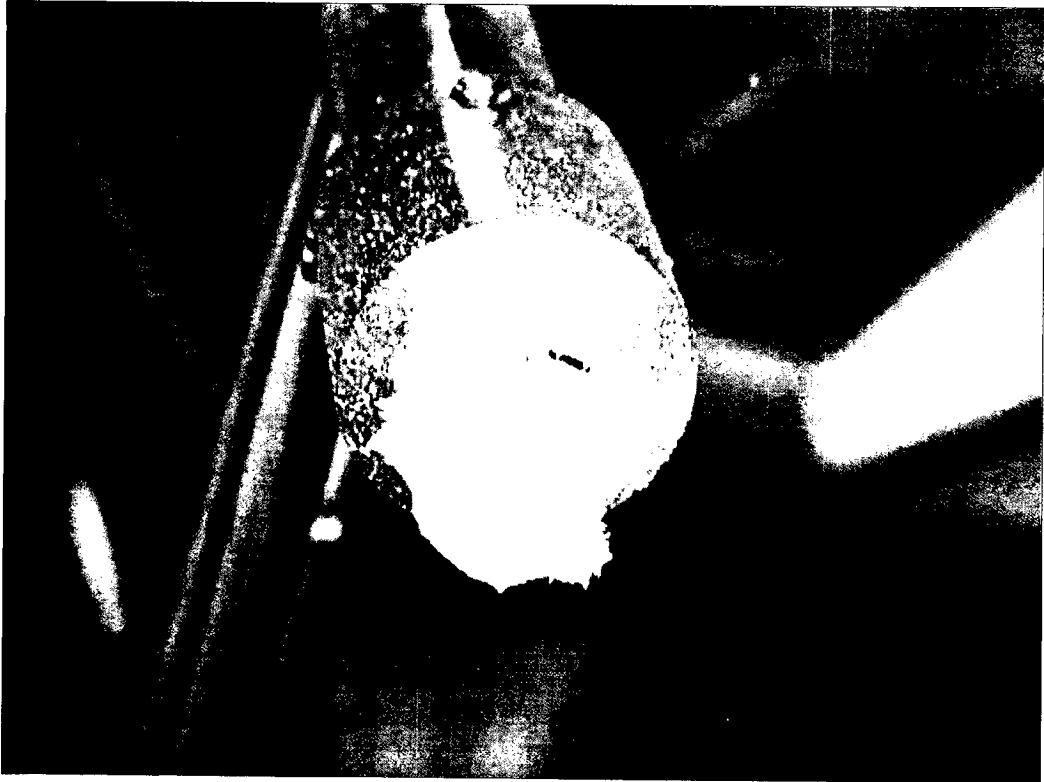
**Fig. 6**



**Fig. 7A**



**Fig. 7B**



**Fig. 8**



**Fig. 9**

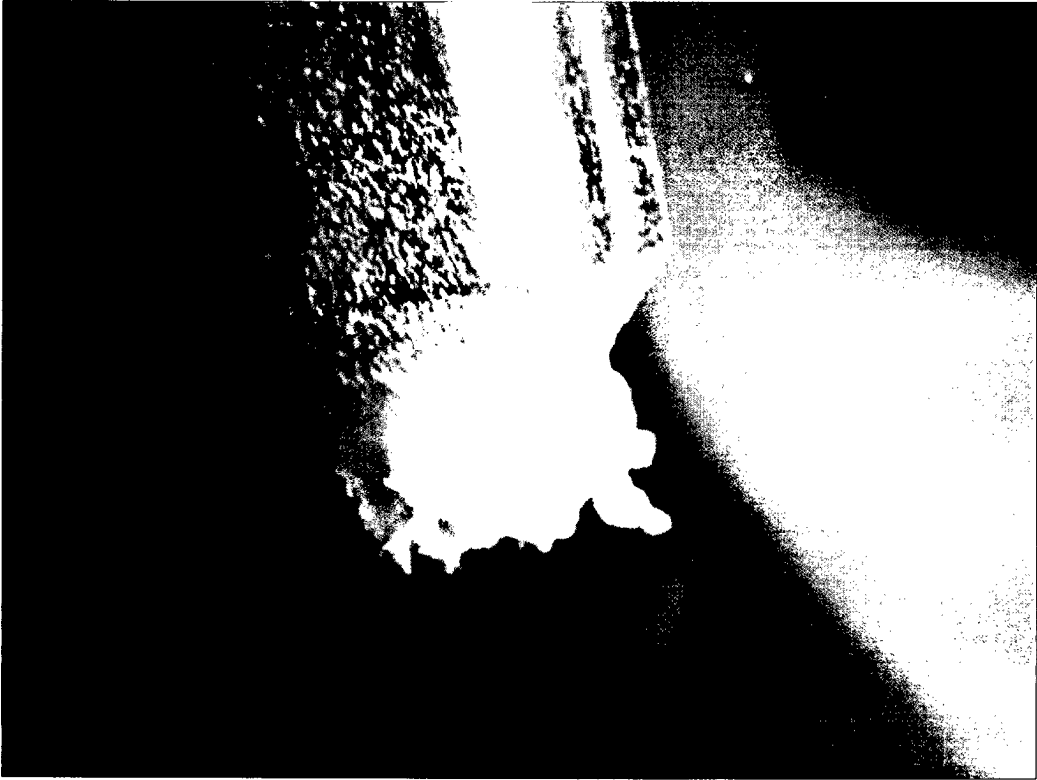


**Fig. 10**

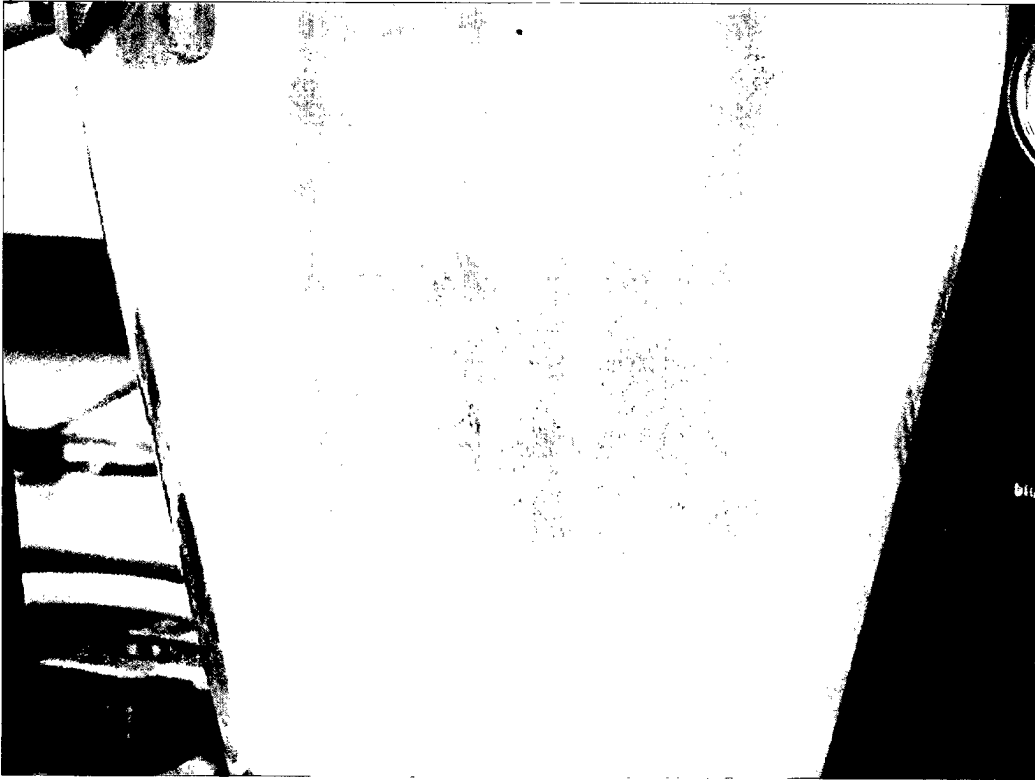


**Fig. 11**





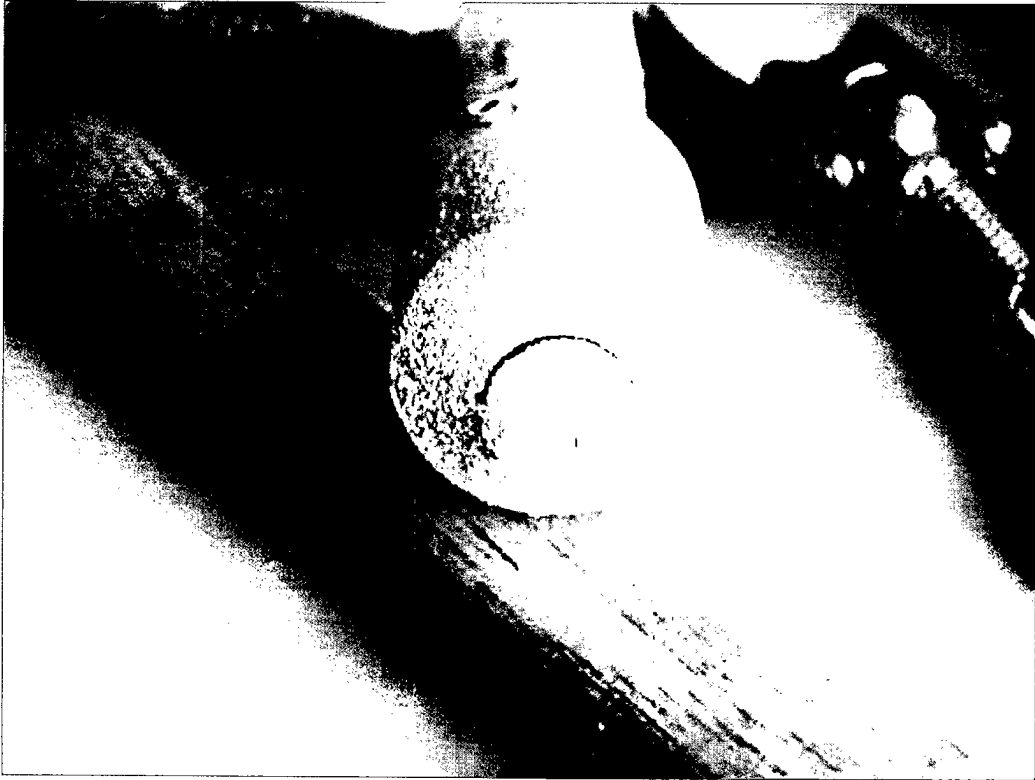
**Fig. 12**



**Fig. 13**



**Fig. 14**



**Fig. 15**



**Fig. 16**



**Fig. 17**