



Institut für Pharmazeutische Technologie
& Biopharmazie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde



Herstellung und Charakterisierung oraler Arzneiformen mit redispergierbaren Wirkstoff-Nanopartikeln

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christoph Nüboldt

aus Dortmund

Düsseldorf, Juni 2023

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
2. Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2023

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	8
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Theoretische Grundlagen	12
1.1. Bioverfügbarkeit von schlecht löslichen Wirkstoffen	12
1.2. Herstellung und Eigenschaften von Nanosuspensionen.....	14
1.2.1. Übersättigungsvermögen und Auflösung von Nanosuspensionen	14
1.2.2. Herstellung von Nanosuspensionen.....	16
1.2.2.1. Rührwerkskugelmühlen (RWKM).....	17
1.2.2.2. Hochdruckhomogenisation	18
1.2.3. Stabilität von Nanosuspensionen	18
1.3. Weiterverarbeitung von Nanosuspensionen	22
1.3.1. Problematik: Redispergierbarkeit	22
1.3.2. Polymer-Tensid-Komplexe als Schlüssel für vollständige Redispergierbarkeit von Nanosuspensionen	23
1.4. Auflösungskinetik von Nanosuspensionen	26
1.5. Prinzip der dynamischen Lichtstreuung (DLS).....	27
2. Ziele der Arbeit	29
3. Material und Methoden	30
3.1. Verwendete Materialien	30
3.1.1. Indometacin (IMC).....	30
3.1.2. Rivaroxaban (Riva)	30
3.1.3. Polyvinylpyrrolidon (PVP) K12, K25 und quervernetzt (xPVP).....	31
3.1.4. Hydroxypropylcellulose (HPC)	31
3.1.5. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).....	32
3.1.6. Natriumdodecylsulfat (Natriumlaurylsulfat, SDS)	32
3.1.7. Natriumdesoxycholat.....	32
3.1.8. Natriumdocusat (DOSS)	33

3.2.	Nassmahlung von Wirkstoffen	34
3.2.1.	Probenvorbereitung für Nass-Mahlungen	34
3.2.2.	Mahlung in der Planetenkugelmühle	34
3.2.3.	Mahlung in der Rührwerkskugelmühle	34
3.2.4.	Mahlung im Semi-kontinuierlicher Betrieb	35
3.3.	Trocknung von Nanosuspensionen	35
3.3.1.	Sprühtrocknung im Büchi-Gerät.....	35
3.3.2.	Sprühtrocknung im ProCept-Gerät.....	36
3.3.3.	Kofler-Bank	36
3.4.	Tablettierung von Pulvern mit Nanopartikeln	36
3.4.1.	Vorversuche	36
3.4.2.	Scale-Up	37
3.5.	Charakterisierung	38
3.5.1.	Redispergierung von Pulvern und Tabletten	38
3.5.2.	Laserbeugung	38
3.5.3.	Verdünnung von Nanosuspensionen	39
3.5.4.	Dynamische Lichtstreuung (DLS).....	39
3.5.5.	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC).....	40
3.5.6.	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	40
3.5.7.	Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)	41
3.5.8.	Rotationsviskosimetrie	41
3.5.9.	Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD).....	41
3.5.10.	Bruchfestigkeit, Größe und Gewicht von Tabletten.....	41
3.5.11.	Friabilität von Tabletten.....	42
3.5.12.	Zerfall von Tabletten	42
3.5.13.	Helium-Pyknometrie.....	42
4.	Ergebnisse und Diskussion	43
4.1.	Herstellung von Nanosuspensionen	43

4.1.1. Stabilität von Nanosuspensionen bei Verdünnung.....	44
4.1.2. Einfluss der Vordispersierung und des spezifischen Energieeintrages durch Mahlung auf die Verdünnbarkeit.....	50
4.1.3. Triple-Stabilisator-Systeme am Beispiel Rivaroxaban.....	52
4.1.4. Messung der Auflösungskinetik von Nanosuspensionen	61
4.2. Herstellung von redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern mittels Sprühtrocknung.....	78
4.2.1. Einfluss des Zerstäubedruckes.....	78
4.2.2. Einfluss der Trocknungstemperatur	81
4.2.3. Nano-dry-melting: Alternatives Verfahren zur ASD-Herstellung.....	88
4.3. Tablettierung von redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern	93
4.3.1. Einfluss des Pressdrucks auf die Redispergierbarkeit von Indometacin-Nanopartikel enthaltenden Tabletten.....	93
4.3.2. Transfer auf das Rivaroxaban-Triple-Stabilisator-System.....	102
4.3.3. Scale-Up und Charakterisierung einer Triple-Stabilisator-Rivaroxaban-Formulierung	104
4.4. Nanoseeding: Alternative Anwendung von Nanosuspensionen, redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern und Tabletten	113
5. Zusammenfassung	116
6. Ausblick	120
Literatur.....	122
Anhang	133
Danksagung.....	191
Eidesstattliche Erklärung	193

Publikationen

Patentschriften:

C. Nüboldt, B. Düsenberg, M. Ostendorf, W. Hoheisel; International Publication Date: 15.04.2021; *Process for producing a pharmaceutical formulation comprising active substance, polymer and surfactant*; Offenlegungsschrift: WO 2021/069350 A1

Erfinderanteil laut Erfindungsmeldung: 25%

Eigenanteil: Planung und Durchführung von Versuchen. Entdeckung des positiven Effektes von Polymer-Tensid-Komplexen auf die Redispergierbarkeit von Nanopartikeln nach der Trocknung. Auswertung und Darstellung von Daten.

C. Nüboldt, R. Heumann, W. Hoheisel; International Publication Date: 06.05.2021; *Nano-dry-melting*; Offenlegungsschrift: WO 2021/084139 A1

Erfinderanteil laut Erfindungsmeldung: 45%

Eigenanteil: Idee der Nutzung des Lösens von Wirkstoffnanokristallen in die Polymermatrix zur Herstellung von amorphen festen Dispersionen. Planung und Durchführung erster Versuche. Auswertung und Darstellung der Daten.

C. Nüboldt, Adrian Dobrowolski, Michael Ostendorf, Elisabeth Kersten, Werner Hoheisel; International Publication Date: 02.2024; *Triple-Stabilizer-System*; Offenlegungsschrift: EP22190372 (Anmeldenummer)

Erfinderanteil laut Erfindungsmeldung: 50%

Eigenanteil: Entdeckung des Effektes der Viskositätsverringierung einer HPC-SDS-Lösung durch Zudosierung von PVP. Planung und Durchführung erster Versuche. Auswertung und Darstellung der Daten.

Adrian Dobrowolski, John Maggioni, C. Nüboldt, Michal Sowa, Eva Esser, Clemens Bothe;
International Publication Date: 03.2023; *Nanoseeding*; Offenlegungsschrift: EP21198775
(Anmeldenummer)

Erfinderanteil laut Erfindungsmeldung: 20%

Eigenanteil: Herstellung und Charakterisierung von Nanosuspensionen, Nanopartikel
enthaltenden Pulvern und Tabletten als Seedingmaterial für die Kristallisation. Auswertung
und Darstellung von Daten

Scientific paper:

M. Hermeling, **C. Nueboldt**, Roman Heumann, Werner Hoheisel, Joerg Breitzkreutz; 2022
*Nano-Dry-Melting: A Novel Technology for Manufacturing of Pharmaceutical Amorphous
Solid Dispersions*; *Pharmaceutics* 2022, 14:2145

doi.org/10.3390/pharmaceutics14102145

Eigenanteil: Planung und Durchführung der Vorversuche mit Indomethacin und PVPK12.
Betreuung der Masterarbeit von Malin Hermeling. Korrekturlesen des Papers.

Konferenzvorträge:

C. Nüboldt, 2021, *Challenges In Development Of Highly Drug Loaded, Redispersible API
Nanoparticle Containing Tablets*; Invited talk, Global Drug Bioavailability Enhancement
Summit 2021, US-Boston

C. Nüboldt, 2022, *Challenges In Development Of Highly Drug Loaded, Redispersible API
Nanoparticle Containing Tablets*; Invited talk, 13th Global Drug Delivery & Formulation
Summit, Berlin

C. Nüboldt, 2022, *Nanotechnology for Solvent-free Production of Amorphous Solid
Dispersions*; Invited talk, 13th Global Drug Delivery & Formulation Summit, Berlin

C. Nüboldt, 2023, *Nanotechnology for Solvent-free Production of Amorphous Solid
Dispersions*; talk, Jahrestreffen der DECHEMA-Fachgruppen Kristallisation,
Grenzflächenbestimmte Systeme und Prozesse sowie mechanische
Flüssigkeitsabtrennung, Frankfurt am Main

Posterpräsentation:

C. Nüboldt, E. Kersten, W. Hoheisel, J. Breitzkreutz; 2021, *Dissolution test method for nanoscale drug suspensions*, 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and pharmaceutical technology, (virtual)

Abkürzungsverzeichnis

ASD	amorphe feste Dispersionen (amorphous solid dispersions)
BCS	Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DLVO	Derjaguin, Landau, Verwey, Overbeek -Theorie
DOSS	Natriumdesoxycholat
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
HPC	Hydroxypropylzellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylzellulose
IMC	Indometacin
IR	Infrarot
KVA	Polyvinylpyrrolidone-vinylacetat-copolymer (Kollidon VA)
PDI	Polydispersitätsindex
PEG	Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PVP	Polyvinylpyrrolidon
REM	Rasterelektronenmikroskop
Riva	Rivaroxaban
RWKM	Rührwerkskugelmühle
SDS	Natriumdodecylsulfat
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
T _g	Glasübergangstemperatur
UV	Ultraviolett
xPVP (K CL SF)	quervernetztes Polyvinylpyrrolidon
XRPD	Röntgenpulverdiffraktometrie
z-Avg.	z-Durchschnittsgröße

1. Theoretische Grundlagen

1.1. Bioverfügbarkeit von schlecht löslichen Wirkstoffen

Perorale Arzneiformen stellen heutzutage die wichtigste Möglichkeit dar, Arzneistoffe dem Patienten zuzuführen. Die Arzneistoffe werden allgemein im Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) in Hinblick auf ihre Bioverfügbarkeit in vier Hauptklassen eingeteilt (Abb. 1). Die Einordnung der Arzneistoffe erfolgt je nach Löslichkeit und Permeabilität in einen der vier Sektoren (I-IV) [2]. Viele der neuen chemischen Substanzen besitzen zwar eine gute Rezeptorbindungseigenschaft, allerdings gehen mit dieser häufig herausfordernde physikochemische Eigenschaften wie hohe molekulare Massen und schlechte Löslichkeiten einher [3,4]. So ist es teilweise schwierig, geeignete Lösungsmittel für solche Wirkstoffe zu finden. Zeigen Wirkstoffe neben einer schlechten Löslichkeit ein gutes Permeationsvermögen, werden sie in die BCS-Klasse II eingeordnet. Bei Wirkstoffen dieser Klasse lässt sich eine verbesserte Bioverfügbarkeit durch eine Erhöhung der Löslichkeit erzielen. Zusätzlich wird diese in die Sektionen a und b unterteilt. Wobei in Sektion a Wirkstoffe eingeordnet werden, die nur durch ihre Auflösungskinetik limitiert sind. In Sektion b werden Wirkstoffe mit Löslichkeitslimitierung eingeordnet [5].

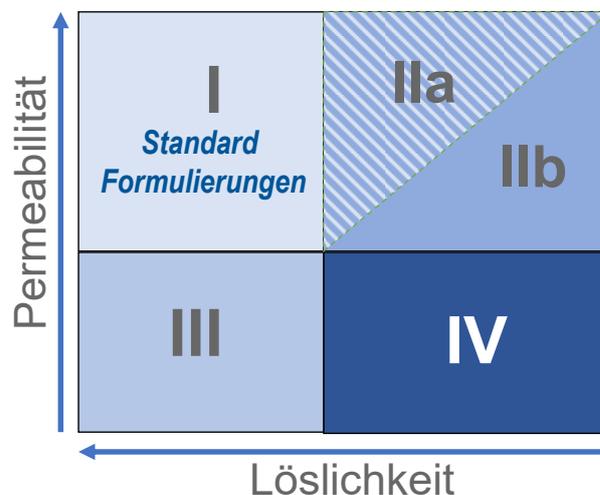


Abbildung 1: Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem (BCS)

Die Verbesserung der Löslichkeit eines Wirkstoffes kann sowohl durch chemische Modifikation, wie beispielsweise die Bildung einer Salzform des Wirkstoffes, als auch durch physikalische Modifizierung erfolgen [6–8]. Ein bekanntes Beispiel für die Löslichkeitsverbesserung durch die Bildung eines Salzes ist Naproxen. So steigt die Löslichkeit in Wasser durch Umwandlung von Naproxen in Naproxen-Natrium um ein Vielfaches [9,10].

Eine weitverbreitete physikalische Modifizierungsmethode ist die Amorphisierung des Wirkstoffes. Die Hauptursache für eine schlechte Löslichkeit ist die hohe Gitterenergie der Wirkstoffkristalle und somit die hohe Energiebarriere für das Herauslösen von Wirkstoffmolekülen aus dem Kristallverbund [10,11]. Liegt der Wirkstoff amorph vor, ist jene Energiebarriere nicht existent, wodurch die scheinbare Löslichkeit deutlich über der thermodynamischen Löslichkeit liegt [13,14]. Der thermodynamischen Löslichkeit entspricht ein Gleichgewichtszustand zwischen der thermodynamisch stabilsten Kristallmorphologie und gelösten Wirkstoffmolekülen im Überstand [10]. Amorphe Stoffe besitzen die Fähigkeit eine Lösung zu übersättigen [15]. So berichten Sun et al beispielsweise von einer 10fachen Übersättigung von amorphem Indometacin im Vergleich zu kristallinem [16]. Durch geeignete Stabilisatoren kann jene Übersättigung über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten und somit genügend Arzneistoff für eine Permeation im Gastrointestinaltrakt zur Verfügung gestellt werden. Ohne geeignete Stabilisatoren würde der Wirkstoff aus dem übersättigten Zustand auskristallisieren, bis die thermodynamische Löslichkeit erreicht ist [16]. Demzufolge stünden deutlich weniger Wirkstoffmoleküle für eine Permeation z.B. im Dünndarm zur Verfügung.

Hauptnachteil der Amorphisierung von Wirkstoff ist die thermodynamische Instabilität. Neben der Stabilisierung der Übersättigung nach der Auflösung, müssen die Stabilisatoren zusätzlich die Fähigkeit besitzen, den Wirkstoff im amorphen Zustand zu stabilisieren. Typische Hilfsstoffe zur Stabilisation sind wasserlösliche Polymere wie PVP oder HPMC die selbst amorph vorliegen. Durch ihre hohen Glasübergangstemperaturen (T_g) entsteht, auf molekularer Ebene eine Misch-Glasübergangstemperatur, die eine kinetische, im Idealfall thermodynamische Stabilität des Gesamtsystems aus amorphem Wirkstoff und amorphem Polymer gewährleistet. Als kinetisch stabil werden Glasübergangstemperaturen von 50 °C oberhalb der Lagerungstemperatur bezeichnet. Diese Wirkstoff-Polymer-Systeme werden amorphe feste Dispersionen (amorphous solid dispersions, ASD) genannt. Durch die in der Regel geringe Löslichkeit von Wirkstoffen in Polymermatrizen sind nur relativ geringe Wirkstoffgehalte (< 30 % (w/w)) in ASD-Formulierungen bei ausreichender kinetischer Stabilität möglich [17–19].

ASDs werden vorzugsweise durch Schmelzen mittels Extrusionsverfahren oder Verdampfung von Lösungsmitteln wie z.B. der Sprühtrocknung hergestellt. Dementsprechend ist die Herstellung von ASDs aus thermosensitiven Wirkstoffen mit hohen Schmelzpunkten und zusätzlich geringen Löslichkeiten in verschiedenen Lösungsmitteln herausfordernd bis unmöglich. Liegt zusätzlich eine Einstufung des Arzneistoffes in die BCS-Klasse IIa, also eine Limitierung durch die Auflösungskinetik vor, so kommt eine

alternative, physikalische Modifikation in Frage, nämlich die Herstellung von nanoskaligen Wirkstoffkristallen. Die Herstellung von Wirkstoffnanosuspensionen ist eine etablierte Methode, um die Auflösungskinetik von schlecht löslichen Wirkstoffen zu verbessern. Der Wirkstoff liegt in diesen Formulierungen in Form kristalliner Partikel mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $< 1 \mu\text{m}$ vor. Dementsprechend wird dem Auflösungsmedium im Vergleich zu einer gleichen Masse Wirkstoffmikropartikel eine größere Oberfläche zur Verfügung gestellt. Zudem liegt ein erhöhter Krümmungsdruck in den Einzelpartikeln vor (vgl. 2.2.1). Dies resultiert in einer deutlich schnelleren Auflösung des Wirkstoffes und somit verbesserter Bioverfügbarkeit, sofern ein gutes Permeationsvermögen für den eingesetzten Wirkstoff besteht [20–22].

1.2. Herstellung und Eigenschaften von Nanosuspensionen

1.2.1. Übersättigungsvermögen und Auflösung von Nanosuspensionen

Im Gegensatz zu amorphen Wirkstoffen besitzen Wirkstoffe erst die Fähigkeit zur Übersättigung der Lösung, wenn sehr kleine Partikelgrößen im Nanometerbereich erreicht werden [23]. Dies soll im Folgenden an einem Rechenbeispiel verdeutlicht werden. Dazu wird die vereinfachte Ostwald-Freundlich-Gleichung (1) in Betracht gezogen [23,24].

$$\frac{c_r}{c_s} = e^{\left(\frac{2\gamma_{sl}V_m}{RT r}\right)} \quad (1)$$

Diese beschreibt den Zusammenhang von Löslichkeit und Partikelgröße. Je feiner die Partikel, desto höher die Krümmung der Partikeloberfläche, wodurch der Druck für die Moleküle in Lösung zu gehen, steigt. Als Beispiel wird hier Indometacin herangezogen. Mit den folgenden Annahmen kann die jeweilige radiusabhängige Konzentration und somit der partikelgrößenabhängige Grad der Übersättigung $\left(\frac{c_r}{c_s}\right)$ berechnet werden.

- Grenzflächenspannung $\gamma_{sl} = 0.0367 \text{ N/m}$ bzw. J/m^2 [25]
- wahre Dichte des Wirkstoffes $\rho = 1360 \text{ kg/m}^3$ [25]
- molares Volumen $V_m = \frac{M}{\rho}$ wobei M der molaren Masse des Wirkstoffs entspricht
- universelle Gaskonstante $R = 8,314 \frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}}$
- Temperatur $T = 293\text{K}$
- Partikelradius r

Trägt man den Grad der Übersättigung gegen die Partikelgröße auf, wird deutlich, dass erst ab Partikelgrößen < 50 nm eine deutliche Erhöhung des Grades der Übersättigung stattfindet (vgl. Abb. 2). Somit wäre mit 15 nm großen Partikeln eine 2,9-fache Übersättigung möglich. Konzentrationserhöhungen, die vergleichbar mit jenen von amorphen Wirkstoffen sind, werden erst ab Partikelgrößen kleiner 8 nm erreicht, was einer 7-fachen Übersättigung entspricht.

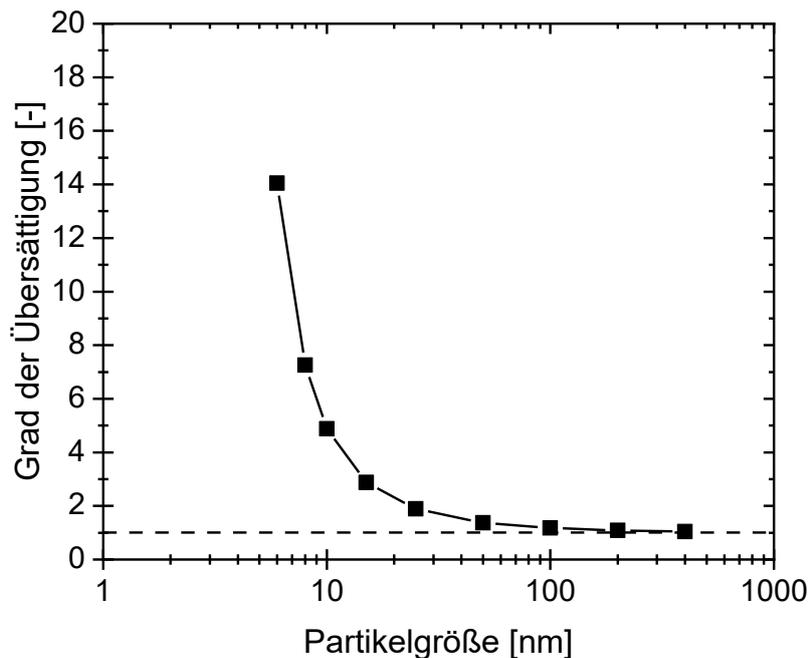


Abbildung 2: Grad der Übersättigung in Abhängigkeit von der Partikelgröße am Beispiel von Indometacin

Somit wird deutlich, dass der Hauptvorteil von Nanoformulierungen in der deutlich verbesserten Auflösungskinetik durch die zur Verfügung gestellte große spezifische Oberfläche des Partikelkollektives besteht [23]. Dies kann anhand der Noyes-Whitney-Gleichung [25], die später von Nernst und Brunner präzisiert wurde [26,27], verdeutlicht werden:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DA}{Vh} (C_s - C_t) \quad (2)$$

Mit sinkender Partikelgröße vergrößert sich die spezifische Oberfläche und somit die Grenzfläche A zwischen Wirkstoff und Lösungsmittel. Bei vollständiger Benetzung der Partikel, können folglich mehr Wirkstoffmoleküle pro Zeiteinheit in Lösung gehen. Je feiner die Partikel, desto schneller lösen sie sich auf. D stellt den Diffusionskoeffizienten dar. V

steht für das Volumen des Auflösungsmediums und h für die Dicke der Diffusionsschicht, die die Moleküle passieren müssen. C_s gibt den Wert für die Sättigungskonzentration vor und C_t die Konzentration zum Zeitpunkt t .

1.2.2. Herstellung von Nanosuspensionen

Nanosuspensionen können sowohl mittels Bottom-Up-Verfahren als auch mittels Top-Down-Verfahren hergestellt werden. Mit dem Bottom-Up-Verfahren wird ein Prozess beschrieben, in dem die Partikel aufgebaut werden. Ein verbreitetes Beispiel für einen Bottom-Up-Prozess ist die Anti-Solvent-Fällung. Dabei wird der Wirkstoff in einem geeigneten organischen Lösungsmittel vollständig gelöst. Durch Mischung mit einem Antisolvent, was bei BCS-Klasse II Wirkstoffen in der Regel Wasser ist, kommt es zu einer Verringerung der Löslichkeit des Gesamtsystems (Wirkstoff-Lösungsmittel-Wasser). Im übersättigten Zustand folgen die Keimbildung und Reifung von Wirkstoffpartikeln. Zum Mischen werden üblicherweise T-Mischer verwendet. Liegen geeignete Stabilisatoren im System vor, können die reifenden Partikel stabilisiert und so Partikelgrößen von < 500 nm erreicht werden. Hauptnachteil dieses Verfahrens ist die Notwendigkeit von großen Mengen an organischen Lösungsmitteln. Wie bereits erwähnt, ist es zum Teil schwierig, ein geeignetes Lösungsmittel für viele neu entwickelte Wirkstoffe zu finden. Zudem sind Prozesse mit Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethanol oder Aceton immer mit einer Explosionsgefahr und somit verschärften Sicherheitsmaßnahmen für Räume und Geräte verbunden. Ein weiterer Nachteil ist die Limitierung durch die auftretende Übersättigung. Dies führt zu niedrigkonzentrierten Nanosuspensionen, was für die Weiterverarbeitung der Suspension eher unwirtschaftlich ist. Zudem ist der Scale-Up eine Herausforderung [29,30]. Mit dem Top-Down-Verfahren wird ein Partikel abbauender Prozess beschrieben. Ein übliches Top-Down-Verfahren ist die Nassmahlung. Dort werden in einer Stabilisatorlösung (siehe Kapitel 1.2.3) dispergierte Mikropartikel in den Submikron-Bereich ($< 1 \mu\text{m}$) zerkleinert. Es gibt unterschiedliche Mühlentypen, die für die Zerkleinerung verwendet werden. Eine Gemeinsamkeit sind die im Mahlraum vorgelegten Mahlperlen. Diese sind meist aus abriebbarer Keramik wie beispielsweise Yttrium-stabilisiertem Zirkonoxid gefertigt. Die typischen Durchmesser der Mahlperlen liegen im Bereich von 0.1 bis 1 mm. Hauptunterschied zwischen den einzelnen Mühlentypen ist der Bewegungsmechanismus, wodurch die Mahlperlen und die Mikrosuspension innerhalb des Mahlraums gemeinsam in Bewegung gebracht werden. So gibt es Gerätetypen mit dynamischem Mahlraum, wie Planetenkugelmühen und Schwingmühen, und solche mit statischem Mahlraum, wie Rührwerkskugelmühen. Bei Letzteren zwingt ein Rührwerk die Mahlperlen und somit auch

die Mikrosuspension in Bewegung zu bleiben (vgl. Abb. 3 (Mahlraum)). Die Wirkstoffpartikel werden zwischen den Mahlperlen von Prall- und Scherkräften beansprucht und dadurch zerkleinert. Planetenkugelmühen werden hauptsächlich für Screening-Versuche verwendet. Dabei werden verschiedene Stabilisatoren im Hinblick auf die effektivste Zerkleinerung untersucht. Ist die optimale Nanoformulierung gefunden, findet in der Regel ein Scale-Up auf eine Rührwerkskugelmühle statt [31–33].

1.2.2.1. Rührwerkskugelmühen (RWKM)

Es gibt zwei Varianten von Zerkleinerungsversuchen mit einer RWKM. Bei der Batchausführung verwendet man einen abgeschlossenen Mahlraum (Abb. 3 rechts ohne Vorlagebehälter), der mit Mahlkörpern und der Suspension luftfrei befüllt ist. Es findet kein Massenstrom von Suspension in bzw. aus dem Mahlraum heraus statt. Die Mahldauer bezieht sich in diesem Fall auf das Gesamtprodukt. Beim semi-kontinuierlichen Betrieb liegt der in Abb. 3 gezeigte Aufbau zugrunde. In diesem Fall wird die Suspension im Kreislauf vom Vorlagebehälter durch den mit Mahlkörpern befüllten Mahlraum zurück in die Vorlage gefördert. Die Mahlperlen werden mit einem geeigneten Sieb in der Mahlkammer zurückgehalten und somit nicht gefördert. Die Mahldauer bezieht sich in diesem Fall nicht auf die Verweilzeit in der Mühle, sondern auf die gesamte Prozesszeit. Die genaue Verweilzeit in der Mühle kann durch die Multiplikation der Gesamt-Prozesszeit mit dem Quotienten aus Mahlraumvolumen zum gesamten Suspensionsvolumen berechnet werden. Im semi-kontinuierlichen Betrieb können größere Mengen Nanosuspension hergestellt werden. Limitierend ist hier lediglich die Größe des Vorlagebehälters. Je mehr Suspension zerkleinert wird, desto länger muss gemahlen werden, wenn die Mahlraumgröße nicht verändert wird [34,35].

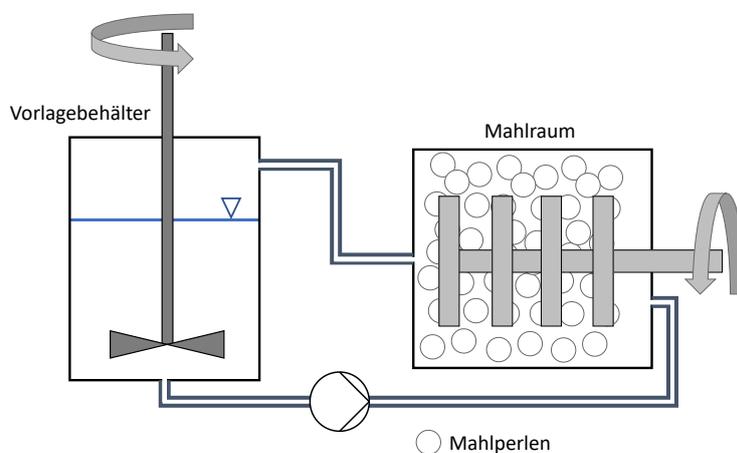


Abbildung 3: schematischer Aufbau einer Rührwerkskugelmühle für den semi-kontinuierlichen Betrieb

1.2.2.2. Hochdruckhomogenisation

Ein weiteres Verfahren zur Top-Down-Herstellung von Nanosuspensionen ist die Hochdruckhomogenisation. Dabei wird die Suspension mit hohem Druck durch eine Ring-Spalt-Geometrie gepresst. Der schematische Aufbau eines Homogenisationsventils ist in Abbildung 4 zu sehen. Durch die Volumenexpansion hinter dem Spalt kommt es zu einer rapiden Druckverringerung und dadurch zur Kavitation. Dabei entstehen Gasblasen die unmittelbar wieder kollabieren, wodurch sogenannte Mikrojets entstehen [36]. Diese tragen neben Scherkräften und Turbulenzen zur Zerkleinerung der Wirkstoffkristalle bei. Nach mehreren Zyklen können nanoskalige Partikelgrößen erreicht werden. Vorteil dieses Verfahrens ist die leichte Skalierbarkeit durch einfaches „Numbering-up“, das heißt die Anzahl parallel-geschalteter Homogenisatoren wird erhöht [37–39].

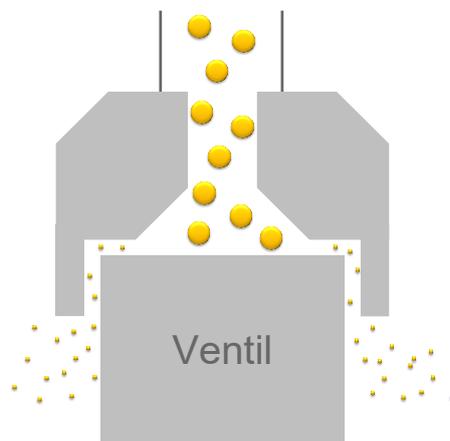


Abbildung 4: Schematischer Aufbau der Ring-Spalt-Geometrie eines Hochdruckhomogenisator-Ventils

1.2.3. Stabilität von Nanosuspensionen

Durch die thermodynamische Instabilität von Nanosuspensionen ist eine Stabilisierung der Wirkstoff-Nanopartikel notwendig. Es gibt zwei literaturbekannte Hauptprinzipien für die Stabilisierung von Nanosuspensionen. Zum Einen die elektrostatische Stabilisierung mittels ionischer Tenside und zum Anderen die sterische Stabilisierung mittels ungeladener Polymere [40]. Beide Stabilisatoren adsorbieren an die Wirkstoffpartikeloberfläche [41]. Die geladenen Tenside verursachen bei Annäherung zweier Partikel eine elektrostatische Abstoßung. Bei der rein elektrostatischen Stabilisierung ist das Zeta-Potential von Partikeln entscheidend. Partikel bilden eine elektrochemische Doppelschicht bei Dispersion in wässrigen Medien aus. Die Oberflächen der Partikel besitzen ein charakteristisches Oberflächenpotential, die sogenannte Oberflächenladung. Im Bereich der Sternschicht

liegen Ionen mit entgegengesetzter Ladung adsorbiert vor. Auf die Sternschicht folgt die diffuse Schicht. In dieser Zone befinden sich leicht gebundene Ionen. Der Abstand, bei dem das Oberflächenpotential durch die Stern- und die diffuse Schicht vollständig abgeschirmt wird, bezeichnet man als Debye-Länge. Diese nimmt mit steigender Ionenstärke der im Medium vorhandenen Ionen ab. Bewegt sich ein Partikel durch das Medium, wird ein Teil der diffusen Schicht abgeschert, wodurch das Potential an der Scherebene messbar wird. Dieses Potential wird als Zeta-Potential bezeichnet. Generell ist zwischen Agglomeraten und Aggregaten zu unterscheiden. Dies kann anhand der DLVO-Theorie von Boris Derjaguin, Lew Dawidowitsch Landau, Evert Verwey und Theodoor Overbeek veranschaulicht werden (Abb. 5). Eine Suspension gilt bei einer rein elektrostatischen Stabilisierung als stabil gegenüber irreversibler Agglomeration (Aggregation), wenn Zeta-Potentiale von ± 30 mV erreicht werden [41–43].

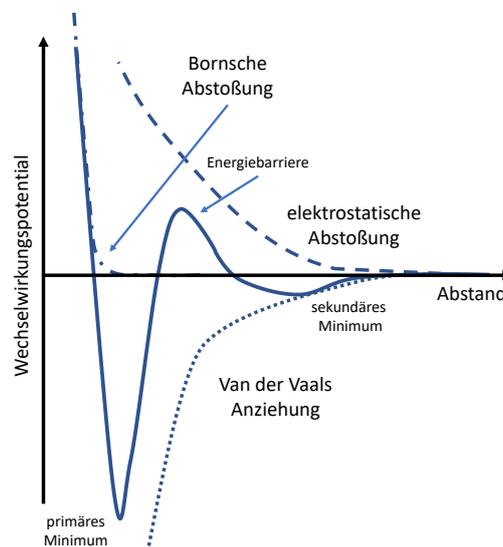


Abbildung 5: Schematische Darstellung der DLVO-Theorie

Die charakteristische Kurve (durchgehende Linie) entsteht aus der Überlagerung der Kurven von elektrostatischer Abstoßung (gestrichelte Linie) und anziehender Van der Waals Wechselwirkung (gepunktete Linie). Nähern sich zwei Partikel einander, bilden sich im Bereich des sekundären Minimums reversible Agglomerate. Durch Aufschütteln der Suspension würden aus diesen Agglomeraten erneut Einzelpartikel resultieren. Ist das Maximum der Kurve hoch genug, verhindert diese Energiebarriere eine weitere Annäherung der Partikel. Als Daumenregel gilt hier, dass die Energiebarriere höher als die im System vorhandene thermische Energie ($\sim 15 \cdot kT$) sein muss, um jene Stabilität zu gewährleisten. Ein hohes Zeta-Potential verursacht also eine hohe Energiebarriere für die Annäherung zweier Partikel. Findet dennoch eine weitere Annäherung statt, entstehen irreversible

Aggregate. Dies wird im Diagramm durch das primäre Minimum repräsentiert. Die geformten Aggregate sind nur mit hohem Energieaufwand wieder in Einzelpartikel umwandelbar. Bei weiterer Annäherung würde es zur Überlappung der Elektronenhüllen kommen. Diese wird durch die Bornsche Abstoßung verhindert. Wie bereits angedeutet, ist die Kurve der elektrostatischen Abstoßung stark von der Ionenstärke abhängig. Dem entsprechend wird auch die Potential-Kurve davon maßgeblich beeinflusst. Sinkt die Dicke der elektrochemischen Doppelschicht, verringert sich die Höhe der Energiebarriere, wodurch das primäre Minimum leichter erreicht werden kann. Für eine rein elektrostatische Stabilisierung über Ionen existiert also ein Konzentrationsoptimum [41–43].

Werden ionische Tenside als Stabilisator verwendet, adsorbieren diese an der Partikeloberfläche. Dies resultiert aus dem amphiphilen Charakter dieser Moleküle. Sie sind innerhalb des Moleküls in hydrophile und hydrophobe Bereiche unterteilt. Da die Wirkstoffpartikel hydrophob sind, adsorbieren Tensidmoleküle mit dem hydrophoben Molekülteil an der Partikeloberfläche. Der hydrophile Molekülteil ragt in die wässrige Phase, wodurch die Benetzung der Partikel deutlich verbessert wird. Adsorbieren die geladenen Tensidmoleküle in ausreichender Konzentration, wird die Ladungsdichte der Partikeloberfläche erhöht und somit die verstärkte elektrostatische Abstoßung zwischen zwei Partikeln verursacht. Folglich ist ein erhöhtes Zeta-Potential messbar und somit eine hohe Energiebarriere geschaffen, um eine irreversible Aggregation zu verhindern [45,46].

Die sterische Stabilisierung wird mittels wasserlöslichen ungeladenen Polymeren realisiert. Diese binden entweder kovalent oder adsorptiv an die Wirkstoffpartikeloberfläche. Dabei ist eine kovalente Bindung bevorzugt, da diese ansonsten bei Verdünnung des Dispersionsmediums abgelöst werden würden. Dies wird beispielsweise bei Reinigungsschritten in der Emulsionspolymerisation relevant. Dort werden die sterischen Stabilisatoren für die Stabilisierung von in Tröpfchen entstehenden Polymerpartikeln verwendet. Nach der Reaktion finden Reinigungsschritte statt, wo die Partikel gewaschen werden. Wären die Stabilisatoren nicht kovalent an die Partikel gebunden würden diese einfach weggeschwemmt, wodurch keine Stabilität mehr gewährleistet wäre. Vermutlich wird dies auch bei der Verdünnung von Nanosuspensionen im Gastrointestinaltrakt relevant, allerdings ist bezüglich dieser Verdünnungseffekte bisher nichts in der Literatur beschrieben bzw. genauer untersucht worden[47].

Betrachtet man zwei Partikel in wässriger Polymerlösung, so bilden die stabilisierenden Polymere eine Schicht um die jeweiligen Partikel. Bewegen sich diese aufeinander zu überlappen die Polymerschichten ab einem bestimmten Partikelabstand. Je nach Güte des Lösungsmittels für das Polymer kommt es nun zu abstoßenden oder anziehenden Kräften.

Als Maß für die Güte des Lösungsmittels kann hier der Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter herangezogen werden. Liegt dieser Parameter über 0,5, so spricht man von einem schlechten Lösungsmittel. Als Resultat entsteht ein anziehendes Gesamtpotential, wodurch eine weitere Annäherung der Partikel erleichtert wird und somit das gewählte Lösungsmittel-Stabilisator-System für eine sterische Stabilisierung ungeeignet ist. Liegt der Parameter unter 0,5 wird das Lösungsmittel als gut bezeichnet und es resultieren repulsive Kräfte. Ein weiteres Annähern der Partikel wird verhindert. Im Bereich der Überlappung kommt es zur Verdrängung von Lösungsmittelmolekülen. Bei geeignetem Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter entsteht ein osmotischer Druck von der umgebenden flüssigen Phase in die Zone der Überlappung. Folglich driften die Partikel wieder auseinander [48–50].

Als äußerst geeignetes Stabilisator-System zeigte sich die Kombination aus sterischem und aus elektrostatischem Stabilisator, die so genannte elektrosterische Stabilisierung [51]. Die Autoren konnten zeigen, dass mit einer Kombination aus Hypromellose (HPMC) als sterischem Stabilisator und Natriumlaurylsulfat (SDS) als elektrostatischem Stabilisator deutlich kleinere Partikelgrößen erreicht wurden, als wenn die jeweiligen Stabilisatoren allein verwendet wurden [51]. Dabei könnten die Polymere eine höhere Oberflächenbedeckung durch Tensidmoleküle verursachen, indem sie die Selbstabstoßung der geladenen Tensidmoleküle minimieren und somit eine engere Packung ermöglichen [52].

Neben der Agglomeration kann es bei der Lagerung von Nanosuspension zu Größenwachstum von Partikeln kommen. Die sogenannte Ostwald-Reifung resultiert aus der partikelgrößenabhängigen Löslichkeit, die mittels der bereits in 2.2.1 erwähnten Ostwald-Freundlich-Gleichung beschrieben werden kann. Da es sich bei Nanosuspensionen nicht um monodisperse Systeme handelt, liegen unterschiedliche Partikelgrößen vor und somit verschiedene Löslichkeiten im Umfeld der Einzelpartikel. Dies führt zu Konzentrationsgradienten zwischen kleinen und großen Partikeln. Resultierend diffundieren gelöste Wirkstoffmoleküle vom Umfeld kleiner Partikel zum Umfeld großer Partikel. Da dort eine geringere Löslichkeit vorliegt, kommt es zum Wachstum der großen Partikel auf Kosten der kleinen. Dieser Effekt kann durch die Erzeugung von Nanosuspensionen mit engen Partikelgrößenverteilungen und Lagerung der Suspensionen bei tiefen Temperaturen verlangsamt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Trocknung der Nanosuspensionen. Ohne Lösungsmittel (Wasser) ist die Ostwaldreifung durch die langsame Diffusion der Wirkstoffmoleküle im festen Zustand um Jahrzehnte bzw. Jahrhunderte verlangsamt [53–55].

1.3. Weiterverarbeitung von Nanosuspensionen

Um die Stabilität von Nanosuspensionen maximal zu erhöhen, ist die Umwandlung in den festen Zustand durch Trocknung relevant. Dadurch werden sowohl Reifeprozesse und Agglomerationseffekte unterbunden, als auch mikrobielle Verunreinigungen verhindert. Zudem wird die Herstellung von festen oralen Darreichungsformen, die in der Medizin weiterhin die größte Bedeutung haben, ermöglicht. Für die Stabilisierung der Wirkstoff-Nanopartikel während der Trocknung werden zusätzlich Gerüstbildner in der Nanosuspension gelöst. Diese bilden beim Trocknungsprozess ein festes Gerüst aus, in das die Nanopartikel eingebettet werden. In der Literatur kommen dazu hauptsächlich Zuckeralkohole wie Mannitol und Sorbitol, aber auch Laktose zum Einsatz. Durch Sprüh- oder Gefriertrocknung können Wirkstoff-Nanopartikel enthaltende Pulver hergestellt werden. Die feste Form, die durch einen Gefriertrocknungsprozess erhalten werden kann, wird Lyophilisat genannt. Ein weiteres literaturbekanntes Verfahren zur Weiterverarbeitung von Nanosuspensionen ist die Wirbelschichtgranulierung. Dabei wird die Nanosuspension auf fluidisierte feste Träger-Materialien aufgesprüht. Aus diesem Prozess resultieren Granulate, die Wirkstoff-Nanopartikel enthalten. Typische Mischungen aus Laktose, mikrokristalliner Cellulose und quervernetztem PVP kommen als Trägermaterialien zum Einsatz. Die resultierenden Granulate können zur Tablettierung verwendet oder direkt in Beutel (Sachets) oder Mehrdosenbehältnissen abgefüllt werden [56–59].

Lu et al. konnten zeigen, dass auch Systeme ohne feste Träger, die sogenannten wirkstoffbeladenen festen Dispersionen, eine schnellere Freisetzung des Wirkstoffs zeigen als mikroskalige Wirkstoff-Systeme. In diesem Fall kamen lediglich Polyethylenglykol (PEG6000) und Hydroxypropylcellulose (HPC SL) als Stabilisatoren und Matrix-Bildner zum Einsatz, um nasszerkleinerte Wirkstoffpartikel weiter zu verarbeiten [60].

1.3.1. Problematik: Redispergierbarkeit

Eine wichtige Eigenschaft von Nanopartikel enthaltenden Trägermaterialien ist die Redispergierbarkeit der Nanopartikel. Wird ein festes Komposit nur mit wenig Wasser benetzt, entsteht erneut eine Suspension. Ziel ist es dabei, dass die Partikelgrößenverteilung der entstehenden Suspension derjenigen nach der ursprünglichen Mahlung entspricht.

1.3.2. Polymer-Tensid-Komplexe als Schlüssel für vollständige Redispersierbarkeit von Nanosuspensionen

Wie bereits erwähnt, sind kombinierte Stabilisator-Systeme aus Polymeren (sterische Stabilisatoren) und geladenen Tensiden (elektrostatische Stabilisatoren) besonders gut für die Stabilisierung von Wirkstoff-Nanopartikeln geeignet. Zudem konnte in Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit von Nüboldt (2017) bereits gezeigt werden, dass diese Stabilisatorsysteme für die Herstellung von vollständig redispersierbaren Lyophilisaten geeignet sind. Dabei wurden Indometacin (IMC) als Modellarzneistoff, SDS als ionisches Tensid und Polyvinylpyrrolidon (PVP K12) oder PVP-Vinylacetat-Co-Polymer (KVA 64) als stabilisierende Polymere verwendet. Sowohl die SDS- als auch die Polymer-Konzentration im Verhältnis zum Wirkstoffgehalt im System sind entscheidend. Für 10 %ige (w/w) Indometacin-Suspensionen konnte gezeigt werden, dass mit steigender SDS-Konzentration bei konstanter Polymerkonzentration eine deutliche Verbesserung der Redispersierbarkeit hergestellter Lyophilisate resultiert. Ab einer Konzentration von 0.1 % (w/w) führt zusätzliches SDS zu keiner weiteren Verbesserung der Redispersierbarkeit (Vgl. Abb. 6). Diese Effekte konnten sowohl für PVPK12 als auch für KVA 64 gezeigt werden (vgl. Abb. 6).

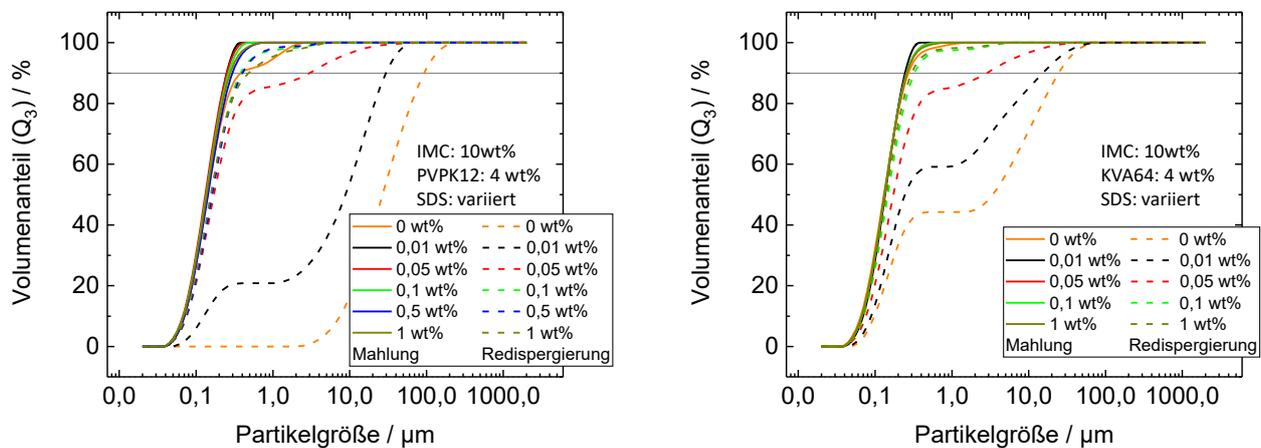


Abbildung 6: Links: Partikelgrößenverteilungen von 10 %igen (w/w) Indometacin-Suspensionen unmittelbar nach der Mahlung (durchgezogene Linien) und nach Gefriertrocknung und Redispergierung (gestrichelte Linien) verarbeitet mit 4 % (w/w) PVPK12 und unterschiedlicher SDS-Konzentration; Rechts: Partikelgrößenverteilungen von 10 %igen (w/w) Indometacin-Suspensionen unmittelbar nach der Mahlung (durchgezogene Linien) und nach Gefriertrocknung und Redispergierung (gestrichelte Linien) prozessiert mit 4 % (w/w) Kollidon VA64 und unterschiedlicher SDS-Konzentration [60]

Durch Erhöhung der Polymerkonzentration auf 6 % (w/w) konnten ohne Zusatz von typischen Matrixformern wie Laktose etc., vollständig redispergierbare Lyophilisate hergestellt werden. Sowohl IMC-PVPK12-SDS-Zubereitungen, als auch IMC-KVA64-SDS-Zubereitungen waren somit bei Konzentrationsverhältnissen von 10-6-0,1 % (w/w) (im suspendierten Zustand) nach Gefriertrocknung vollständig redispergierbar. Der Wirkstoffgehalt der hergestellten Lyophilisate betrug somit über 60 Gewichtsprozent. Durch die bereits beschriebenen Wechselwirkungen zwischen Tensiden und Polymeren entstehen vermutlich Polymer-Tensid-Assoziate, welche die Fähigkeit besitzen, Wirkstoff-Nanopartikel in Suspension, aber auch während des Gefriertrocknungsprozesses zu stabilisieren und damit redispergierbar zu halten. Die jeweiligen Stoffe allein besitzen diese Fähigkeit nicht. Bei der Feststoffcharakterisierung der Lyophilisate fiel auf, dass durch den nanokristallinen Charakter des Indometacins eine drastische Reduktion des Schmelzpunktes einhergeht. Dabei konnte mittels Thermoanalyse per DSC gezeigt werden, dass sich nanokristallines Indometacin bereits beim Erreichen der Glasübergangstemperatur des Polymers (~100-110°C) in dem Polymer löst, wodurch der Schmelzpunkt im Vergleich zu mikrokristallinem Wirkstoff drastisch reduziert wird (vgl. Abb 7). Zudem wurde gezeigt, dass je niedriger der Wirkstoffgehalt war, desto deutlicher die Schmelzpunktreduktion. Dies korreliert mit der starken molekularen Wechselwirkung von Indometacin mit PVP, wodurch eine gute Löslichkeit des Wirkstoffes in der Polymerschmelze einher geht.

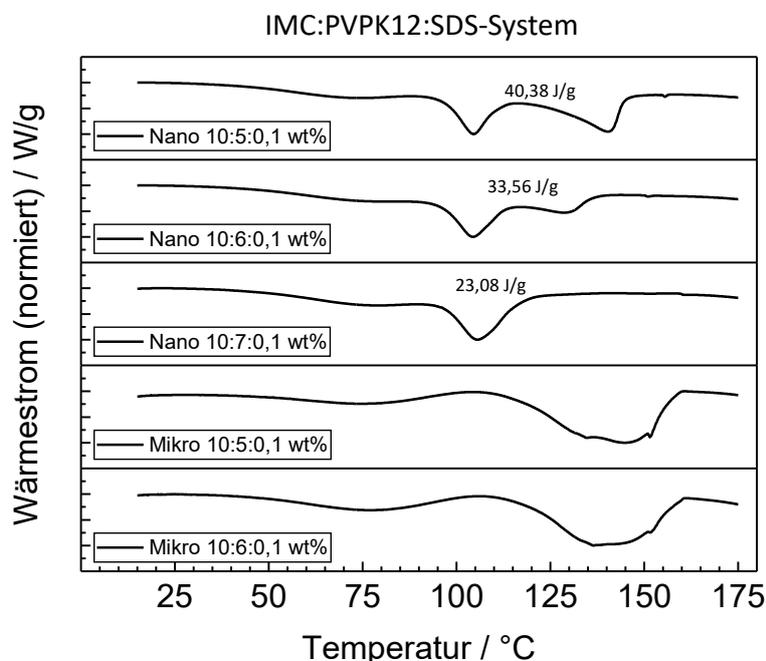


Abbildung 7: DSC Messungen von Lyophilisaten mit unterschiedlicher Wirkstoffkonzentration. Die oberen drei Kurven zeigen nanokristallines Indometacin in PVPK12, die unteren beiden Kurven mikrokristallines Indometacin in PVPK12. Die angegebenen Konzentrationsverhältnisse beziehen sich auf die Ursprungssuspension. [60]

Um eine Veränderung der Kristallstruktur auszuschließen, konnte mittels Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD) gezeigt werden, dass es sich beim nanokristallinen Indometacin um das γ -Polymorph, analog zum eingesetzten Indometacin-Pulver handelt (vgl. Abb. 8). Die Peaks liegen exakt bei denselben Bragg-Winkeln. Somit ist die beobachtete Reduktion des Schmelzpunktes ausschließlich auf den nanokristallinen Charakter des Indometacins zurückzuführen.

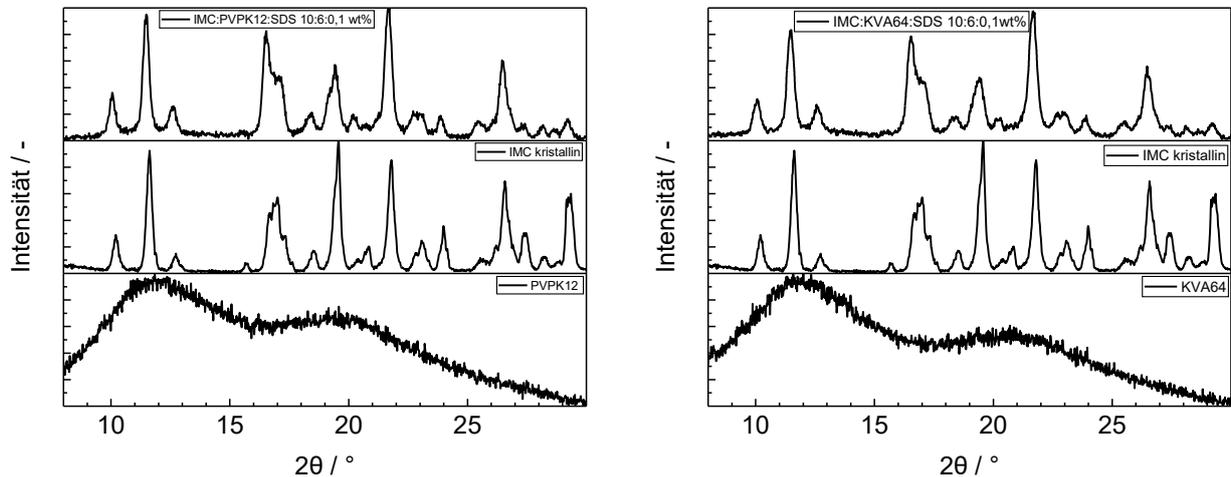


Abbildung 8: XRPD-Messungen von nanoskaligen Indometacin-Formulierungen mit PVP (links) und KVA 64 (rechts) (oben), reinen Indometacin als Ausgangsstoff (γ -Form) (mitte) und den jeweiligen Polymeren (unten). [60]

Beim Transfer dieser Ergebnisse auf die sprühgetrockneten Formulierungen konnten Düsenberg et al. [61] zeigen, dass lediglich eine Erhöhung der Polymerkonzentration notwendig war, um vollständig redispersierbare Pulver zu generieren (vgl. Abb. 9). Das 10-6-0,1 % (w/w) Verhältnis der Formulierungen für die Gefriertrocknung wurde auf ein 9-9-0,1 % (w/w) Verhältnis für eine Formulierung geändert, die zur Sprühtrocknung geeignet ist. Das hergestellte Pulver hatte somit Wirkstoffgehalte von etwa 50 % (w/w) [61,62].

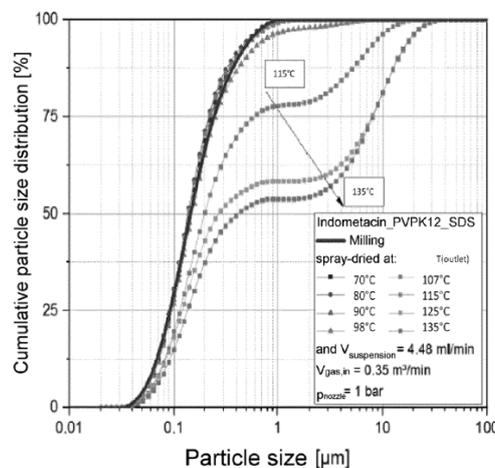


Abbildung 9: Partikelgrößenverteilungen von Indometacin-Suspensionen unmittelbar nach der Mahlung und nach der Sprühtrocknung und Redispergierung [62]

Die notwendige Erhöhung der Polymerkonzentration ist vermutlich mit der höheren Mobilität der Nanopartikel während der Trocknung zu erklären. Während bei der Gefriertrocknung ein schnelles Erstarren in flüssigem Stickstoff die Mobilität der Nanopartikel schnell verringert, kommt es beim Sprühtrocknen während der Trocknung in den Einzeltropfen zu Turbulenzen, die vermutlich bei unzureichender Polymerkonzentration zur Agglomeration der Nanopartikel führen. Haupteinflussparameter auf die Redispergierbarkeit der resultierenden Pulver war laut Düsenberg et al. [61] die Trocknungstemperatur. Sowohl Düsendurchmesser, als auch Zerstäuberdruck und Suspensionsvolumenstrom hatten kaum einen Einfluss auf die Güte der Redispergierbarkeit des Pulvers.

1.4. Auflösungskinetik von Nanosuspensionen

Neben der Weiterverarbeitung von Nanosuspensionen ist die Messung der Auflösungskinetik von nanokristallinen Systemen eine weitere Herausforderung. Fenofibrat-Nanosuspensionen mit Partikelgrößen von unter 200 nm können sich bei Sink-Bedingungen in unter 2 min vollständig auflösen [63]. Zudem stellt die Unterscheidung von nanopartikulärem und molekular dispergiertem Wirkstoff eine Herausforderung dar. Dies führt dazu, dass klassische „sample-and-separate“-Methoden an ihre Grenzen stoßen, da diese in der Regel zu langsam und ineffizient für sich schnell auflösende Partikel sind und Nanopartikel mit sehr kleinen Partikelgrößen nicht mit klassischen Filterporengrößen abtrennbar sind [63]. Auch Membranverfahren wie Dialyse, umgekehrte Dialyse [64] oder Membranfiltration mit kontinuierlichem Durchfluss [65,66] zeigten sich als ungeeignet für die Messung der Auflösungskinetik von Nanokristallen, da hier die langsame Diffusionskinetik der Wirkstoffmoleküle durch die Dialyse-Membran der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist [63]. Die vielversprechendsten Methoden zur Bestimmung der Auflösungskinetik von Nanosuspensionen stellen In-situ-Analyseverfahren dar, da hier eine Abtrennung der Wirkstoff-Nanopartikel nicht notwendig ist. Ein kommerziell erhältliches Messgerät ermöglicht bereits Messungen mittels UV-Spektroskopie. Durch die Tyndall-Rayleigh-Streuungskorrektur können Effekte von dispergierten Feststoffpartikeln entfernt und so die tatsächliche Konzentration gelöster Wirkstoffmoleküle bestimmt werden [67]. Allgemein kann die Methode der zweiten Ableitung auf UV-Vis-Spektren angewendet und so zwischen vollständig gelöstem und partikulärem Wirkstoff unterschieden werden [68]. So konnten Imono et al. mit dieser Methode zeigen, dass sich Wirkstoff-Nanopartikel innerhalb von Sekunden auflösen [69]. In der zweiten Ableitung eines UV-Spektrums werden Unterschiede zwischen gelöstem Wirkstoff und festen Nanokristallen sichtbar.

Herausfordernd ist hier die Glättung der Spektren, da ansonsten jedes Rauschen in der zweiten Ableitung deutlich ersichtlich und so eine Auswertung schwierig wird. Eine weitere vielversprechende Methode ist die Messung der Auflösungskinetik mittels dynamischer Lichtstreuung [63]. Dabei wird die Abnahme der Zählrate (Streulichtintensität) als Indikator für die Auflösung von Wirkstoff-Nanopartikeln verwendet. Allgemein hängt die Streulichtintensität von Partikelgröße und -anzahl ab. Je größer die Partikel und je höher die Partikelanzahl, desto größer die Streulichtintensität [70]. Anhalt et al. [63] konnten zeigen, dass die Zählrate abhängig von der durchschnittlichen Partikelgröße der freigesetzten Suspension abnimmt und so eine Auflösungskinetik messbar wird. Nachteil an dieser Methode ist, dass es sich um eine rein statische Methode ohne Beobachtung der Hydrodynamik handelt. Dadurch wird eine Vermessung größerer Partikel nicht möglich, da es zur Sedimentation während der Messung kommt. Zudem wird der tatsächliche Startpunkt der Auflösung bei diesem Messaufbau nicht erfasst.

1.5. Prinzip der dynamischen Lichtstreuung (DLS)

Prinzipiell wird die dynamische Lichtstreuung oder auch Photonenkorrelationsspektroskopie zur Messung von Partikelgrößenverteilungen von Nanopartikeln verwendet. Dabei wird der Effekt genutzt, dass Teilchen elektromagnetische Wellen in alle Richtungen, je nach Größe isotrop oder anisotrop streuen. Das gestreute Laserlicht wird dauerhaft in einem fixen Winkel von einem Detektor detektiert. Dabei kommt es zu Fluktuationen, wenn eine flüssige Probe Nanopartikel enthält. Diese sind mit der Diffusion der Partikel zu erklären. Sind die Partikel klein genug, besitzen sie ein rein statistisches Bewegungsmuster und sind unbeeinflusst von der Schwerkraft. Dieses statistische Bewegungsmuster wird Brownsche Molekularbewegung genannt. Sedimentierende Partikel sind somit von der Messung der Partikelgrößenverteilung mittels DLS ausgeschlossen, da dort keine statistische, sondern eine gerichtete Bewegung, hervorgerufen durch die Schwerkraft, vorhanden ist. Von einem Laser emittiertes Licht passiert einen sogenannten Abschwächer, der je nach detektierter Photonenanzahl die Laserenergie drosselt. Darauf folgend passiert das Laserlicht die Küvette, welche die zu vermessende Probe enthält. Sind Partikel in der Probe vorhanden, kommt es zur Streuung des Laserlichts. Detektoren existieren meist in unterschiedlichen Winkeln zum einfallenden Laserlicht. Im klassischen Aufbau ist ein Detektor im 173°-Winkel positioniert. Im Vergleich zur Laserbeugung wird also keine winkelabhängige Streulichtintensität gemessen, sondern die Fluktuation der detektierten Photonen in einem stationären Winkel. Die Geschwindigkeit der Fluktuationen ist partikelgrößenabhängig. Je

kleiner die Partikel, desto schneller die Diffusionsgeschwindigkeit, wodurch die Fluktuationsgeschwindigkeit der gemessenen Streulichtintensität ebenfalls zunimmt. Die Änderung der Fluktuationsintervalle wird mittels Autokorrelationsfunktion beschrieben. Aus dieser Funktion kann der Diffusionskoeffizient D bestimmt werden. Mittels Stokes-Einstein-Gleichung (Gleichung 3) kann dann der hydrodynamische Radius r_h der Partikel berechnet werden. [71,72]

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r_h} \quad (3)$$

k_B entspricht dabei der Boltzmann Konstante, T der absoluten Temperatur des Fluids und η der dynamischen Viskosität des umgebenden Fluids. Resultat ist eine intensitätsbezogene Partikelgrößenverteilung. Die Streulichtintensität wird als Zählrate angegeben und entspricht der Anzahl der detektierten Photonen am Detektor. Diese wurde von Anhalt et al. [63] als Maß für die Auflösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffpartikeln verwendet.

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Herstellung und Charakterisierung von Wirkstoff-Nanopartikel enthaltenden Pulvern und Tabletten. Hauptaugenmerk ist die vollständige Redispergierbarkeit der hergestellten Produkte. Nach Benetzung mit Wasser sollen erneut Nanosuspensionen mit vergleichbarer Größe wie unmittelbar nach der Nassmahlung entstehen.

In vorherigen Arbeiten konnte bereits der positive Effekt des ionischen Tensids Natriumlaurylsulfat (SDS) auf die vollständige Redispergierbarkeit von Lyophilisaten und sprühgetrockneten Indometacin-Pulvern beschrieben werden (vgl. 1.3.2). Diese Ergebnisse sollen auf den Wirkstoff Rivaroxaban übertragen werden und ein geeignetes Stabilisatorsystem gefunden werden. Dieses muss im ersten Schritt die Verdünnbarkeit der Nanosuspension gewährleisten. Zudem muss nach einer Sprühtrocknung die vollständige Redispergierbarkeit der Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltenden Pulver sichergestellt sein. Beim Sprühtrocknungsverfahren soll die Trocknungstemperatur als Haupteinflussfaktor untersucht und ihr Einfluss auf die Redispergierbarkeit der resultierenden Pulver charakterisiert werden.

Geeignete Pulver sollen im letzten Schritt tablettiert werden und so der Einfluss von unterschiedlichen Presskräften auf die Redispergierbarkeit der Tabletten bestimmt werden. Ziel der Arbeit sind Tabletten, welche vollständig redispergierbare Wirkstoff-Nanopartikel enthalten.

Um die schnelle Auflösungskinetik von Wirkstoff-Nanopartikeln und somit Sinnhaftigkeit von redispergierbaren Systemen zu untersuchen, soll die in 1.4 beschriebene Methode nach Anhalt et al. [63] weiterentwickelt werden und so die Auflösungskinetik von Wirkstoffnanosuspensionen mit unterschiedlichen Partikelgrößen bestimmt werden.

3. Material und Methoden

3.1. Verwendete Materialien

Alle nachfolgend aufgeführten Chemikalien wurden unverändert und wie geliefert verwendet.

3.1.1. Indometacin (IMC)

Als Modell-Arzneistoff wurde Indometacin (Abb. 10) (Lot: 1365225) der Firma abcr GmbH mit einer Reinheit von 99% verwendet. Das Molekulargewicht beträgt 357,81 g/mol. Kristallines Indometacin-Pulver schmilzt bei 161°C (mittels DSC bestimmt). Die Glasübergangstemperatur im amorphen Zustand beträgt 45 °C (mittels DSC bestimmt). Indometacin wird in der Regel als schwaches Analgetikum verabreicht und stellt zugleich ein Antirheumatikum dar. Die Löslichkeit ist pH-abhängig und beträgt bei pH 4,5 ca. 8,5 mg/l. In gepufferten Systemen mit pH 7,2 beträgt die Löslichkeit 734 mg/l [73]. Dementsprechend gilt Indometacin laut Europäischem Arzneibuch als sehr schwer löslich bei pH 7 und praktisch unlöslich bei niedrigen pH-Werten wie 4,5. Indometacin wird in die BCS-Klasse 2 eingestuft.

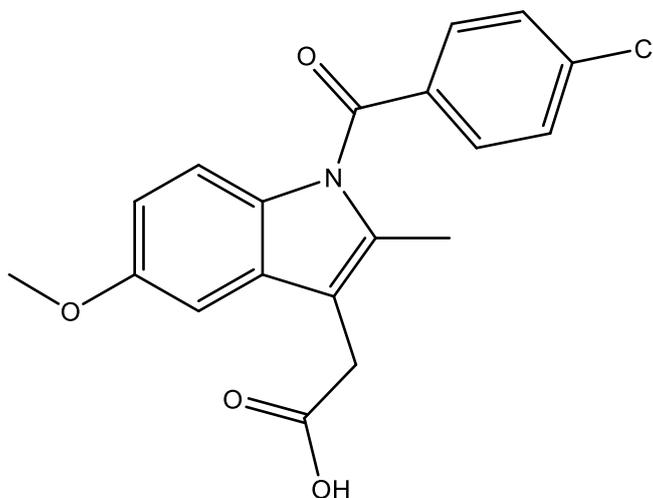


Abbildung 10: Molekülstruktur von Indometacin

3.1.2. Rivaroxaban (Riva)

Neben Indometacin wurde Rivaroxaban (Abb. 11) (Bayer bzw. Thermo Scientific) als Modellarzneistoff verwendet. Dabei handelt es sich um ein Antikoagulans, welches als Faktor Xa-Inhibitor wirkt. Das Molekulargewicht beträgt 435,882 g/mol. Der mittels DSC bestimmte Schmelzpunkt von kristallinem Rivaroxaban liegt bei ca. 230°C, der Glasübergang im amorphen Zustand bei ca. 80°C. Die pH-unabhängige Löslichkeit in

Wasser beträgt ca. 10 mg/l bei Raumtemperatur. Somit gilt Rivaroxaban laut Europäischem Arzneibuch als praktisch unlöslich. Rivaroxaban entspricht ebenfalls der BCS-Klasse 2.

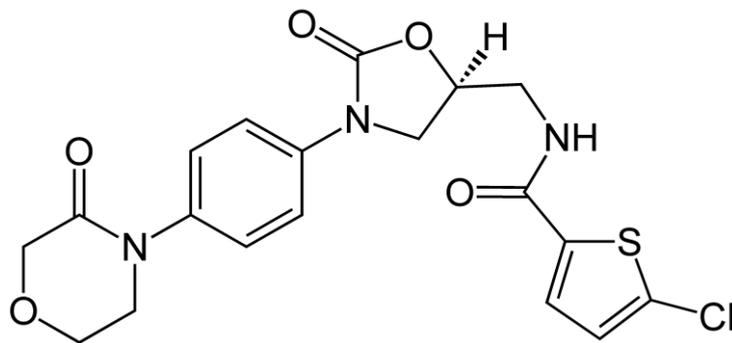


Abbildung 11: Strukturformel von Rivaroxaban

3.1.3. Polyvinylpyrrolidon (PVP) K12, K25 und quervernetzt (xPVP)

Polyvinylpyrrolidon (PVP) K12 (Abb. 12) (Lot: A0368382) der Firma Acros Organics wurde als sterischer Stabilisator verwendet. Zudem zeigt PVP gute plastische Verformbarkeit und wird somit als Bindemittel bei der Tablettierung eingesetzt. Das Molekulargewicht beträgt 3.500 g/mol. Die Glasübergangstemperatur liegt bei ca. 110°C (mittels DSC bestimmt). Zusätzlich wurde PVP K25 der Firma BASF verwendet. Das Molekulargewicht dieses Moleküls liegt bei etwa 24.000 g/mol. Die Glasübergangstemperatur befindet sich dementsprechend bei höheren Temperaturen von ca. 150°C. Quervernetztes PVP von BASF wurde als Zerfallshilfsmittel den Tablettiermischungen beigemischt.

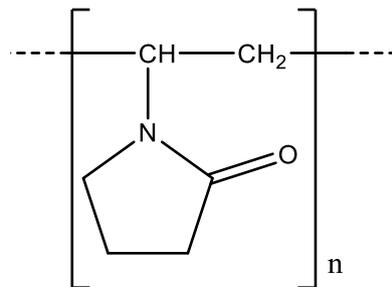


Abbildung 12: Molekülstruktur von Polyvinylpyrrolidon (Povidon, PVP)

3.1.4. Hydroxypropylcellulose (HPC)

Hydroxypropylcellulose Klucel ELF wurde von der Firma Ashland bezogen. Dabei handelt es sich um ein Zellosederivat mit geringem Molekulargewicht (40.000 Dalton bzw. g/mol). HPC wird ebenfalls als sterischer Stabilisator und Bindemittel bei der Tablettierung eingesetzt. Die Glasübergangstemperaturen betragen 0 und 120°C. Der Trübungspunkt von HPC liegt bei ca. 45 °C. Liegt SDS im System vor, wird dieser erhöht [74], sodass eine

Mahlung in diesem Temperaturbereich unkritisch ist. Der Hydroxypropoxyl-Anteil der verwendeten HPC beträgt laut Analysezertifikat 72,4 %.

3.1.5. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

HPMC (Benecel K100LV PH Hypromellose) wurde ebenfalls von der Firma Ashland bezogen. Der Schmelzpunkt beträgt 179°C. Der Hydroxypropoxyl-Anteil beträgt laut Analysezertifikat 8,4 %. Der Methoxyl-Anteil beträgt 22,6 %. Das Molekulargewicht beträgt 120 kDa.

3.1.6. Natriumdodecylsulfat (Natriumlaurylsulfat, SDS)

Neben PVPK12 und den Zellulosederivaten wurde Natriumdodecylsulfat (Abb. 13) (Lot: 1022904) der Firma abcr als Stabilisator verwendet. Dabei handelt es sich um ein anionisches Tensid mit einem Molekulargewicht von 288,42 g/mol. Der Schmelzpunkt des kristallinen Pulvers liegt bei 100°C (mittels DSC bestimmt).

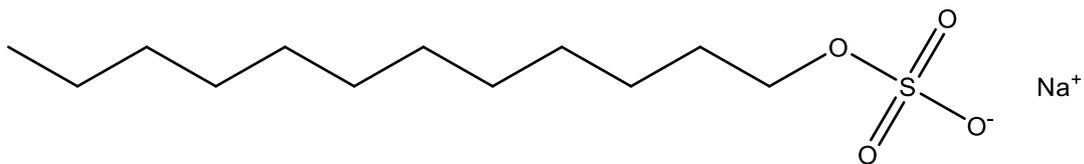


Abbildung 13: Strukturformel von Natriumdodecylsulfat

3.1.7. Natriumdesoxycholat

Als weiteres ionisches Tensid wurde Natriumdesoxycholat (Abb. 14) der Firma Sigma Aldrich verwendet. Das Molekulargewicht beträgt 414,55 g/mol. Natriumdesoxycholat schmilzt unter Zersetzung.

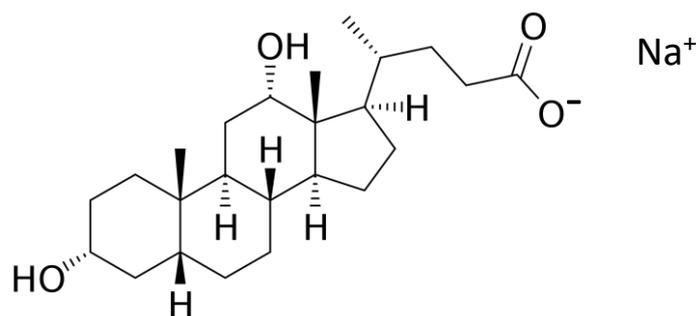


Abbildung 14: Strukturformel von Natriumdesoxycholat

3.1.8. Natriumdocusat (DOSS)

Als weiteres ionisches Tensid wurde Natriumdocusat (Abb. 15) der Firma Sigma Aldrich verwendet. Das Molekulargewicht beträgt 444,56 g/mol. Der mittels DSC bestimmte Schmelzpunkt liegt bei 177°C.

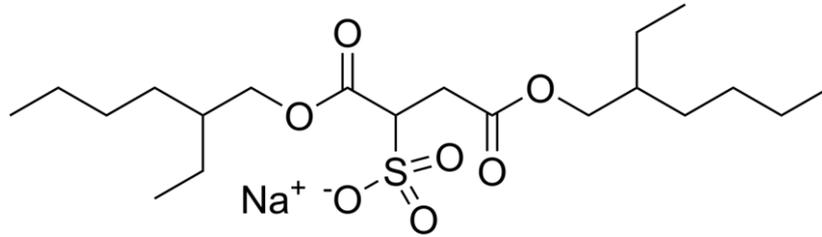


Abbildung 15: Strukturformel von Natriumdocusat

3.2. Nassmahlung von Wirkstoffen

3.2.1. Probenvorbereitung für Nass-Mahlungen

Zur Herstellung der Nanosuspensionen wurden wässrige Polymer-Tensid-Lösungen separat hergestellt. Polymer und Tensid wurden vollständig in demineralisiertem Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf einer Magnetrührplatte mit 500 rpm bei Raumtemperatur gerührt, bis sowohl Polymer als auch Tensid vollständig gelöst vorlagen. Erst unmittelbar vor der Mahlung wurden die Ansätze mit Wirkstoff beladen und für mindestens 60 min auf einer Magnetrührplatte dispergiert. Der verwendete Wirkstoff war stets wasserunlöslich und im mikronisierten Zustand. Nach der Vordispersierung wurde die hergestellte Mikrosuspension in einer geeigneten Mühle weiterverarbeitet. Die Wirkstoffkonzentrationen wurden im Falle von Rivaroxaban zwischen 2 und 10 % (w/w) variiert. Die Indometacin-konzentration wurde zwischen 10 und 20 % (w/w) variiert. Das Wirkstoff-zu-Polymerverhältnis wurde bei 1:1 gehalten. Wenn demnach 10 % (w/w) Wirkstoff verwendet wurden, wurden ebenfalls 10 % (w/w) Polymer verwendet. Die Tensidkonzentrationen betragen 0,1-0,2 % (w/w).

3.2.2. Mahlung in der Planetenkugelmühle

Kleine Mengen der Nanosuspension wurden in der Planetenkugelmühle Pulverisette 5 von Fritsch (Idar-Oberstein, Deutschland) hergestellt. Dazu wurden 3 - 23 ml Mahlräume aus Glas oder PET (Polyethylenterephthalat) verwendet. 60 % des Mahlraumvolumens wurden mit 0,4 - 0,6 mm Mahlperlen aus Zirkonoxid (SiLiBeads) befüllt. Die Mahlräume wurden mit wie in 3.2.1 hergestellter Mikrosuspension luftfrei befüllt und verschlossen. Die Suspensionen wurden für maximal 1h 30 min bei 400 rpm zerkleinert. Die Suspensionstemperatur nach der Mahlung lag bei ca. 45 °C. Nach der Zerkleinerung wurden die Mahlperlen abgetrennt und die Nanosuspension weiterverarbeitet bzw. für Freisetzen verwendet.

3.2.3. Mahlung in der Rührwerkskugelmühle

Nanosuspensionen wurden mittels Nassmahlung in einer Rührwerkskugelmühle hergestellt. Kleinere Chargen wurden in der Picoline von Hosokawa-Alpine (Augsburg, Deutschland) gefertigt. Typische Chargengrößen variierten von 10 bis 40 ml. Die Zerkleinerung erfolgte in dem mit Mahlperlen befüllten Mahlraum. Die Prozesstemperatur lag zwischen 30 und 35 °C bei einer Mahldauer zwischen 30 und 90 min je nach verwendeter Mahlraumgröße und somit Suspensionsvolumen. Die Temperatur wurde im Mahlraum gemessen. Die Drehzahl

wurde abhängig von der Prozesstemperatur und Mahlraumgröße variiert. Im kleinen Mahlraum (ca. 10 ml Suspension) wurde bei 8500 rpm zerkleinert. Im großen Mahlraum (ca. 40 ml Suspension) zwischen 2000 und 3000 rpm. Es wurden Mahlräume aus Zirkonoxid mit einem Gesamtvolumen von 5 - 90 ml verwendet. Dabei wurden 80 % des Mahlraumvolumens mit Mahlkörpern der Firma SiLiBeads in der Größe 0,4-0,6 mm aus Yttrium-Zirkonoxid befüllt (Schüttdichte 3,9 kg/l). Das restliche Volumen (20 %) wurde mit Wirkstoffsuspension befüllt bis der Mahlraum frei von Lufteinschlüssen war und verschlossen. Die Mahlung wurde beendet, wenn keine Änderung der Partikelgröße mehr detektiert wurde.

3.2.4. Mahlung im Semi-kontinuierlicher Betrieb

Mahlungen von größeren Mengen Suspension wurden in einer Rührwerkskugelmühle mit semikontinuierlichem Aufbau durchgeführt. Dazu wurde die PML2 von Bühler (Uzwil, Schweiz) mit 120 ml Mahlraum verwendet. Es wurden Mahlräume aus Zirkonoxid verwendet. Dabei wurden 80 % des Mahlraumvolumens mit Mahlkörpern der Firma SiLiBeads in der Größe 0,1 mm aus Yttrium-Zirkonoxid befüllt (Schüttdichte 3,9 kg/l). Die Prozesstemperatur wurde zwischen 30 und 35 °C gehalten. Gemessen wurde diese am Mahlraumaustritt. Sowohl Vorlagebehälter als auch Mahlraum wurden gekühlt. Je nach Suspensionsvolumen wurde zwischen 1h (100 ml) und 4h (550 ml) gemahlen. Verwendete Drehzahlen lagen zwischen 2500 und 3000 rpm. Die Pumpgeschwindigkeit der Suspension durch den Mahlraum lag zwischen 10 und 20 % der maximalen Pumpleistung.

3.3. Trocknung von Nanosuspensionen

Für die Herstellung von Nanopartikel enthaltendem Pulver wurden die Laborsprühtrockner B290 der Firma Büchi (Flawil, Schweiz) und der Laborsprühtrockner der Firma ProCept (Zeile, Belgien) verwendet.

3.3.1. Sprühtrocknung im Büchi-Gerät

Kleine Mengen an Nanosuspension wurden im Laborsprühtrockner B290 getrocknet. Die Aspiratorstärke wurde konstant bei 100 % gehalten. Mittels Schlauchquetschpumpe wurde die Suspension mit ca. 5 g/min in den Sprühturm gefördert. Zerstäuberdrücke wurden zwischen 0,15 und 0,75 bar variiert. Zulufttemperaturen lagen zwischen 110 °C und 220 °C. Die Auslasstemperatur wurde unmittelbar nach dem Sprühturm gemessen. Zur

Partikelabscheidung wurde ein kleiner Zyklon verwendet, um die Ausbeute so hoch wie möglich zu halten, da nur geringe Mengen versprüht wurden.

3.3.2. Sprühtrocknung im ProCept-Gerät

Um größere Mengen Nanosuspension zu trocknen, wurde der Laborsprühtrockner der Firma ProCept verwendet. Die Nanosuspensionen wurden mittels Schlauchquetschpumpe mit einem Massenstrom von ca. 5,5 g/min in den Sprühtrockner gefördert. Der Düsendurchmesser wurde konstant bei 0,8 mm gehalten. Der Trockengasvolumenstrom lag konstant bei 0,3 m³/min. Als Trocknungsgas wurde Stickstoff verwendet. Der Sprühturm konnte laminar gefahren werden, sodass im Vergleich zum Büchi keine Verwirbelungen des Trocknungsgases im Sprühturm entstanden. Der Zerstäuberdruck wurde zwischen 0,2 und 0,8 bar variiert. Dadurch wurde die Partikelgröße des resultierenden Pulvers maßgeblich variiert. Die Zulufttemperatur war 110 °C. Die Auslasstemperatur wurde am Ende des Sprühturms gemessen. Zur Partikelabscheidung wurde ein mittlerer Zyklon verwendet, um den Druckverlust während des Prozesses geringer zu halten und Feingut nicht mit abzuscheiden.

3.3.3. Kofler-Bank

Um das Löseverhalten von Wirkstoffmikropartikeln und Nanopartikeln in Polymermatrizen zu vergleichen, wurde eine Kofler-Bank von Wagner & Munz (München, Deutschland) mit einem Temperaturbereich von 50 bis 260 °C verwendet. Nach der benötigten Aufheizphase wurden Mikro- und Nanosuspensionen mittels Rakel über die Koflerbank gezogen. Nachdem die Suspensionen im oberen Temperaturbereich (80 °C und höher) getrocknet waren, wurden die resultierenden Filme fotografiert und verglichen.

3.4. Tablettierung von Pulvern mit Nanopartikeln

Für die Tablettierung wurde der Kompaktionssimulator Styl'One Evo von Medelpharm Instruments (Lyon, Frankreich) verwendet. Dabei wurden runde, planare 8 mm Tabletten mit einer angestrebten Tablettenmasse von 150 mg hergestellt.

3.4.1. Vorversuche

Für Vorversuche wurde nach manueller Matrizenbefüllung tablettiert. Dazu wurden 150 mg Pulver abgewogen und per Hand unter Zuhilfenahme eines Kartenblattes in die Matrize gefüllt. Die Tablettierdrücke wurden von 50 bis 200 MPa variiert. Es wurde extern mit

Magnesiumstearat geschmiert. Für die Auswertung wurde die detektierte Presskraft am Oberstempel verwendet. Es wurde in 5-15 Zyklen tablettiert. Die sprühgetrockneten Pulver wurden unverändert ohne zusätzliche Hilfsstoffe tablettiert.

3.4.2. Scale-Up

Für den Scale-Up wurde mit einem beweglichen Füllschuh mit integrierter, externer Schmierung tablettiert. Als Schmiermittel wurde erneut Magnesiumstearat verwendet. Es wurde das Tablettierverhalten einer Rundläufertablettenpresse vom Typ Fette P2090 simuliert, welche mit einer Drehzahl von 25 rpm betrieben wird. Dies entspricht einer Tablettenanzahl von 54.000 Stück pro Stunde. Die Vorkompression wurde mit 20 MPa durchgeführt, die Hauptkompression mit 100 MPa. Die Zusammensetzungen der tablettierten Formulierungen sind in Tabelle 1 ersichtlich. Dabei wurde PVP CL SF physikalisch zu der sprühgetrockneten Nanoformulierung bestehend aus Rivaroxaban, PVPK12, HPC und SDS, hinzugemischt. Die Mischungen wurden im Turbular-Mischer mit einer Batchgröße von 80 g hergestellt. Die Mischzeit betrug 10 min.

Tabelle 1: Zusammensetzungen zur Tablettierung genutzten Formulierungen. Rivaroxaban, PVPK12, HPC und SDS sind Bestandteile der Nanosuspension und werden dementsprechend co-prozessiert in der Sprühtrocknung. PVP CL wurde physikalisch vor der Tablettierung hinzugemischt. Die Zusammensetzung der Suspension nach der Mahlung ist in der ersten Zeile ersichtlich.

	Rivaroxaban	PVPK12	HPC (Kucel ELF)	SDS	PVP CL SF
	mass fraction	mass fraction	mass fraction	mass fraction	mass fraction
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
Milled	10	8	2	0,2	-
Powder	49,5	39,6	9,9	1,0	-
Formulation 1	49,5	39,6	9,9	1,0	-
Formulation 2	48,51	38,81	9,70	0,97	2
Formulation 3	47,03	37,62	9,41	0,94	5

3.5. Charakterisierung

3.5.1. Redispergierung von Pulvern und Tabletten

Sowohl Pulver als auch Tabletten wurden in demineralisiertem Wasser redispergiert. Dazu wurde eine bestimmte Menge Pulver bzw. eine 150 mg Tablette in ein geeignetes Glasgefäß gegeben und mit einer bestimmten Menge Wasser benetzt. Dabei wurde die Menge so variiert, dass entweder Suspensionen mit 0,5 % (w/w) Feststoffgehalt oder mit 20 % (w/w) Feststoffgehalt entstanden sind. Diese wurden im Hinblick auf ihre Partikelgrößenverteilung miteinander verglichen, um so den Einfluss der Menge des Dispergiermediums zu bestimmen. Das Vorgehen ist in Abbildung 16 anhand von einer Nanopartikel enthaltenden Tablette gezeigt. Zur Redispergierung wurden die Systeme für 10 min auf einer Magnetrührplatte bei niedriger Drehzahl dispergiert. Es wurde kein Ultraschall verwendet. Die Charakterisierung fand sowohl mittels Laserbeugung als auch mittels dynamischer Lichtstreuung statt. Zudem wurde ein Teil der Nanosuspensionen mittels Transmissionselektronenmikroskopie bildlich dargestellt.

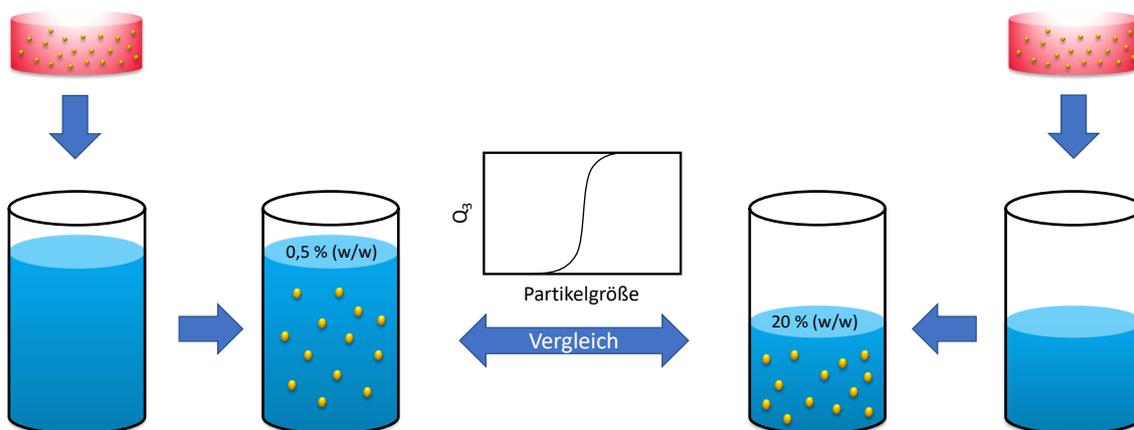


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Redispergierung einer Tablette in unterschiedlicher Wasser-Menge. Resultat sind unterschiedlich konzentrierte Suspensionen. Diese wurden anhand ihrer Partikelgröße verglichen.

3.5.2. Laserbeugung

Die Partikelgrößenverteilungen von Mikro- und Nanosuspensionen wurden mittels Laserbeugungsmessgerät Mastersizer 3000 von Malvern (UK) bestimmt. Das Messsystem wurde je nach Versuch mit wirkstoffgesättigter Stabilisatorlösung, demineralisiertem Wasser oder Stabilisatorlösung befüllt. Im gesamten Messsystem lagen ca. 100 ml Flüssigkeit vor (Vorlagebehälter, Messfenster, Verschlauchung). Die Nanosuspensionen wurden mittels Einmalpipette tropfenweise in den Vorlagebehälter dosiert, bis eine Laserabschattung von

<5 % erreicht wurde. Bei höheren Laserabschattungswerten kann es zur Mehrfachstreuung und somit zu falschen Ergebnissen kommen. Die Brechungsindizes der Wirkstoffe wurden durch den Vergleich zwischen Fitfunktion und tatsächlichen Signalen direkt in der Software des Mastersizers bestimmt. Je genauer die Fitfunktion mit dem gemessenen Signal übereinstimmt, desto genauer ist der Brechungsindex des Wirkstoffes gewählt worden. Für Rivaroxaban wurde ein Brechungsindex von 1,63, für Indometacin ein Brechungsindex von 1,56 bestimmt. Für Wasser wurde der von Malvern voreingestellte Brechungsindex von 1,33 verwendet. Jede Suspension wurde dreimal vermessen. Die Rührgeschwindigkeit im Vorlagebehälter lag bei 1750 rpm. Nach einer Messung wurde das Messsystem des Mastersizers mit einem vorgespeichertem Reinigungsprogramm gereinigt. Dabei wurde das Gesamtsystem mehrfach mit demineralisiertem Wasser gespült.

Für die Bestimmung der Güte der Redispergierbarkeit wurde der $x_{90,3}$ der jeweiligen Partikelgrößenverteilung der vermessenen Nanosuspensionen bestimmt. Dies entspricht der Partikelgröße einer massenbezogenen Partikelgrößenverteilung welcher 90% der Partikel entsprechen. Somit entsprechen 90% der Wirkstoffmasse dieser Partikelgröße oder sind kleiner. Der $x_{90,3}$ wurde an dieser Stelle verwendet, da Agglomerate bzw. grobe Partikel besonders deutlich ersichtlich wurden.

3.5.3. Verdünnung von Nanosuspensionen

Um den Einfluss einer Verdünnung von Nanosuspensionen zu bestimmen, wurden die Nanosuspensionen wie in 3.5.2 beschrieben, vermessen. Nach Verdünnung im Vorlagebehälter wurde nach unterschiedlichen Zeitpunkten erneut gemessen. Während der Verdünnung wurde weiterhin mit konstanter Rührergeschwindigkeit (1750 rpm) gerührt. Die Messzeitpunkte lagen zwischen 30 s und 100 min Verdünnung. Als Maß für die Güte der Verdünnbarkeit der Nanosuspensionen wurde auch hier der $x_{90,3}$ verwendet, da bei diesem Wert die Bildung von Agglomeraten am deutlichsten sichtbar wurde.

3.5.4. Dynamische Lichtstreuung (DLS)

Als Alternative zur Laserbeugung wurde die DLS Zetasizer Nano ZSP von Malvern (UK) zur Messung der Partikelgröße von Nanosuspensionen verwendet. Die im Vorlagebehälter der Laserbeugung vorhandenen verdünnten Nanosuspensionen wurden unverändert in der DLS vermessen, um so die identische Suspension auf zwei Arten bei gleicher Verdünnung zu vermessen. Dazu wurde Nanosuspension aus dem Vorlagebehälter der Laserbeugung mittels Einmalpipette in eine geeignete Einmalküvette überführt und in die DLS gegeben.

Die Brechungsindizes wurden analog zur Laserbeugung verwendet (vgl. 3.5.2). Jede Suspension wurde 3-fach vermessen, wobei jede Messung aus 11 Einzelmessungen gemittelt wurde. Die Messdauer pro Einzelmessung betrug 10 s. Die optimale Messposition und der zugehörige Attenuation-Faktor wurde automatisch von der DLS bestimmt. Die Streulichtintensität wurde aus 173° gemessen. Jeder Probe wurde für eine Minute bei 25°C equilibriert. Als Grenze für geeignete Suspensionen wurden Polydispersitätsindizes (PDI) von 0,3 festgelegt. Bei größeren Werten galt die Suspension als ungeeignet.

3.5.5. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Für die Feststoffcharakterisierung der Pulver und Tabletten wurde die DSC 2 von Mettler Toledo (USA) verwendet. Dazu wurden 5-15 mg Probe in 45 μl Aluminiumtiegel gefüllt und mit einem Aluminiumdeckel fest verschlossen. Um einen Druckaufbau im Tiegel während des Aufheizens zu verhindern, wurde ein Loch in die Mitte des Tiegeldeckels mit einer Nadel gestochen. Die Temperaturprogramme waren wirkstoffspezifisch. Für die Charakterisierung von Indometacin wurde ausgehend von der Raumtemperatur bis auf 180°C aufgeheizt um alle thermischen Vorgänge wie Glasübergänge oder Schmelzpunkte zu erfassen. Rivaroxaban-haltige Proben wurden dazu von Raumtemperatur bis auf 260°C aufgeheizt. Die Heizrate betrug in allen Fällen 5 K/min. Die Proben wurden automatisch per Autosampler in den Ofen gestellt, in dem ebenfalls ein Referenztiegel ohne Probenmaterial vorhanden war. Die Schmelz- bzw. Kristallisationsenthalpien und Glasübergangstemperaturen wurden mittels Star-e-Software bestimmt. Dabei wurden die Glasübergangstemperaturen aus dem Schnittpunkt der Winkelhalbierenden der extrapolierten Basislinien des Thermogramms bestimmt. Tabletten wurden vor der Messung mit einem Achatmörser zerdrückt.

3.5.6. Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Die Visualisierung der sprühgetrockneten Pulver wurde mittels Rasterelektronenmikroskop EVO10 der Firma Zeiss (Jena, Deutschland) durchgeführt. Elektronenquelle war ein LaB6-Emitter. Die Abbildungen wurden mit einem Sekundärelektronen-Detektor bei einem Strahlstrom von 10pA aufgenommen. Dazu wurden die Pulver auf Aluminium-Probenhaltern mittels Kohlenstoffklebeband fixiert und mit einer dünnen Goldschicht von 5-10 nm überzogen. Die Probenvorbereitung und Aufnahmen wurden von Jens Sicking (Bayer) durchgeführt.

3.5.7. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Um die mittels Laserbeugung und DLS gemessenen Partikelgrößenverteilungen der Nanosuspensionen zu verifizieren, wurden die Nanopartikel zusätzlich mittels Transmissionselektronenmikroskopie analysiert. Dazu wurde ein Tecnai 20 der Firma FEI (Oregon, USA) mit einem LaB6 Emitter verwendet. Die Aufnahmen wurden mit einer seitlich montierten MegaView III Kamera von Olympus SIS aufgenommen. Die Nanosuspensionen wurden vor der Messung in wirkstoffgesättigter Stabilisatorlösung verdünnt. Die Probenvorbereitung und Aufnahmen mittels Negativkontrastierung wurden von Jens Sicking (Bayer) und Theresa Vogt (Bayer) gemacht.

3.5.8. Rotationsviskosimetrie

Für die Bestimmung der Viskosität von Polymer-Tensid-Lösungen wurde das Rotationsviskosimeter Modular Compact Rheometer (MCR) 302e von Anton Paar (Graz, Österreich) verwendet. Dabei wurde eine konzentrische Zylindergeometrie verwendet. Die Scherrate wurde logarithmisch von 0,1 1/s bis 1000 1/s variiert. Sechs Messpunkte wurden pro Dekade genutzt. Die Messdauer wurde von 10s für eine Scherrate von 0,1 1/s bis zu 1s für eine Scherrate von 1000 1/s variiert. Die Scherrate wurde gegen die Schubspannung aufgetragen. Die Steigung dieses Graphen beschreibt die dynamische Viskosität. Die Scherraten unabhängige Viskosität wurde bestimmt und der jeweilige Mittelwert verwendet.

3.5.9. Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD)

Die Kristallstruktur der Pulver bzw. Tabletten wurden mittels D2 Phaser (Cu K α -Strahlung) von Bruker (USA) bestimmt. Dabei wurden Winkel von 5-35° angefahren und mit einer Schrittweite von 0,02° vermessen. Die Spaltbreite vor der Röntgenquelle betrug 1 mm, damit die Probe intensiv bestrahlt wurde. Der Probenhalter bestand aus einem Silizium-Einkristall, wodurch er kein eigenes Signal erzeugt. Die Probe wurde mittels Kuppel-Deckel mit integrierter Trennwand verschlossen und vermessen.

3.5.10. Bruchfestigkeit, Größe und Gewicht von Tabletten

Bruchfestigkeit, Größe und Gewicht von Tabletten wurden mittels Smarttest 50 der Firma Sotax, Dr.Schleuniger Pharmatron (Aesch, Schweiz) bestimmt. Dazu wurden pro Charge 5 - 10 Tabletten vermessen. Die Druckfestigkeit σ_t der Tabletten wurde mittels folgender Gleichung [75] bestimmt:

$$\sigma_t = \frac{2F}{\pi dh} \quad (4)$$

F entspricht der gemessenen Bruchkraft der Tablette. D dem Durchmesser und h der Höhe der vermessenen Tablette.

3.5.11. Friabilität von Tabletten

Der Abrieb der Tabletten wurde mittels Friabilitätstester der Firma Erweka (Langen, Deutschland) bestimmt. Die Einstellungen wurden nach Ph. Eur. 2.9.7 gewählt. Der Friabilitätstester wurde mit 10 – 20 Tabletten befüllt. Der Test wurde bei 25 rpm für 4 min durchgeführt. Dabei musste der Gewichtsverlust der getesteten Tabletten kleiner als 1 % sein.

3.5.12. Zerfall von Tabletten

Der Zerfall der Tabletten wurde mittels Zerfallstester Z32 der Firma Erweka (Langen, Deutschland) bestimmt. Die Einstellungen wurden nach Ph. Eur. 2.9.1 gewählt. Es wurden 900 ml destilliertes Wasser mit einer Temperatur von 35 - 39°C verwendet. Bei einer Frequenz von 29 - 32 Zyklen mussten die Tabletten innerhalb von 15 min zerfallen, um den Test zu bestehen. Dabei durften keine Tabletten-Reste mit hartem Kern sichtbar sein.

3.5.13. Helium-Pyknometrie

Die Bestimmung der wahren Dichte des Pulvers wurde mittels Helium-Pyknometer AccuPyc 1330 der Firma Micromeritics (USA) durchgeführt. Die Messungen fanden bei 25 °C statt. Eine Probenkammer wurde zu ca. Zweidrittel befüllt, Gesamtvolumen der Probenkammer betrug 3,5 cm³. Die benötigte Pulvermasse wurde mittels Analysenwaage MC210 P der Firma Sartorius (Deutschland) bestimmt. Der Fülldruck des Heliums betrug ca. 135 kPa und der resultierende Gleichgewichtsdruck ca. 0,035 kPa. Die Pulver wurden jeweils dreifach vermessen. Die resultierenden Dichten wurden gemittelt und für die Bestimmung der Tablettenporositäten ε in % verwendet. Für die Berechnung wurde folgende Formel verwendet:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{m_{tab}}{\frac{\pi}{4} d^2 h \rho_{Pulver}} \right) * 100 \quad (5)$$

m_{tab} entspricht dabei der Tablettenmasse, d dem Tablettendurchmesser, h der Tablettenhöhe und ρ_{Pulver} der mittels Heliumpyknometer bestimmten Dichte.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Herstellung von Nanosuspensionen

Im ersten Prozessschritt wurden Nanosuspensionen mittels Nassmahlung und vergleichend mittels Hochdruckhomogenisation hergestellt. Durch Nassmahlung in einer Rührwerkskugelmühle wurden kleinere durchschnittliche Partikelgrößen und wesentlich engere Partikelgrößenverteilungen erreicht als bei hochdruckhomogenisierten Suspensionen. Dies passt zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, wo Nanosuspensionen mittels Nassmahlung oder Hochdruckhomogenisation hergestellt wurden. Dabei sind nassgemahlene Suspensionen stets enger verteilt als hochdruckhomogenisierte und besitzen eine kleinere Partikelgröße [76]. Dies kann zum einen mit der starken Wärmerwicklung, während der Hochdruckhomogenisation erklärt werden. Je höher die Prozesstemperatur, desto höher die Löslichkeit des Wirkstoffes im Medium. Zudem nimmt bei höherer Temperatur die Diffusionsgeschwindigkeit von Molekülen zu. Dies führt zu stärkeren Reifungseffekten während und nach einer Zerkleinerung. Die Temperaturkontrolle, während der Mahlung stellte sich als deutlich einfacher und effektiver heraus als bei der Hochdruckhomogenisation. Zum anderen können die gröberen Partikel mit dem geringeren Energieeintrag und Effektivität der Hochdruckhomogenisation im Vergleich zu einer Nassmahlung erklärt werden [77]. So konnte gezeigt werden, dass deutlich kleinere Partikelgrößen mit einer Mahlung erreicht werden. Daher wurden die Nanosuspensionen im Folgenden ausschließlich mittels Nassmahlung hergestellt und in Bezug auf ihre Stabilität nach einer Verdünnung mit wässrigen Medien untersucht.

In Abbildung 17 ist die angestrebte Prozesskette dieser Arbeit ersichtlich. Im Folgenden wird der erste Prozessschritt, die Nassmahlung (roter Kasten), behandelt.

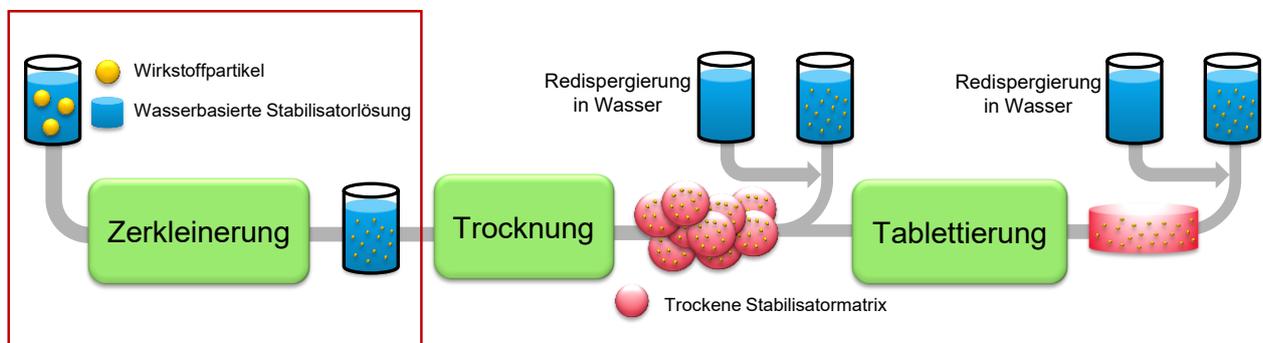


Abbildung 17: Angestrebte Prozesskette von einer Mikrosuspension (links) zu einer Nanopartikel enthaltenden Tablette (rechts).

4.1.1. Stabilität von Nanosuspensionen bei Verdünnung

Wie in 1.3.2 beschrieben, konnten Indometacin-Nanosuspensionen, die mit PVPK12 und SDS als Stabilisatoren formuliert wurden, zu vollständig redispergierbaren Lyophilisaten verarbeitet werden. Die benötigten Verhältnisse von Wirkstoff zu PVPK12 und SDS waren 10 zu 6 zu 0.1 % (w/w) [60]. Dementsprechend wurde für den Transfer auf den Wirkstoff Rivaroxaban zu Beginn dieselbe Formulierung verwendet. Bei der Bestimmung der Partikelgrößenverteilung einer hergestellten Rivaroxaban-Nanosuspension kam es während einer üblichen Messserie mittels Laserbeugung innerhalb von ~2 min zu einer rapiden Vergrößerung der durchschnittlichen Partikelgröße. So lag der $x_{90,3}$ nach der ersten Messung bereits bei Partikelgrößen $> 1\mu\text{m}$ und der $x_{90,3}$ der dritten Messung (2 min nach M1) bereits bei fast $10\mu\text{m}$ (vgl. Abb. 18, links). Dieser Effekt war bis dato unbekannt, da beispielsweise hergestellte Indometacin-Nanosuspensionen kein Wachstum während der Vermessung mittels Laserbeugung zeigten. Nach einstündiger Verdünnung einer mit PVPK12 stabilisierten Rivaroxaban-Nanosuspension waren die Partikel im Vorlagebehälter des Laserbeugungsgerätes mit bloßem Auge erkennbar (vgl. Abb. 18, rechts).

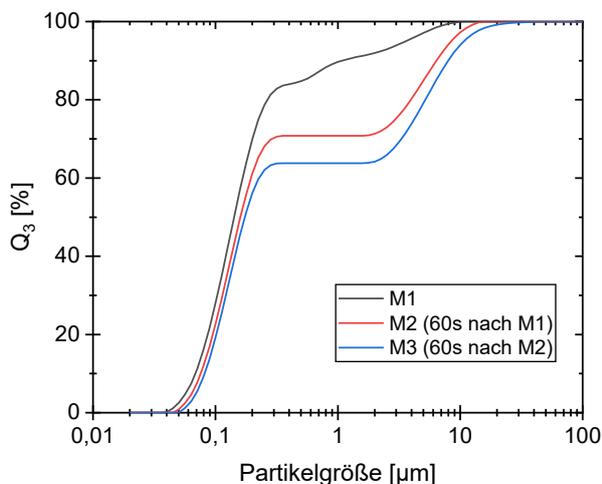


Abbildung 18: Partikelgrößenverteilungen einer Rivaroxaban-Nanosuspension (stabilisiert mit PVPK12 und SDS) gemessen in Wasser nach unterschiedlicher Verweilzeit im Vorlagebehälter des Laserbeugungsgerätes (links). Vorlagebehälter befüllt mit Rivaroxaban-Nanosuspension nach einer Stunde im verdünnten Zustand. Mikropartikel sind mit bloßem Auge erkennbar (rechts).

Um dieses Ergebnis zu verstehen, wurde im Folgenden der Aufbau und der Messprozess der Partikelgrößenbestimmung betrachtet. Bei der Laserbeugung kommt es beim Vermessen der Nanosuspension zur Verdünnung. Wie in Abb. 19 zu erkennen, zirkuliert mit Wirkstoff gesättigtes Wasser bzw. reines Wasser vom Vorlagebehälter durch die Messzelle

zurück in den Vorlagebehälter. Wird nun Nanosuspension in den Vorlagebehälter getropft, wird diese verdünnt. Diese Verdünnung ist besonders bei Nanosuspensionen wichtig, da es sonst bei der Messung zu Mehrfachstreuung kommen kann. Dies resultiert in veränderten Beugungsmustern und somit zu falsch berechneten Partikelgrößenverteilungen.

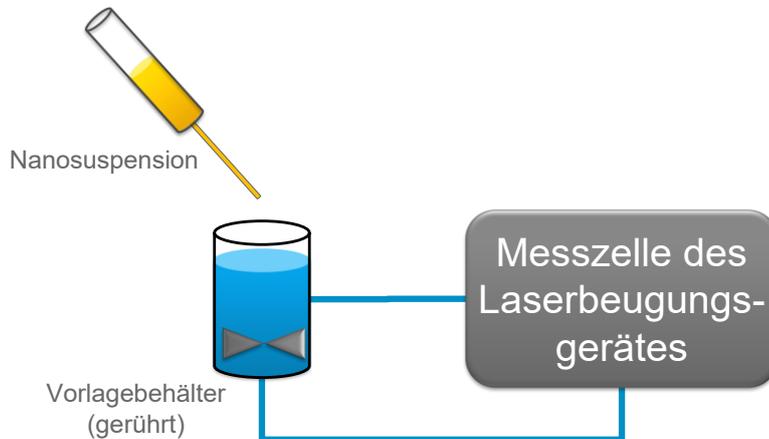


Abbildung 19: schematischer Aufbau des Laserbeugungsgerätes. Der Vorlagebehälter ist je nach Anwendung mit Wasser, wirkstoffgesättigtem Wasser oder Stabilisatorlösung befüllt.

Die verwendeten Stabilisatoren scheinen nicht die Fähigkeit zu haben, bei dieser Verdünnung die Rivaroxaban-Nanopartikel zu stabilisieren. Es scheint zur Agglomeration oder Reifung zu kommen. Um die Hypothese der Agglomeration zu verifizieren, wurde die identische Nanosuspension erneut vermessen, allerdings wurde der Vorlagebehälter des Laserbeugungsgerätes mit PVPK12-SDS-Lösung (gleiche Konzentration wie in der Ursprungssuspension) anstatt Wasser befüllt, um eine ausreichende Stabilisierung der Nanopartikel bei Verdünnung zu gewährleisten und somit eine hypothetische Agglomeration zu verhindern. Wie in Abb. 20 (rechts) ersichtlich, kam es zu keinem Wachstum der Wirkstoffpartikel während der Verdünnung. Die Partikelgrößenverteilung blieb über die gesamte Messdauer konstant. Der Effekt der Ostwald-Reifung konnte somit ausgeschlossen werden, da diese auch in Polymer-Tensid-Lösung stattfinden müsste. Es scheint sich somit um eine Agglomeration von Nanopartikeln zu handeln.

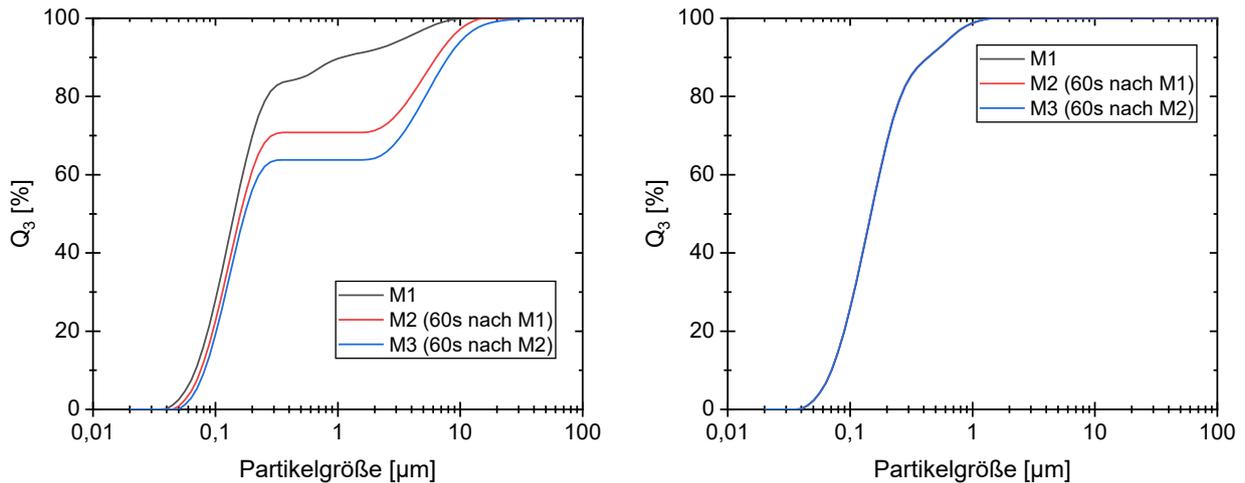


Abbildung 20: Partikelgrößenverteilungen einer Rivaroxaban-Nanosuspension (10 % (w/w)) (stabilisiert mit PVPK12 (6 % (w/w)) und SDS (0,1 % (w/w))) gemessen in Wasser nach unterschiedlicher Verweilzeit im Vorlagebehälter des Laserbeugungsmessgeräts (links). Partikelgrößenverteilungen derselben Rivaroxaban-Nanosuspension gemessen in PVP-SDS-Lösung nach unterschiedlicher Verweilzeit im Vorlagebehälter des Laserbeugungsmessgeräts (rechts).

Durch die Verdünnung der Rivaroxaban-Nanosuspension verringerte sich die Konzentration der Stabilisatoren im Umfeld der Nanopartikel, wodurch ein Konzentrationsgradient zwischen der Partikeloberfläche und der flüssigen Phase entstand und somit eine Diffusion von Polymermolekülen von der Partikeloberfläche in die flüssige Umgebung stattfinden konnte. Dies führte zu weniger stabilisierenden Molekülen auf der Partikeloberfläche, wodurch es zur rapiden Agglomeration der Partikel kam. Lagen genug Stabilisatormoleküle in Lösung vor, kam es zu keiner Verdünnung in Bezug auf die Stabilisatormoleküle, sodass eine ausreichende Stabilität gewährleistet war und somit die Partikelgrößenverteilung während der Messung konstant blieb. Um verdünnbare Rivaroxaban-Suspensionen herzustellen, ist offenbar die Wechselwirkung zwischen Hilfsstoff und Wirkstoffpartikeloberfläche entscheidend. Würden die Stabilisatoren gut genug an der Oberfläche haften, wäre die Nanosuspension vermutlich verdünnbar.

Dies war beispielsweise bei Indometacin und PVPK12 der Fall. So waren alle hergestellten PVP-stabilisierten Indometacin-Suspensionen verdünnbar. Taylor et al. konnten zeigen, dass bei molekularen Dispersionen dieser Stoffe, Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxyl-Funktion der Carboxylgruppe des Indometacins und dem Sauerstoffatom des Pyrrolidonrestes des PVPs gebildet werden [78]. Sharma et al. konnte zudem zeigen, dass genau diese Wechselwirkung für eine stabile amorphe Schicht an der Oberfläche von nassgemahlene Indometacin-Nanokristallen sorgt [79]. Somit könnte die Verdünnbarkeit

von Indometacin-Nanosuspensionen mit dieser molekularen Wechselwirkung erklärt werden. Betrachtet man nun die Molekülstruktur von Rivaroxaban, fällt auf, dass im Vergleich zu Indometacin keine starken Wasserstoffbrücken zu PVP gebildet werden können (vgl. Abb. 21). So wäre lediglich die Amid-Gruppe befähigt, Wasserstoffbrücken mit dem Pyrrolidon-Seitengruppen des PVPs zu bilden [80]. Umgekehrt wären Polymere geeignet, die OH-Funktionalitäten zur Verfügung stellen. Diese könnten mit den drei doppelbindigen Sauerstoffatomen des Rivaroxabans Wasserstoffbrücken bilden und somit für eine stärkere Bindung des Stabilisators an die Partikeloberfläche sorgen und so vermutlich die Herstellung verdünnter Rivaroxaban-Nanosuspensionen ermöglichen. Ein geeignetes Polymer war an dieser Stelle Hydroxypropylcellulose (HPC). Die endständigen Hydroxygruppen könnten mit den Sauerstoff-Atomen des Rivaroxabans Wasserstoffbrücken bilden und so eine ausreichende Verankerung an der Partikeloberfläche verursachen. Das Resultat wäre eine verdünnbare Nanosuspension (vgl. Abb. 21). Diese Hypothese sollte im Folgenden überprüft werden.

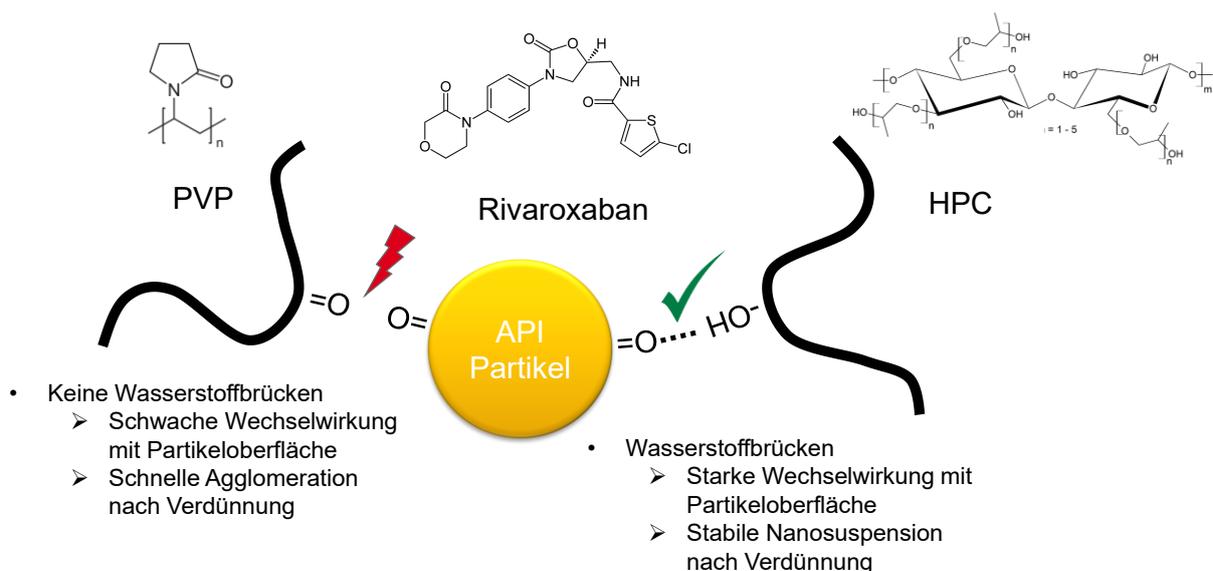


Abbildung 21: Hypothese zur Verdünnbarkeit von Rivaroxaban-Nanosuspensionen

Da die Viskosität einer HPC-Lösung wesentlich höher ist als die einer vergleichbar konzentrierten PVPK12-Lösung, konnten keine 6 %ige (w/w) HPC-Lösungen zum Vergleich der beiden Polymere hergestellt werden. Je höher die Viskosität der flüssigen Phase der Suspension, desto schlechter lässt sie sich zu einer Nanosuspension prozessieren [34,81–83]. Dementsprechend wurden die Polymerkonzentrationen auf 2 % (w/w) reduziert und so Rivaroxaban-Suspensionen mit 2 % (w/w) PVPK12 oder 2 % (w/w) HPC und jeweils 0,1 %

(w/w) SDS hergestellt und miteinander verglichen. Die Feststoffkonzentration betrug 2 % (w/w).

In Abbildung 22 ist der direkte Vergleich zwischen einer verdünnten mit PVPK12 stabilisierten und einer verdünnten mit HPC stabilisierten Rivaroxaban-Nanosuspension zu sehen. Wie erwartet, wuchsen die Partikel in der mit PVP stabilisierten Suspension rapide. Innerhalb von 13 Minuten vergrößerte sich die Partikelgröße bei $x_{90,3}$ auf fast 10 μm . Die mit HPC stabilisierte Nanosuspension hingegen blieb weitgehend stabil. Selbst nach 13 Minuten lag der $x_{90,3}$ noch unter 1 μm . Wie bereits beschrieben, schien die geschaffene Möglichkeit für Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxyl-Funktion der HPC und den Sauerstoffatomen des Rivaroxabans vorteilhaft für die Verdünnbarkeit der Nanosuspensionen zu sein.

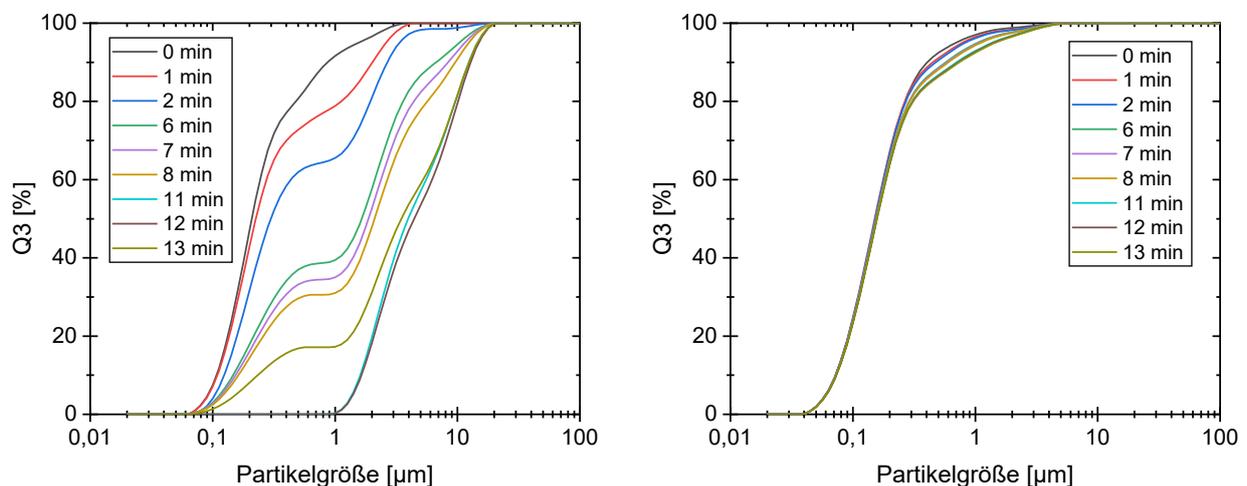


Abbildung 22: Links: Partikelgrößenverteilungen einer Rivaroxaban-Nanosuspension (2 % (w/w)) (stabilisiert mit PVPK12 (2 % (w/w)) und SDS (0,1 % (w/w))) nach verschiedenen Verdünnungszeiten. Rechts: Partikelgrößenverteilungen einer Rivaroxaban-Nanosuspension (2 % (w/w)) (stabilisiert mit HPC (2 % (w/w)) und SDS (0,1 % (w/w))) nach verschiedenen Verdünnungszeiten.

Um die Hypothese weiter zu verifizieren, wurden Messungen mit unterschiedlicher Stabilisator-Menge im Vorlagebehälter des Laserbeugungsgerätes durchgeführt. Dazu wurde jeweils eine mit PVPK12 und eine mit HPC stabilisierte Rivaroxaban-Suspension per Laserbeugung mehrfach vermessen. Dabei wurde die Stabilisator-Konzentration im Vorlagebehälter des Laserbeugungsgerätes variiert und so der Einfluss auf die Verdünnbarkeit der Suspension detektiert. Es wurde deutlich, dass bei der PVPK12-Formulierung sowohl die Streuung als auch die Partikelgröße mit steigender PVP-Konzentration im Vorlagebehälter abnahm (vgl. Abb. 23 links). Dies ist mit der

unkontrollierten Agglomeration zu erklären, die ab einer bestimmten PVP-Konzentration im Vorlagebehälter unterbunden wird. Die HPC-Probe zeigte hingegen, nach der Hypothese wie erwartet, unabhängig von der vorgelegten Stabilisatorkonzentration im Vorlagebehälter eine konstante Partikelgröße (vgl. Abb. 23 rechts) im angewendeten Zeitrahmen. Durch die geschaffenen Wasserstoffbrücken zwischen HPC und Rivaroxaban kam es scheinbar unabhängig von der Stabilisatorkonzentration im Verdünnungsmedium zu keiner unkontrollierten Agglomeration und somit stabilen, verdünnbaren Nanosuspensionen.

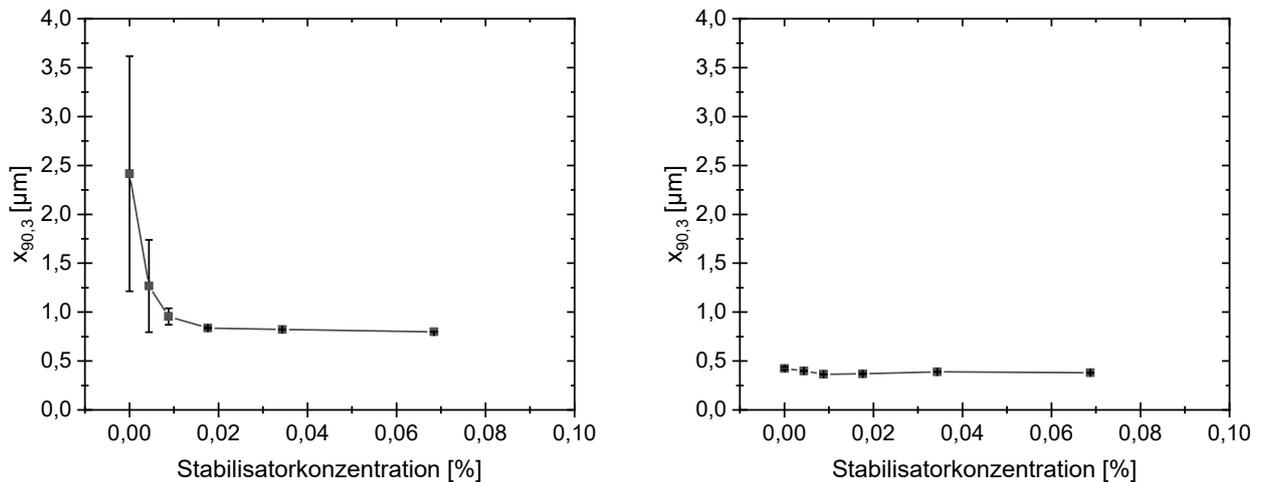


Abbildung 23: Links: Partikelgröße ($x_{90,3}$) einer Rivaroxaban-Nanosuspension (2 % (w/w)) (stabilisiert mit 2 % (w/w) PVPK12 und 0,1 % (w/w) SDS), gemessen in unterschiedlich konzentrierter PVP-SDS-Lösung nach ca. 1 min ($n=3$). Rechts: Partikelgröße ($x_{90,3}$) einer Rivaroxaban-Nanosuspension (2 % (w/w)) stabilisiert mit 2 % (w/w) HPC und 0,1 % (w/w) SDS, gemessen in unterschiedlich konzentrierter HPC-SDS-Lösung nach ca. 1min. ($n=3$)

Da Indometacin sowohl mit HPC als auch mit PVPK12 Wasserstoffbrücken bilden kann, wurden die Verdünnungsversuche erneut mit 2 %igen (w/w) Indometacin-Suspensionen durchgeführt. Dabei wurde eine Nanosuspension mit PVPK12 und eine andere mit HPC stabilisiert und vermessen. Der Hypothese entsprechend, sollte es in beiden Fällen nicht zu unkontrollierter Agglomeration bei geringen Stabilisatorkonzentrationen im Verdünnungsmedium kommen. Sowohl die PVP-Formulierung als auch die HPC-Formulierung zeigten unabhängig von der Stabilisatorkonzentration im Vorlagebehälter dieselbe Partikelgröße (vgl. Abb. 24). Es fand dementsprechend in beiden Fällen keine Agglomeration statt. Dies stellt eine weitere Verifizierung der Arbeitshypothese dar.

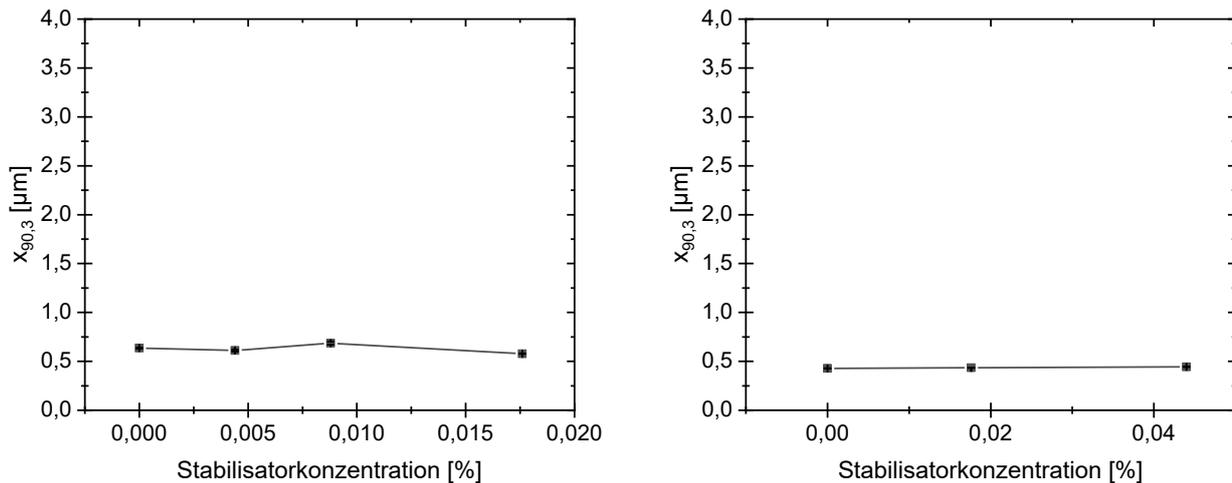


Abbildung 24: Links: Partikelgröße ($x_{90,3}$) einer Indometacin-Nanosuspension (2 % (w/w)) (stabilisiert mit 2 % (w/w) PVPK12 und 0,1 % (w/w) SDS) gemessen in unterschiedlich konzentrierter PVP-SDS-Lösung ($n=3$). Rechts: Partikelgröße ($x_{90,3}$) einer Indometacin-Nanosuspension (2% (w/w)) (stabilisiert mit 2 % (w/w) HPC und 0,1 % (w/w) SDS) gemessen in unterschiedlich konzentrierter HPC-SDS-Lösung. ($n=3$)

Wasserstoffbrückenbindungen scheinen den Ergebnissen entsprechend der Schlüssel für die Stabilisierung verdünnter Nanosuspensionen zu sein. Bisher wurden für die Herstellung in der Regel Stabilisator-Systeme gescreent. Um den Versuchsaufwand zu reduzieren, könnte nun der Fokus auf die detaillierte Betrachtung der Molekülstrukturen gesetzt werden. Sind Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Stabilisator und Wirkstoff möglich, ist die Herstellung verdünnter Suspensionen mit der gewählten Formulierung plausibel. Dies kann den experimentellen Entwicklungsaufwand drastisch reduzieren und geeignete Formulierungen identifizieren helfen.

4.1.2. Einfluss der Vordispergierung und des spezifischen Energieeintrages durch Mahlung auf die Verdünnbarkeit

Neben den Wasserstoffbrückenbindungen wurden weitere Parameter für die erfolgreiche Herstellung von verdünnten Nanosuspensionen bestimmt. Ein wichtiger Faktor dabei ist die Vordispergierung der Wirkstoffmikropartikel in der Stabilisatorlösung. Dabei wird die ausreichende Belegung der Partikeloberfläche mit einem oder mehreren Stabilisatoren vor der Mahlung sichergestellt. Zudem bildet sich bereits ein Gleichgewicht zwischen Wirkstoff und Stabilisator-Lösung. Wurde auf diese Vordispergierung verzichtet, zeigte sich, dass die Verdünnbarkeit der resultierenden Nanosuspension abnahm (vgl. Abb. 25). Erst mit ausreichender Vordispergierung (>1 h) verbesserte sich die Verdünnbarkeit der 50

Nanosuspensionen, wodurch bei 10-minütig andauernder Verdünnung Partikelgrößen von unter 1 µm gewährleistet werden konnten.

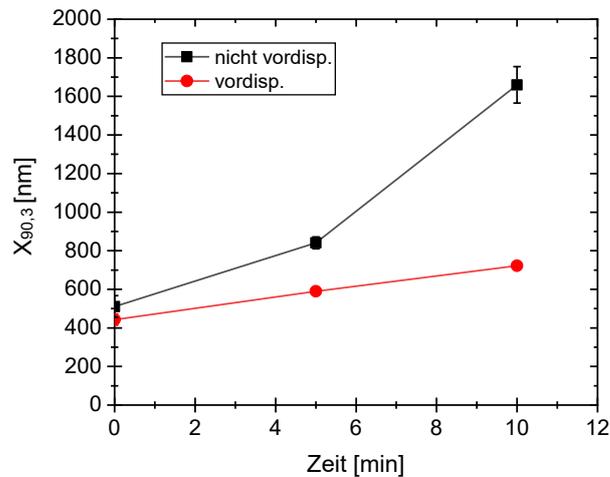


Abbildung 25: Partikelgröße ($x_{90,3}$) von Rivaroxaban-Nanosuspensionen resultierend aus einer Mikrosuspension die vordispersiert wurde (rot) und einer nicht vordispersierten Mikrosuspension (schwarz) nach unterschiedlichen Verweilzeiten im Vorlagebehälter der Laserbeugung.

Ein weiterer Parameter zur Verbesserung der Verdünnbarkeit von Rivaroxaban-Nanosuspensionen ist der spezifische Energieeintrag des Mahlprozesses. So konnten Hecking et al. zeigen, dass die Verdünnbarkeit von Griseofulvin-Nanosuspensionen verbessert wurde, sobald die Mahldauer verlängert wurde [84]. Dabei wurde deutlich, dass der Mahlprozess bei Erreichen der minimal möglichen Partikelgröße weiter fortgeführt werden muss, um die Verdünnbarkeit der resultierenden Nanosuspension zu gewährleisten. Arbeitshypothese war an dieser Stelle, dass ab der maximal möglichen Zerkleinerung der Partikel, bei weiterer Mahlung, die Modifikation der Partikeloberfläche einher geht. Dabei wird der größte Energieanteil nicht mehr für die Zerkleinerung verwendet, sondern für die Amorphisierung der Partikeloberfläche. Generell findet während der Mahlung eine geringfügige Amorphisierung der Partikeloberfläche statt. Durch die Anwesenheit von Wasser kommt es direkt zur Rekristallisation. Liegen geeignete Stabilisatoren vor, kann die vorherige Amorphisierung an der Oberfläche stabilisiert und dabei der stabilisierende Hilfsstoff an der Oberfläche durch intermolekulare Wechselwirkungen wie z.B. Wasserstoffbrücken, gebunden werden [79]. Da Rivaroxaban wesentlich schneller rekristallisiert als Indometacin, ist bei Rivaroxaban vermutlich eine verlängerte Mahlung notwendig, um das HPC in Kontakt mit dem kurzzeitig amorphisierten Rivaroxaban an der Partikeloberfläche zu bringen. Die verlängerte Mahlung verursachte vermutlich kurzzeitig

amorphes Rivaroxaban an der Partikeloberfläche. Dies resultierte vermutlich in der Formation von ausreichend vielen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen HPC und Rivaroxaban und resultierte somit in stabilen, verdünnbaren Rivaroxaban-Nanosuspensionen. Des Weiteren wird durch die verlängerte Mahlung die Redispergierbarkeit der Pulver nach einer Trocknung verbessert. Die zugehörigen Abbildungen und daraus abgeleitete Ansprüche sind im Patent WO2021/069350 A1 im Anhang ersichtlich.

4.1.3. Triple-Stabilisator-Systeme am Beispiel Rivaroxaban

Großer Nachteil der HPC-SDS-Formulierung war die hohe dynamische Viskosität der HPC-Lösung im Vergleich zu den PVPK12-Lösungen mit identischer Polymerkonzentration. Diese wirkte sich vor Allem negativ auf das Partikel-Zerkleinerungsergebnis aus. So reduziert eine hohe Viskosität der Suspension die kinetische Energie, die zur Zerkleinerung der Wirkstoffpartikel zur Verfügung steht, da erhebliche Energiemengen für die notwendige Verdrängung der hochviskosen Phase benötigt werden [34,81–83]. Je höher demnach die dynamische Viskosität, desto schlechter das Zerkleinerungsergebnis. Zusätzlich war das Abtrennen der Mahlperlen nach Prozessende der Batch-Versuche und die Förderung der Suspension durch den Mahlraum im semikontinuierlichen Betrieb herausfordernd. Daher ließen sich Wirkstoffsuspensionen entsprechend der verwendeten HPC-Konzentrationen von höchstens 2 - 3 % (w/w) prozessieren. Zwar wäre eine Mahlung mit höherer Wirkstoffbeladung möglich gewesen, allerdings wäre die resultierende Suspension nach einer Trocknung nicht mehr redispergierbar (vgl. Kapitel Trocknung) gewesen, zumal ein Verhältnis von Wirkstoff zu Polymer von 1:1 für die Herstellung von redispergierbaren Pulvern mittels Sprühtrocknung essenziell ist (vgl. 1.3.2 & Patentschrift WO 2021/069350 A1). Da die Herstellung von Rivaroxaban-Nanosuspensionen im Konzentrationsbereich von 10-20 % wesentlich wirtschaftlicher ist, wurde ein ternäres System aus Stabilisatoren entwickelt. Es besteht aus 8 % (w/w) PVPK12, 2 % (w/w) HPC und 0,2 % (w/w) SDS und ermöglichte so die Herstellung von 10 % (w/w) Rivaroxaban-Nanosuspensionen. HPC sollte die Verdünnbarkeit der Rivaroxaban-Suspensionen gewährleisten und bildete zudem während der Trocknung zusammen mit PVPK12 und SDS eine stabilisierende Matrix, wodurch die vollständige Redispergierbarkeit des resultierenden Pulvers gewährleistet wurde. Vergleicht man jeweils eine 10 %ige (w/w) PVP-stabilisierte, eine 2 %ige (w/w) HPC-stabilisierte und eine 10 %ige (w/w) Rivaroxaban-Nanosuspension mit Triple-Stabilisator-System in Bezug auf ihre Verdünnbarkeit, bestätigte sich, dass der HPC-Anteil im Triple-Stabilisator-System (2 % (w/w)) ausreichte, um die Stabilität der Nanosuspension im

verdünnten Zustand im Vergleich zum reinen PVPK12-System deutlich zu verbessern. So lag die Partikelgröße der mit PVPK12 stabilisierten Rivaroxaban-Nanosuspension bereits nach 20 min bei über 10 μm . Die Partikelgröße der mit dem Triple-Stabilisator-System stabilisierten Rivaroxaban-Nanosuspension lag hingegen nach 20 min deutlich unterhalb von 1 μm (vgl. Abb. 26 blau und schwarz). Wie zu erwarten, lag die beste Stabilität bei Verdünnung beim reinen HPC-System vor (vgl. Abb. 26 rot). Die mit PVPK12 stabilisierte Formulierung zeigte wie zu erwarten die schlechteste Stabilität nach Verdünnung. Die Suspensionskonzentration im verdünnten Zustand war für alle Systeme gleich. Da die Partikelgröße ($x_{90,3}$) der Partikel, welche mit dem Triple-Stabilisator-System stabilisiert wurden, nach 20-minütiger Verdünnung immer noch deutlich unterhalb von 1 μm lag wurden die 2 % (w/w) HPC-Anteil als ausreichend definiert, um die Stabilität bei Verdünnung zu gewährleisten. Auch Li et al. konnte bereits die Vorteile von ternären Stabilisator-Systemen zeigen. So waren Probuco Nanoformulierungen mit HPC als sterischem Stabilisator und den beiden Tensiden Poloxamer und SDS stets feiner und zeigten eine verbesserte Freisetzung im Vergleich zu binären Stabilisator-Systemen [85]. Der Einfluss auf die Verdünnbarkeit wurde von den Autoren allerdings nicht getestet.

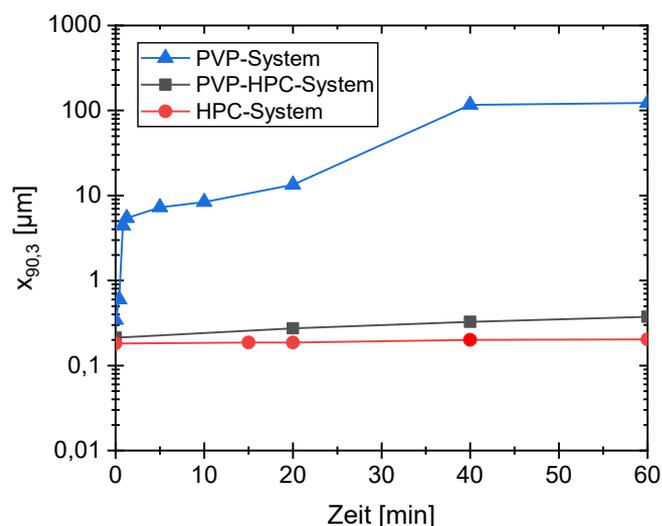


Abbildung 26: Partikelgröße ($x_{90,3}$) von PVPK12 (10 % (w/w)) - SDS (0,2 % (w/w)) stabilisierter Rivaroxaban Nanosuspension (10% (w/w)) (blau), PVPK12 (8% (w/w)) – HPC (2 % (w/w)) – SDS (0,2 % (w/w)) stabilisierter Rivaroxaban Nanosuspension (10% (w/w)) (schwarz) und HPC (2 % (w/w)) – SDS (0,2 % (w/w)) stabilisierter Rivaroxaban Nanosuspension (2 % (w/w)) (rot) nach unterschiedlicher Verdünnungszeit im Vorlagebehälter des Mastersizers. (n=1)

Neben der Stabilität der Partikelgröße der Nanopartikel bei Verdünnung einer Rivaroxaban-Nanosuspension, die mit dem Triple-Stabilisator-System stabilisiert wurde, gab es einen

weiteren positiven Effekt. Stellte man eine HPC-SDS Lösung mit einer bestimmten Konzentration her, sank die Viskosität der Lösung, wenn PVPK12 hinzudosiert wurde (vgl. Abb. 27). Ab einer Konzentration von 4 % (w/w) PVPK12 wurde ein Plateau erreicht. Ab ca. 8 % (w/w) PVPK12 stieg die Viskosität erneut an. Ein Stabilisator-System was 8 % (w/w) PVPK12, 2 % (w/w) HPC und 0,2 % (w/w) SDS enthielt hatte demzufolge eine geringere Viskosität, als eine Lösung die 2 % (w/w) HPC und 0,2 % (w/w) SDS enthielt (vgl. Abb. 27). Dieser Effekt zeigte sich unabhängig von der HPC-Konzentration im System. Lediglich die Größenordnung der Viskosität wurde durch die HPC-Konzentration definiert. Das Verhalten bei Zugabe von PVPK12 war identisch (vgl. Abb. 27). Betrachtet man die funktionellen Gruppen von HPC und PVP können Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen des HPCs und dem Sauerstoffatom des Pyrrolidon-Restes entstehen [5]. Diese Wechselwirkung könnte zur Adsorption von den kurzkettigen PVPK12-Molekülen an die langkettigen HPC-Moleküle führen. Daraus könnte eine Konformationsänderung des Polymers HPC mit möglicher partieller Entknäuelung oder eine Beeinflussung der Wechselwirkung zwischen einzelnen HPC-Molekülketten folgen. Makroskopisch würde dies die Reduktion der Viskosität bei Zudosierung von PVPK12 erklären. Der erneute Anstieg der Viskosität ist vermutlich mit der Sättigung der HPC-Seitenketten zu erklären. Sind die Ketten gesättigt, würde freies PVP zur erneuten Viskositätserhöhung führen.

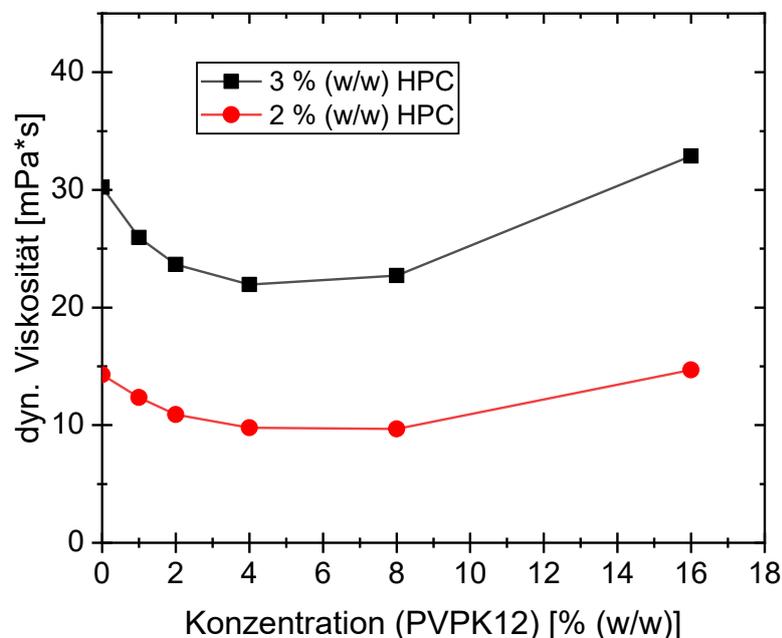


Abbildung 27: Viskositätsänderung von zwei unterschiedlich konzentrierten HPC-SDS-Lösungen durch Variation der PVPK12-Konzentration im System. (n=1)

Um diese Hypothese zu verifizieren, wurden weitere Messungen der dynamischen Viskosität von HPMC-Lösungen mit unterschiedlichem PVP-Gehalt durchgeführt. Grundsätzlich liegen bei HPMC deutlich weniger freie OH-Funktionen als bei HPC vor. Dementsprechend wäre laut Hypothese ein Anstieg der dynamischen Viskosität bei geringeren PVP-Konzentrationen als bei HPC-Lösungen zu erwarten. Dazu wurde eine Messreihe mit HPMC-Lösungen durchgeführt und mit der HPC-Messreihe verglichen. PVPK12 wurde analog zur HPC-Messreihe variiert und die SDS-Konzentration bei 0,2 % (w/w) konstant gehalten.

Um die Viskositätsänderungen der unterschiedlichen Systeme im Folgenden vergleichbar zu machen, wird die relative Viskositätsänderung eingeführt (Formel 6).

$$\Delta\eta_{rel} = \frac{\eta_n - \eta_0}{\eta_0} \quad (6)$$

η_0 stellt dabei die Viskosität der jeweiligen Zellulosederivat-Tensid-Lösung ohne PVP dar und η_n die jeweilige Viskosität der Zellulosederivat-Tensid-Lösungen, mit zudosiertem PVP. Ist $\eta_n = \eta_0$ ist die resultierende relative Viskositätsänderung gleich Null. Bei einer Viskositätsverringering gegenüber η_0 ist $\Delta\eta_{rel} < 0$, bei einer Viskositätserhöhung gegenüber η_0 ist $\Delta\eta_{rel} > 0$.

Betrachtet man die Molekülstrukturen der jeweiligen Zellulosederivate, wird deutlich, dass durch die geringere Anzahl von OH-Funktionen weniger Wasserstoffbrückenbindungen zwischen HPMC und PVPK12 gebildet werden können als zu HPC. Dem entsprechend sind weniger Wechselwirkungsmöglichkeiten vorhanden, wodurch die Beeinflussung der Viskosität der HPMC-Lösungen limitiert ist. Die Ketten sind schneller gesättigt als bei HPC. Als Resultat ist ein geringerer Einfluss des PVPs auf die Viskosität der HPMC-Lösungen im Vergleich zu den HPC-Lösungen zu erwarten und somit ein Anstieg der Viskosität bereits bei geringer PVPK12-Zudosierung. Dies wurde durch eine durchgeführte Studie zu den resultierenden Viskositäten bestätigt. Während bei der HPMC-Lösung bereits 8 % (w/w) PVPK12 im System eine relative Viskositätsänderung > 0 verursachte, lag die HPC-Lösung bei gleicher PVPK12-Konzentration noch auf einem Plateau bei einer relativen Viskositätsänderung deutlich < 0 . Erst ab 16 % (w/w) PVPK12 im System kam es zu einer Viskositätserhöhung, wodurch eine relative Viskositätsänderung von 0 erreicht wurde (vgl. Abb. 28). Je mehr OH-Funktionen vorhanden waren, desto größer der Einfluss des PVPs auf die Viskosität. Durch die erhöhte Anzahl von Hydroxylgruppen der HPC, scheint eine

erhöhte Kapazität für die Wechselwirkung mit PVPK12 vorhanden zu sein, wodurch ein verzögerter Viskositätsanstieg im Vergleich zur HPMC erklärbar wäre (vgl. Abb. 28).

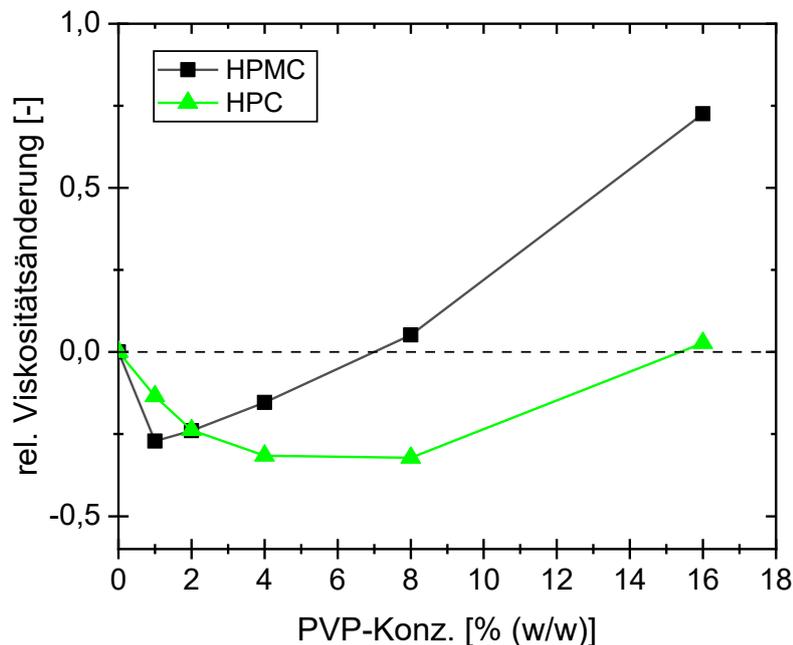


Abbildung 28: relative Viskositätsänderung $\Delta\eta_{rel}$ von Zellulosederivat-SDS-Lösungen (2 % (w/w)) in Abhängigkeit von der PVPK12-Konzentration im System ($n=1$). Wenn $\Delta\eta_{rel} < 0$ entspricht dies einer Viskositätsverringern im Vergleich zur Ursprungslösung ohne PVPK12. Wenn $\Delta\eta_{rel} > 0$ entspricht dies einer Viskositätserhöhung im Vergleich zur Ursprungslösung ohne PVPK12.

Neben dem Einfluss der Zellulose-Qualität wurde der Einfluss des Tensides auf die Viskosität der HPC-PVP-Lösungen untersucht. Dazu wurden Lösungen hergestellt die entweder SDS, Natrium-Deoxycholol oder Natrium-Docusat (DOSS) enthielten. Majhi et al. (2001) konnten zeigen, dass Na-Deoxycholol im Gegensatz zu SDS keine ausreichend guten Wechselwirkungen mit PVP ausbildet [86]. Na-Docusat besitzt hingegen eine ähnliche Struktur wie SDS wodurch ein ähnliches Wechselwirkungsverhalten analog zu SDS zu erwarten wäre (vgl. 3.1.6 und 3.1.8). Allerdings sind durch das höhere Molekulargewicht von DOSS bei gleicher Einwaage weniger Moleküle im System vorhanden als bei SDS. Somit wurden drei Tenside mit unterschiedlicher Struktur und Wechselwirkungen mit PVP bzw. HPC untereinander verglichen. Dazu wurden Lösungen mit konstanter HPC-Konzentration (2 % (w/w)) und Tensid-Konzentration (0,2 % (w/w)) hergestellt. Die PVPK12-Konzentration wurde, wie bei den vorherigen Versuchen, variiert. Die Kurvenverläufe der relativen Viskositätsänderungen waren abhängig vom eingesetzten Tensid (vgl. Abb. 29). So zeigten die Lösungen, welche Na-Deoxycholol enthielten, keine

Verringerung der Viskosität. Die relative Viskositätsänderung lag unabhängig von der PVPK12-Konzentration oberhalb von Null. Dies könnte an der von Majhi et al. [86] beschriebenen geringen Wechselwirkung zwischen Tensid und Polymer liegen. Somit könnte dies ein Indikator für die Notwendigkeit von intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den drei beteiligten Molekülen (Zellulosederivat, PVPK12 und Tensid) sein, um eine Viskositätsverringerung zu erzeugen. Lösungen, die DOSS enthielten, zeigten bei niedrigen PVPK12-Konzentrationen einen ähnlichen Verlauf wie SDS-enthaltende Lösungen. Erst ab Konzentrationen von 4 % (w/w) PVPK12 veränderte sich der Kurvenverlauf, sodass bereits ab Konzentrationen von 8 % (w/w) PVPK12 eine relative Viskositätsänderung von 0 erreicht wurde. Durch die ähnliche Molekülstruktur ist, wie bereits erwähnt, ein ähnliches Wechselwirkungsverhalten zu erwarten. Dies wurde für niedrige PVPK12-Konzentrationen bestätigt. So verlaufen die SDS und die DOSS-Kurven in diesem Bereich sehr ähnlich. Allerdings liegen auf Grund des höheren Molekulargewichtes von DOSS (444,56 g/mol) im Vergleich zum SDS (288,38 g/mol) weniger Tensidmoleküle bei gleicher massenbezogener Konzentration im System vor, wodurch weniger Tensidmoleküle für potenzielle Wechselwirkungen mit PVP zur Verfügung stünden. Vergleicht man die molekularen Massen, liegen bei gleicher Einwaage 1,5-mal mehr Tensidmoleküle im Fall von SDS im System vor als DOSS-Moleküle. Dies wäre eine plausible Erklärung für den veränderten Verlauf bei hohen PVPK12-Konzentrationen. Insgesamt scheinen ausreichende Wechselwirkungen zwischen HPC, PVP und Tensid die Grundvoraussetzung für deutlich negative relative Viskositätsänderungen zu sein. SDS ist unter den getesteten Tensiden das Effektivste für eine Viskositätsverringerung von HPC-Lösungen, mit steigendem Anteil von PVPK12 (vgl. Abb. 29).

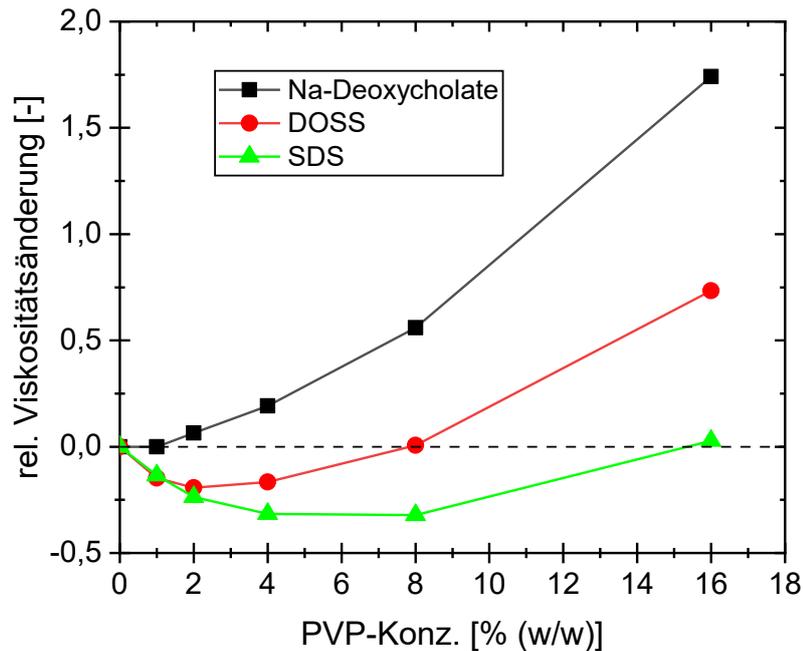


Abbildung 29: Relative Viskositätsänderung $\Delta\eta_{rel}$ von HPC-Tensid-Lösungen in Abhängigkeit von der PVPK12-Konzentration im System. Grün: Natriumdodecylsulfat (SDS), Rot: Natrium Docusat (DOSS), Schwarz: Natrium Deoxycholate. Wenn $\Delta\eta_{rel} < 0$ entspricht dies einer Viskositätsverringerung im Vergleich zur Ursprungslösung ohne PVPK12. Wenn $\Delta\eta_{rel} > 0$, entspricht dies einer Viskositätserhöhung im Vergleich zur Ursprungslösung ohne PVPK12

Ein weiterer Einflussfaktor für die Viskositätsänderung von HPC-Lösungen ist die Molekülgröße bzw. die Kettenlänge des PVPs. Dazu wurden HPC-SDS-Lösungen mit konstanter Konzentration (2 % (w/w) HPC und 0,2 % (w/w) SDS) und variiertes PVPK12- bzw. PVPK25-Konzentration hergestellt und analysiert. In Abbildung 30 wird deutlich, dass die vergleichsweise kurze Kettenlänge des PVPK12s eine weitere Voraussetzung für eine ausgeprägte Verringerung der relativen Viskositäten zu sein scheint. So führte das deutlich höhere Molekulargewicht von PVPK25 bereits ab einer Konzentration von 4 % (w/w) zu einer relativen Viskositätsänderung > 0 . Somit scheint neben der Hydroxylfunktion des HPCs und den vorhandenen Wechselwirkungen zwischen Tensid und Polymer auch das geringe Molekulargewicht von PVPK12 für den untersuchten Effekt der Viskositätsänderung entscheidend zu sein.

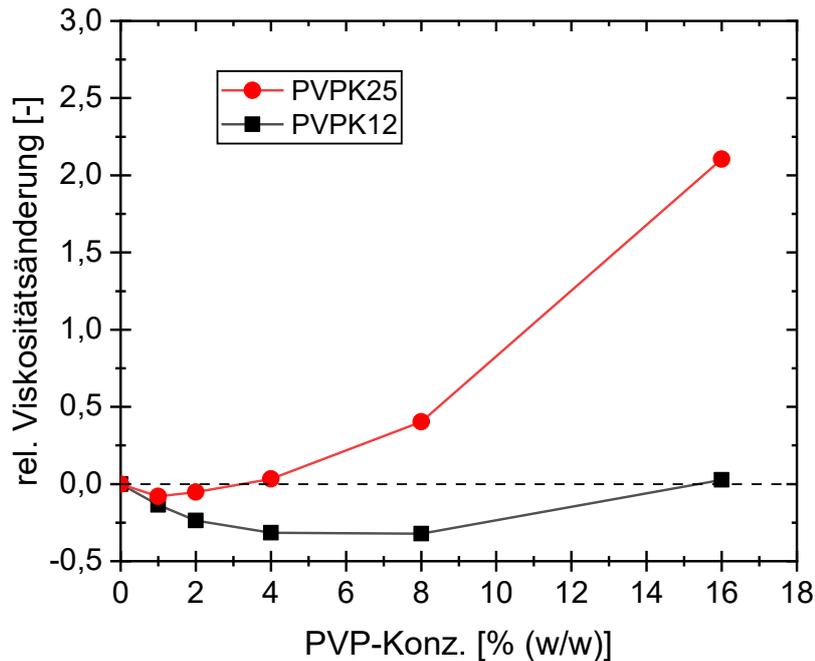


Abbildung 30: Relative Viskositätsänderung $\Delta\eta_{rel}$ von HPC-Tensid-Lösungen in Abhängigkeit von der PVPK12- bzw. PVPK25-Konzentration. Wenn $\Delta\eta_{rel} < 0$ entspricht dies einer Viskositätsverringerung im Vergleich zur Ursprungslösung ohne PVPK12. Wenn $\Delta\eta_{rel} > 0$, entspricht dies einer Viskositätserhöhung im Vergleich zur Ursprungslösung ohne PVPK12.

Um die Unterschiede einer 10,5 %igen (w/w) Rivaroxaban-Suspension, welche mit 10 % (w/w) Triple-Stabilisator-System stabilisiert wurde und einer Rivaroxaban-Suspension, die mit 10 % (w/w) HPC und SDS stabilisiert wurde zu verdeutlichen, wurden diese Suspensionen hergestellt und mittels Rotationsviskosimeter vermessen. In Tabelle 2 sind die gemessenen Werte dargestellt, um den Größenordnungsunterschied zwischen den beiden Suspensionen zu verdeutlichen. Die einmal durchgeführten Messungen zeigen, dass eine um den Faktor 50 höhere Viskosität vorliegt im Fall von einer mit HPC und SDS stabilisierten Suspension im Vergleich zu einer mit Triple Stabilisator System stabilisierten Suspension.

Tabelle 2: Viskositätswerte von 10,5 %igen (w/w) Rivaroxaban Suspensionen, stabilisiert mit 10% (w/w) Triple-Stabilisator-System (8 % (w/w) PVPK12, 2% (w/w) HPC und 0,2% (w/w) SDS) und 10% (w/w) HPC-SDS-System.

Triple-Stab.	HPC-SDS
dyn. Viskosität	dyn. Viskosität
<i>mPa*s</i>	<i>mPa*s</i>
10,19	514,32

Nach der Nassmahlung in einer Rührwerkskugelmühle stieg zudem die Viskosität noch deutlicher an, wodurch das Abtrennen von den verwendeten 0,5 mm großen Mahlperlen gar nicht mehr möglich war und somit die Viskosität nicht gemessen werden konnte. Die prozessierte Suspension glich einer Creme. Die mit Triple-Stabilisator formulierte Suspension war, wie zu erwarten, ohne Problem prozessierbar und leicht von den Mahlperlen zu trennen. Resultat war eine Nanosuspension mit 10 % (w/w) Wirkstoffgehalt mit deutlich geringerer Viskosität im Vergleich zur HPC-SDS stabilisierten Suspension. Die zugehörige Partikelgrößenverteilung ist in Abbildung 31 ersichtlich.

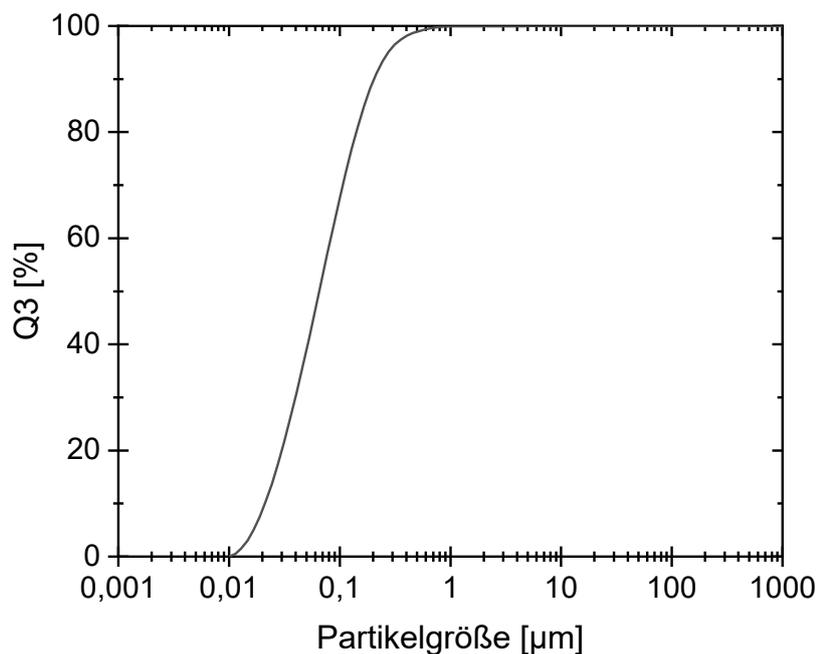


Abbildung 31: Mittlere Partikelgrößenverteilung (n=3) einer 10,5 %igen (w/w) Rivaroxaban-Suspension mit Triple-Stabilisator-System, mittels Rührwerkskugelmühle zur Nanosuspension prozessiert.

Zusammenfassend lässt sich das Triple-Stabilisator-System aus HPC, PVPK12 und SDS als eine Formulierung mit diversen Vorteilen beschreiben. Neben der ermöglichten Herstellung von höherkonzentrierten, verdünnbaren Rivaroxaban-Suspensionen (vgl. Abb. 26) wurden zusätzlich die Mahlbedingungen durch Verringerung der Viskosität verbessert. Neben einer effektiveren Mahlung [34,81–83] ist ebenfalls die Abtrennung von Mahlperlen deutlich vereinfacht, wenn eine geringere Viskosität vorliegt.

Neben der Verdünnbarkeit ist die Redispergierbarkeit nach der Trocknung für die Weiterverarbeitung der Nanosuspensionen und somit das Triple-Stabilisator-System entscheidend. Im Kapitel Trocknung von Nanosuspensionen wird die Redispergierbarkeit

von Pulvern, welche aus dem Rivaroxaban-Triple-Stabilisator-System resultieren, beschrieben.

4.1.4. Messung der Auflösungskinetik von Nanosuspensionen

Wie bereits in 1.4 erwähnt, ist die Messung der Auflösungskinetik von Nanosuspensionen wegen der hohen Geschwindigkeit der Auflösung eine große Herausforderung. Diese schnelle Kinetik soll in diesem Kapitel bestimmt und charakterisiert werden. Sind Pulver bzw. Tabletten in Nanosuspensionen redispergierbar, würden sich im Gastrointestinaltrakt Nanosuspensionen bilden. Mit ihrer schnellen Auflösung und somit Freisetzung des Wirkstoffes könnte dies zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Wirkstoffen führen.

Um die Methode nach Anhalt et al. [63] weiter zu verbessern, wurde anstatt einer statischen Messung in einer Küvette ohne Hydrodynamik ein Messaufbau mit Durchflussküvette entwickelt (vgl. Abb. 32). Von einem gerührten, temperierten Vorlagebehälter wurde das FreisetzungsmEDIUM durch die Küvette innerhalb der DLS über eine Schlauchquetschpumpe zurück in den Vorlagebehälter gepumpt. Neben einer kontrollierten Hydrodynamik ist die Applikation der Nanosuspension in das FreisetzungsmEDIUM durch den gezeigten Aufbau deutlich vereinfacht im Vergleich zur Methode nach Anhalt et al. (2012).

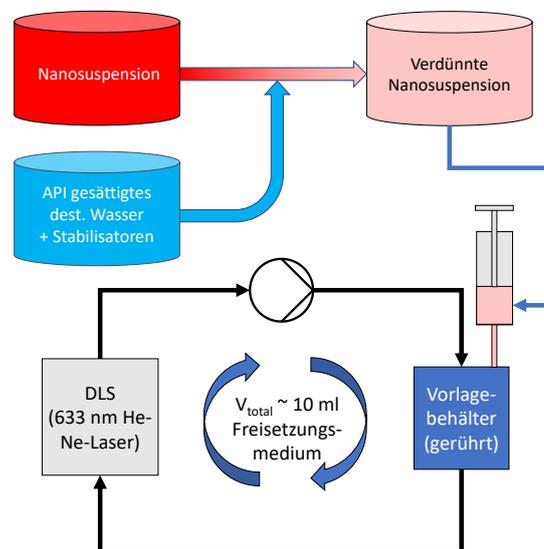


Abbildung 32: Schematischer Messaufbau zur Bestimmung der Auflösungskinetik von Nanosuspensionen

Um entscheidende Parameter zu definieren und den Messaufbau zu charakterisieren, wurde im ersten Schritt der Zusammenhang zwischen Drehzahl der Pumpe und dem

geförderten Volumenstrom bestimmt (Abb. 33, links). Ist der Volumenstrom \dot{V} bei einer bestimmten Drehzahl bekannt, kann aus diesem die Fließgeschwindigkeit v in unterschiedlichen Bereichen des Messaufbaus mit der Querschnittsfläche A (Formel 7) und die jeweilige Reynoldszahl (Re) (Formel 8) berechnet werden (Abb. 33 rechts).

$$\dot{V} = A * v \rightarrow v = \frac{\dot{V}}{A} \quad (7)$$

$$Re = \frac{d * \rho * v}{\eta} \quad (8)$$

d entspricht dabei dem charakteristischen Durchmesser des Strömungsquerschnittes, ρ der Dichte des Fluids und η der dynamischen Viskosität des Fluids. Die Reynoldszahl (Re) beschreibt den Zustand einer Strömung. Dabei wird u.a. zwischen laminarer und turbulenter Strömung unterschieden. Bei Rohrströmungen gelten Werte von $Re < 2000$ als laminar. Werte $Re > 2000$ gelten als turbulent.

Betrachtet man die Reynoldszahlen des Messaufbaus, so wird deutlich, dass die Strömung sowohl in der Küvette als auch in der Engstelle des Systems (und somit im Gesamtsystem) mit Reynoldszahlen deutlich unterhalb von 2000 im laminaren Bereich liegt (vgl. Abb. 33 rechts).

Vergleicht man die verwendeten Fließgeschwindigkeiten des Messaufbaus mit denen einer typischen Durchflusszelle (Apparatur 4, USP) errechneten sich aus den typischen Volumenströmen innerhalb dieser Apparatur von 4,8-16 ml/min [87] und Durchmessern von 0,8 – 22,6 mm [87] ähnliche Fließgeschwindigkeiten von 0,0002 – 0,53 m/s. Somit lagen die verwendeten Fließgeschwindigkeiten in demselben Bereich wie bei einer kommerziellen Durchflusszelle. Berechnet man die zugehörigen Reynoldszahlen, liegt man auch bei der Apparatur 4 durchgehend im laminaren Bereich bei Werten zwischen 5 und 480 je nach gewählter Fließgeschwindigkeit und gewählttem Strömungsquerschnitt. Somit ähnelt die Hydrodynamik des Messsystems dem der Durchflusszelle (Apparatur 4, USP).

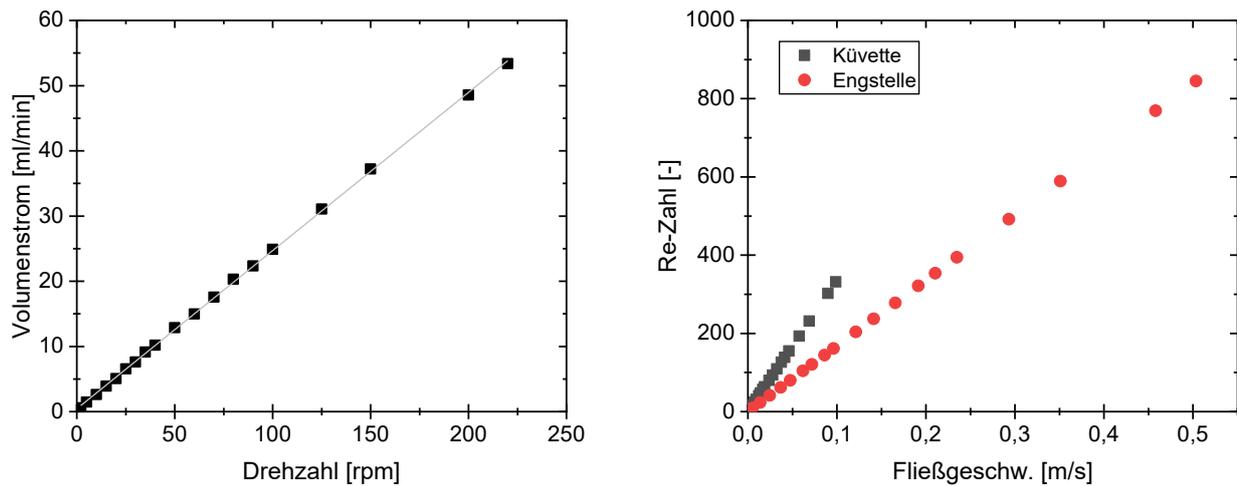


Abbildung 33: Links: Zusammenhang zwischen Drehzahl und gefördertem Volumenstrom der verwendeten Pumpe. Rechts: Reynolds-Zahlen im kleinsten Querschnitt des Systems (rote Punkte) und innerhalb der Küvette (schwarze Quadrate).

Im Folgenden wird sich nur noch auf die Fließgeschwindigkeit innerhalb der Küvette bezogen (vgl. Abb. 33, rechts, schwarz), da diese der Geschwindigkeit der Partikel im Messbereich entsprach. Bei der verwendeten DLS der Firma Malvern gab es mehrere Parameter, die gemessen bzw. umgerechnet wurden, wobei zwei für die Bestimmung der Auflösungskinetik in Frage kamen. Die mittels Autokorrelationsfunktion und Stokes-Einstein-Gleichung bestimmte Partikelgröße und die Zählrate (CR), welche die Anzahl der Photonen, die vom Detektor (173° vom Einstrahlwinkel des Lasers fix positioniert) detektiert werden, angibt. Um herauszufinden, welche der zwei Parameter für die Detektion einer Auflösungskinetik geeignet waren, wurden Messungen mit Polystyrol-100nm-Standard-Suspensionen mit unterschiedlicher Konzentration durchgeführt. Da Polystyrol nahezu unlöslich in Wasser ist [88], konnte mit dem 100 nm Standard eine bestimmte Partikelanzahl berechnet und bei Verdünnung der Erhalt der Einzelpartikel gewährleistet werden. Somit konnte die Feststoff-Konzentration mit den jeweiligen Parametern der DLS korreliert werden. Die unterschiedlich konzentrierten Polystyrol-Suspensionen wurden mit variierter Geschwindigkeit durch die DLS gefördert und vermessen. Dabei fiel auf, dass mit steigender Fließgeschwindigkeit die Partikelgröße abnahm (vgl. Abb. 34, links). Betrachtet man das Messprinzip der DLS (vgl. 1.4.1) ist dieses Ergebnis plausibel. Die deutlich schnellere durch die Strömung erzwungene Bewegung der Partikel verursachte wesentlich schnellere Änderungen der Streulichtintensität. Folglich änderte sich die Autokorrelationsfunktion schneller, wodurch ein höherer Diffusionskoeffizient bestimmt wurde. Dies resultierte schlussendlich in einer fälschlicherweise zu geringen, berechneten Partikelgröße. Will man

also die Abnahme der Partikelgröße von Wirkstoffkristallen über die Zeit detektieren, wäre dies nur bei geringen Fließgeschwindigkeiten ($< 0,02$ m/s) möglich. Betrachtet man die gemessene Zählrate unterschiedlich konzentrierter Suspensionen bei unterschiedlichen Fließgeschwindigkeiten, fällt auf, dass diese im Gegensatz zur Partikelgröße konstant bleiben (vgl. Abb. 34, rechts). Da die Partikelkonzentration durch die Fließgeschwindigkeit nicht beeinflusst wurde, war die Intensität des gestreuten Lichtes konstant und somit die Anzahl der detektierten Photonen. Die Zählrate scheint somit für eine Bestimmung der Auflöskinetik besser geeignet zu sein als die Partikelgröße.

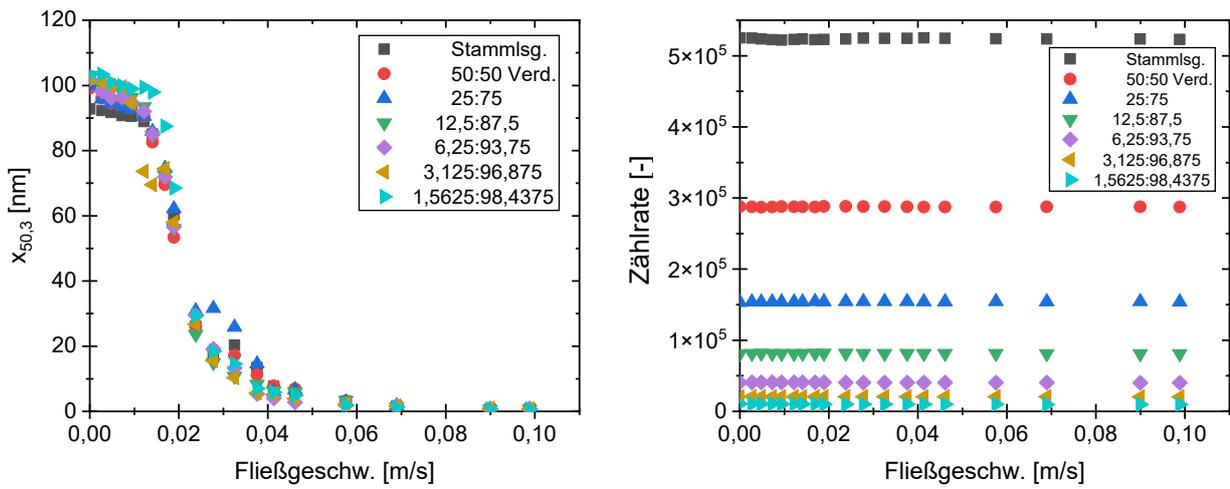


Abbildung 34: Links: Partikelgröße unterschiedlich konzentrierter Polystyrol-Suspensionen (100 nm Standard-Partikel) in Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit innerhalb der Messküvette. Rechts: Zählrate der gleichen Suspensionen in Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit in der Messküvette.

Trägt man die gemessene Zählrate gegen die Feststoffkonzentration auf, wird zudem ein linearer Zusammenhang vor allem für niedrige Konzentrationen ($< 0,005$ % (w/w)) deutlich (vgl. Abb. 35). Bei hohen Feststoffkonzentrationen der Suspension nimmt die Menge des gestreuten Lichtes zu. Je mehr Licht gestreut wird, desto mehr Photonen werden detektiert. Erreicht der Detektor sein Detektionslimit, nimmt die Zählrate nicht mehr linear zu. Es kommt zu einer Änderung der Steigung. Da man bei $5 \cdot 10^5$ Counts bereits an der von Malvern empfohlenen oberen Grenze gemessen hat, müsste an dieser Stelle die Laserleistung reduziert werden, um erneut bei niedrigeren Counts messen zu können. Da diese Feststoffkonzentrationsbereiche jedoch irrelevant für eine Freisetzung waren, wurde dieser Effekt nicht weiter betrachtet.

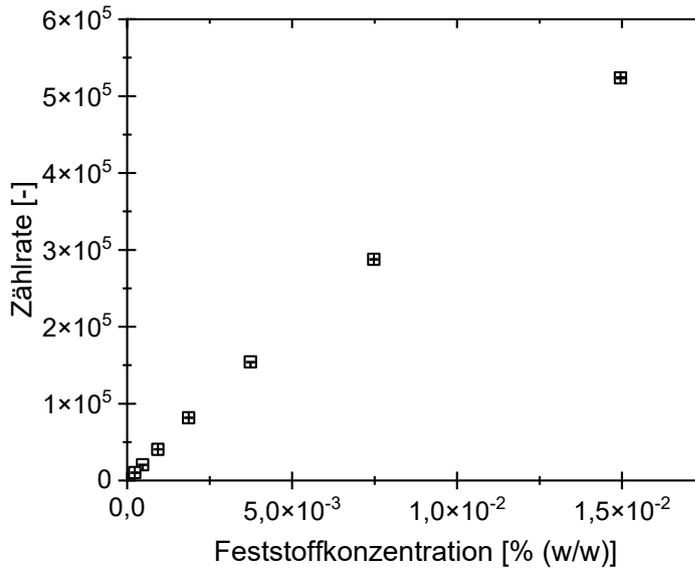


Abbildung 35: Zusammenhang zwischen gemessener Zählrate und Feststoffkonzentration von Polystyrol-100 nm-Standard-Suspensionen. ($n=3$)

Für den Transfer des Modellstoffs Polystyrol auf wirkstoffhaltige Systeme wurde Indometacin gewählt. Durch die bessere Löslichkeit von Indometacin im Vergleich zu Polystyrol mussten die Messungen zur Bestimmung des Zusammenhangs von Zählrate, Fließgeschwindigkeit und Feststoffkonzentration in gesättigter Wirkstofflösung durchgeführt werden. Für die Messung wurde eine 9 %ige (w/w) Nanosuspension mit einem $x_{50,3}$ -Wert von ca. 160 nm in einer Planetenkugelmühle hergestellt. Als Stabilisatoren wurden 9% (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS verwendet. Die so hergestellte Suspension wurde mit Indometacin gesättigter PVPK12-SDS-Lösung zu unterschiedlichen Feststoffkonzentrationen verdünnt. Es wurde Stabilisator-Lösung für die Verdünnung verwendet, um die Stabilität der Nanokristalle während der Verdünnung zu gewährleisten. Analog zu den Polystyrol-Versuchen wurden die Suspensionen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten gefördert und dabei die Zählrate gemessen. Wie zu erwarten war auch bei Wirkstoff Suspensionen die Zählrate unabhängig von der Fließgeschwindigkeit und somit lediglich von der eingesetzten Feststoffkonzentration abhängig (vgl. Abb. 36). Erneut war bei niedrigen Feststoffkonzentrationen ein linearer Zusammenhang zwischen Zählrate und Feststoffkonzentration ersichtlich. Bei hohen Feststoffkonzentrationen fand erneut ein Abflachen der Kurve statt. Dies ist wiederum mit den deutlich zu hoch detektierten Zählraten ($6-8,5 \cdot 10^5$) im Vergleich zu der vom DLS-Hersteller empfohlenen Zählrate ($5 \cdot 10^5$) zu erklären. Analog zu den Polystyrol-Versuchen wurde das Limit des Detektors erreicht, wodurch es zu vermeintlich tiefer angegebenen Zählraten kam. Theoretisch müsste die

Laserleistung für diese Proben reduziert werden, um die „reale“ Zählrate zu detektieren. Da diese hohen Feststoffkonzentrationen (0,01 % (w/w) und höher), wie bereits erwähnt irrelevant, für eine Freisetzung waren, wurde dieser Effekt nicht weiter betrachtet. Somit war die Zählrate als Maß für die Abnahme einer Feststoffkonzentration einer Wirkstoffsuspension gerade für niedrigere Konzentrationen geeignet. Dies bestätigten die Erkenntnisse von Anhalt et al. [63], sodass diese nun durch das deutlich vereinfachte Handling mit Durchflussküvette und kontrollierter Hydrodynamik auf den Messaufbau transferiert und verbessert umgesetzt werden konnten.

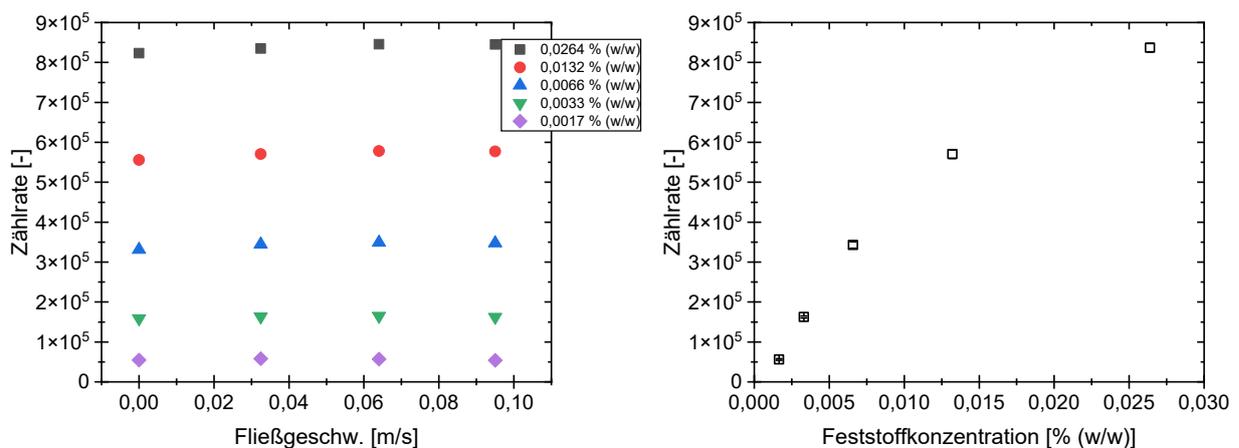


Abbildung 36: Links: Zählrate unterschiedlich konzentrierter Indometacin-Suspensionen ($X_{50,3} = 160$ nm) in Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit innerhalb der Messküvette; rechts: Zusammenhang zwischen gemessener Zählrate und Feststoff-Konzentration der gleichen Indometacin-Suspensionen ($n=3$).

Um die Funktionalität des Messaufbaus zu prüfen, wurden Indometacin-Nanosuspensionen mit unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen hergestellt und mit dem in Abbildung 32 ersichtlichen Aufbau vermessen. Die zugehörigen durchschnittlichen Partikelgrößen sind in Abbildung 37 ersichtlich. Die Suspensionen wurden unterschiedlich lang gemahlen und besitzen dementsprechend mit steigender Mahldauer eine geringere durchschnittliche Partikelgröße (ausgedrückt als z-Avg.). Für die Messung der Auflösungskinetik wurden die hergestellten Suspensionen mit Indometacin gesättigter PVPK12-SDS-Lösung vorverdünnt, um Sink-Bedingungen im Messsystem zu gewährleisten. Die Löslichkeit von Indometacin bei 25°C beträgt je nach verwendeter Quelle $0,4$ mg/l [89] bis zu 18 mg/l [90]. Alhalaweh et al. zeigten die pH-abhängige Löslichkeit von Indometacin [91]. Dabei lag die Löslichkeit von Indometacin je nach pH-Wert zwischen 1 mg/l (pH 1 – 4) und 100 mg/l (pH 7). Der pH-Wert von destilliertem Wasser, welches als Auflösungsmedium verwendet wurde, liegt laut Youmans et al. zwischen $5,5$ und $8,7$. Charakteristisch für CO_2 gesättigtes destilliertes

Wasser ist ein pH-Wert von 5,5 [92], sodass eine Indometacin Löslichkeit von ca. 10 mg/l resultiert [91]. Damit die folgenden Freisetzungsversuche gesichert bei Sink-Bedingungen stattfinden konnten, wurde eine Löslichkeit von ~7 mg/l für Indometacin angenommen und ca. 15% dieser Konzentration in 10 ml Freisetzungsmedium freigesetzt.

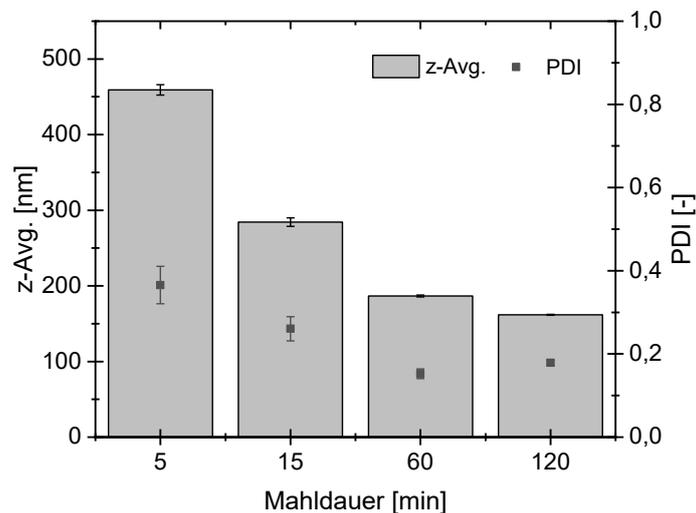


Abbildung 37: DLS Messungen von Indometacin-Nanosuspensionen nach unterschiedlicher Mahldauer (n=3). Hergestellt zur Messung der Auflösungskinetik. Der Z-Avg. entspricht der durchschnittlichen Partikelgröße der vermessenen Suspension. Der PDI entspricht dem Polydispersitätsindex der Partikelgrößenverteilung.

Nach Injektion der jeweiligen Nanosuspension in den Messkreislauf stieg die Zählrate vom Start-Wert des Freisetzungsmediums (Wasser ca. $CR=100$) schlagartig auf einen Maximalwert CR_0 an und sank abhängig von der eingesetzten Partikelgröße erneut auf den Start-Wert des Mediums ab. Dieser Maximalwert wurde als Startpunkt für die Auflösungskinetik verwendet (Vgl. Abb. 39). Die Zählrate des Freisetzungsmediums CR_{H_2O} (~100) wurde von den gemessenen Zählraten nach Injektion abgezogen. Die starke Streuung der ersten Datenpunkte ist mit der unterschiedlichen Verzögerung zwischen der jeweiligen Messung des ersten Datenpunktes und der Injektion der Nanosuspension in das System erklärbar. Da eine Messung eines Datenpunktes 1 s dauerte, und zwischen jeder Messung 4 s Verzögerungszeit bestanden, konnte es zu einer Gesamtverzögerung von 5 s zwischen den Startwerten zweier Auflösungskinetik-Messungen kommen (vgl. Abb. 38). Wenn bspw. bei einem Versuch unmittelbar vor der Messung des ersten Datenpunktes und einmal unmittelbar danach die Wirkstoffprobe in das System injiziert wurde kam es zu einer Verzögerung von 5 s zwischen beiden Startpunkten. Da sich die Zählrate gerade zu Beginn der Freisetzung drastisch änderte, führte dies zur stärkeren Streuung bei den

Anfangsdatenpunkten im Vergleich zu den darauffolgenden. Um diese Verzögerung weitgehend zu minimieren wurde versucht, immer zum gleichen Zeitpunkt die Probe in das System zu injizieren. Bspw. unmittelbar nach einem Messpunkt. Dadurch würde die Verzögerungszeit des ersten Datenpunktes bei mehreren Freisetzungen ungefähr gleich und somit die Streuung minimiert werden.

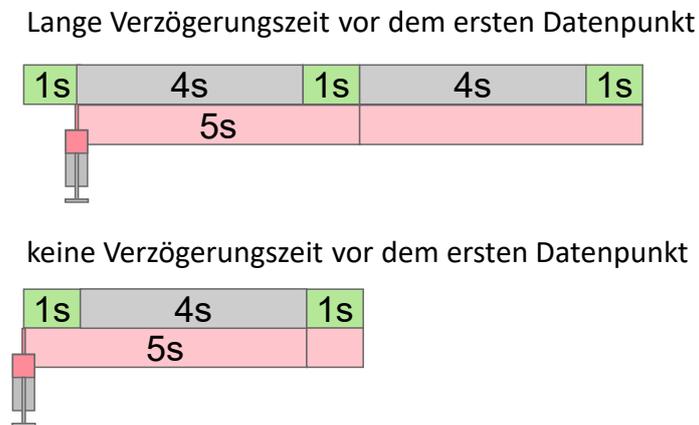


Abbildung 38: Skizzierung der Abhängigkeit des ersten Datenpunktes von dem Zeitraum der Injektion in des Messsystem. Grün: Messpunkt; Grau: Verzögerung zwischen zwei Messpunkten.

Vergleicht man die Freisetzungskurven von Suspensionen mit unterschiedlichen Partikelgrößen untereinander, wird deutlich, dass die Abnahme der Zählrate mit steigender Partikelgröße verlangsamt wurde. So reichte bspw. die Messdauer von 2 min für die 460 nm Suspension nicht für die vollständige Auflösung der Partikel aus (vgl. Abb. 39). Je größer die Partikel der vermessenen Suspension waren, desto langsamer fiel die Zählrate auf den Ursprungswert. Selbst geringe Größenunterschiede ließen sich anhand von den Freisetzungskurven unterscheiden. Suspensionen mit Partikelgrößen < 200 nm lösten sich, wie bereits in 1.4 beschrieben unterhalb einer Minute vollständig auf. Innerhalb von Sekunden sank die Zählrate bei diesen Proben deutlich, was indirekt einer schnellen Abnahme der Feststoffkonzentration im System und der von Imono et al. gezeigten schnellen Auflösung von Nanopartikeln innerhalb von Sekunden entspricht [69]. Vergleicht man die gemessenen Kurven mit denen von Anhalt et al. [63] wird deutlich, dass die im dynamischen System gemessenen Zeiten innerhalb derer die Zählrate auf nahezu null sinkt, geringer waren als die in der statischen Methode nach Anhalt gemessenen Zeiten. So sank die Zählrate von Fenofibrat-Nanopartikeln mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 160 nm nach ca. 4 Minuten auf 0 [63]. Im Fall von Indometacin-Nanopartikeln mit der gleichen durchschnittlichen Größe, welche im dynamischen System vermessen wurden, lag

diese Zeit deutlich unterhalb einer Minute. Dies ist ein Indikator für eine deutlich schnellere Auflösung der Nanopartikel als von Anhalt et al. bestimmt und entspricht somit den von Imono et al. [69] bestimmten Auflösungszeiten von Nanokristallen. Vergleicht man das dynamische System mit der Methode nach Anhalt et al. [63] wird klar, dass durch die vorhandene Hydrodynamik im dynamischen System die Freisetzung von Partikeln schneller vonstattengeht als bei der rein statischen Methode nach Anhalt et al. [63]. Durch die rein diffusive Auflösung in einem statischen Fluid kommt es zur verlangsamt Freisetzung des Wirkstoffes. Die erzwungene Bewegung führte neben der Diffusion zusätzlich zur Konvektion, wodurch eine schnellere Auflösung im Vergleich zur rein diffusiven Auflösung in einem statischen Fluid verursacht wurde. Zudem wurde durch die erzwungene Partikelbewegung die Dicke der Diffusionsschicht im Umfeld der Einzelpartikel vermutlich reduziert, wodurch eine Auflösung zusätzlich beschleunigt würde.

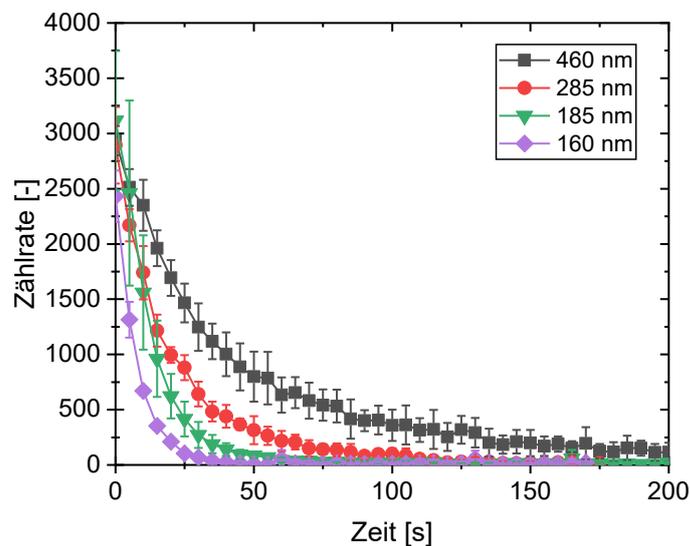


Abbildung 39: Abnahme der Zählrate in Abhängigkeit von der Zeit von Indometacin-Nanosuspensionen mit verschiedenen Partikelgrößen ($n=3$)

Für die Umrechnung der Zählrate in eine relative Zählrate CR_{rel} , kann Formel 9 verwendet werden. Dabei wurde die jeweilige Zählrate CR zum Zeitpunkt n direkt in eine relative Zählrate CR_{rel} umgerechnet. Der resultierende Kurvenverlauf glich der Kurve einer Auflösungskinetik. $CR_{rel} = 0$ entsprach der höchsten gemessenen Zählrate nach Injektion des Wirkstoffes und somit dem unaufgelösten Wirkstoff. Bei $CR_{rel} = 1$ betrug die gemessene Zählrate 0. Es wurden somit keine Partikel mehr detektiert. Dies entsprach der vollständigen Auflösung des Wirkstoffes.

$$CR_{rel} = 1 - \frac{CR - CR_{H_2O}}{CR_0 - CR_{H_2O}} \quad (9)$$

CR_{H_2O} entspricht dabei der Zählrate des Auflösungsmediums ohne Wirkstoffpartikel. CR_0 entspricht der Zählrate die bei Injektion der Partikel gemessen wurde.

Die resultierenden Kurven sind in Abbildung 40 ersichtlich. Auf diese Weise wurden die Kurven aus Abbildung 39 normiert, relativ und invers dargestellt. Ein Vergleich wurde somit erleichtert. Die Kurven glichen zwar einer klassischen Auflösungskinetik, allerdings ist die relative Zählrate zwischen 0 und 1 nicht direkt in eine relative aufgelöste Menge übersetzbar gewesen, da die Streulichtintensität einer Probe nicht nur von der Feststoffkonzentration, sondern auch von der Partikelgröße abhängt. Zudem besteht kein linearer Zusammenhang zwischen Partikelgröße und Streulichtintensität. Demzufolge konnten nur der Startwert 0 und der Endwert 1 mit einer Feststoffmenge korreliert werden. Beim Wert 0 lag der Wirkstoff nahezu vollständig als ungelöster Feststoff vor. Beim Wert 1 war kein Wirkstoffpartikel, dem Detektionslimit entsprechend, detektierbar. Demzufolge lag der Wirkstoff vollständig gelöst vor. Zwischen 0 und 1 war keine genaue Aussage über den genauen gelösten Wirkstoffanteil möglich.

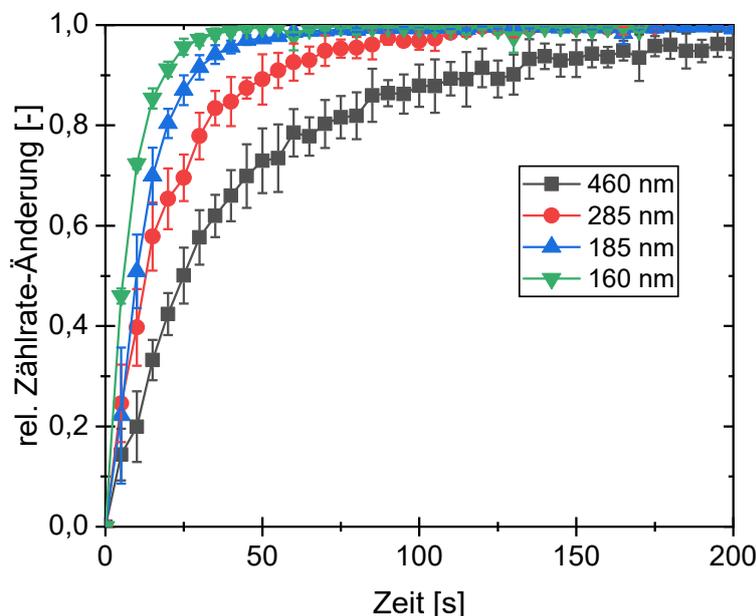


Abbildung 40: mittels Formel 9 berechnete relative Zählrate-Änderung von Indometacin-Nanosuspensionen mit unterschiedlichen durchschnittlichen Partikelgrößen ($n=3$)

Eine Zählrate zu einem bestimmten Zeitpunkt n einer gelösten Menge Wirkstoff zuzuordnen ist dennoch unter bestimmten Annahmen möglich. Erste Annahme ist, dass die

Verringerung der Zählrate lediglich durch die Abnahme der Partikelgröße der in der Probe vorhandenen Wirkstoffpartikel, nicht aber durch die Verringerung der Partikelanzahl hervorgerufen wird. Durch die in der Regel enge Verteilung von Nanosuspensionen wurde der $x_{50,3}$ der jeweiligen Suspension als Startpartikelgröße angenommen und die Partikelanzahl n über den Auflösungsprozess als konstant betrachtet. Durch das bekannte Injektionsvolumen konnte aus der in das Messsystem injizierten Feststoffmasse m_{ges} die Partikelanzahl im Gesamtsystem n berechnet werden (Formel 10). Für das Volumen von einem Einzelpartikel wurde im Fall von Indometacin eine Kugelform (d entspricht dem gemessenen $x_{50,3}$ der jeweiligen Suspension) angenommen. Dies könnte wirkstoffspezifisch angepasst werden, wenn beispielsweise anstatt eines sphärischen Wirkstoffkristalls eine Nadelstruktur vorliegt.

$$n = \frac{m_{ges}}{m_{partikel}} = \frac{m_{ges}}{\rho \frac{\pi}{6} d^3} \quad (10)$$

Ist die Partikelanzahl n im gesamten Freisetzungsvolumen $V_{Freisetzung}$ bekannt, kann aus dieser die im Messbereichsvolumen $V_{Messbereich}$ vorhandene Partikelanzahl $n_{Messbereich}$ bestimmt werden (Formel 4.5).

$$n_{Messbereich} = \frac{n}{V_{Freisetzung}} V_{Messbereich} \quad (11)$$

$n_{Messbereich}$ wurde über die Freisetzungszeit als konstant angenommen. Mittels Mie-Theorie konnte nun in Verbindung mit der bekannten Partikelanzahl $n_{Messbereich}$ einer bestimmten Streulichtintensität bzw. Zählrate eine Partikelgröße zugeordnet werden. Dementsprechend korrelierte eine Zählraten-Verringerung mit einer Verringerung der Partikelgröße und somit Zunahme von gelöstem Wirkstoff im FreisetzungsmEDIUM. Mittels Mie-Theorie lässt sich für kleine Partikelgrößen der Zusammenhang zwischen Streulichtintensität und Partikelgröße durch Potenzfunktionen beschreiben. Bei doppeltlogarithmischer Auftragung von Streulichtintensität und Partikelgröße eines Einzelpartikels wird ein linearer Bereich ersichtlich, welcher die Umrechnung der Zählrate in eine Partikelgröße mittels jener Potenzfunktion ermöglichte. Um diesen linearen Bereich zu bestimmen, wurde das Freeware-Programm MiePlot4614 von Philip Laven verwendet. Eingabe-Parameter waren die Wellenlänge des eingesetzten Lasers (633 nm), Brechungsindizes von Wirkstoff (1,56) und FreisetzungsmEDIUM (1,33) und Absorptionsindex vom Wirkstoff (0,01). Zudem wird der Winkel benötigt, aus dem die Streulichtintensität bestimmt wurde (173°). Resultat ist die in

Abbildung 41 ersichtliche Darstellung. Es wird deutlich, dass bis zu einem Partikelradius von ca. 100 nm eine Beschreibung des Zusammenhanges zwischen Zählrate bzw. Streulichtintensität und Partikelgröße mit einer Potenzfunktion möglich ist (vgl. Abb 41). So zeigte sich in diesem Bereich ein linearer Zusammenhang zwischen Streulichtintensität und Partikelgröße bei doppeltlogarithmischer Auftragung. Für größere Partikel wurde der Zusammenhang deutlich komplexer. Eine Beschreibung mittels Potenzfunktion war hier nicht mehr möglich. Aus den ermittelten Datenpunkten konnten mittels geeigneter Programme (Excel, Origin etc.) die zugehörige Potenzfunktion ermittelt werden. Wurden Partikelradien von 0,005 bis 0,095 μm zur Auswertung herangezogen, resultierte folgende Potenzfunktion:

$$y = 12264x^{5,6212} \quad (12)$$

Das Bestimmtheitsmaß betrug $R^2=0,9632$. Dementsprechend schienen 190 nm große Partikel dem oberen Limit für eine Auswertung mit dieser Potenzfunktion zu entsprechen. Reduzierte man die maximale Partikelgröße auf 170 nm beschrieb folgende Potenzfunktion den Zusammenhang von Streulichtintensität und Partikelradius:

$$y = 16978x^{5,7007} \quad (13)$$

Das Bestimmtheitsmaß verbesserte sich deutlich auf $R^2=0,983$. Dementsprechend fand eine präzisere Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Zählrate und Partikelradius statt. Bei weiterer Reduktion der Partikelgröße auf 150 nm folgte Formel 14.

$$y = 22404x^{5,7669} \quad (14)$$

Das Bestimmtheitsmaß dieser Funktion betrug $R^2=0,9925$. Somit ließ sich der Partikelradiusbereich zwischen 0,005 und 0,075 μm am exaktesten beschreiben.

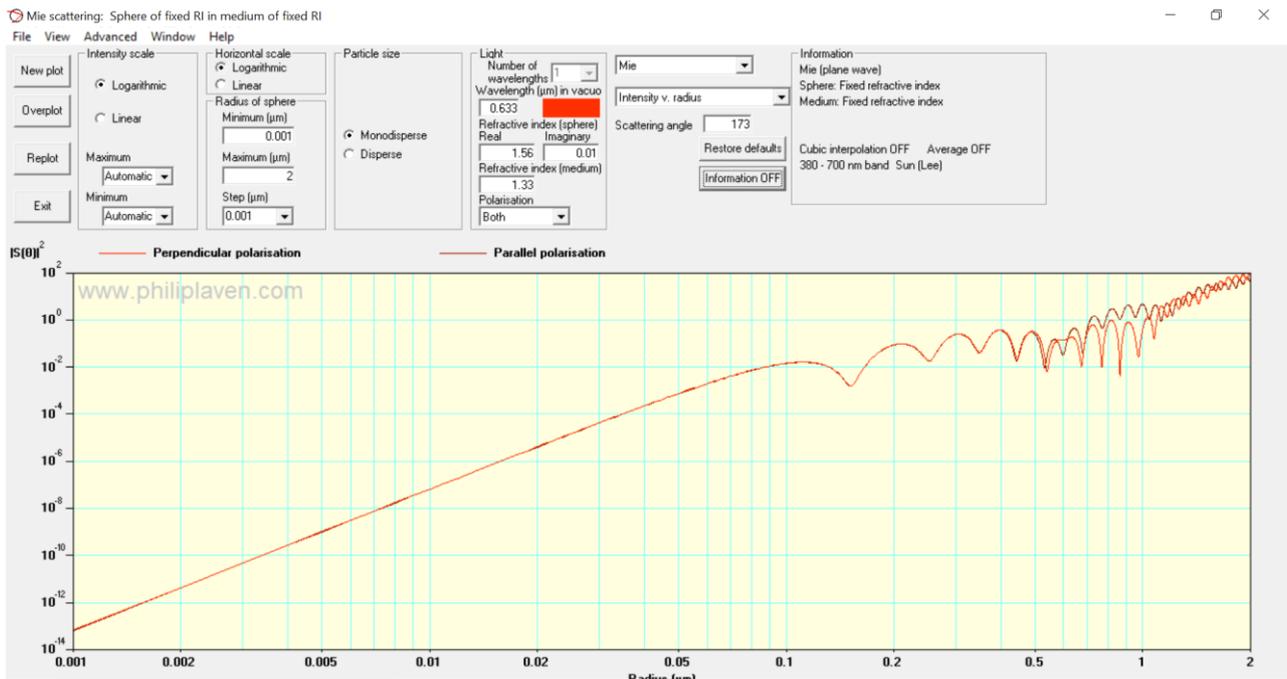


Abbildung 41: Screenshot des Freeware-Programs MiePlot4614 (Philip Laven). Zusammenhang zwischen Streulichtintensität und Partikelradius eines Wirkstoffpartikels (Indometacin)

Durch die Potenzfunktionen ließ sich nun in Verbindung mit der Partikelanzahl im Messbereich $n_{\text{Messbereich}}$ aus einer gemessenen Zählrate CR eine Partikelgröße r bestimmen (Formel 15).

$$CR = n_{\text{Messbereich}} K r^z \rightarrow r = \sqrt[z]{\frac{CR}{n_{\text{Messbereich}} K}} \quad (15)$$

K entspricht dabei dem jeweiligen Vorfaktor der Potenzfunktion und z dem Wert des Exponenten. Durch die Abnahme der Zählrate reduzierte sich dementsprechend auch der Partikelradius r . Mit bekannter Wirkstoffdichte ρ ließ sich aus der Verkleinerung der Partikelgrößen die Reduktion der Feststoffmasse im System bestimmen. Diese entsprach umgekehrt der Zunahme des gelösten Wirkstoffes im Gesamtsystem m_{API} . Die Massendifferenz Δm_{API} zwischen zwei Partikeln lässt sich mit Formel 16 bestimmen.

$$\Delta m_{API} = \rho n \frac{4}{3} \pi (r_n^3 - r_{n+1}^3) \quad (16)$$

Trägt man die relativen Massenänderungen kumulativ auf, resultieren Freisetzungskurven welche die freigesetzte, relative Menge Wirkstoff pro Zeiteinheit beschreiben. Wie in

Abbildung 41 ersichtlich, waren nur Partikel mit Radien von < 100 nm mit Potenzfunktionen beschreibbar. Dementsprechend wurden nur die Kurven resultierend aus Nanosuspensionen mit durchschnittlicher Partikelgröße von 160 und 185 nm für eine Mie-Korrektur in Betracht gezogen und mit den unkorrigierten Kurven aus Abbildung 40 verglichen. Im ersten Schritt wurde der Einfluss der unterschiedlichen Potenzfunktionen (Formel 12-14) auf den Kurvenverlauf bestimmt. Die mit unterschiedlichen Potenzfunktionen korrigierten Kurven waren sowohl bei den aus 160 nm Partikeln resultierenden Kurven als auch den aus 185 nm Partikeln resultierenden Kurven nahezu deckungsgleich, sodass der Einfluss der unterschiedlichen Funktionen als sehr gering betrachtet werden konnte. Demzufolge war es für die gewählten Partikelgrößen mehr oder weniger irrelevant, welche der drei Potenzfunktionen für die Mie-Korrektur verwendet wurde. In Abbildung 42 wurden die Freisetzungskurven von der 185 nm Suspension, als auch von der 160 nm Suspension mittels Formel 14 korrigiert und mit der jeweiligen mittleren, unkorrigierten Freisetzungskurve aus Abbildung 40 verglichen.

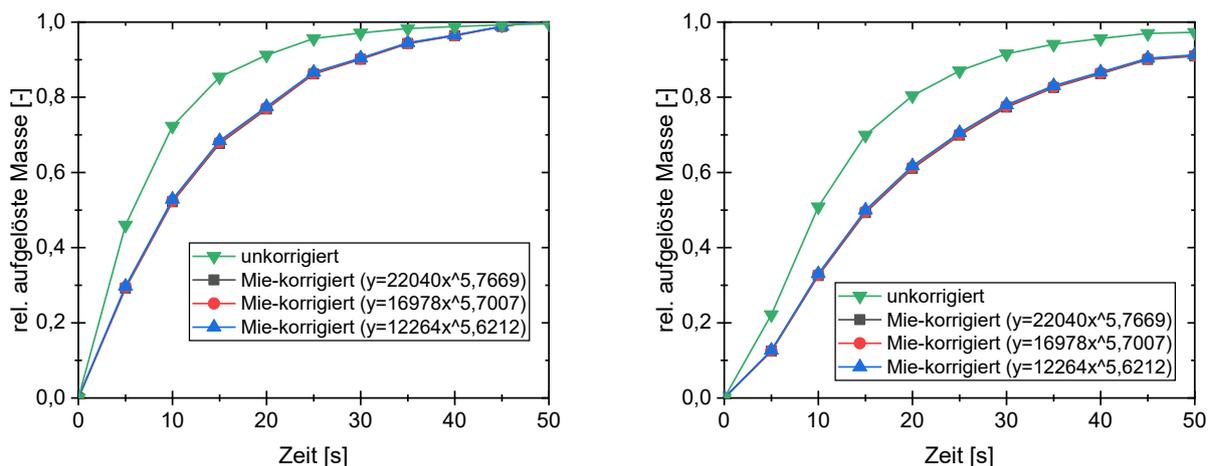


Abbildung 42: Vergleich zwischen unkorrigierter und Mie-Theorie-korrigierter Freisetzungskurven. Korrigiert wurde mit unterschiedlichen Potenzfunktionen. Links: 160 nm Indometacin-Partikel freigesetzt in Wasser; Rechts: 185 nm Indometacin-Partikel freigesetzt in Wasser.

Beim Vergleich mit der unkorrigierten Kurve änderte sich der Punkt der vollständigen Auflösung bei der korrigierten Kurve wie zu erwarten nicht. Wenn die Zählrate auf den Ursprungswert abfiel, war keine weitere Änderung der Wirkstoffmasse detektierbar und somit der Punkt der vollständigen Auflösung unabhängig von der Korrektur fixiert. Allerdings verschoben sich die Punkte zwischen 0 und 1 zu höheren Auflösungszeiten (vgl. Abb. 43). So verschob sich beispielsweise der Punkt wo 90% des Wirkstoffes gelöst vorlagen bei der 160 nm Suspension von ca. 20 s auf 30 s (vgl. Abb. 43 links) und im Fall von der 185 nm

Suspensionen von 30 s auf 50 s (vgl. Abb. 43 rechts). Dies verdeutlichte den Einfluss der Mie-Korrektur auf den Kurvenverlauf zwischen 0 und 1. Somit konnte nun eine Aussage getroffen werden, zu welchem Zeitpunkt bspw. 50% des Wirkstoffes in gelöster Form vorlagen.

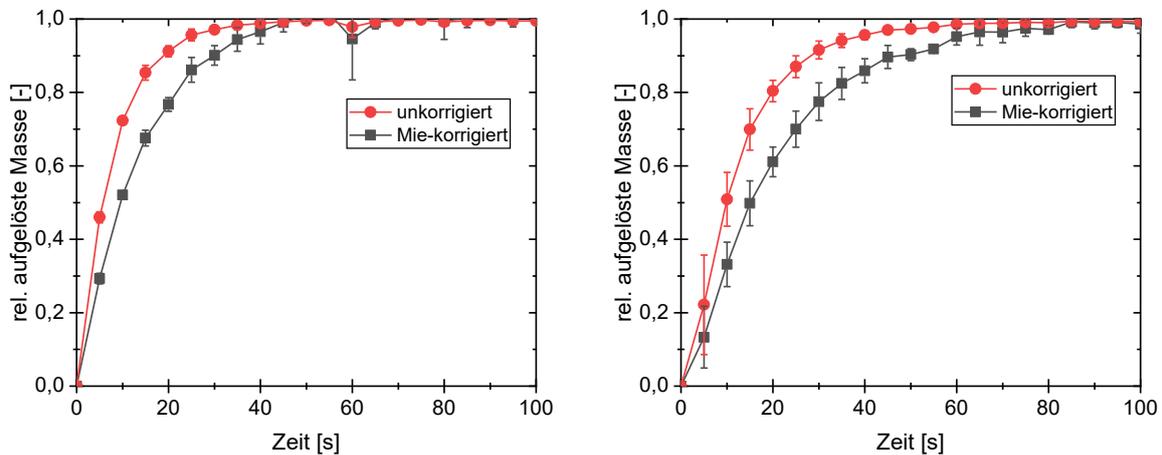


Abbildung 43: Vergleich zwischen unkorrigierter und Mie-korrigierter mittlerer Freisetzungskurven ($n=3$). Links: Freisetzungskurven resultierend aus einer 160 nm-Indometacin-Suspension stabilisiert mit PVPK12 und SDS. Rechts: Freisetzungskurven resultierend aus einer 185 nm-Indometacin-Suspension stabilisiert mit PVPK12 und SDS.

Vergleicht man die von Anhalt et al. (2012) [63] bestimmten Auflösungszeiten von Suspensionen mit unterschiedlichen Partikelgrößen mit den im dynamischen Messsystem bestimmten Auflösungszeiten von Suspensionen mit vergleichbaren Partikelgrößen, so wird in beiden Fällen ein linearer Zusammenhang zwischen Auflösungszeit und Partikelgröße sichtbar (vgl. Abb. 44). So zeigten lineare Fits der Datenpunkte ein R^2 von 0,93 oder größer. Dabei fiel auf, dass die von Anhalt et al. (2012) gemessenen Werte deutlich langsamere Auflösungszeiten darstellen. Neben einem anderen Wirkstoff wurde zudem ein rein statisches Messsystem ohne kontrollierte Hydrodynamik verwendet. Somit handelte es sich um eine rein diffusive Auflösung des Wirkstoffs. Im Falle des neuen Messaufbaus handelte es sich um ein dynamisches System mit Hydrodynamik. Demzufolge waren schnellere Auflösungszeiten zu erwarten.

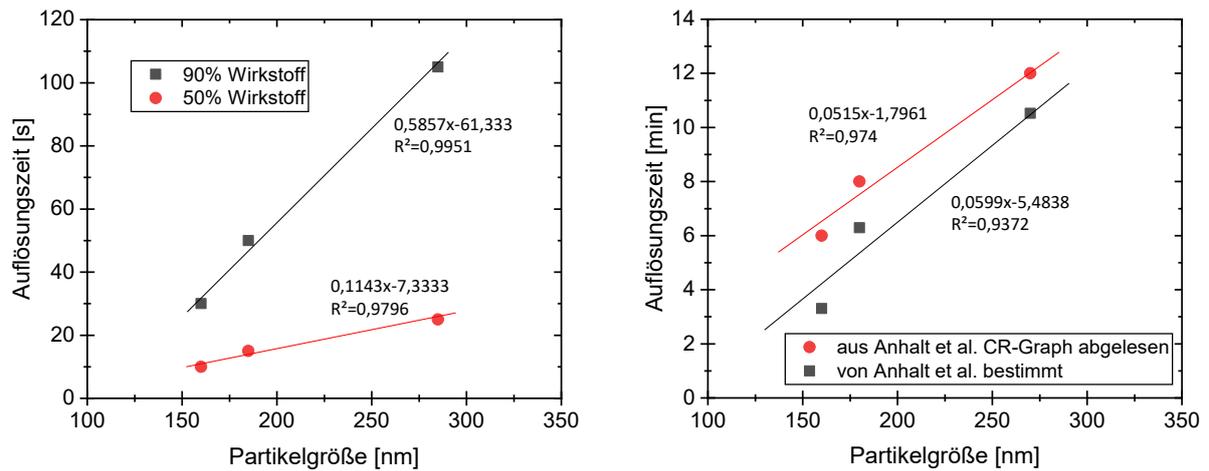


Abbildung 44: Links: im dynamischen Messsystem bestimmte Auflösungszeiten von Suspensionen mit unterschiedlichen Partikelgrößen. Die Zeiten für 90% Wirkstoffauflösung in schwarz und für 50% Wirkstoffauflösung in rot. Rechts: von Anhalt bestimmte Auflösungszeiten von Suspensionen mit unterschiedlichen Partikelgrößen. In Rot sind die Zeiten der vollständigen Auflösung aus dem CR-Graph bestimmt. In Schwarz sind die von Anhalt selbst bestimmten Werte ersichtlich.

Berechnet man die Auflösungsgeschwindigkeit von einzelnen Indometacin-Partikeln mit diesen Durchmessern, werden ähnliche Auflösungszeiten erreicht. Lediglich für 285 nm Partikel werden deutlich längere Auflösungszeiten berechnet (vgl. Abb. 45). Dies könnte durch die breitere Partikelgrößenverteilung dieser Suspension im Vergleich zu den anderen Suspensionen hervorgerufen worden sein. So ist der PDI der Probe mit 285 nm Partikeln um ca. 0,1 höher als von den 185 nm und 160 nm Proben (vgl. Abb. 37). Je enger die Partikelgrößenverteilung einer Nanosuspension, desto genauer ist die Annahme, dass die Änderung der Streulichtintensität lediglich aus der Abnahme der Partikelgröße resultiert. Liegt eine breite Verteilung vor, lösen sich feine Partikel deutlich schneller als grobe, wodurch die Abnahme der Streulichtintensität neben der Partikelgrößenverringern maßgeblich von der Verringerung der Partikelanzahl beeinflusst wird. Dies könnte in falschen Berechnungen und somit falschen Auflösungszeiten resultieren. Somit ist diese Methode ausschließlich für eng verteilte Nanosuspensionen mit kleiner Partikelgröße geeignet. Für breit verteilte Suspensionen ist die Umrechnung der Zählrate in eine aufgelöste Menge deutlich komplexer da sowohl Partikelanzahl und Größe Änderungen hervorrufen.

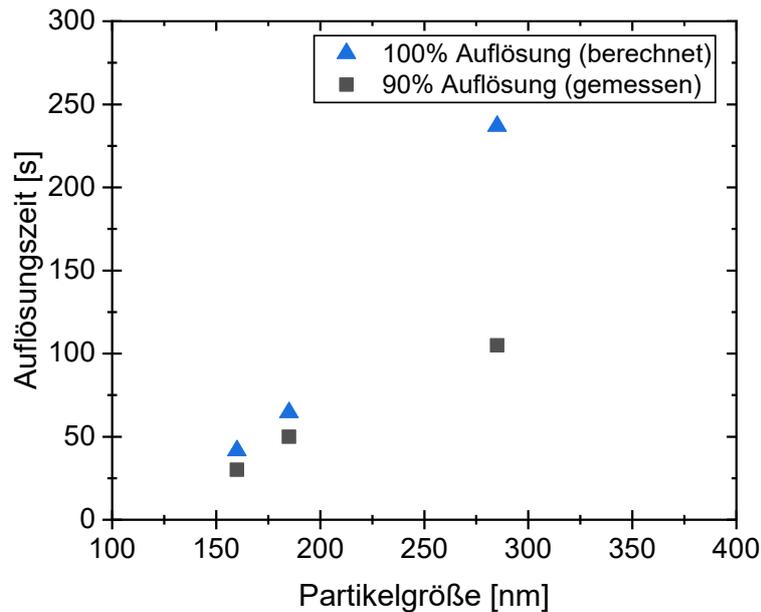


Abbildung 45: Berechnete und gemessene mittlere Auflösungszeiten von Indometacin-Nanosuspensionen.

Wie bereits von Anhalt et al. [63] gezeigt, ist die Zählrate ein Maß für die Abnahme der Feststoffmasse im System. Durch die Durchflusszelle wurde die Methode nach Anhalt et al. [63] wesentlich vereinfacht. Zudem wurde durch die Mie-Korrektur eine direkte Umrechnung von Zählrate bzw. Streulichtintensität in eine relative aufgelöste Wirkstoffmenge ermöglicht. Erneut wurde die schnelle Auflösungskinetik von Wirkstoff-Nanopartikeln analog zu Imono et al. [69] bestätigt. So lösten sich 90% der Indometacin-Partikel mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 160nm innerhalb von 30s auf (dem Detektionslimit entsprechend). Anwendbar ist diese Methode für engverteilte Nanosuspensionen mit sehr feiner Partikelgröße. Um diese Methode weiter zu validieren, müsste diese mit Komplementärmethoden wie Flow-Field-Flow-Fraktionierung oder der Methode der zweiten Ableitung verglichen und auf unterschiedliche Wirkstoffsysteme angewendet werden. Durch die gemessenen schnellen Auflösungskinetiken ist zu erwarten, dass wenn vollständig redispergierbare Pulver bzw. Tabletten herstellbar wären, eine Formation von Nanosuspension im Gastro-Intestinal-Trakt zur schnellen Auflösung und somit zur Bioverfügbarkeitserhöhung von schwerlöslichen Wirkstoffen führen könnte, wenn im Auflösungsvolumen eine vollständige Auflösung des Wirkstoffes möglich wäre. Somit ist eine gute Redispergierbarkeit ein essenzieller Faktor für die Weiterverarbeitung von Nanosuspensionen zu Pulvern und Tabletten.

4.2. Herstellung von redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern mittels Sprühtrocknung

Nächster geplanter Prozessschritt war die Trocknung der stabilen und verdünnbaren Nanosuspensionen und somit die Herstellung von vollständig redispergierbaren, Nanopartikel enthaltenden Pulvern (vgl. Abb. 46). Neben der Gefriertrocknung (Daten hier nicht gezeigt) wurde die Sprühtrocknung als Trocknungsverfahren verwendet, da der Prozess günstiger und kontinuierlich durchführbar ist. Im Folgenden werden die Haupteinflussparameter untersucht.

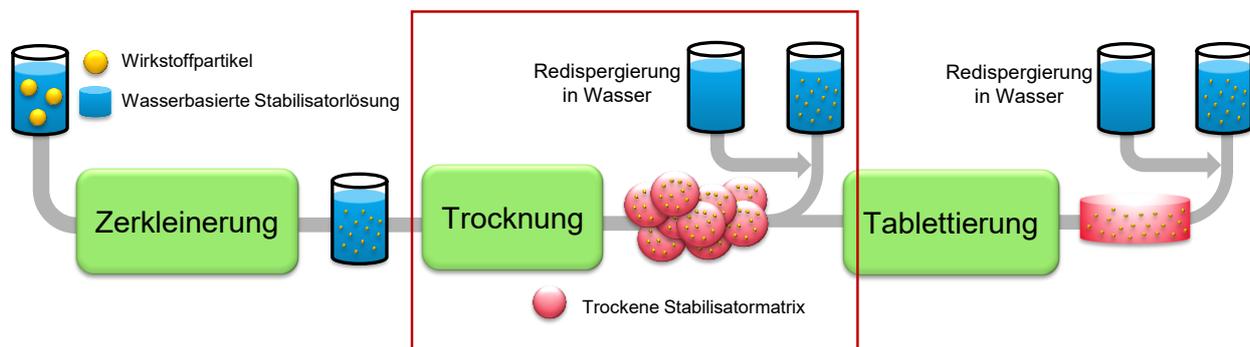


Abbildung 46: Angestrebte Prozesskette von einer Mikrosuspension (links) zu einer Nanopartikel enthaltenden Tablette (rechts).

Teile der folgenden Kapitel sind bereits in der Patentschriften WO 2021/069350 A1 und WO 2021/084139 A1 veröffentlicht. Die zugehörigen Patente sind im Anhang aufgeführt.

4.2.1. Einfluss des Zerstäubedruckes

Um den Einfluss des Zerstäubedruckes auf die Redispergierbarkeit der resultierenden Nanopartikel enthaltenden Pulver zu bestimmen, wurden Nanosuspensionen mit 10 und 20% (w/w) Indometacin als Feststoff und jeweils 10 bzw. 20 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS hergestellt und bei unterschiedlichen Zerstäubedruckes sprühgetrocknet und redispergiert. Es wird deutlich, dass im getesteten Bereich kaum ein Einfluss des Zerstäubedruckes auf die Redispergierbarkeit der resultierenden Pulver bestand. So stimmten die $x_{90,3}$ -Werte der jeweiligen drei Kurven nahezu überein (vgl. Abb. 47). Lediglich im oberen Bereich der kumulativen Partikelgrößenverteilung war ein geringer Anteil von Grobgut zu erkennen, wenn die Suspension mit 0,2 bar zerstäubt wurde. Dies könnte mit der Tröpfchengröße zusammenhängen. Je niedriger der Zerstäubedruck, desto größer die

resultierenden Tröpfchen. Da die Trocknung von großen Tropfen bei gleicher Temperatur hypothetisch länger dauert als von kleinen Tropfen, liegt die Vermutung nahe, dass die Nanopartikel bei einer Trocknung in großen Tropfen länger mobil blieben als bei kleinen. Dies würde die Möglichkeit für eine Agglomeration erhöhen und so den leichten Grobpartikelanteil erklären. Durch die hohe Viskosität der verwendeten Suspensionen scheint dieser Effekt jedoch nur sehr gering ausgeprägt zu sein.

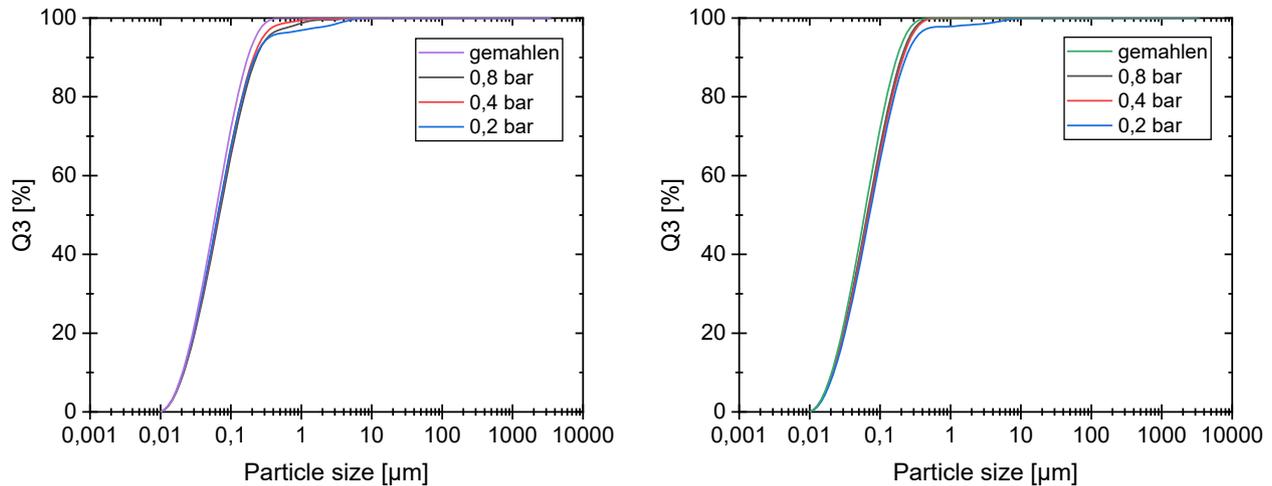
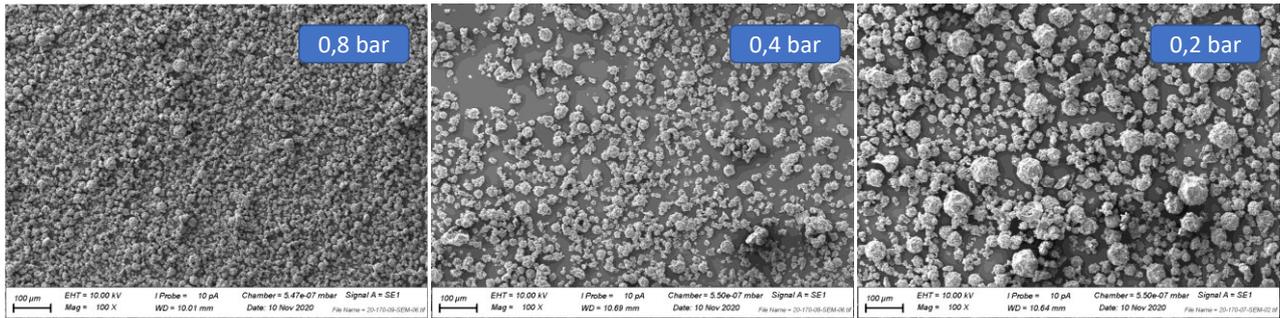


Abbildung 47: Links: mittlere Partikelgrößenverteilungen ($n=3$) von Nanosuspensionen resultierend aus Indometacin-Nanosuspensionen mit 20% (w/w) Wirkstoff die bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken getrocknet und redispergiert wurden. Rechts: mittlere Partikelgrößenverteilungen ($n=3$) von Nanosuspensionen resultierend aus Indometacin Nanosuspensionen mit 10% (w/w) Wirkstoff, die bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken getrocknet und redispergiert wurden. Stabilisatoren sind PVPK12 im Verhältnis von 1:1 zum Wirkstoff und 0,2 % (w/w) SDS .

Haupteinfluss des Zerstäuberdruckes ist, wie zu erwarten, die durchschnittliche, resultierende Partikelgröße der Nanopartikel enthaltenden Pulver. Je höher der Zerstäuberdruck, desto kleiner die entstehenden Tröpfchen und desto feiner das Nanopartikel enthaltende Pulver. Dies wird anhand von Rasterelektronenmikroskop-Bildern deutlich (vgl. Abb. 48). Es sind wesentlich gröbere Partikel sichtbar, wenn die jeweilige Suspension mit 0,2 bar Zerstäuberdruck versprüht wurde, im Vergleich zu 0,4 und 0,8 bar. Die feinsten Partikel entstanden bei 0,8 bar Zerstäuberdruck (vgl. Abb. 48 links). Zudem entstanden wie bei einer Sprühtrocknung üblich sphärische Partikel. Zudem wird deutlich, dass bei gleichen Zerstäuberdrücken aus der 20%igen (w/w) Suspension durchschnittlich größere Partikel resultierten als aus der 10 %igen (w/w) Suspension. Lediglich bei 0,2 bar ist bei der 10 %igen (w/w) Suspension ein großes Agglomerat sichtbar. Da dieses aus kleinen Einzelpartikeln besteht, sind auch hier die Einzelpartikel resultierend aus einer 20 %igen (w/w) Suspension im Durchschnitt größer.

IMC-PVPK12-SDS 20-20-0,2 % (w/w)



IMC-PVPK12-SDS 10-10-0,2 % (w/w)

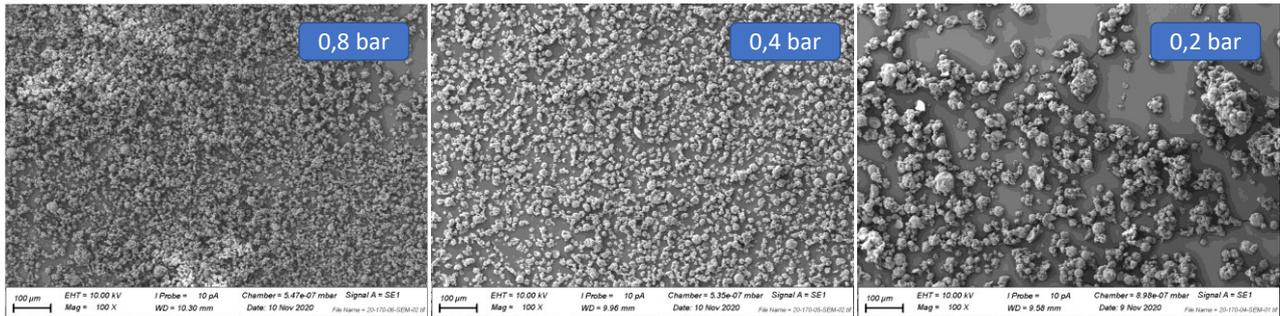


Abbildung 48: REM-Bilder von Pulvern resultierend aus mit unterschiedlichen Zerstäuberdrücken sprühgetrockneten Indometacin-Nanosuspensionen. Die Zusammensetzungen der hergestellten Nanosuspensionen sind über den mittleren Bildern gezeigt. Der Maßstabsbalken repräsentiert jeweils 100 µm. Oben: Ursprüngliche Nanosuspension mit 20% (w/w) Wirkstoffgehalt. Unten: Ursprüngliche Nanosuspension mit 10 % (w/w) Wirkstoffgehalt.

Je größer die Einzelpartikel, desto besser die Fließfähigkeit des Pulvers. Dementsprechend konnte, wenn im Konzentrationsbereich zwischen 10 und 20 % (w/w) Wirkstoff prozessiert wurde bei niedrigen Zerstäuberdrücken getrocknet werden, ohne dass die Redispergierbarkeit der resultierenden Pulver maßgeblich beeinflusst wurde. Jedoch lag eine verbesserte Fließfähigkeit vor, wodurch bei einer späteren Tablettierung die Befüllung der Matrizen erleichtert würde.

Allerdings wurde bei niedrigkonzentrierten Indometacin-Nanosuspensionen die Beobachtung gemacht, dass mit sinkendem Zerstäuberdruck die Redispergierbarkeit abnahm (vgl. Abb. 49 links). Dies ist vermutlich auf die geringere Viskosität und den deutlich höheren Wasseranteil im Gesamtsystem zurückzuführen. Entstehen größere Tropfen, steht vermutlich mehr freies Volumen für eine Bewegung der Nanokristalle innerhalb des Tropfens zur Verfügung, zudem verlängert sich die Trocknungszeit pro Einzeltropfen da mehr Wasser entfernt werden muss im Vergleich zu Tropfen, die aus höherkonzentrierten Suspensionen resultieren. Liegt zusätzlich eine geringe Viskosität vor, kommt es vermutlich zur schnelleren Bewegung der Kristalle und somit zur Agglomeration. Diese würde sich in

einer unzulänglichen Redispergierbarkeit des entstehenden Pulvers widerspiegeln. Diese Vermutung konnte durch den Vergleich zwischen einer niedrigkonzentrierten Indometacin-Nanosuspension welche mit 2% (w/w) PVPK12 stabilisiert wurde (vgl. Abb. 49 Mitte), einer mit 2 % (w/w) PVPK25 stabilisierten Suspension (vgl. Abb. 49 rechts) und einer mit 10 % (w/w) Indometacin und 10% (w/w) PVPK12 prozessierten Suspension (vgl. Abb 49. Links) bestätigt werden. Die Verwendung von höhermolekularem PVPK25 führte zu einer verbesserten Redispergierbarkeit bei geringen Zerstäuberdrücken. Die 2 %ige (w/w) Indometacin-Suspension, welche mit PVPK12 stabilisiert wurde, zeigte die schlechteste Redispergierbarkeit nach einer Sprühtrocknung mit kleinen Zerstäuberdrücken. Dies ist ein Indiz dafür, dass die Viskosität bei niedrigkonzentrierten Nanosuspensionen entscheidend für eine gute Redispergierbarkeit ist. Die Viskositätserhöhung durch die Verwendung von PVPK25 anstatt K12 reduzierte scheinbar die Mobilität im System und ermöglichte somit die Herstellung von redispergierbaren Pulvern mit niedrigen Zerstäuberdrücken. Da das Ziel jedoch höherkonzentrierte Suspensionen waren (10 % (w/w) oder mehr) wurde dieser Zusammenhang nicht weiter betrachtet. Zudem wird auf Zerstäuberdrücke < 0,2 bar verzichtet.

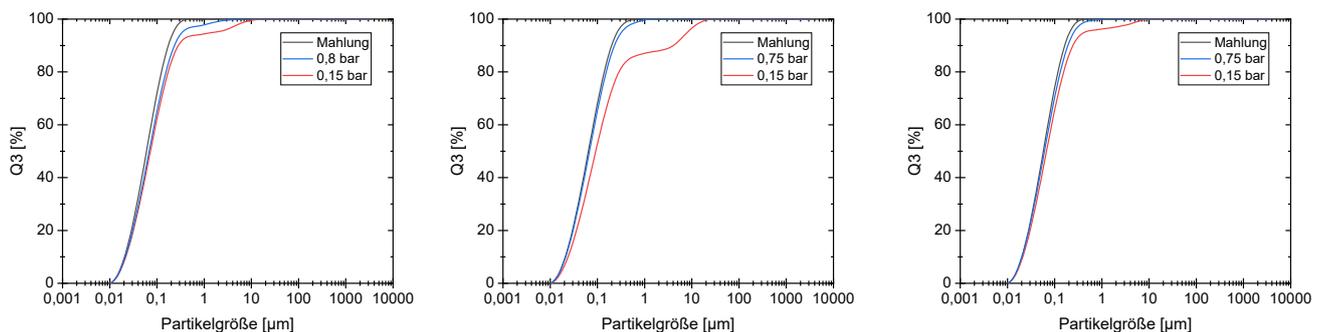


Abbildung 49: mittlere Partikelgrößenverteilungen (n=3) von Nanosuspensionen unmittelbar nach einer Mahlung und nach Trocknung bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken und Redispergierung. Links: Nanosuspensionen mit 10 % (w/w) Indometacin stabilisiert mit 10 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS. Mitte: Nanosuspensionen mit 2 % (w/w) Indometacin stabilisiert mit 2 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS. Rechts: Nanosuspensionen mit 2 % (w/w) Indometacin stabilisiert mit 2 % (w/w) PVPK25 und 0,2 % (w/w) SDS.

4.2.2. Einfluss der Trocknungstemperatur

Wie in 1.3.2 erwähnt, ist die Trocknungstemperatur der Haupteinflussparameter auf die Redispergierbarkeit des Pulvers bei der Trocknung von hochkonzentrierten (10% (w/w) oder höher) Indometacin-Nanosuspensionen. Wie in Abb. 50 (links) zu sehen, nahm die Redispergierbarkeit eines Indometacin-Nanopartikel enthaltenden Pulvers rapide ab, wenn bei hohen Temperaturen getrocknet wurde. Bei einer Trocknung mit einer

Einlasstemperatur von 200°C konnte das resultierende Pulver nicht mehr in nanoskalige Partikel redispergiert werden (vgl. Abb. 50 links, blaue Kurve). Die Auslasstemperatur lag bei diesem Prozess bei unter 100°C also deutlich unterhalb des Schmelzpunktes von Indometacin (160°C), sodass ein Aufschmelzen des Wirkstoffes ausgeschlossen werden konnte. Dennoch verfärbte sich das Pulver bei hohen Trocknungstemperaturen gelb. Dies ist ein Indiz für amorphes Indometacin. Pulver, die aus bei 110°C getrockneter Indometacin-Nanosuspension gebildet wurden, waren vollständig redispergierbar (vgl. Abb. 50 links, rote Kurve). Die Auslasstemperatur betrug in diesem Fall ~45°C. Rivaroxaban-Suspensionen zeigten sich hingegen, unabhängig ob es sich um eine HPC- (Abb. 50 mitte) oder Triple-Stabilizer-Formulierung (Abb. 50 rechts) handelte, unbeeinflusst von der Trocknungstemperatur. Die bei 200°C Einlasstemperatur hergestellten Pulver waren in beiden Fällen vollständig redispergierbar und vergleichbar mit den bei 110°C hergestellten Pulvern (vgl. Abb. 50, mitte und rechts).

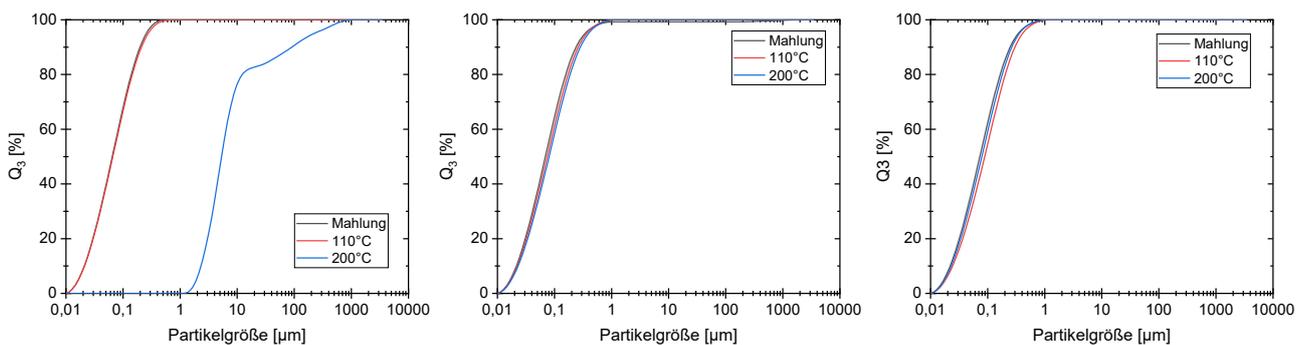


Abbildung 50: Partikelgrößenverteilungen von Nanosuspensionen unmittelbar nach der Mahlung und nach Trocknung bei unterschiedlichen Inlet-Temperaturen und Redispergierung. Links: Indometacin-PVPK12-SDS-Formulierung, Mitte: Rivaroxaban-HPC-SDS-Formulierung, Rechts: Rivaroxaban-HPC-PVPK12-SDS-Formulierung (Triple-Stabilizer)

Bei der Sprühtrocknung kommt das Produkt im ersten Schritt nicht mit der tatsächlichen Trocknungstemperatur in Kontakt. Der Hauptteil der eingesetzten Wärmeenergie wird für die Verdampfung des Lösemittels, in diesem Fall Wasser, verwendet. Über die Fallstrecke der Tropfen reduziert sich deren Umgebungstemperatur durch die Wasserverdampfung. Die Auslasstemperatur entspricht demzufolge ungefähr der tatsächlichen Temperatur, mit der ein getrockneter Pulverpartikel maximal in Berührung kommt. Somit ist die Auslasstemperatur für die folgenden Annahmen ausschlaggebend. Wie von Nüboldt et al. [60] bereits für Lyophilisate gezeigt werden konnte (vgl. 1.3.2), liegt auch bei den

sprühgetrockneten Indometacin-Proben eine drastische Reduktion des Schmelzpunktes vor (vgl. Abb. 51 schwarz). Dies resultierte vermutlich aus dem rapiden Lösen des Wirkstoffes in das Polymer bei Erreichen der Glasübergangstemperatur des Polymers. Vergleicht man die getrockneten Proben, wird folgendes deutlich: Während bei den Rivaroxaban-Proben keine Unterschiede in den Thermogrammen abhängig von der Trocknungstemperatur ersichtlich sind (vgl. Abb. 51, blau und grün), sind bei den Indometacin-Proben deutliche Unterschiede zu erkennen (vgl. Abb. 51, rot und schwarz). So zeigt die bei 200°C (Outlet: 85°C) getrocknete Probe eine Misch-Glasübergangstemperatur. Erreicht ein amorpher Stoff den Temperaturbereich des Glasübergangs ändert sich die Wärmekapazität des Systems. Dies äußert sich während einer DSC-Messung in einer Änderung der Basislinie des Thermogramms. Wirkstoffe besitzen in der Regel niedrigere Glasübergänge als die verwendeten Polymere, wodurch bei einer Mischung der Stoffe auf molekularer Ebene sogenannte Misch-Glasübergangstemperaturen entstehen. Somit ist die Änderung der Wärmekapazität der roten Kurve im Temperaturbereich von 65°C ein Indikator für eine molekulare Dispersion des Wirkstoffs in der Polymermatrix und somit das kontrollierte Lösen von Wirkstoff in die Polymermatrix während der Trocknung bei hohen Temperaturen. Die bei 110°C (Outlet: 45°C) getrocknete Probe zeigte lediglich die bereits bekannte Schmelzpunktreduktion. Somit ist die Abnahme der Redispergierbarkeit der hergestellten Pulver nach der Trocknung bei hoher Temperatur mit dem Lösen und somit nicht mehr vollständig vorhandenen Nanokristallen erklärbar. Es entstanden amorph-kristalline Hybridsysteme [60,93], was ebenfalls die Gelbfärbung des Pulvers nach der Trocknung erklärt. Die Auslasstemperatur der Trocknung bei 200°C (85°C) entsprach exakt dem Bereich, wo laut Thermogramm das Lösen des Indometacins in die PVPK12-Matrix begann (vgl. Abb. 51 schwarz). Somit reichte der kurze Temperatur-Kontakt der getrockneten Partikel innerhalb des Sprühtrockners aus, um einen großen Anteil des Wirkstoffes in die PVPK12-Matrix einzulösen. Betrachtet man die Thermogramme von Rivaroxaban-Proben, so liegen keinerlei thermische Effekte im Temperaturbereich von 85°C vor. Somit ist der geringe Einfluss der Trocknungstemperatur auf die Redispergierbarkeit von getrockneten Rivaroxaban-Pulvern plausibel und geeignete Prozessfenster für eine Sprühtrocknung von Nanosuspensionen mittels DSC-Messungen vorhersagbar. Eine Trocknung sollte demzufolge stets unterhalb des ersten thermischen Events des eingesetzten Materials stattfinden, um vollständig redispergierbare Nanopartikel enthaltende Pulver herzustellen.

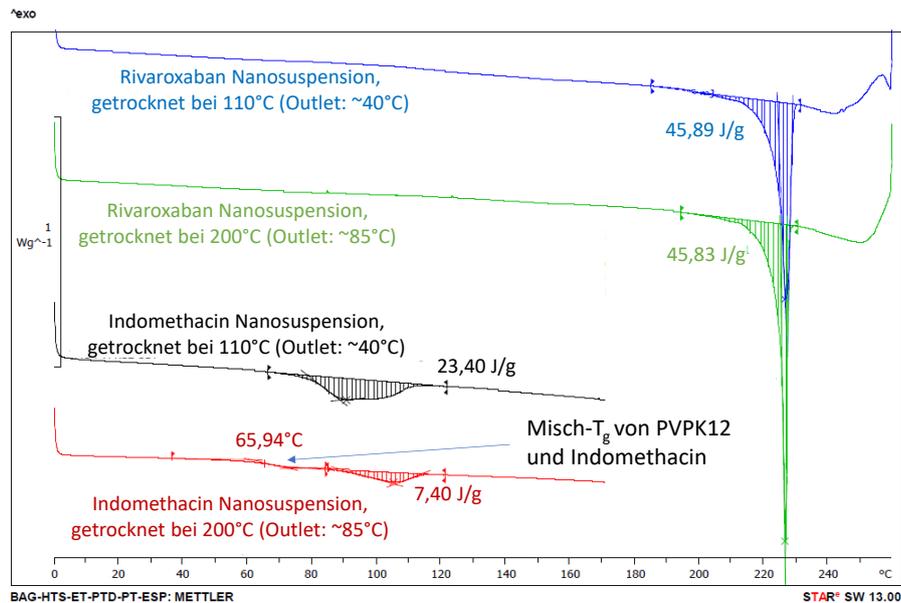


Abbildung 51: DSC-Messungen von sprühtrockneten Pulvern die aus bei unterschiedlichen Temperaturen getrockneten Nanosuspensionen entstanden sind.

Die deutlichen Unterschiede zwischen nanoskaligem Indometacin und Rivaroxaban sind vermutlich mit den unterschiedlichen Löslichkeiten der Wirkstoffe in der jeweiligen Polymermatrix erklärbar. Generell wird die Löslichkeit von Wirkstoffen in Polymermatrizen in einem Phasendiagramm dargestellt (Abb. 52). Dazu wird die Temperatur gegen den Wirkstoffanteil im Polymer aufgetragen. Die Löslichkeitskurve (Blau) trennt den thermodynamisch stabilen vom thermodynamisch instabilen Bereich einer ASD. Wird eine Probe im thermodynamisch instabilen Bereich gelagert bzw. gefertigt, neigt diese zur Rekristallisation. Allgemein ist es erstrebenswert thermodynamisch stabile ASDs zu fertigen und dementsprechend sowohl bei der Lagerung als auch bei der Fertigung links von der Löslichkeitskurve zu bleiben. Die Lage der Löslichkeitskurve beschreibt, wie gut ein Wirkstoff in einer Polymermatrix löslich ist. Je weiter die Kurve nach links verschoben ist, umso größer der thermodynamisch instabile Bereich. Dies impliziert eine schlechtere Löslichkeit des Wirkstoffes in der Polymermatrix, wenn gleiche Wirkstoffgehalte betrachtet und verglichen werden.

Die starke Schmelzpunktniedrigung von nanoskaligem Indometacin in PVP wäre durch eine besonders gute Löslichkeit erklärbar. Wie bereits in 4.1.1 erwähnt bestehen sehr gute Wechselwirkungen zwischen Indometacin und PVP. Zusätzlich wird anhand vom Grad der Schmelzpunktniedrigung vom Wirkstoff in Kontakt mit Polymeren auf den oberen Bereich der Löslichkeitskurve geschlossen. So lassen sich Datenpunkte im oberen Bereich der Löslichkeitskurve experimentell bestimmen und beispielsweise mittels Flory-Huggins-

Theory zur Raumtemperatur extrapolieren. Je stärker die Schmelzpunktniedrigung, desto besser die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Polymermatrix [94–96].

Demzufolge kann die drastische Erniedrigung des Schmelzpunktes von Indometacin mit dem nanokristallinen Charakter in Verbindung mit einer sehr guten Löslichkeit des Wirkstoffs im PVP erklärt werden. Somit wird ein Phasendiagramm erwartet, bei dem viel Wirkstoff bei Raumtemperatur löslich ist (Abb. 52 links). Dies konnte von Sun et al. (2010) bestätigt werden. So zeigte Indometacin in PVP die deutlichste Schmelzpunktverringernung im Vergleich zu anderen Polymer-Wirkstoff-Systemen [97]. Bei Rivaroxaban hingegen wird ein Phasendiagramm mit schlechterer Löslichkeit in PVP im Vergleich zum Indometacin-System erwartet, da die Schmelzpunktniedrigung trotz nanokristallinem Charakter deutlich geringer ausfällt (Abb. 52 rechts).

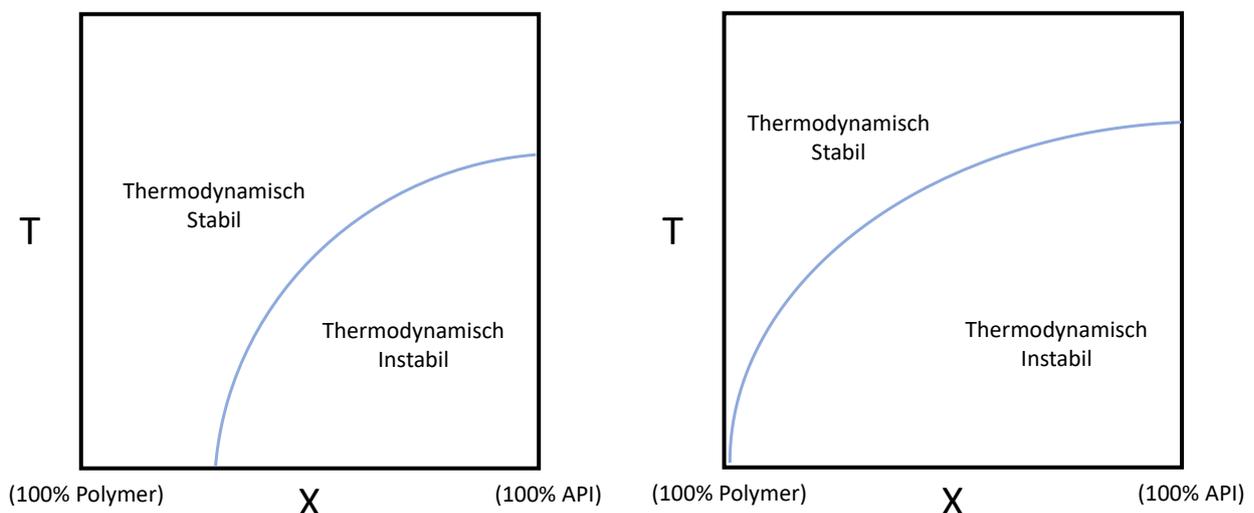


Abbildung 52: schematische Darstellung eines Phasendiagramms mit guter Löslichkeit vom Wirkstoff im Polymer (links) und schlechter Löslichkeit (rechts)

Die deutliche Schmelzpunktniedrigung vom Indometacin im PVP-System kann im Detail an einem Phasendiagramm erklärt werden. Da in der Suspension ein Verhältnis von Wirkstoff zu Polymer von 1:1 vorliegt, resultiert nach einer Trocknung ein Wirkstoffgehalt von ca. 50 % (w/w) im festen Zustand. Findet eine Trocknung bei 110°C also mit einer Outlet-Temperatur von 45°C statt so befindet man sich deutlich unterhalb der Misch-T_g des Wirkstoff-Polymer-Systems im Phasendiagramm (vgl. Abb. 53, Punkt 1). Das System ist in diesem Temperaturbereich kinetisch limitiert, sodass sich kein Indometacin in die Polymermatrix lösen kann (vgl. Abb. 53, Punkt 1). Zudem befindet man sich im thermodynamisch instabilen Bereich, wodurch nur ein begrenztes Lösen von Wirkstoff in die Polymermatrix möglich wäre. Resultat war dementsprechend ein hauptsächlich kristalline

Indometacin-Nanopartikel enthaltendes Pulver mit guter Redispergierbarkeit. Findet die Trocknung bei höheren Temperaturen statt, so wird ab einer Outlet-Temperatur von 80°C ein Temperaturbereich erreicht, bei dem die kinetische Limitierung des Gesamtsystems überwunden und ein Lösen von Wirkstoff ermöglicht wird. Zusätzlich befindet sich dieser Temperaturbereich bereits im Einphasengebiet, wo eine vollständige Auflösung des Wirkstoffes in die Polymermatrix laut Phasendiagramm möglich wäre und dementsprechend eine ausgeprägte Triebkraft für die Diffusion von Wirkstoffmolekülen von den Wirkstoffnanokristall-Oberflächen in die untersättigte Polymerphase vorhanden wäre (vgl. Abb. 53, Punkt 2). Bei weiterer Temperaturerhöhung würde ein noch schnelleres und vollständiges Lösen des Wirkstoffs erwartet (vgl. Abb. 53, Punkt 3). Erstaunlicherweise entspricht der Punkt 2 in Abbildung 53 nahezu exakt dem im Thermogramm ersichtlichen Lösebeginn vom Indometacin in das Polymer PVPK12 (vgl. Abb. 51 schwarz). PVP-SDS-Komplexe in wässriger Lösung besitzen die Fähigkeit Wirkstoffe im gewissen Maße zu solubilisieren [98]. Trocknet ein solches System, könnte es durch die gute Wechselwirkung zwischen Indometacin und PVP zur Bildung einer niedrig konzentrierten ASD kommen. Dementsprechend ist bei einer Nanosuspension ebenfalls in den Polymer-Tensid-Komplexen solubilisierter Wirkstoff zu erwarten, der nach einer Trocknung amorph vorliegt. Dies würde zur leichten Reduktion der Polymer-T_g im festen Zustand führen, wodurch ein niedrigerer On-set des Löse-Peaks im Vergleich zur reinen Polymer T_g erklärbar wäre. Zudem würde ein weiteres Lösen von Wirkstoff vor Erreichen der reinen Polymer-T_g ermöglicht.

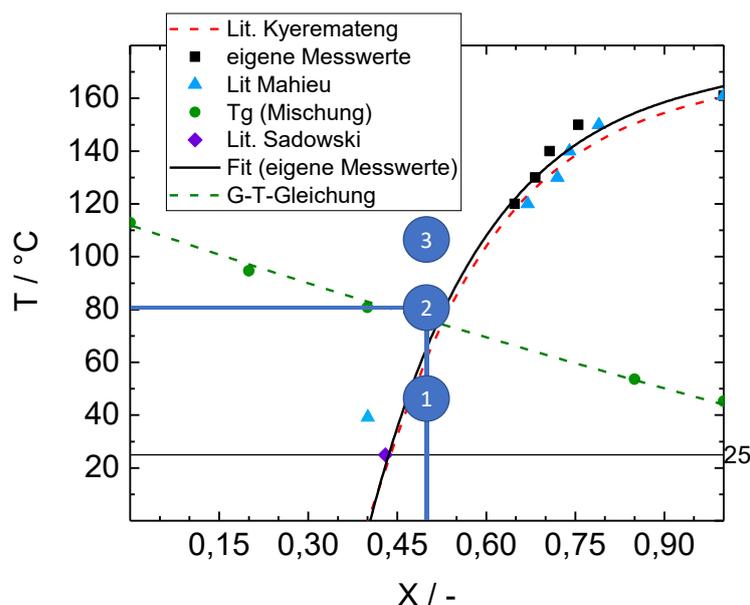


Abbildung 53: Phasendiagramm von Indometacin in PVPK12 von Nüboldt et al. [60] bestimmt und mit unterschiedlichen Literaturwerten [99–101] verglichen.

Somit führt die gute Löslichkeit des Indometacins in PVP und die große Oberfläche der Wirkstoffnanokristalle vermutlich zum schnellen Lösen des Wirkstoffes in die Polymermatrix bei Erreichen einer geeigneten Grenztemperatur (ca. 85°C).

Betrachtet man nun die Löslichkeit von Rivaroxaban in PVP oder verschiedenen Cellulosederivaten, so konnten Kapourani et al. zeigen, dass selbst bei 150°C die Löslichkeit des Wirkstoffs gegen 0 % (w/w) geht [102]. Zudem findet eine nur sehr geringe Schmelzpunktniedrigung statt. Auch dies ist ein Indiz für eine schlechte Löslichkeit von Rivaroxaban in den verwendeten Polymeren. Somit ist der deutliche Unterschied im Verhalten der Polymer-Wirkstoff-Systeme, sobald eine Trocknung bei hohen Temperaturen stattfindet, erklärbar. Im Gegensatz zum Indometacin gibt es beim Rivaroxaban keine Triebkraft für die Diffusion von Rivaroxaban-Molekülen von der Wirkstoffkristalloberfläche in die Polymerphase, da kaum Rivaroxaban in den gewählten Polymermatrizen und den bei der Sprühtrocknung relevanten Temperaturbereichen löslich zu sein scheint. Demzufolge hat auch die große Oberfläche der Nanokristalle keinen Einfluss. Dies macht die Herstellung eines Nanopartikel enthaltenden Pulvers wesentlich einfacher als im Fall von Indometacin. Es besteht im Grunde keine Gefahr, dass während des Prozesses ein Lösen des Rivaroxabans vorstättengeht. Demzufolge wäre ein Phasendiagramm mit schlechter Löslichkeit von Wirkstoff im Polymer für eine Nanoformulierung im Gegensatz zur ASD-Formulierung von Vorteil. Liegt eine gute Löslichkeit vom Wirkstoff in der Polymermatrix vor, könnte es, analog zu Indometacin, zum kontrollierten Lösen des Wirkstoffes in die Polymermatrix kommen und somit zu unzureichender Redispergierbarkeit der Nanokristalle. Sowohl aus Indometacin-Nanosuspensionen als auch aus Rivaroxaban-Nanosuspensionen konnten vollständig redispergierbare Nanopartikel enthaltende Pulver mit einem Wirkstoffgehalt von ca. 50 % (w/w) hergestellt werden.

Der Löse-Effekt, der beim Indometacin-System ersichtlich wurde, kann für die kontrollierte Herstellung von amorphen, festen Lösungen aus wasserbasierten Nanosuspensionen verwendet werden. Vorteilhaft gegenüber anderen Verfahren ist, dass zum einen keine klassischen Lösemittel wie Aceton oder Ethanol verwendet werden müssen und zum anderen der nanokristalline Wirkstoff, im Vergleich zu mikropartikulärem Wirkstoff, bei niedrigeren Temperaturen prozessiert werden kann. Im folgenden Kapitel wird das Verfahren „Nano-dry-melting“ ausführlicher erläutert.

4.2.3. Nano-dry-melting: Alternatives Verfahren zur ASD-Herstellung

Teile dieses Kapitels sind bereits in der Patentschrift WO2021084139A1 und dem wissenschaftlichen Artikel „Nano-Dry-Melting: A Novel Technology for Manufacturing of Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions“ [103] veröffentlicht.

Um zum Einen zu zeigen, dass vollständig amorphe feste Dispersionen (ASD) aus einer wasserbasierten Nanosuspension herstellbar sind und zum Anderen, dass es sich um einen Effekt der kleinen Partikelgröße der Wirkstoffpartikel handelt, wurde eine mit PVPK12 stabilisierte Indometacin-Mikrosuspension hergestellt und in zwei Teile aufgeteilt. Ein Teil wurde nasszerkleinert und so eine Nanosuspension hergestellt, der andere unverändert weiterverwendet. Mit beiden Suspensionen wurden Filme auf einer Koflerbank (spezielle Filmziehbank) gezogen. Diese wird üblicherweise für die Bestimmung von Mindestfilmbildetemperaturen verwendet. Dementsprechend liegt ein Temperaturgradient mit steigender Temperatur von einer Seite zur anderen (in Ausziehrichtung) auf der Filmziehbank vor. Sowohl der Mikropartikel enthaltende Film als auch der Nanopartikel enthaltende Film hatten einen für eine ASD üblichen Wirkstoffgehalt von ca. 25 % (w/w) in PVPK12 und somit die identische Zusammensetzung. Der SDS-Anteil wurde im festen Zustand unter 1 % (w/w) gehalten. Vergleicht man die beiden Filme, wird deutlich, dass der Nanopartikel enthaltende Film unmittelbar nach Erreichen des Polymer-Glasübergangs einen homogenen, transparenten, gelben Film bildete (vgl. Abb. 54 links unten). Der Mikropartikel enthaltende Film hingegen verblieb trüb und verfärbte sich nur leicht gelblich (vgl. Abb. 54 links oben). XRPD-Messungen im homogenen Bereich bestätigten den visuellen Eindruck. Der Mikropartikel enthaltende Film zeigte deutliche Bragg-Peaks (vgl. Abb. 54 rechts oben). Das Indometacin befand sich dementsprechend hauptsächlich im kristallinen Zustand. Der Nanopartikel enthaltende Film hingegen war vollständig amorph. Es waren keine Bragg-Peaks mehr detektierbar (vgl. Abb. 54 rechts unten). Somit war die Herstellung einer ASD mittels wasserbasierter Nanosuspension im Fall von Indometacin bei deutlich geringeren Temperaturen und deutlich schneller möglich im Vergleich zu mikropartikelbasierten Systemen.

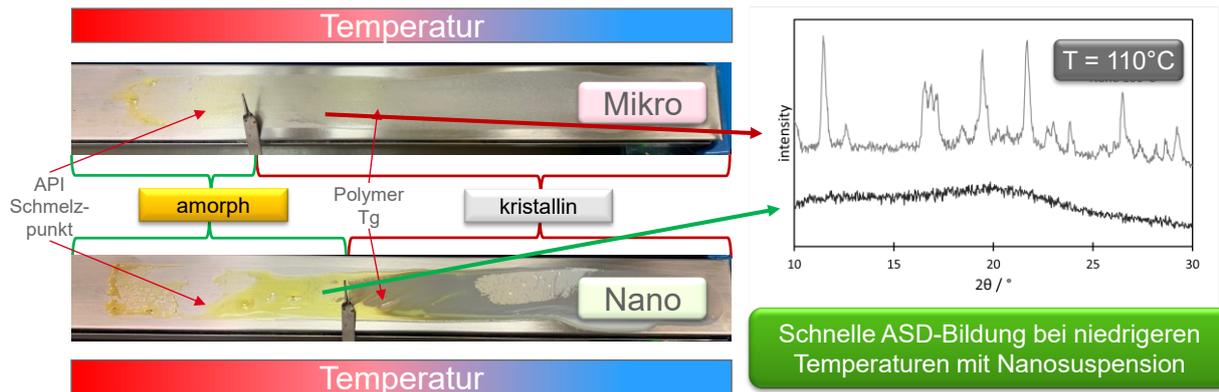


Abbildung 54: Vergleich des thermischen Verhaltens einer Indometacin-Mikro- (+PVPK12) und Nanosuspension (+PVPK12). Links oben: Film resultierend aus der Mikrosuspension (25 % (w/w) Wirkstoffgehalt in PVPK12) gezogen auf einer Kofler Bank mit Temperaturprofil. Links unten: Film resultierend aus einer Nanosuspension (25 % (w/w) Wirkstoffgehalt in PVPK12) gezogen auf einer Kofler Bank mit Temperaturprofil. Rechts: XRPD-Messungen von Proben die an den gezeigten Punkten gezogen wurden [103].

Dieser Effekt lässt sich mit der in Abb. 55 veranschaulichten Skizze verdeutlichen und erklären. Es sei dieselbe Menge Wirkstoff innerhalb einer Polymermatrix dispergiert. Lediglich die Wirkstoffpartikelgröße der zwei Proben unterscheidet sich um den Faktor 100 (10 μm und 100 nm). Zum einen verdeutlicht sich in der Skizze, dass die Diffusionswege für Wirkstoffmoleküle von Partikeloberfläche zu Partikeloberfläche im Fall von dispergierten Mikropartikeln deutlich größer sind im Vergleich zu dispergierten Nanopartikeln. Somit ist die Zeit für eine diffusionsgesteuerte Homogenisierung deutlich reduziert, wenn nanoskalige Partikel vorliegen. Rein rechnerisch verringert sich die Diffusionslänge für Wirkstoffmoleküle von Partikel zu Partikel bei Faktor 100 kleineren Partikeln um ebenfalls einen Faktor von ungefähr 100. Zum anderen vergrößert sich, im Fall von Nanopartikeln, die zur Verfügung stehende Oberfläche für einen direkten Massentransfer von Wirkstoffmolekülen von den Wirkstoffpartikeloberflächen in die Polymerphase. Auch hier kann die in 1.2.1 beschriebene Nernst-Brunner-Gleichung herangezogen werden. Je größer die Oberfläche einer bestimmten Wirkstoffmenge im Polymer, desto schneller die Auflösungskinetik des Wirkstoffpartikelkollektivs. Grundvoraussetzung ist hier allerdings die gute Löslichkeit vom Wirkstoff in der Polymermatrix. Ohne Konzentrationsgradient würde die große Oberfläche nur einen kleinen Effekt auf die Auflösungsgeschwindigkeit erzeugen (vgl. Rivaroxaban-System in 4.2.2) Zusammen führen sowohl die kurzen Diffusionswege, als auch die große Oberfläche zu der deutlich schnelleren Auflösungskinetik von Indometacin-Nanopartikeln im Vergleich zu Indometacin-Mikropartikeln und so zur schnelleren Formation eines

homogenen Systems, wenn das Polymer Temperaturen erreicht, bei denen kinetische Limitierungen überwunden werden.

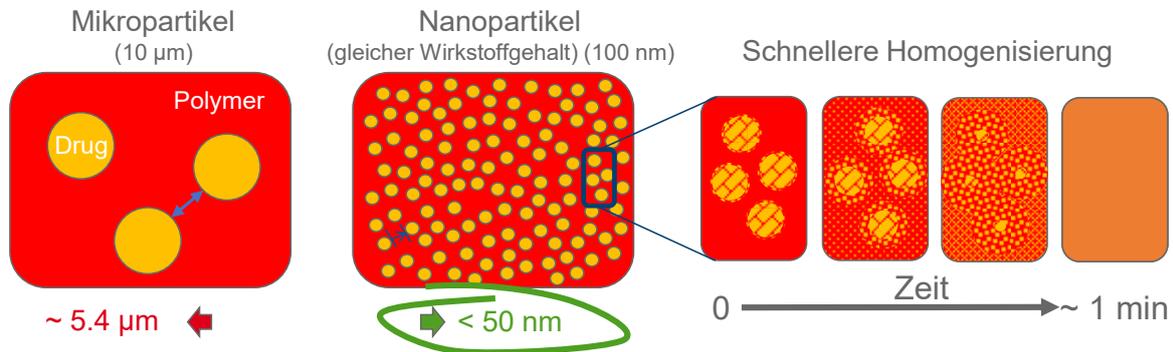


Abbildung 55: Schematische Darstellung von Wirkstoffmikropartikeln (10 µm) innerhalb einer Polymermatrix und von Wirkstoff-Nanopartikeln innerhalb einer Polymermatrix [103].

Somit besteht die Möglichkeit für schlecht lösliche Wirkstoffe, wenn klassische ASD-Herstellungsmethoden nicht anwendbar sind, mittels Nanosuspensionen je nach Trocknungstemperatur entweder vollständig redispergierbare Nanopartikel enthaltende Pulver oder ASD-Partikel herzustellen. Die resultierende Prozesskette ist in Abb. 56 ersichtlich. Um dies anhand von Indometacin Nanosuspensionen zu zeigen, wurde eine Suspension bei hohen Temperaturen und ASD-üblichem Wirkstoffgehalt (~ 25 % (w/w)) prozessiert und eine Suspension mit möglichst hohem Wirkstoffgehalt (~ 50 % (w/w)) und bei niedrigen Temperaturen prozessiert. Mittels XRPD konnte gezeigt werden, dass eine Sprühtrocknung bei hohen Temperaturen in vollständig amorphen ASD-Partikeln resultierte und die Trocknung bei geringen Temperaturen in kristallinen redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern (vgl. Abb. 56 rote und blaue Diffraktogramme). Somit kann im Fall von Indometacin mittels Wirkstoffgehalt und zugehöriger Trocknungstemperatur entschieden werden, ob vollständig redispergierbare, kristalline Nanopartikel enthaltende Pulver oder ASD-Partikel entstehen. Grundvoraussetzung scheint hier eine gute Löslichkeit des Wirkstoffes im Polymer zu sein. Vor allem dann, kommt der deutliche Vorteil von Nanokristallen für die ASD-Herstellung innerhalb eines Sprühtrockners und somit „Nano-Dry-Melting“ zum Tragen. So zeigte Rivaroxaban kein Lösen bei Sprühtrocknung bei hohen Temperaturen, da dort eine geringe Löslichkeit im Polymer und somit eine geringe Triebkraft für das Lösen von Wirkstoff zu erwarten ist [102]. In diesem Fall müssten vermutlich höhere Temperaturen während der Trocknung erreicht werden, um eine Rivaroxaban-ASD mittels

Nano-Dry-Melting herzustellen. In diesem Fall ist eine Nanoformulierung wesentlich unproblematischer herstellbar.

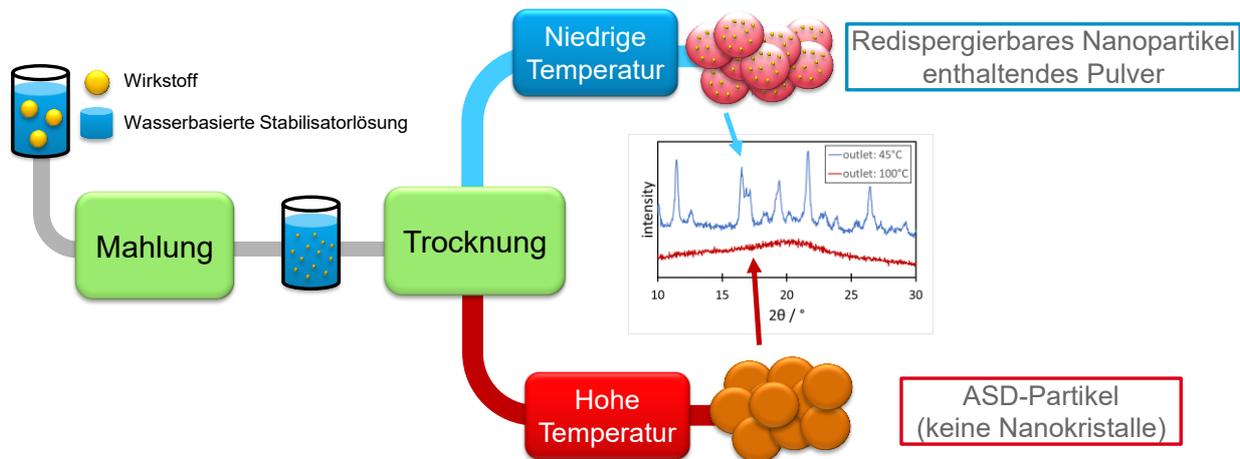


Abbildung 56: Prozesskette zur Herstellung von Nanopartikel-enthaltendem Pulvern oder ASD-Partikeln aus Nanosuspensionen. Difraktogramme zeigen ein Nanopartikel-enthaltendes Pulver, welches 50 % (w/w) Indometacin enthält (blau), und ASD-Partikel, welche 25 % (w/w) Indometacin enthalten. Beide wurden aus Nanosuspensionen stabilisiert mit PVPK12 und SDS hergestellt.

Hermeling et al. (2022) konnten die Erkenntnisse auf weitere Wirkstoff-Polymer-Systeme, wie beispielsweise Niclosamid-KVA64, transferieren und weitere für den Prozess relevante Parameter präzisieren [103]. Zudem konnte gezeigt werden, dass nanoskalige Wirkstoffsysteme, die während einer Sprühtrocknung trotz hoher Trocknungstemperaturen nicht vollständig amorph wurden, dennoch bei niedrigeren Temperaturen und schneller zu vollständig amorphen Systemen führten, als Mikropartikel-enthaltende Wirkstoffsysteme. Dies wurde mit Temperatur-Versuchen gezeigt, indem Nanopartikel-enthaltendes Pulver und Mikropartikel-enthaltendes Pulver bei unterschiedlichen Temperaturen temperiert und verglichen wurde. Somit scheinen Wirkstoffsysteme zu existieren, welche eine besonders gute Löslichkeit im Polymer besitzen und somit eine schnelle Lösekinetik resultiert. Mit diesen Wirkstoffen (Indometacin, Niclosamid-Monohydrat) ist eine ASD-Herstellung mittels Nano-Dry-Melting in einem Sprühtrockner möglich. Für Wirkstoffe mit schlechteren Löslichkeiten in den verwendeten Polymeren und somit langsameren Lösekinetiken (bspw. Rivaroxaban) sind alternative Nano-dry-melting-Verarbeitungsverfahren notwendig, wo längere Kontaktzeiten mit einer bestimmten Temperatur, die das Lösen von Wirkstoff in die Polymermatrix ermöglicht, realisiert werden. So könnten beispielsweise Nanopartikel-enthaltende Pulver innerhalb eines Extruders die benötigte Verweilzeit bzw. Prozesstemperatur im Vergleich zu Mikropartikel-enthaltendem Pulver reduzieren und so

die Prozessierung von thermosensiblen Wirkstoffen ermöglichen. Da hier eine deutlich längere Kontaktzeit mit einer bestimmten Temperatur im Vergleich zur Sprühtrocknung vorliegt, wären „langsamere“ Systeme verarbeitbar, aber dennoch durch den Nanocharakter schneller lösbar als vergleichbare Mikropartikel-Systeme. Somit kann Nano-Dry-Melting als alternatives Verfahren zur ASD-Herstellung eine existierende Lücke schließen. Wirkstoffe, bei denen eine lösungsmittelbasierte ASD-Herstellung unmöglich ist, da kein geeignetes Lösungsmittel existiert und zudem eine schmelzbasierte Herstellung durch hohe Thermosensitivität des Wirkstoffes verhindert wird, ist Nano-Dry-Melting eine interessante Alternative. Durch die wasserbasierte Herstellung von Nanosuspensionen ist kein Lösemittel notwendig. Durch die deutlich schnellere Lösekinetik von Nanokristallen im Vergleich zu Mikrokristallen können so thermosensitive Stoffe bei niedrigeren Temperaturen und/oder geringeren Verweilzeiten bei einer bestimmten Temperatur prozessiert werden. Ein resultierender möglicher Entscheidungsbaum für die ASD-Herstellung ist in Abbildung 57 ersichtlich.

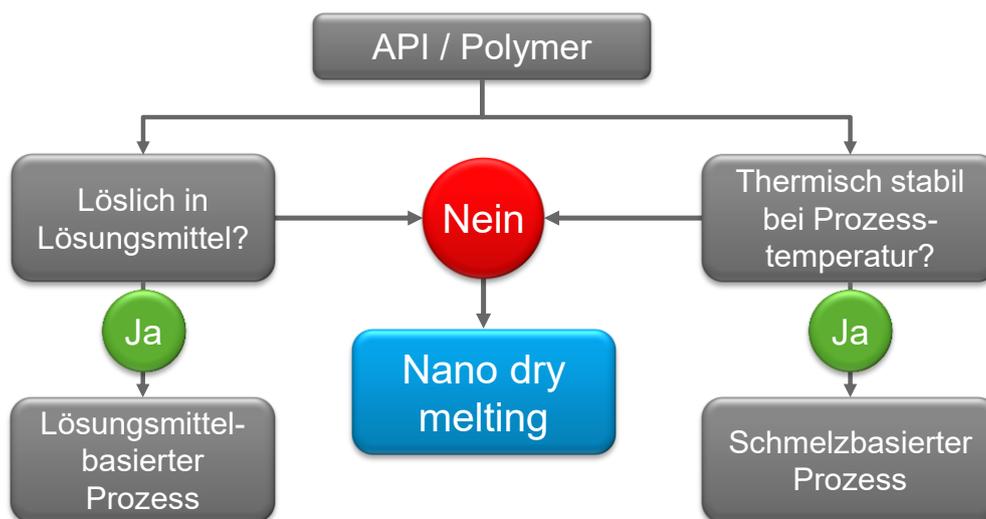


Abbildung 57: Entscheidungsbaum für die Herstellung von amorphen festen Lösungen

Im Anhang ist das zugehörige Patent WO2021084139A1 aufgeführt.

4.3. Tablettierung von redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern

Nächster vorgesehener Prozessschritt war die Tablettierung der vollständig redispergierbaren, Nanopartikel enthaltenden Pulver (vgl. Abb. 58). Neben des Einflusses der verwendeten Pressdrücke auf die Redispergierbarkeit der resultierenden Tabletten wurde ein „Scale-Up“ mit einer geeigneten Formulierung durchgeführt.

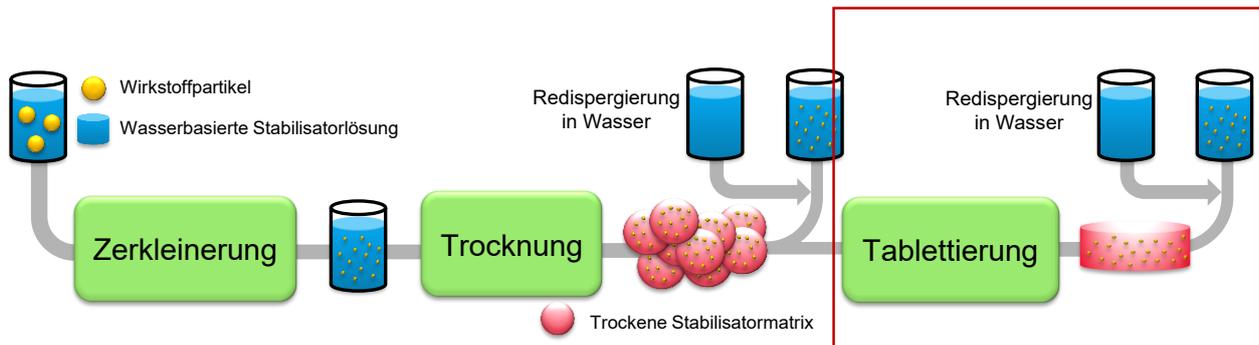


Abbildung 58: Angestrebte Prozesskette von einer Mikrosuspension (links) zu einer Nanopartikel enthaltenden Tablette (rechts).

4.3.1. Einfluss des Pressdrucks auf die Redispergierbarkeit von Indometacin-Nanopartikel enthaltenden Tabletten

Die in 4.2 hergestellten redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulver resultierend aus Indometacin Nanosuspensionen mit 20 % (w/w) (Formulierung 1: 20 % (w/w) Indometacin, 20 % (w/w) PVPK12, 0,2 % (w/w) SDS) und 10 % (w/w) (Formulierung 2: 10 % (w/w) Indometacin 10 % (w/w) PVPK12, 0,2 % (w/w) SDS) Feststoffgehalt, wurden mit einem Kompaktionssimulator bei unterschiedlichen Pressdrücken mittels Handeinwaage und externer Schmierung (Magnesiumstearat) tablettiert. Der Wirkstoffgehalt der Pulver lag bei beiden Formulierungen bei ca. 50 % (w/w). Als Maß für die Güte der Redispergierbarkeit der resultierenden Tabletten wurde der $x_{90,3}$ der jeweiligen Partikelgrößenverteilung der entstehenden Nanosuspensionen nach Redispergierung von Tabletten bestimmt und miteinander verglichen. Da die verwendeten Pulver vollständig redispergierbar waren (vgl. Abb. 47), sind Änderungen im $x_{90,3}$ vorwiegend auf die Tablettierung bzw. auf die Redispergierung der Tablette zurückzuführen. Um lediglich den Einfluss von unterschiedlichen Pressdrücken auf die Redispergierbarkeit der Pulver zu bestimmen, wurden keine zusätzlichen Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Fließregulierungsmittel oder Bindemittel zum sprühgetrockneten Pulver hinzugemischt. Betrachtet man die jeweiligen

Tablettierbarkeit-Plots der hergestellten Tabletten, wird deutlich, dass bei gleichem Pressdruck, Pulver mit feinerer Partikelgröße (hoher Zerstäuberdruck) zu Tabletten mit größeren mittleren Druckfestigkeiten führen. Dies ist bereits in der Literatur bekannt [104,105]. Eine mögliche Erklärung ist, dass durch die feinere Partikelgröße eine größere Kontaktfläche im Partikelkollektiv vorliegt. Dies könnte bei gleichen Pressdrücken durch die höhere innere Reibung von feinen Partikeln [106] zu festeren Tabletten führen.

Formulierung 1 zeigte bei größeren Partikelgrößen (Zerstäuberdrücke von 0,2 und 0,4 bar) ein lineares Verhalten der mittleren Druckfestigkeit zwischen 50 und 150 MPa. Zudem lag die Druckfestigkeit selbst bei niedrigeren Pressdrücken bereits bei ~ 1 MPa. Dies ist ein in der Literatur beschriebener Grenzwert der überschritten werden muss, um Tabletten als ausreichend fest zu bezeichnen [107]. Formulierung 2 zeigte hingegen unzureichende Druckfestigkeiten deutlich unterhalb von 1 MPa, wenn Pulver mit großen Partikeln (Zerstäuberdruck 0,2 bar) für die Tablettenherstellung verwendet wurden. Bei feineren Partikeln (Zerstäuberdruck 0,4 und 0,8 bar) liegt kein linearer Zusammenhang zwischen mittlerer Druckfestigkeit und Pressdrücken zwischen 50 und 150 MPa vor. Pulver, welches bei einem Zerstäuberdruck von 0,8 bar hergestellt wurde, konnte nicht mit 150 MPa verpresst werden da es zum Deckeln der Tabletten kam. Dementsprechend wurde der Pressdruck auf 130 MPa reduziert. Auch hier könnte die erhöhte innere Reibung von feinen Partikeln ein Grund sein. Dementsprechend könnte es bei 150 MPa bereits zum Überpressen des Pulvers gekommen sein. Hauptunterschied zwischen Formulierung 1 und 2 ist die Partikeldichte. Bei der Trocknung von Formulierung 1 resultierten Pulver mit höherer Einzelpartikeldichte, da doppelt so viel Material (Wirkstoff und Polymer) wie in Formulierung 2 pro Tropfen vorhanden ist. So muss bei Formulierung 1 60 % (w/w) Wasser verdampft werden. Bei Formulierung 2 hingegen 80 % (w/w) Wasser. Ein Tropfen von Formulierung 1 enthält demzufolge deutlich mehr Feststoff (40 % (w/w)) als ein Tropfen von Formulierung 2 (20 % (w/w)). Betrachtet man eine bei der Sprühtrocknung entstehende Hohlkugel wird demzufolge bei Formulierung 1 eine dickere Hülle erwartet als bei Formulierung 2. Dies könnte eine höhere Kapazität für plastische und sprödebrüchige Verformung ermöglichen, da mehr Material zur Verformung pro Einzelpartikel vorliegt. Zusätzlich könnte die innere Reibung zunehmen, da sprühgetrocknete Produkte sehr porös sind. Dementsprechend stünde, analog zu feinen Partikeln, eine höhere Oberfläche zur Verfügung, welche bei der Verformung von Einzelpartikeln die innere Reibung des Systems vergrößern könnte. Um diese Hypothese der Partikel mit höherer Dichte im Fall von Formulierung 1 weiter zu unterstützen, müssten Cryo-TEM-Aufnahmen von aufgeschnittenen Partikeln gemacht werden, um das Innere eines Partikels zu betrachten. Dies war im Rahmen dieser Arbeit

leider nicht möglich. Der Wirkstoffgehalt beträgt sowohl bei Formulierung 1 als auch bei Formulierung 2 ~50% (w/w) im trockenen Zustand. Allerdings variiert der Anteil von SDS. In Formulierung 1 beträgt die Konzentration ca. 0,5 % (w/w) der Pulvermasse. In Formulierung 2 ca. 1 % (w/w). SDS wirkt als Schmiermittel bei einer Tablettierung und verursacht somit bei zu hoher Konzentration eine Verringerung der Tablettenfestigkeit bei bestimmten Pressdrücken [108]. Auch dies ist eine mögliche Erklärung für die Unterschiede zwischen Formulierung 1 und 2.

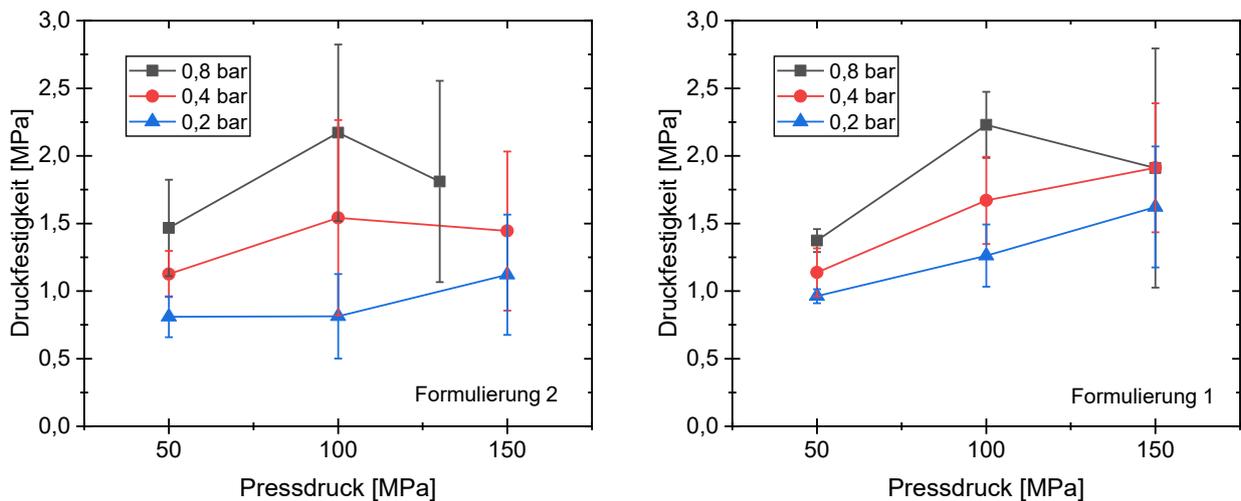


Abbildung 59: Druckfestigkeitskurven von Indometacin-Nanopartikel enthaltenden Tabletten produziert bei unterschiedlichen Pressdrücken. Links: Ursprungssuspension mit 10 % (w/w) Wirkstoff, 10 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS, sprühgetrocknet bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken (0,2-0,8 bar). Rechts: Ursprungssuspension mit 20 % (w/w) Wirkstoff, 20 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS, sprühgetrocknet bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken (0,2-0,8 bar). (n=10)

Um den Einfluss der SDS-Konzentration auf die Tablettierbarkeit des Pulvers zu bestimmen wurde eine weitere Formulierung (Formulierung 3) mit 10 % (w/w) Indometacin, 10 % (w/w) PVPK12 und 0,1 % (w/w) SDS hergestellt und bei gleichen Zerstäuberdrücken sprühgetrocknet. Die resultierenden Pulver (Wirkstoffgehalt ~ 50% (w/w)) wurden mit gleichen Bedingungen wie Formulierung 1 und 2 tablettiert. Der deutlichste Unterschied wurde bei hohen Presskräften und feinen Partikelgrößen (Zerstäuberdruck 0,8 bar) sichtbar. Im Gegensatz zu Formulierung 2 konnte Formulierung 3 mit 150 MPa ohne Deckeln verpresst werden (vgl. Abb. 60). Unabhängig von der Partikelgröße lag bei Pulvern bestehend aus Formulierung 3 ein linearer Zusammenhang zwischen mittlerer Druckfestigkeit und eingesetztem Pressdruck vor. Dies war bei Formulierung 2 nicht der Fall. Zudem nahm die Streuung von Einzelwerten ab. So waren die Standardabweichungen bei Formulierung 3 geringer. Somit kann bestätigt werden, dass sich eine höhere SDS-

Konzentration negativ auf das Tablettierverhalten von Pulvern auswirkt und somit der Unterschied zwischen Formulierung 1 und 2 in der Tablettierbarkeit erklärt werden. Je größer der SDS-Anteil, desto höher die Schmierwirkung. Dies kann sich negativ auf die Tablettierbarkeit der jeweiligen Pulver auswirken [108]. Verwunderlich ist an dieser Stelle, dass Formulierung 2, bis auf bei 150 MPa gefertigte Tabletten, festere Tabletten zeigt als Formulierung 3, welche weniger SDS enthält. Dieser Effekt ist unerwartet und muss mit weiteren Versuchen verifiziert werden.

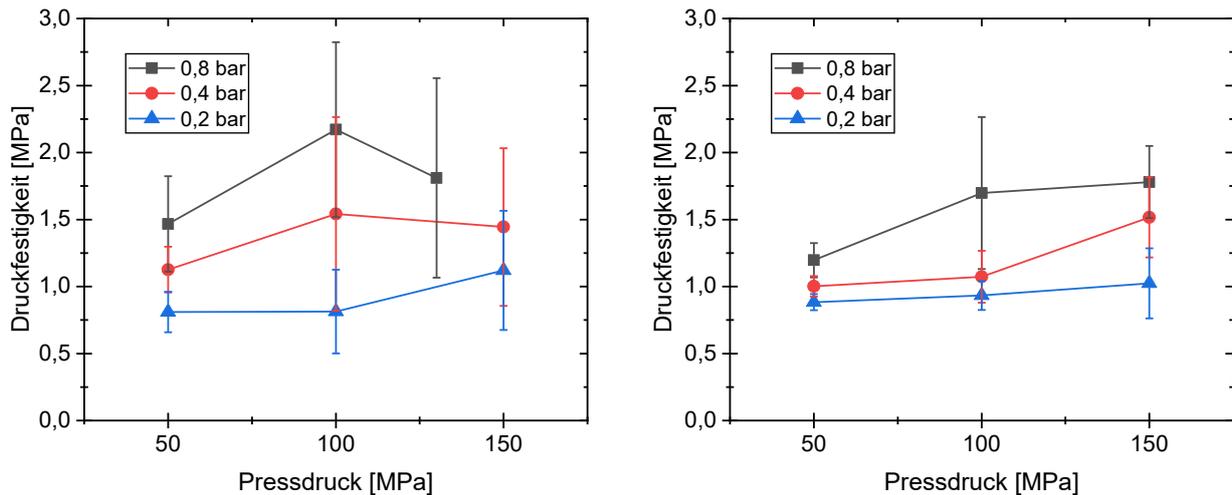


Abbildung 60: Druckfestigkeitskurven von Indometacin-Nanopartikel enthaltenden Tabletten produziert bei unterschiedlichen Pressdrücken. Links: Ursprungssuspension mit 10 % (w/w) Wirkstoff, 10 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS, sprühgetrocknet bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken (0,2-0,8 bar). Rechts: Ursprungssuspension mit 10 % (w/w) Wirkstoff, 10 % (w/w) PVPK12 und 0,1 % (w/w) SDS, sprühgetrocknet bei unterschiedlichen Zerstäuberdrücken (0,2-0,8 bar). (n=10)

Betrachtet man die Redispergierbarkeit der produzierten Tabletten, werden deutliche Unterschiede zwischen Formulierung 1 und 2 deutlich. So war die Redispergierbarkeit von Tabletten resultierend aus Formulierung 1 unbeeinflusst vom verwendeten Pressdruck. Alle getesteten Tabletten waren vollständig redispergierbar (vgl. Abb. 61 rechts). Die Redispergierbarkeit der Nanopartikel in den Tabletten produziert aus Pulvern aus Formulierung 2 zeigten hingegen eine starke Abhängigkeit vom eingesetzten Pressdruck und verwendeter Ausgangspartikelgröße (vgl. Abb. 61 links). Tabletten resultierend aus feinem Pulver (Zerstäuberdruck 0,8 bar) waren unabhängig vom eingesetzten Pressdruck vollständig redispergierbar. Eine Tablettierung von gröberen Pulvern (Zerstäuberdrücke 0,2 und 0,4 bar) führte bei hohen Pressdrücken (150 MPa) zu schlechter Redispergierbarkeit der Tabletten. Es waren grobe Partikel mit einem Durchmesser von $>1\mu\text{m}$ nach der Redispergierung der Tabletten messbar. Somit scheint es bei Tablettierung von gröberen

Partikeln mit geringerer Dichte (Formulierung 2) zur Agglomeration während einer Tablettierung gekommen zu sein. Roberts und Rowe [109] konnten zeigen, dass beispielsweise Laktose-Partikel mit kleinerer Partikelgröße eine höhere Elastizitätsgrenze besitzen. Je feiner die Partikel, desto höher der benötigte Druck, um eine plastische Verformung zu erzeugen [109]. Dies könnte eine Erklärung für die Abnahme der Redispergierbarkeit nach Tablettierung von groben Pulvern mit geringer Dichte bei hohen Pressdrücken sein. Der frühere Beginn der Verformung könnte für eine teilweise Zerstörung der Nanostrukturen gesorgt und so Agglomerate verursacht haben. Zudem könnte die geringere Partikeldichte in Verbindung mit der höheren SDS-Konzentration durch die verringerte innere Reibung eine stärkere Verformung der Einzelpartikel und somit die Zerstörung von Nanostrukturen verursacht haben. Da der gleiche Druck zur Verformung in das jeweilige Pulver eingeflossen ist und trotzdem unterschiedliche Tablettenhärten resultieren wird vermutlich bei Formulierung 2 ein Teil der Energie für die weitere Verformung der Nanostrukturen verwendet worden sein. Dies resultierte bei hohen Pressdrücken in Agglomeraten.

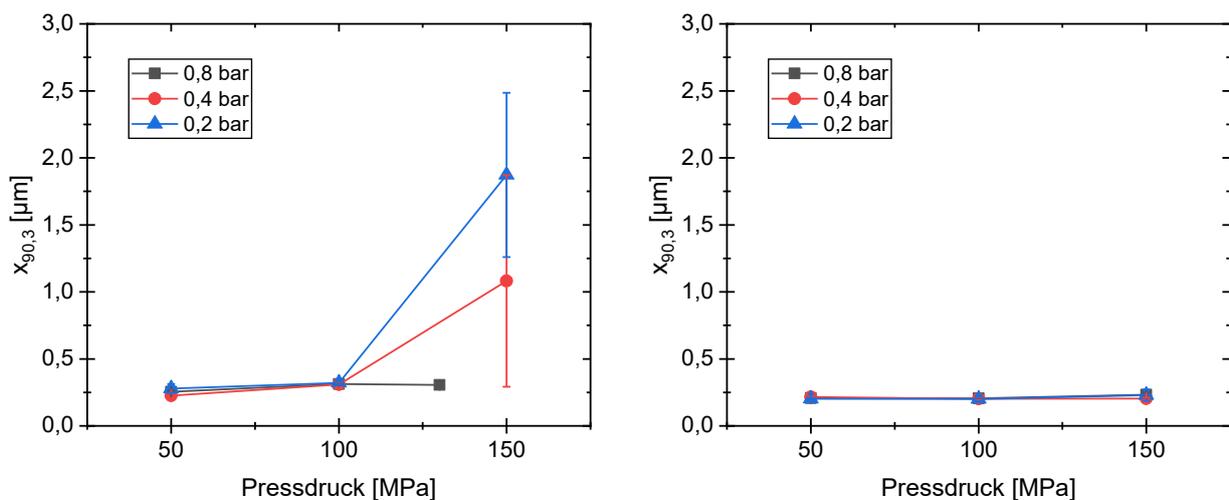


Abbildung 61: Partikelgröße ($x_{90,3}$) von Suspensionen entstehend aus in Wasser redispergierten Nanopartikeln resultierend aus Tabletten. Hergestellt bei unterschiedlichen Pressdrücken und aus mittels Sprühtrocknung entstehenden Nanopartikel enthaltenden Pulvern mit unterschiedlichen Partikelgrößen (Zerstäubungsdrücke 0,2-0,8 bar). Redispergierung in Wasser: Suspensionskonzentration im redispergierten Zustand entspricht 20 % (w/w). Links: Ursprungssuspension bestehend aus 10 % (w/w) Indometacin, 10 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS. Rechts: Ursprungssuspension bestehend aus 20 % (w/w) Indometacin, 20 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS. (n=3)

Ein weiterer Unterschied, der bei diesen Untersuchungen entdeckt wurde, ist, dass die Güte der Redispergierbarkeit bei Formulierung 2 und 3 stark von der Wassermenge, in der redispergiert wurde, abhängig war. Vergleicht man bei 0,8 bar hergestellte Pulver, die bei

unterschiedlichen Pressdrücken tablettiert wurden, war Formulierung 2 bei Redispergierung mit einer Menge Wasser, sodass eine Suspension mit 20% (w/w) Feststoffgehalt entsteht, noch vollständig redispergierbar (vgl. Abb. 61 links). Fand die Redispergierung mit einer größeren Menge Wasser statt, wodurch eine Suspension mit 0,5 % (w/w) Feststoff entstand, nahm die Redispergierbarkeit der Tabletten mit steigendem, verwendeten Pressdruck deutlich ab (vgl. Abb. 62 Mitte). Tabletten aus Formulierung 1 waren hingegen unabhängig von der Verdünnung und dem Pressdruck vollständig redispergierbar (vgl. Abb. 62 rechts). Tabletten bestehend aus Formulierung 3 waren nur bei niedrigeren Pressdrücken unabhängig von der Menge des Wassers vollständig redispergierbar. Ab 150 MPa lagen analog zu Formulierung 2 bereits Mikropartikel vor (vgl. Abb. 62 links). Ein Grund für diese Abhängigkeit der Redispergierbarkeit von der Menge an Dispersionsmittel könnten kleinste Mengen von Agglomeraten sein, die während der Tablettierung mit hohen Pressdrücken entstehen. Wie in 3.5.1 erwähnt, wurden sowohl Pulver als auch Tabletten für 10 min in einer bestimmten Menge Wasser bzw. wirkstoffgesättigtem Wasser redispergiert. Verbreitert sich die Partikelgrößenverteilung durch die Tablettierung, kann es, während der Redispergierung im verdünnten Zustand vermutlich zu einer Ostwaldreifung kommen und somit zu deutlich größeren Partikeln als bei einer Redispergierung mit geringerem Wasseranteil. Hauptunterschied zwischen den resultierenden Suspensionen, während der Redispergierung ist die Viskosität. Diese beeinflusst maßgeblich die Auflösungsgeschwindigkeit von Einzelpartikeln bzw. die bei einer Ostwaldreifung notwendige Diffusion von Wirkstoffmolekülen von der Partikeloberfläche feiner Partikel zu Partikeloberflächen größerer Partikel. Somit könnte dies eine Ursache für die verstärkte Reifung bei verdünnter Redispergierung sein, wenn Agglomerate in den Tabletten vorhanden sind.

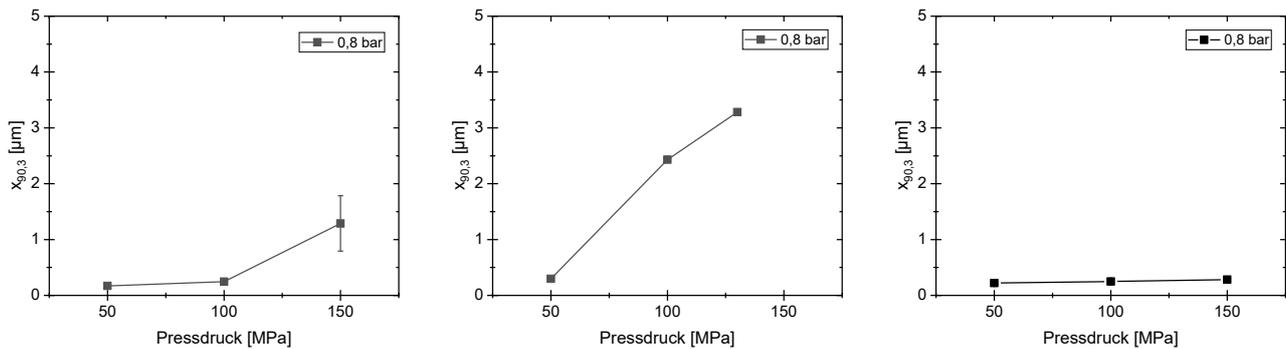


Abbildung 62: Partikelgröße ($x_{90,3}$) von Suspensionen entstehend aus in Wasser redispergierten Tabletten. Hergestellt bei unterschiedlichen Pressdrücken und aus mittels Sprühtrocknung entstehenden Nanopartikel enthaltenden Pulvern mit unterschiedlichen Partikelgrößen (Zerstäuberdrücke 0,2-0,8 bar). Redispergierung in Wasser mit Suspensionskonzentration von 0,5 % (w/w) Links: Ursprungssuspension bestehend aus 10 % (w/w) Indometacin, 10 % (w/w) PVPK12 und 0,1 % (w/w) SDS ($n=3$). Mitte: Ursprungssuspension bestehend aus 10 % (w/w) Indometacin, 10 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS ($n=1$). Rechts: Ursprungssuspension bestehend aus 20 % (w/w) Indometacin, 20 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS ($n=3$).

Die Plausibilität für diese Hypothese soll im Folgenden mit einem Rechenbeispiel geprüft werden. Für die zeitliche Verringerung des Partikelradius eines Partikels gilt [110]:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{DV_m}{r} (c_s - c(r)) \quad \text{wenn } r \downarrow \rightarrow c(r) \uparrow \quad (17)$$

Da hier für die Lösung der Differentialgleichung eine numerische Integration notwendig wäre, wird der Einfachheit halber angenommen, dass die radiusabhängige Löslichkeit $c(r)$ konstant ist und vom Partikelradius zu Beginn des Auflösungsprozesses r_0 definiert wird. Mit der Gibbs-Thompson-Gleichung (Formel 18) folgt der in Formel 19 gezeigte Zusammenhang zwischen Partikelgröße und Auflösungszeit eines Einzelpartikels [110]:

$$c = c_s e^{\frac{2\gamma V_m}{RT r}} \quad (18)$$

$$\Delta t = -\frac{1}{2} r_0^2 \frac{1}{DV_m} \frac{1}{c_s (1 - e^{\frac{2\gamma V_m}{RT r_0}})} \quad (19)$$

Der Diffusionskoeffizient D kann mittels Stokes-Einstein-Gleichung (Formel 20) abgeschätzt werden. V_m entspricht dem molaren Volumen, R der universellen Gaskonstante, T der

Temperatur und γ der Grenzflächenspannung zwischen Wirkstoffpartikel und Dispersionsmittel (Wasser). Der Einfachheit halber wird der Effekt von SDS vernachlässigt:

$$D = \frac{k_b T}{6\pi\eta r_h} \quad (20)$$

k_b entspricht der Boltzmann-Konstante und r_h dem hydrodynamischen Radius des jeweiligen Wirkstoffmoleküls. η beschreibt die dynamische Viskosität im System. Dieser Parameter ist der Hauptunterschied zwischen einer Redispergierung mit hoher Konzentration und niedriger Konzentration. Berechnet man die Auflösungszeiten für verschiedene Partikelgrößen bei den jeweiligen Viskositäten wird deutlich, dass eine Verzehnfachung der Viskosität eine Verzehnfachung der benötigten Auflösungszeit verursacht (vgl. Tab. 3). Partikel mit 20 nm Durchmesser lösen sich in beiden Fällen instantan. Bei 100 nm Partikeln dauert die Auflösung bei der erhöhten Viskosität bereits nahezu 2 min im Vergleich zu 10 s im verdünnten Zustand. 200 nm Partikel würden sich, während einer 10-minütigen Redispergierung nicht lösen, wenn eine hohe Konzentration verwendet wird (Auflösungszeit > 10 min). Bei einer verdünnten Redispergierung wäre eine Auflösung von 200 nm-Partikeln weiterhin möglich. Somit ist es plausibel, dass während einer Redispergierung einer Tablette, welche Agglomerate von Wirkstoffpartikeln enthält, eine Ostwaldreifung zu größeren Partikeln führt, wenn im verdünnten Zustand für 10 min redispergiert wird. So könnten sich in diesem Zeitrahmen 200 nm Partikel vollständig lösen und die gelösten Wirkstoffmoleküle an größeren Partikeln auskristallisieren. Dies führt zu einer Verschiebung der Partikelgrößenverteilung zu größeren Partikeln und ist somit eine mögliche Erklärung für die Detektion von groben Partikeln (> 1 μm) bei verdünnter Redispergierung.

Tabelle 3: Mittels Formel 19 berechnete Auflösungsgeschwindigkeiten von Indometacin-Einzelpartikeln mit unterschiedlicher Partikelgröße bei verschiedenen dynamischen Viskositäten.

mittlerer Partikeldurchmesser	dynamische Viskosität	
	1 [mPa*s]	10 [mPa*s]
	Auflösungszeit	Auflösungszeit
nm	s	s
20	0,07	0,73
100	10,07	100,67
200	81,53	815,28

Neben der Verringerung des SDS-Anteils in der Formulierung scheint eine hohe Partikeldichte von Vorteil zu sein, um die vollständige Redispergierbarkeit von Nanopartikel enthaltenden Tabletten unabhängig von der Menge des Dispergiermediums zu gewährleisten (vgl. Abb. 62 rechts). Demzufolge wurde eine Suspension mit 10 % (w/w) Indometacin und höherem PVPK12 Anteil (15 % (w/w)) hergestellt (Formulierung 4). Der SDS-Anteil wurde bei 0,2% (w/w) konstant gehalten. Ziel ist es, eine Agglomeration während einer Tablettierung zu verhindern. Neben der Vergrößerung der Einzelpartikeldichte wird der mittlere Abstand zwischen den Nanopartikeln, welche in die Polymermatrix eingebettet werden, durch den höheren Polymer-Anteil vergrößert. Dadurch wird eine Agglomeration während der Tablettierung oder der Wirkstoffauflösung vermutlich erschwert. Betrachtet man die $x_{90,3}$ -Werte von redispergierten aus Formulierung 4 bestehenden Tabletten, wird deutlich, dass unabhängig vom Pressdruck und von der Menge Dispersionsmittel die Partikelgröße konstant blieb. Zudem konnte die Formulierung mit 200 MPa verpresst werden. Durch die theoretisch höhere Einzelpartikeldichte und den größeren Abstand zwischen den Nanokristallen scheint eine Agglomeration während der Tablettierung verhindert worden zu sein. Somit ist bei Formulierungen mit reinem PVPK12 und SDS stets ein nicht zu hoher SDS-Gehalt bzw. eine hohe Partikeldichte anzustreben, um vollständig redispergierbare Tabletten herzustellen. Dies kann zum einen durch eine hohe Suspensions- und PVPK12-Konzentration erzeugt werden (Formulierung 1) oder durch die Erhöhung der PVPK12-Konzentration und somit Reduktion des Wirkstoffgehaltes im festen Zustand. Somit ist es möglich ohne zusätzliche Additive feste, vollständig redispergierbare, Indometacin-Nanopartikel enthaltende Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 40-50 % (w/w) herzustellen.

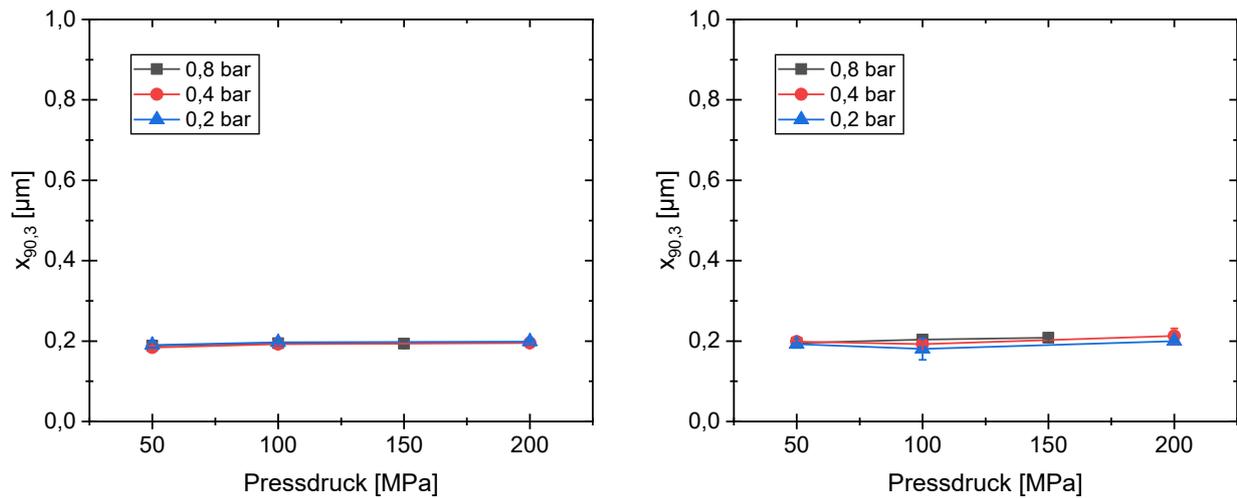


Abbildung 63: Partikelgröße ($x_{90,3}$) von Suspensionen entstehend aus in Wasser redispergierten Tabletten. Hergestellt bei unterschiedlichen Pressdrücken und aus mittels Sprühtrocknung entstehenden Nanopartikel enthaltenden Pulvern mit unterschiedlichen Partikelgrößen (Zerstäuberdrücke 0,2-0,8 bar). Links: Redispergierung in Wasser mit resultierender Suspensionskonzentration von 20 % (w/w). Rechts: Redispergierung in Wasser mit resultierender Suspensionskonzentration von 0,5 % (w/w). Ursprungsformulierung 10 % (w/w) Indometacin, 15 % (w/w) PVPK12 und 0,2 % (w/w) SDS in Wasser. ($n=2$)

4.3.2. Transfer auf das Rivaroxaban-Triple-Stabilisator-System

Beim Transfer auf das Rivaroxaban-Triple-Stabilisator-System (10% (w/w) Riva, 8 % (w/w) PVPK12, 2 % (w/w) HPC und 0,2 % (w/w) SDS) wurde auf die Herstellung von Pulver, welches mit 0,2 bar versprüht wurde, verzichtet, da beim Indometacin hierfür die niedrigsten Zugfestigkeiten und keine guten Redispergierbarkeiten bei hohen Pressdrücken erreicht wurden. Die Druckfestigkeiten der produzierten Tabletten waren bereits bei niedrigen Pressdrücken im Bereich von 1 MPa und somit ausreichend (vgl. Abb. 64 links). Die Triple-Stabilisator-Formulierung konnte im Gegensatz zur Formulierung 2 (vgl. 4.3.1) bei 200 MPa verpresst werden. Zusätzlich scheint die Redispergierbarkeit der Tabletten kaum vom eingesetzten Pressdruck und der Menge des Dispersionsmediums beeinflusst zu werden. Selbst bei verdünnter Redispergierung in Wasser lagen im Vergleich zu den Indometacin Formulierungen 2 und 3 keine Mikropartikel vor. Somit schien die Tablettierung vom Riva-Triple-Stabilisator-System unproblematischer zu sein als vom Indometacin-PVPK12-SDS-System. Einen großen Einfluss schien hier die HPC zu haben. Dieser Hilfsstoff ist dafür bekannt, im Vergleich zu anderen Bindemitteln eine sehr hohe plastische Verformbarkeit zu besitzen und ermöglicht somit die Herstellung von festen Tabletten bei vergleichsweise niedrig angewandten Pressdrücken [111]. So konnten Joneja et al. [112] beispielsweise zeigen, dass HPC wesentlich festere Tabletten verursacht und ausgeprägtes plastisches

Fließen zeigt, verglichen mit einer PVP enthaltenden Formulierung. Das Triple-Stabilisator-System schien somit eine Verformung der Pulverpartikel zu gewährleisten, sodass feste Tabletten ohne Agglomerate entstehen konnten. Die HPC-Eigenschaften schien die Nanostrukturen zu schützen und gewährleisten folglich die vollständige Redispergierbarkeit der hergestellten Tabletten. Das Triple-Stabilisator-System ermöglichte daher neben der Stabilität bei Verdünnung der Rivaroxaban-Nanosuspension und der Herstellung von redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern ebenfalls die Herstellung von Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltenden Tabletten mit vollständiger Redispergierbarkeit.

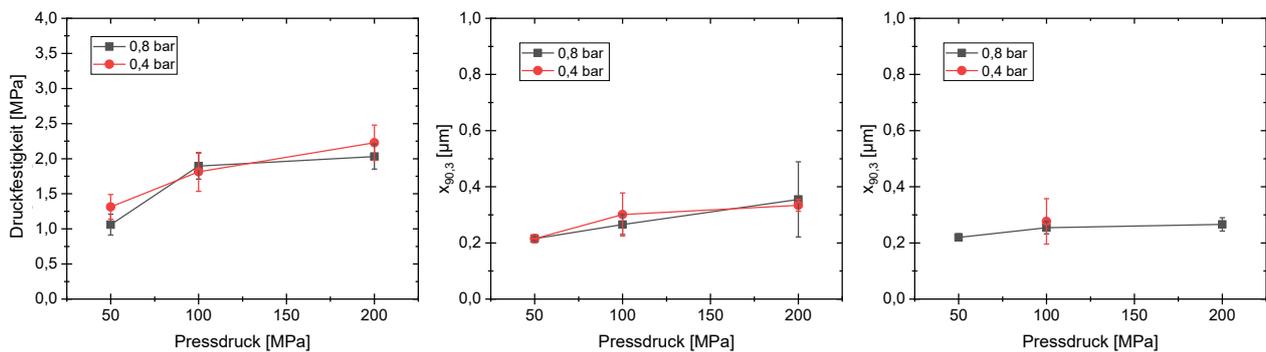


Abbildung 64: Links: Druckfestigkeitskurven von Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltenden Tabletten produziert bei unterschiedlichen Pressdrücken aus Pulvern mit unterschiedlichen Partikelgrößen (Zerstäubedruck 0,8 und 0,4 bar). (n=10) **Mitte:** x_{90,3} von Suspensionen entstanden aus in Wasser redispergierten Tabletten. Suspensionskonzentration nach Redispergierung ~20 % (w/w). (n=3) **Rechts:** x_{90,3} von Suspensionen entstanden aus in Wasser redispergierten Tabletten. Suspensionskonzentration nach Redispergierung ~0,5 % (w/w). (n=3)

Für einen Scale-Up wären beide Pulver, sowohl das mit einem Zerstäubedruck von 0,8 bar hergestellte als auch das bei 0,4 bar zerstäubte, geeignet gewesen, da in beiden Fällen ausreichende Tablettenfestigkeiten und vollständige Redispergierbarkeit gewährleistet war. Allerdings war die Fließfähigkeit von bei 0,4 bar hergestelltem Pulver höher als von 0,8 bar hergestelltem Pulver. Somit würde eine Tablettierung mittels Füllschuh bei ersterem vermutlich ermöglicht. Als Pressdruck wurde im Folgenden 100 MPa verwendet, da zum einen eine ausreichende Tablettenfestigkeit > 1 MPa vorlag und zum anderen die vollständige Redispergierbarkeit der Nanokristalle, unabhängig von der eingesetzten Menge an Dispergiermittel gewährleistet wurde (vgl. Abb. 64).

4.3.3. Scale-Up und Charakterisierung einer Triple-Stabilisator-Rivaroxaban-Formulierung

Wie in 3.2, 3.3 und 3.4 beschrieben, wurden alle Prozessschritte im größeren Maßstab durchgeführt. Die Mahlung wurde im 0,55 Liter-Maßstab in einer Rührwerkskugelmühle mit Kreisfahrweise realisiert. Durch die Verwendung von feineren Mahlperlen wurden kleinere Partikelgrößen im Vergleich zu den Vorversuchen erreicht. Die Sprühtrocknung wurde analog zu den Vorversuchen im Laborsprühtrockner von ProCept durchgeführt. Die resultierenden Pulver zeigten eine ausreichende Fließfähigkeit, um eine Tablettierung mit Füllschuh zu gewährleisten. Zwei Anteile vom hergestellten Pulver wurden mit quervernetztem PVP (Crospovidon, xPVP) versetzt, um den Einfluss auf den Zerfall der resultierenden Tabletten zu testen (vgl. 3.4.2, Tab.1). Die Druckfestigkeiten der produzierten Tabletten wurden dadurch kaum beeinflusst (vgl. Abb. 65). Die gemessenen Druckfestigkeiten lagen für alle Tabletten zwischen 2,5 und 4 MPa und waren folglich deutlich härter als die bei den Vorversuchen hergestellten Tabletten (vgl. Abb. 64 links und Abb. 65). Dies resultierte vermutlich aus der Vorverdichtung mit 20 MPa und der längeren Druckhaltezeit beim Verpressen der Tabletten. Zusätzlich scheint die Hinzunahme des potenten Bindemittels HPC in Kombination mit PVP innerhalb des Triple-Stabilisator-Systems eine additive Wirkung auf die Festigkeit der Tabletten zu verursachen.

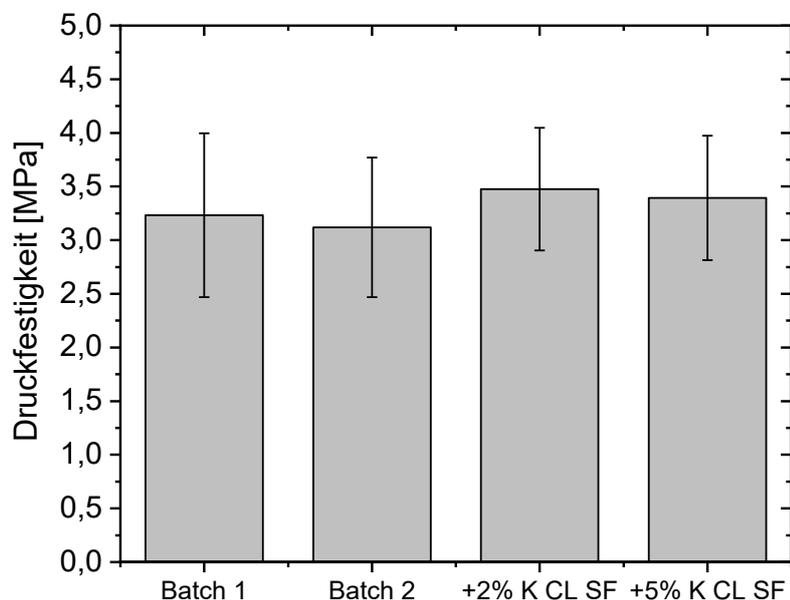


Abbildung 65: Druckfestigkeiten von Tabletten, welche aus unterschiedlichen Chargen Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltendem Pulver hergestellt wurden und von mit quervernetztem PVP versetzten Chargen.

Die höhere Festigkeit der Tabletten wirkte sich nicht negativ auf die Redispergierbarkeit der resultierenden Tabletten aus. Wie in Abbildung 66 ersichtlich, nahm die Partikelgröße bei Redispergierung in einer größeren Menge Wasser zwar leicht zu, allerdings befanden sich alle $x_{90,3}$ -Werte deutlich unterhalb von 200 nm sodass alle getesteten Tabletten eine gute Redispergierbarkeit zeigten und somit keine Agglomerate analog zu den Vorversuchen sichtbar waren (vgl. Abb. 66).

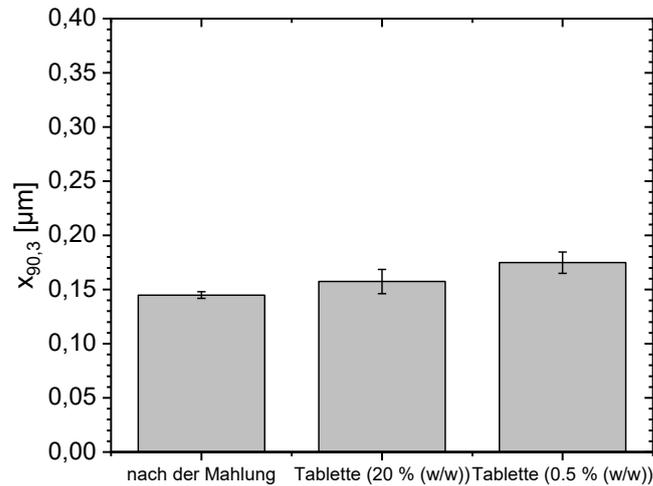


Abbildung 66: Partikelgrößen ($x_{90,3}$) von Rivaroxaban-Nanosuspensionen unmittelbar nach Herstellung (links), nach Redispergierung einer Tablette, sodass eine Suspension mit 20 % (w/w) Feststoff entsteht (mitte) und nach Redispergierung einer Tablette in einer größeren Menge Wasser, sodass eine Suspension mit 0,5 % (w/w) Feststoff entsteht (rechts). (n=3)

Da das Vorhandensein von großen Agglomeraten bzw. Aggregaten (Partikel $> 1 \mu\text{m}$) durch die Laserbeugungsmessungen ausgeschlossen werden konnte, wurden die Nanosuspensionen ebenfalls mit dynamischer Lichtstreuung und mittels Transmissionselektronenmikroskopie untersucht, um sowohl die Ergebnisse der Laserbeugung zu unterstützen als auch die Partikelmorphologie zu visualisieren. Betrachtet man die Mikroskop-Aufnahmen der zugehörigen Nanosuspensionen, wird deutlich, dass sich die Partikel während der Weiterverarbeitung zu Pulvern bzw. Tabletten nicht verändert haben. Zum einen waren nach einer Redispergierung keine größeren Agglomerate bzw. Kristalle sichtbar. Zum anderen erschien die Partikelgröße unverändert im Bereich von 200 nm zu liegen (vgl. Abb. 67). Dies passte zu den mittels Laserbeugung gemessenen Partikelgrößen: 90% der Partikelmasse lag in einem Größenbereich von unter 200 nm (vgl. Abb. 66).

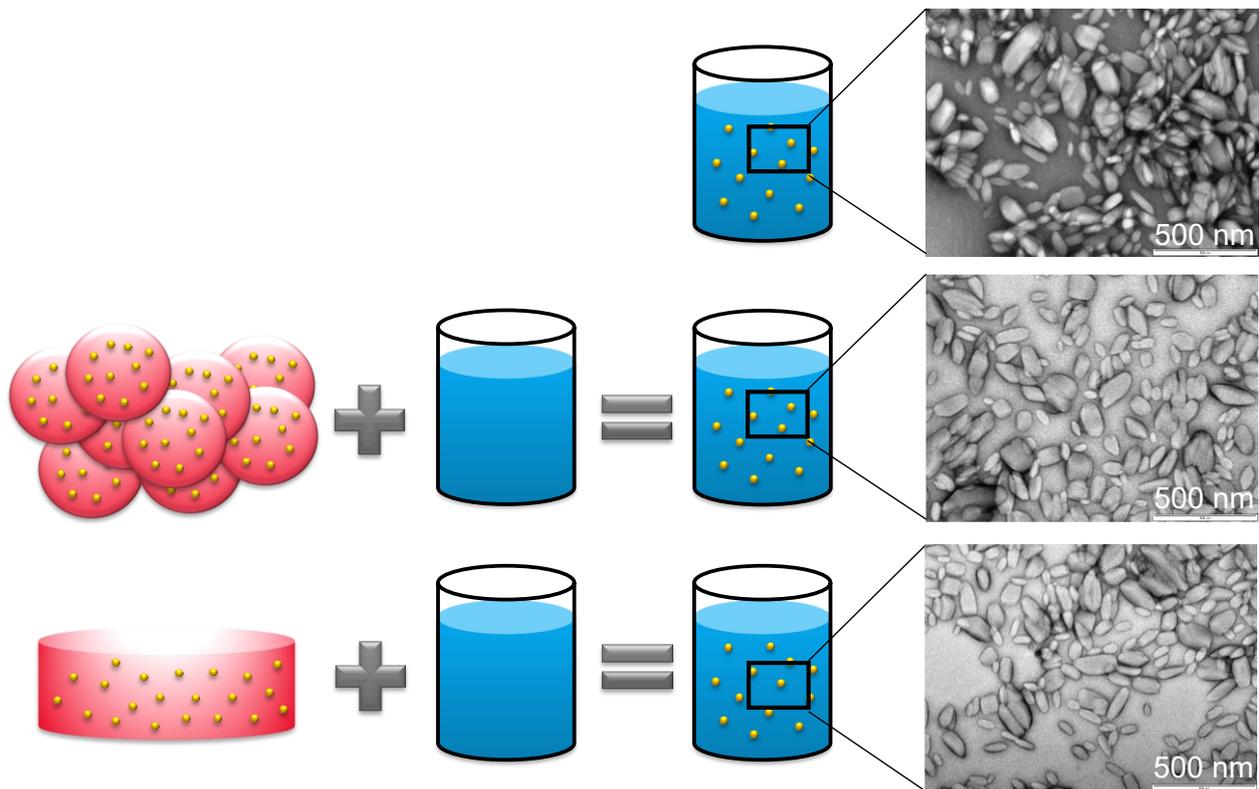


Abbildung 67: *Transmissions-Elektronenmikroskop-Bilder von Rivaroxaban-Nanosuspensionen unmittelbar nach der Mahlung (oben), nach Sprühtrocknung und Redispergierung (Mitte) und nach Tablettierung und Redispergierung (unten). Redispergierung in vorentsatztem Wasser.*

Auch die Charakterisierung mittels dynamischer Lichtstreuung zeigte, dass die durchschnittliche Partikelgröße (z-Avg.) der jeweiligen Nanosuspensionen unterhalb von 200 nm lag (vgl. Abb. 68). Es kam zwar zu einer leichten Vergrößerung der Partikelgröße nach der Tablettierung, allerdings betrug diese im Mittel lediglich zwischen 4 und 20 nm. Auch die leichte Erhöhung der Polydispersitätsindices implizierte die Verbreiterung der Partikelgrößenverteilung und somit Entstehung von etwas größeren Partikeln. Passend zur geringen Vergrößerung des z-Avg. fand auch hier eine geringe Erhöhung des PDIs statt. Folglich können die Tabletten als vollständig redispergierbar, unabhängig von der verwendeten Menge an Dispersionsmedium bezeichnet werden. Somit konnte mit allen drei komplementären Methoden gezeigt werden, dass sowohl die Trocknung als auch die Tablettierung von Nanopartikel enthaltenden Pulvern möglich ist und der Scale-Up in Bezug auf den Erhalt der Verfügbarkeit von Nanopartikeln erfolgreich war.

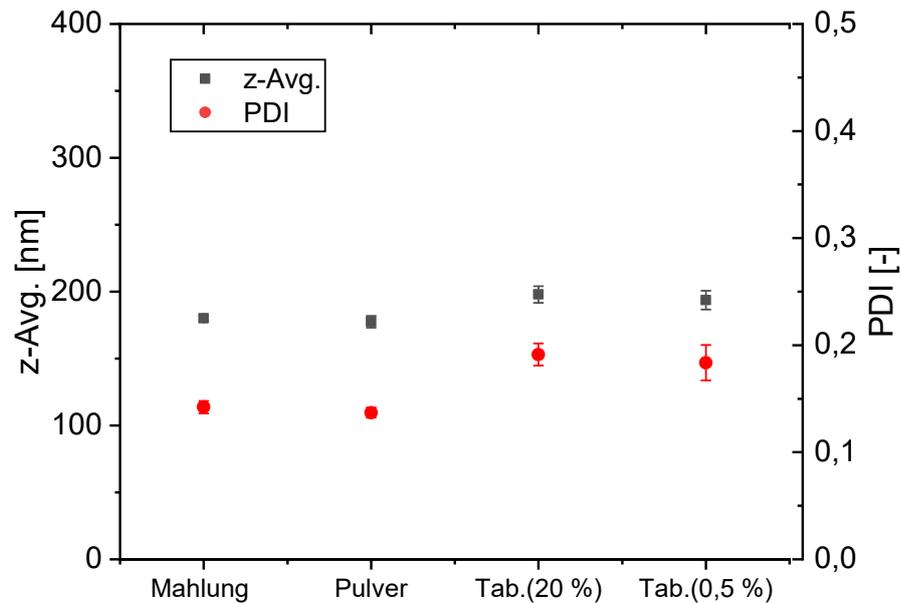


Abbildung 68: mittels dynamischer Lichtstreuung bestimmte z-Avg.-Werte (schwarz) von Rivaroxaban-Nanosuspensionen unmittelbar nach Herstellung, nach Redispergierung von Sprühgetrocknetem Pulver, nach Redispergierung einer Tablette, sodass eine Suspension mit 20 % (w/w) Feststoff entsteht und nach Redispergierung einer Tablette mit einer größeren Menge Wasser, sodass eine Suspension mit 0,5 % (w/w) Feststoff entsteht. (n=3) In rot sind die zugehörigen Polydispersitätsindizes dargestellt. (n=3)

Beim direkten Vergleich zwischen den gemessenen Partikelgrößen mittels Laserbeugung, TEM und dynamischer Lichtstreuung fällt auf, dass die Messwerte der DLS etwas größere Partikel darstellen als bei der Laserbeugung (vgl. Abb. 68 mit Abb. 66). Die Ursache hierfür lag vermutlich in den Messmethoden bzw. in den Mechanismen der Messung. Bei der Laserbeugung werden winkelabhängige Streulichtmuster resultierend aus Beugung, Brechung, Reflexion und Absorption von Laserlicht an Einzelpartikeln gemessen und mittels Mie-Theorie in eine Partikelgrößenverteilung umgerechnet. Dabei werden kugelförmige Partikel als Modell angenommen. Der berechnete Partikeldurchmesser ist aber maßgeblich von der tatsächlichen Partikelstruktur abhängig. Liegen beispielsweise nadelförmige Partikel vor, kommt es deutlich häufiger zur Streuung in Richtung des Durchmessers der Nadel im Vergleich zur Längsrichtung der Nadel. Dadurch erscheinen Nadeln deutlich kleiner in einer Partikelgrößenverteilung als sie tatsächlich sind. Je mehr also ein Partikel von der Kugelform abweicht, desto ungenauer ist die Berechnung der Partikelgrößenverteilung. Wie in den TEM-Bildern visualisiert, sind die Rivaroxaban-Nanopartikel leicht elliptisch geformt. Dies könnte zu etwas kleineren berechneten Partikelgrößen führen [113–115].

Betrachtet man das Messprinzip der dynamischen Lichtstreuung (DLS), wird deutlich, dass hier der hydrodynamische Radius relevant ist. DLS beruht auf der Brownschen Molekularbewegung. Je kleiner die Partikel, desto schneller bewegen sie sich. Wird nun eine Probe mit Laserlicht bestrahlt und in einem festgelegten Winkel die Änderung der Streulichtintensität gemessen, werden Fluktuationen des gestreuten Lichtes detektiert. Je feiner die Partikel, desto schneller die Änderung der Streulichtintensität. Mittels Autokorrelationsfunktion kann nun ein Diffusionskoeffizient bestimmt und mittels Stokes-Einstein-Gleichung (Formel 20) der zugehörige hydrodynamische Radius berechnet werden. Werden Partikel sterisch mit Polymeren stabilisiert, beeinflussen diese die Bewegung der Einzelpartikel. So wird die Diffusion verlangsamt, wodurch Partikel größer erscheinen, als sie tatsächlich sind [116].

Folglich ist es plausibel, dass die elliptischen Rivaroxaban-Nanopartikel mit adsorbierten Polymeren zu leicht unterschiedlichen Partikelgrößen führten, wenn Laserbeugungsergebnisse mit DLS-Ergebnissen verglichen wurden. Beide Methoden zeigen jedoch, dass es kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Nanosuspensionen gab. Sowohl Pulver als auch die hergestellten Tabletten waren vollständig redispersierbar.

Neben der Redispersierbarkeit ist der Erhalt der Kristallmorphologie während der Weiterverarbeitung relevant. Dabei durfte es zu keiner Änderung des Wirkstoff-Polymorphs kommen. XRPD-Messungen zeigten deutlich, dass dieses nach Mahlung, Trocknung und Tablettierung erhalten blieb (Abb. 69, rote Kurve). So war die Lage der Bragg-Peaks identisch zum Rivaroxaban-Reinstoff. Lediglich die Peak-Intensität war leicht verringert, was auf eine Erhöhung des amorphen Anteils schließen lässt. Dies resultierte aus der Tatsache, dass 50 % (w/w) der Tablette aus amorphem Polymermaterial bestanden, was sich zusätzlich im amorphen Untergrund des Diffraktogrammes widerspiegelte. Folglich fand so gut wie keine Änderung der Kristallmorphologie während der Trocknung und Tablettierung der Nanokristalle statt.

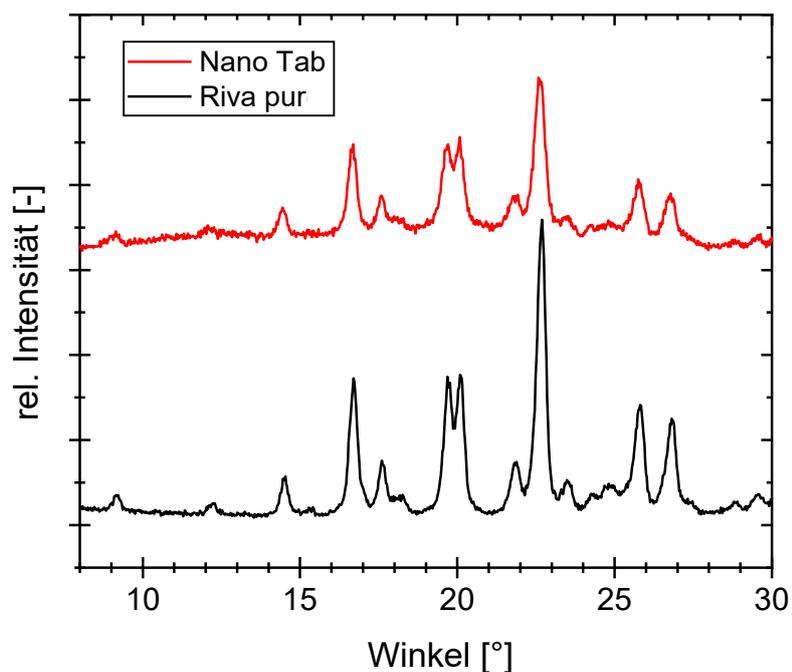


Abbildung 69: XRPD-Messung einer gemörserten, Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltenden Tablette (rot) und des verwendeten Rivaroxaban-Ausgangsstoffes (schwarz)

Neben der Festigkeit der Tabletten wurde der Abrieb (Friabilität, Ph. Eur. 2.9.7) und der Zerfall der Tabletten (Ph. Eur. 2.9.1) nach Europäischem Arzneibuch getestet. Alle getesteten Tabletten zeigten einen Abrieb unter 1% und erfüllten somit die Spezifikation des Arzneibuches (Tab. 4).

Tabelle 4: Friabilitäts-Test (Ph. Eur. 2.9.7) von Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltenden Tabletten mit unterschiedlichem Anteil an quervernetztem PVP.

Riva-PVP-HPC-SDS >45 % (w/w) drug load	Abrieb	status
	%	-
0 % (w/w) K CL SF	0,45	bestanden
2 % (w/w) K CL SF	0,34	bestanden
5 % (w/w) K CL SF	0,34	bestanden

Auch der Zerfallstest nach Arzneibuch (Ph. Eur. 2.9.1) wurde von allen getesteten Tabletten bestanden. Dabei fiel auf, dass das quervernetzte PVP kaum einen Einfluss auf die Zerfallskinetik der Tabletten hatte. Ein Grund könnte eine geringe Porosität der Tabletten gewesen sein. Ist diese klein, kann weniger Wasser in die Tablette penetrieren, wodurch der positive Effekt des Zerfallshilfsmittels nicht zur Wirkung kommen kann. Damit

quervernetztes PVP quellen kann, muss es mit Wasser in Berührung kommen. Erst durch die Quellung kommt es zum beschleunigten Zerfall der Tablette [117].

Tabelle 5: Zerfallstest (Ph. Eur. 2.9.1) von Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltenden Tabletten mit unterschiedlichem Anteil an quervernetztem PVP

Riva-PVP-HPC-SDS >45 % (w/w) drug load	mittlere Zerfallszeit	status
	min:s	-
0 % (w/w) K CL SF	08:31	bestanden
2 % (w/w) K CL SF	09:45	bestanden
5 % (w/w) K CL SF	09:28	bestanden

Um diese Hypothese zu verifizieren, wurden die wahren Dichten vom eingesetzten Pulver mittels Helium-Pyknometrie gemessen und die Porositäten der jeweiligen Tabletten berechnet. Wie erwartet, waren die Porositäten der Tabletten sehr gering (Abb. 70). Typischerweise liegt die Porosität von pharmazeutischen Tabletten zwischen 10-15% [118,119]. Bei den hergestellten Tabletten lag diese deutlich unterhalb von 10% (Abb. 70). Folglich ist die Penetration von Wasser in den inneren Bereich der Tablette erschwert, wodurch das quervernetzte PVP vermutlich kaum Einfluss auf den Zerfall der Tabletten hatte. Somit handelt es sich um eine erodierende Tablette. Die konnte ebenfalls visuell bestätigt werden.

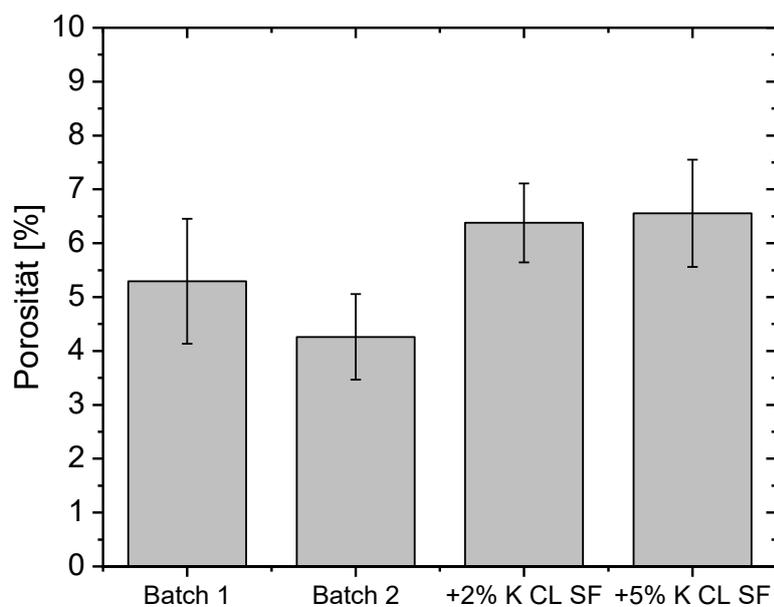


Abbildung 70: Berechnete Porositäten der hergestellten Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltenden Tabletten. Batch 1 und 2 enthalten kein quervernetztes PVP. Teile von Batch 1 wurden mit 2 % (w/w) bzw. 5 % (w/w) quervernetztem PVP versetzt (rechte Balken)

Beim Triple-Stabilisator-System handelt es sich nach der Trocknung um einen coprozessierten Hilfsstoff. Da alle Bestandteile vor der Trocknung im gelösten Zustand vorliegen, ist eine Wechselwirkung zwischen PVP, HPC und SDS möglich. Wie in 4.1.3 beschrieben, scheinen diese Wechselwirkungen für die Eigenschaften dieses Systems wie beispielsweise die Reduktion der Viskosität im Vergleich zu einer reinen HPC-SDS-Lösung verantwortlich zu sein. Beim Trocknungsprozess formt dieses System eine Matrix, in der die Wirkstoff-Nanopartikel eingebettet sind. Sowohl Pulver als auch Tabletten waren vollständig redispersierbar. Kommt eine Tablette mit Wasser in Kontakt, kann das Triple-Stabilisator-System unmittelbar an der Grenzfläche zwischen Wasser und Tablette in Lösung gehen. Dabei verbessert das SDS vermutlich die Benetzungseigenschaften des Gesamtsystems. Die inkorporierten Nanokristalle dispergieren, sobald die Matrix in Lösung geht. So findet im Grunde eine Auflösung der Tablette von außen nach innen statt, was einem erosionsbasierten Mechanismus entspricht. Dies wurde visuell sichtbar, sobald eine Tablette mit Wasser in Kontakt trat. Es entstanden an der Grenzfläche weiß/bläulich schimmernde Strukturen. Dies war ein Indiz für die Freisetzung von Nanokristallen von der Tablettenoberfläche. Der sogenannte Tyndall-Effekt verursacht die Blau-Färbung von verdünnten Nanosuspensionen. Nimmt die Konzentration von Nanokristallen zu, erscheint die Suspension weiß. Es entstand somit eine Nanosuspension im Umfeld der Tablette. Je nach Rührergeschwindigkeit löste sich dementsprechend die Tablette schneller oder langsamer auf. Folglich glich der Zerfall einer schnell erodierenden Matrixtablette. Da das Zerfallshilfsmittel xPVP keinen weiteren Einfluss auf den Zerfall besaß, konnte darauf verzichtet werden und so der Wirkstoffgehalt der Tablette auf 50 % (w/w) gesteigert werden. Es ist also möglich, Wirkstoff-Nanopartikel enthaltende Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 50 % (w/w) herzustellen. Betrachtet man die gute Redispersierbarkeit, würde bei Applikation einer solchen Tablette vermutlich eine Nanosuspension im Gastrointestinaltrakt gebildet. Hier müssten die endogen im Gastrointestinaltrakt vorhandenen oberflächenaktiven Substanzen wie Gallensäuren, Gallensalze, Cholesterin etc. und Nahrungsbestandteile in die Untersuchung einbezogen werden. Durch die schnelle Auflösungskinetik von Nanosuspensionen (Kapitel 4.1.4) könnte zumindest bei BCS-Klasse II-Wirkstoffen eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit erwartet werden.

In Abbildung 71 ist die hypothetische Anlagerung der einzelnen Bestandteile des Triple-Stabilisator-Systems an die Wirkstoffpartikeloberfläche in Suspension zu erkennen. Durch die Möglichkeit für die Bildung von Wasserstoffbrücken mit Rivaroxaban, lagert sich die HPC vermutlich primär an der Wirkstoffpartikeloberfläche an. Übrigbleibende PVP und HPC-

Moleküle liegen vermutlich dispergiert in Lösung vor. Auch hier sind Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen Polymerketten denkbar und somit die Formation von PVP-HPC-SDS-Komplexen zu erwarten. Durch die gute Wechselwirkung mit den eingesetzten Polymeren läge SDS sowohl an der Partikeloberfläche als auch an den einzelnen Polymerketten adsorbiert vor. Bei der Trocknung formt das Triple-Stabilisator-System demzufolge ein Matrix-System, was gute Bindungseigenschaften beim Tablettieren (verursacht durch HPC und PVP) besitzt (Abb. 64 links) und durch das dispergierte SDS, ein gutes Benetzen der Pulverpartikel bzw. der Tablette und Redispersieren der Wirkstoff-Nanopartikel, bei Kontakt mit Wasser, gewährleistet (vgl. Abb. 64 Mitte & rechts). Um diese Anlagerungsstruktur zu verifizieren wären neben REM-gekoppelten EDX-Messungen vom Umfeld der Wirkstoffpartikel, Simulationen der Wechselwirkungen von Wirkstoff und jeweiligem Polymer sinnvoll. Würde eine bessere Wechselwirkung von HPC mit Rivaroxaban gegenüber PVP verifiziert, wäre die primäre Anlagerung von HPC an der Wirkstoffpartikeloberfläche plausibel. Mit REM-gekoppelten EDX-Messungen können Elementanalysen von feinen Partikeln bzw. deren Umfeld durchgeführt werden [120,121]. Demzufolge könnte mit dieser Methode ein höherer HPC-Gehalt im Umfeld der Wirkstoff-Nanopartikel nachgewiesen werden. Dabei könnte im Umfeld der Rivaroxaban-Nanopartikel der im PVP und Rivaroxaban vorhandene Stickstoff gemessen und mit weiter entfernten Bereichen verglichen werden. Liegt an der Partikeloberfläche ein geringerer Stickstoffanteil vor, wäre dies ein Indiz für eine erhöhte HPC-Konzentration in diesem Bereich. Allerdings könnte die Auflösung dieses Messverfahrens zu gering sein.

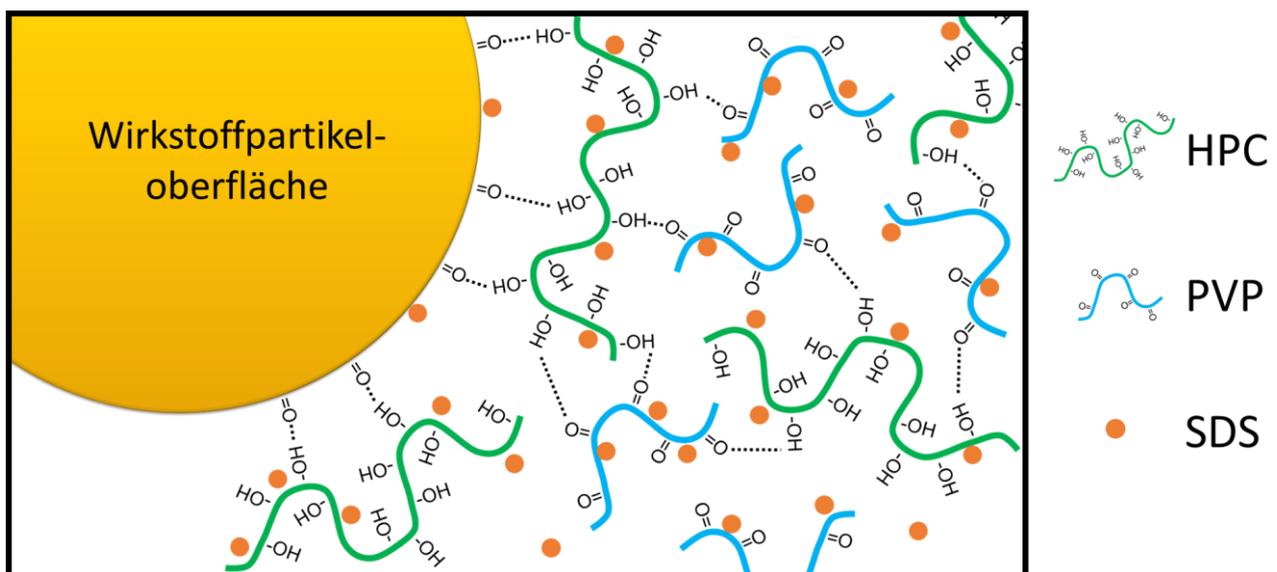


Abbildung 71: Vermutete Anlagerung der einzelnen Bestandteile des Triple-Stabilisator-Systems an die Rivaroxaban-Partikeloberfläche. Grüne Linie: HPC, blaue Linie: PVP, orangene Punkte SDS.

4.4. Nanoseeding: Alternative Anwendung von Nanosuspensionen, redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulvern und Tabletten

Neben der Erhöhung der Bioverfügbarkeit von BCS-Klasse II-Wirkstoffen kann, die in der vorliegenden Arbeit gezeigte gute Redispergierbarkeit der Pulver und Tabletten auch anders genutzt werden. Eine große Herausforderung bei der Prozessierung von Wirkstoffen ist der Prozessschritt der Mikronisierung mittels Luftstrahlmühlen. Dabei kann es beispielsweise zur unerwünschten Amorphisierung von Wirkstoffen kommen [122]. Zudem gibt es Wirkstoffkandidaten, welche nicht zerkleinerbar sind bzw. für die nur sehr instabile Prozesse vorhanden sind. Somit liegt es nahe, alternative Verfahren für diesen Prozessschritt zu entwickeln oder diesen anderweitig zu optimieren. Der Prozessschritt vor der Mikronisierung ist die Kristallisation. Würde man bereits dort Partikelgrößen im unteren Mikrometerbereich erreichen, könnte auf die Mikronisierung verzichtet werden und somit ein vollständiger Prozessschritt eingespart werden.

Bei einer Kristallisation kann über das Animpfen einer übersättigten Lösung mit Mikrokristallen das kontrollierte Wachstum von Partikeln induziert werden [123,124]. In der Regel entstehen dabei grobe Kristalle, welche hinterher aufwändig mikronisiert werden müssen. Verwendet man nun anstatt der üblichen Mikropartikel, die in der Arbeit hergestellten Nanokristalle in suspendierter, Pulver- oder Tabletten-Form, nimmt die Anzahl der Keime bei gleicher Masse Impfgut um ein Vielfaches zu. Dies resultiert in Mikrokristallen, welche eine Partikelgröße besitzen die vergleichbar ist mit der eines mikronisierten Produktes. Dieses neuartige Verfahren wird Nanoseeding genannt (Abbildung 72).

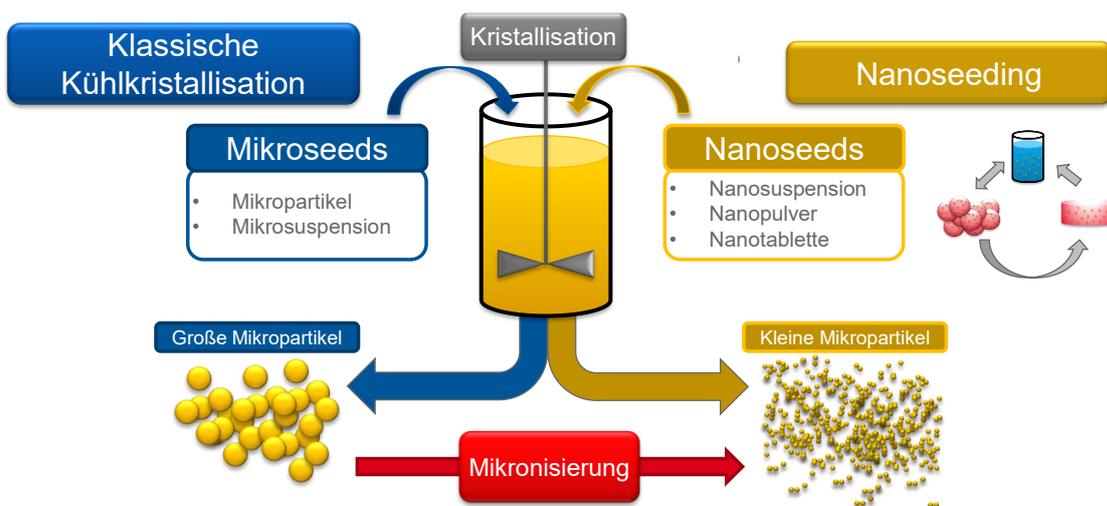


Abbildung 72: Vergleich zwischen dem Nanoseeding-Verfahren (Gold) und der klassischen Kühlkristallisation (Blau). Der Reaktor (Mitte) enthält eine übersättigte Wirkstofflösung.

Dies konnte am Beispiel Rivaroxaban gezeigt werden. Nach dem Nanoseeding lagen Partikelgrößenverteilungen vor, welche im gleichen Bereich lagen, wie das Produkt nach klassischer Kühlkristallisation und Mikronisierung (Abb. 73). Ein weiterer Vorteil vom Nanoseeding-Verfahren ist die deutlich engere Partikelgrößenverteilung im Vergleich zum mikronisierten Produkt (Abb. 73). So ist das bei der Mikronisierung vorhandene Feingut beim „Nanogeseedeten“ Produkt nicht vorhanden. Dies könnte sich auch positiv auf Mischgütern bei der Herstellung von physikalischen Mischungen für eine Tablettierung auswirken, da eine enge Partikelgrößenverteilung an dieser Stelle von Vorteil ist.

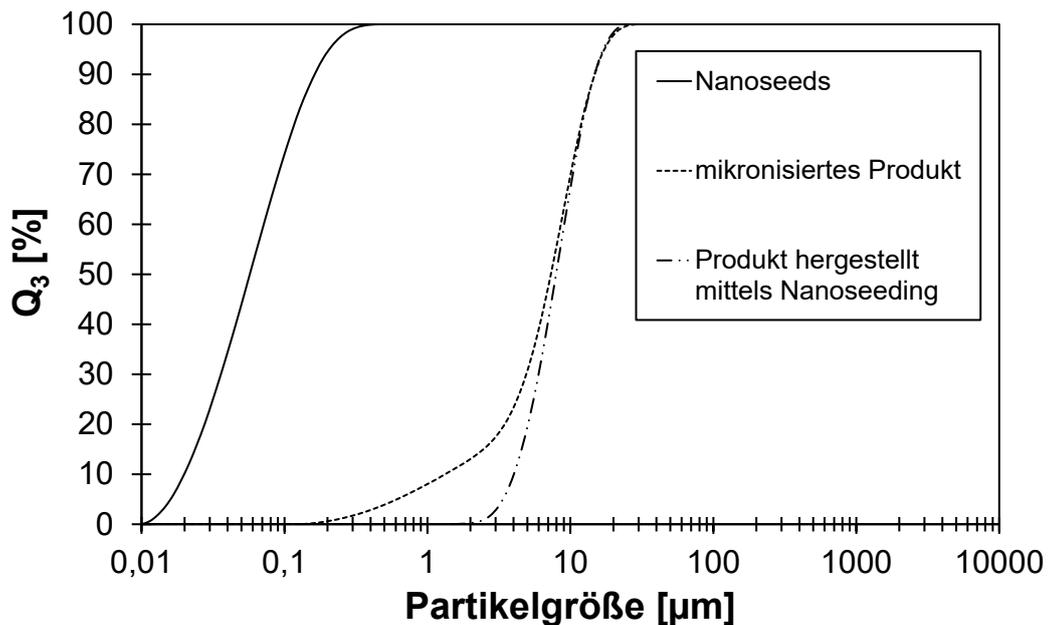


Abbildung 73: Partikelgrößenverteilungen der für die Kristallisation verwendeten Nanoseeds (durchgezogene Linie), von Rivaroxaban welches mittels klassischer Kristallisation und anschließender Mikronisierung hergestellt wurde (gestrichelte Linie) und von Nanogeseedetem Rivaroxaban unmittelbar nach der Kristallisation (Punkt-Strich-Linie).

Weiterhin konnten sowohl die Nanosuspension (4.3.3) als auch die hergestellten Pulver (4.3.3) und Tabletten (4.3.3) als Impfgut verwendet werden, da sowohl Pulver als auch Tabletten zu Nanokristallen im Reaktor zerfallen. Dies wurde indirekt deutlich, da mit allen drei Seed-Formen (Suspension, Pulver und Tabletten) identische Partikelgrößen ($x_{90,3} < 20\mu\text{m}$) nach der Kristallisation erreicht wurden (Abb. 74). Dies ist erneut ein Beweis, dass sowohl Pulver als auch Tabletten vollständig redispersierbar sind und im Reaktor eine Nanosuspension bilden. Beim genaueren Vergleich der Partikelgrößenverteilungen wird deutlich, dass die Seed-Formen Nanosuspension und Nanopartikel enthaltende Tablette ähnliche Partikelgrößen nach der Kristallisation hervorrufen. So entsprechen sich die resultierenden Partikelgrößenverteilungen nahezu einander. Im Vergleich dazu verursachte die Seed-Form Nanopartikel enthaltendes Pulver feinere Partikel nach der Kristallisation.

Grund hierfür könnte der im Vergleich zur Tablette besonders schnelle Zerfall des Pulvers in Nanokristalle sein. So benötigt die Tablette eine gewisse Zeit, um vollständig in Nanokristalle zu zerfallen und somit die vollständige Keimanzahl zur Verfügung zu stellen. Das Pulver redispergiert die Nanokristalle im Grunde instantan und stellt somit die gesamte Keimanzahl kurz nach dem Animpfprozess zur Verfügung. Im Vergleich zur Nanosuspension liegt beim Pulver kein zusätzliches Lösungsmittel vor, was sowohl Einfluss auf die Übersättigung in der Wirkstofflösung als auch auf die Temperatur im Reaktorsystem haben könnte und somit die Kristallisation negativ beeinflussen könnte. Dies könnte in größeren Partikeln resultieren. Bei langsam kristallisierenden Wirkstoffen könnte der Unterschied zwischen den einzelnen Seed-Formen vermutlich geringer ausfallen.

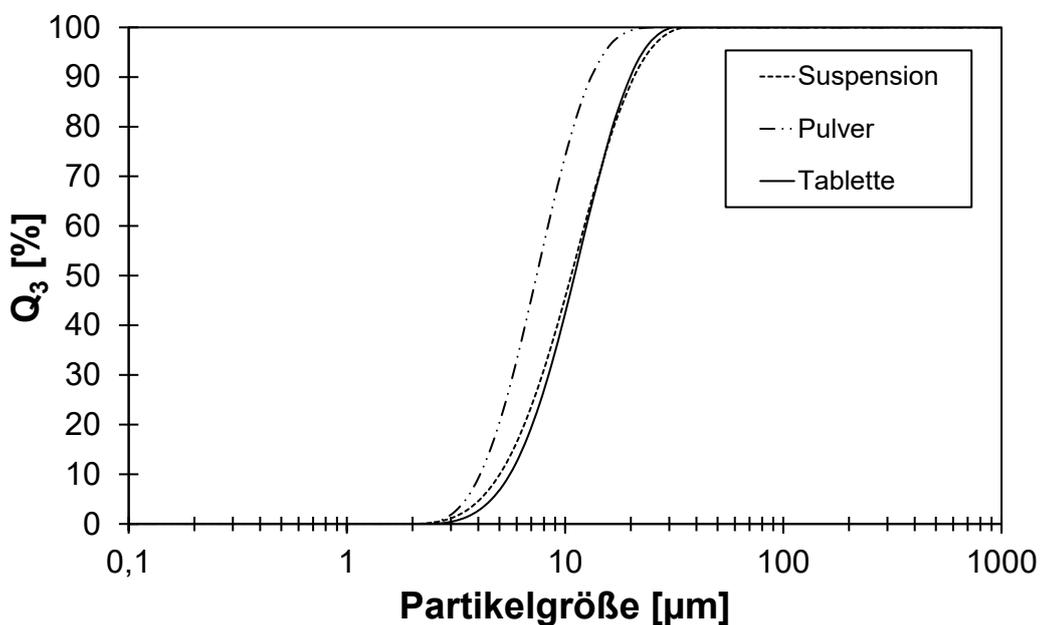


Abbildung 74: Partikelgrößenverteilungen von Rivaroxaban unmittelbar nach der Nanoseeding-Kristallisation unter Verwendung unterschiedlicher Seed-Formen. Durchgezogene Linie: Nanopartikel enthaltende Tablette; Gestrichelte Linie: Nanosuspension; Punkt-Strich-Linie: Nanopartikel enthaltendes Pulver.

Im Fall von Rivaroxaban könnte mit dem Nanoseeding nun vollständig auf den Prozessschritt der Mikronisierung verzichtet werden. Als Seeding-Material könnten neben der in dieser Arbeit hergestellten Nanosuspension auch die vollständig redispergierbaren Nanopartikel enthaltenden Pulver und Tabletten verwendet werden. Die zugehörige Patentanmeldung EP21198775 ist online ersichtlich.

5. Zusammenfassung

Neu entwickelte Arzneistoffe bringen häufig herausfordernde physikochemische Eigenschaften mit sich. Ein Beispiel dafür ist die unzureichende Löslichkeit von Wirkstoffen in den Flüssigkeiten des Gastrointestinaltraktes. Demzufolge sind alternative Formulierungstechnologien notwendig, um die Löslichkeit oder die Auflösungs-geschwindigkeit von BCS-Klasse II zugeordneten Arzneistoffen zu verbessern. Amorphe feste Lösungen (ASD) sind eine populäre Technologie, um die Löslichkeit von Wirkstoffen zu erhöhen. Dabei handelt es sich um Wirkstoffmoleküle, welche die in einer Polymermatrix dispergiert vorliegen. Allerdings gibt es Wirkstoffe, bei denen die Herstellung einer ASD herausfordernd oder sogar unmöglich ist. Liegt zusätzlich ein Wirkstoff vor, bei dem lediglich die Auflösungskinetik limitiert ist und nicht die thermodynamische Löslichkeit, sind Nanokristalle eine interessante Alternative, um die Auflösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen zu verbessern. Im Rahmen dieser Arbeit sollten Wirkstoffnanokristalle in Form von Nanosuspensionen hergestellt und zu Tabletten weiterverarbeitet werden. Hauptaugenmerk lag dabei auf der Redispergierbarkeit der hergestellten Pulver und Tabletten zu nanopartikulären Suspensionen.

Im ersten Schritt wurde ein geeignetes Stabilisatorsystem für Rivaroxaban entwickelt, da ein direkter Transfer einer für Indometacin gefundenen Formulierung nicht möglich war. So waren mit PVP und SDS stabilisierte Rivaroxaban-Suspensionen nicht verdünnbar, da sie zu schnellem Partikelwachstum durch sofortige Agglomeration der Nanokristalle führten. Eine wichtige Eigenschaft von verdünnbaren Nanosuspensionen scheint die Fähigkeit zu sein, dass die sterischen Stabilisatoren Wasserstoffbrücken mit dem Wirkstoffmolekülen bilden können. Da HPC im Gegensatz zu PVP diese Fähigkeit in Bezug auf das Rivaroxaban besitzt, konnten mittels HPC und SDS verdünnbare Rivaroxaban-Nanosuspensionen hergestellt werden. Allerdings war die Suspensionskonzentration durch die hohe Viskosität der HPC-SDS-Lösung auf 2 % Massenanteil beschränkt.

Um die Wirkstoff-Konzentration zu erhöhen und die Prozesse somit wirtschaftlicher zu gestalten, wurde ein ternäres Stabilisatorgemisch, das sogenannte Triple-Stabilisator-System entwickelt. Dabei handelt es sich um PVPK12, HPC und SDS in einem Konzentrations-Verhältnis von 8 % (w/w) zu 2 % (w/w) zu 0,2 % (w/w). Durch dieses System werden Rivaroxaban Nanosuspensionskonzentrationen von 10 % (w/w) ermöglicht. Dabei wird der Effekt genutzt, dass PVPK12 die Viskosität einer HPC-SDS-Lösung reduzieren kann. So konnte gezeigt werden, dass eine Lösung, die zusätzlich 8 % (w/w) PVPK12 enthielt, eine niedrigere dynamische Viskosität besitzt als eine HPC-SDS-Lösung gleicher

Konzentration ohne PVPK12. Dabei schien die kurze Kettenlänge des PVPK12, die Anzahl der Hydroxyl-Funktionen der Cellulose-Kette und die molekulare Wechselwirkung zwischen Tensid und Polymeren entscheidend zu sein. HPC ermöglichte die Verdünnung der Nanosuspension. PVPK12 fungierte in Verbindung mit HPC und SDS zudem als Gerüstbildner in der flüssigen Phase, wodurch die vollständige Redispergierbarkeit von sprühgetrockneten Nanopartikel enthaltenden Pulvern gewährleistet wurde.

Um die schnelle Auflösungskinetik von Nanosuspensionen zu messen, wurde der sensitive Detektor einer dynamischen Lichtstreuung verwendet. Dabei konnte der gemessenen Zählrate (Streulichtintensität) eine Partikelgrößenverringern und somit Zunahme an gelöstem Material zugeordnet werden. Die Umrechnung von Streulichtintensität auf die zugehörige Partikelgröße wurde mittels Mie-Theorie ermöglicht. Durch die Verwendung einer Durchflussküvette unter Anwendung der Mie-Theorie handelt es sich bei der neu entwickelten Vorgehensweise um eine Verbesserung der Methode nach Anhalt et al. [63]. Eigene Messungen zeigten, dass sich die Nanokristalle innerhalb von Sekunden vollständig auflösten. Somit würde es bei redispergierbaren Pulvern bzw. Tabletten im Gastrointestinaltrakt vermutlich zur Formation von Nanosuspensionen und folglich schnellem Auflösen von Wirkstoff kommen.

Bei der Sprühtrocknung von Nanosuspensionen wurde als Haupteinflussparameter die Trocknungstemperatur bestimmt. Der Zerstäubedruck hatte nur bei niedrigkonzentrierten (und damit niedrigviskosen) Systemen einen Einfluss auf die Redispergierbarkeit. Mit sinkendem Zerstäubedruck und somit steigender Tröpfchengröße nahm die Anzahl an größeren Partikeln nach der Redispergierung im System zu. Da jedoch der Fokus auf höherkonzentrierten Suspensionen lag, wurde der Einfluss der Temperatur genauer untersucht. Dabei schien es einen Zusammenhang zwischen Löslichkeit des Wirkstoffes in der verwendeten Polymermatrix, der Trocknungstemperatur und der Redispergierbarkeit des Pulvers zu geben. So zeigten mit PVPK12 stabilisierte Indometacin-Systeme eine starke Abhängigkeit der Redispergierbarkeit von der Trocknungstemperatur. Je höher diese war, desto schlechter war die Redispergierbarkeit. Durch die gute Löslichkeit des Indometacins im PVPK12 löste sich dieses bei hohen Temperaturen in der Polymermatrix, wodurch amorph-kristalline Hybridsysteme entstanden. Bei Reduktion des Wirkstoffgehaltes konnten auf diese Weise vollständig amorphe feste Dispersionen (ASDs) hergestellt werden. Dieses Verfahren wurde „Nano-Dry-Melting“ genannt und entsprechend patentiert. Dabei werden aus wasserbasierten Nanosuspensionen ASDs hergestellt. Rivaroxaban-Nanopartikel enthaltende Pulver waren hingegen unabhängig von der Trocknungstemperatur immer vollständig redispergierbar. Im Vergleich zu Indometacin zeigt

Rivaroxaban schlechte Löslichkeiten in den verwendeten Polymeren, wie schon aus der Literatur bekannt war. Dementsprechend reichte eine hohe Prozesstemperatur nicht aus, um Rivaroxaban während der Trocknung in der Polymermatrix zu lösen. Somit sind Wirkstoffe, welche eine schlechte Löslichkeit in den verwendeten Polymeren besitzen besser für eine Nanoformulierung geeignet als Wirkstoffe, welche eine gute Löslichkeit in den gewählten Polymeren besitzen. Durch eine gute Löslichkeit in der verwendeten Polymermatrix musste das Prozessfenster auf niedrige Trocknungstemperaturen reduziert werden. Der Wirkstoffgehalt der hergestellten Pulver lag bei ca. 50 % Massenanteil.

Im letzten Prozessschritt wurden die hergestellten vollständig redispergierbare Nanopartikel enthaltenden Pulver tablettiert. Sowohl aus dem Indometacin-PVP-SDS-System als auch aus dem Rivaroxaban-PVPK12-HPC-SDS-System konnten Tabletten mit ausreichender Festigkeit und einem Wirkstoffgehalt von ca. 50 % (w/w) hergestellt werden, die die enthaltenden Nanopartikel vollständig redispergieren ließen. Anhand vom Indometacin-System konnte gezeigt werden, dass ein zu hoher SDS-Gehalt eine schlechtere Tablettierbarkeit der Pulver verursacht. Zudem war es vorteilhaft, Partikel mit höherer Dichte zu verwenden. Dies konnte zum einen durch höhere Suspensionskonzentrationen und zum anderen mit geringeren Tröpfchengrößen realisiert werden. Dadurch konnte eine Agglomeration von Nanopartikeln bei hohen Pressdrücken verhindert werden. Beim Transfer auf das Rivaroxaban-System zeigte sich der HPC-Anteil des Triple-Stabilisator-Systems als vorteilhaft. So entstanden ausreichend feste Tabletten mit vollständiger Redispergierbarkeit im gewählten Pressdruckbereich. Aufgrund der Vorversuche mit Indometacin wurde bewusst auf die Herstellung von Partikeln mit geringer Dichte (niedriger Zerstäubendruck bei der Sprühtrocknung) verzichtet. Der nachteilige SDS-Gehalt wurde scheinbar durch das HPC kompensiert, sodass die hergestellten Tabletten unabhängig vom Pressdruck fest und vollständig redispergierbar waren. Das Rivaroxaban-Triple-Stabilisator-System wurde für einen Scale-Up verwendet. Sowohl Mahlung als auch Trocknung wurden im größeren Maßstab erfolgreich und reproduzierbar durchgeführt. Die Tablettierung fand mit einem beweglichen Füllschuh mittels Kompaktionssimulator statt. Die so hergestellten Tabletten waren ausreichend fest und bestanden die Arzneibuchtests hinsichtlich Zerfalles und Friabilität. Zudem ergab die zerfallende Tablette vollständig redispergierbare Nanopartikel. Beim Zerfallstest stellte sich heraus, dass der Zerfallsmechanismus der Tabletten eher einer erodierenden Matrix gleich als einem klassischen Zerfall. Demzufolge und durch die geringe Tablettenporosität hatten zugemischte Zerfallshilfsmittel (Crospovidon) keinen nennenswerten Einfluss auf die Zerfallszeit.

Im letzten Teil der Arbeit wurde eine alternative Anwendung der hergestellten Nanosuspensionen, Pulver und Tabletten gefunden und beschrieben. Ein kritischer Prozessschritt bei der bisherigen Weiterverarbeitung von Wirkstoffen ist die Partikelzerkleinerung in den unteren Mikrometerbereich, das heißt die Mikronisierung. Unmittelbar vor diesem Prozessschritt findet die Kristallisation statt. Klassischerweise wird dort eine übersättigte Lösung mit Kristallen angeimpft, um das Kristallwachstum zu starten bzw. auch Kontrolle über das entstehende Polymorph zu besitzen. Wurden nun anstatt der klassischen Mikrometergroßen-Impfkristalle redispergierte Nanokristalle in Form von Suspension, Pulver oder Tabletten verwendet, konnte die Partikelgröße nach der Kristallisation so weit reduziert werden, dass der Prozessschritt der Mikronisierung nicht mehr notwendig war. Durch die Partikelgröße im Nanometerbereich des Impfgutes lagen deutlich mehr Keime vor als beim klassischen Impfverfahren. Dies führte zu deutlich feineren, eng verteilten Partikelgrößenverteilungen der entstehenden Kristalle nach der Kristallisation. Nach der Filtration und Trocknung konnte das resultierende Wirkstoffpulver ohne zusätzliche Mikronisierung direkt weiterverarbeitet werden.

6. Ausblick

Bei der Herstellung und Charakterisierung von Nanosuspensionen mit den Wirkstoffen Indometacin und Rivaroxaban wurde deutlich, dass die Verdünnbarkeit einer Nanosuspension maßgeblich von den molekularen Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und passenden Stabilisatoren abhängig ist. Dabei scheinen Wasserstoffbrückenbindungen entscheidend zu sein. Um diese Arbeitshypothese weiter zu unterstützen, wären Raman oder IR-Messungen sinnvoll, um diese Bindungen auf molekularer Ebene nachzuweisen. Zudem wäre es interessant, weitere Wirkstoffnanosuspensionen auf ihre Verdünnbarkeit zu untersuchen, welche beispielsweise keine Fähigkeit besitzen mit HPC Wasserstoffbrückenbindungen aus zu bilden.

Auch das Triple-Stabilisator-System könnte mit weiterer Analytik untersucht werden. Neben IR-spektroskopischer Untersuchungen der trockenen Pulver, um Bindungen bzw. Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten nachzuweisen, wären die Vermessungen der Polymer-Tensid-Lösungen mittels Oszillationsrheometrie sinnvoll. Dort könnte man Einblick in die Konformation der Polymere des Triple-Stabilisator-Systems im Vergleich zu dualen Systemen bekommen und so das System weiter optimieren und die hypothetischen Komplexe aus HPC, PVPK12 und SDS evtl. nachweisen.

Beim Trocknungsprozess gilt es, den Lösungseffekt von Wirkstoff in die Polymermatrix weiter zu untersuchen. Die Hypothese, dass die Ausprägung dieses Effektes mit dem Phasendiagramm von Wirkstoff und Polymermatrix zu erklären ist, müsste mit weiteren Polymer-Wirkstoff-Systemen verifiziert werden. Dabei wäre es wichtig, Systeme mit bekannt guter oder schlechter Löslichkeit in der jeweiligen Polymermatrix zu verwenden. Nebenbei würde damit der Nano-Dry-Melting-Prozess weiter optimiert werden. Zudem wäre auch die Herstellung orodispersibler, schnell zerfallender Tabletten, welche Nanokristalle enthalten, interessant. Insgesamt sollten die Pulvereigenschaften genauer untersucht werden und der Einfluss auf das Tablettierverhalten und die Redispergierbarkeit von Nanopartikel enthaltenden Tabletten bestimmt werden.

Für zukünftige Tablettier-Versuche ist vor allem das Triple-Stabilisator-System interessant. So könnte dieses System mit beispielsweise physikalischen Mischungen verglichen werden und so der Einfluss der vorherigen Co-Prozessierung mittels Sprühtrocknung auf das Tablettierverhalten des Pulvers untersucht werden. Zudem könnten Polymer-Polymer Systeme mit guter bzw. schlechter Wechselwirkung miteinander verglichen werden. Liegen bei guter Wechselwirkung auf molekularer Ebene dispergierte Systeme vor und bei schlechter Wechselwirkung Systeme analog zu einer physikalischen Mischung? Dies

könnte wiederum das Tablettierverhalten der Hilfsstoffe maßgeblich beeinflussen. Zudem könnte der Einfluss von SDS auf das Tablettierverhalten weiter untersucht werden. Da beim Triple-Stabilisator-System weniger geschmiert werden muss könnte die Co-Prozessierung mit SDS evtl. den Widerstand in der Matrice reduzieren und zusätzlich einen positiven Effekt auf die Zerfalls- oder Auflösungskinetik der Tablette besitzen. Diese Erkenntnisse könnten auch auf ASDs transferiert werden.

Die entwickelte Methode für die Messung der Auflösungskinetik von Nanosuspensionen muss zudem weiter optimiert werden. Neben Versuchen mit unterschiedlichen Wirkstoffen wäre es ebenfalls interessant, Wirkstoffsuspensionen mit absichtlich breiter Partikelgrößenverteilung zu vermessen. Zudem muss die Methode weiterführend mit anderen Messverfahren verglichen und validiert werden.

Das Nanoseeding-Verfahren sollte für weitere konkrete Wirkstoffsysteme optimiert werden und könnte großes Potential für eine kontinuierliche Kristallisation von neuen Arzneistoffen besitzen.

Literatur

- [1] G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharmaceutical Research* 12 (1995) 413–420.
- [2] S. Baghel, H. Cathcart, N.J. O'Reilly, Polymeric amorphous solid dispersions: A review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105 (2016) 2527–2544.
- [3] F. Lombardo, M.Y. Shalaeva, K.A. Tupper, F. Gao, ElogD(oct): A tool for lipophilicity determination in drug discovery. 2. Basic and neutral compounds, *Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2001) 2490–2497.
- [4] J.M. Butler, J.B. Dressman, The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (2010) 4940–4954.
- [5] K.S. Reddy, M.N. Prabhakar, V.N. Reddy, G. Sathyamaiah, Y. Maruthi, M.C.S. Subha, K. Chowdoji Rao, Miscibility studies of hydroxypropyl cellulose/poly(vinyl pyrrolidone) in dilute solutions and solid state, *Journal of Applied Polymer Science* 125 (2012) 2289–2296.
- [6] K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, Drug solubility: importance and enhancement techniques, *ISRN-Pharmaceutics* (2012) 195727.
- [7] S. Jagtap, C. Magdum, D. Jadge, R. Jagtap, Solubility enhancement technique: A review, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 10 (2018) 2205–2211.
- [8] L. Kumar, B.S. Suhas, G.K. Pai, R. Verma, Determination of saturated solubility of naproxen using UV visible spectrophotometer, *Research Journal of Pharmacy and Technology* 8 (2015) 825.
- [9] Z.T. Chowhan, pH-solubility profiles of organic carboxylic acids and their salts, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 67 (1978) 1257–1260.
- [10] C.W. Correns, Growth and dissolution of crystals under linear pressure, *Discussions of the Faraday Society* 5 (1949) 267.
- [11] A.E. Nielsen, J. Christoffersen, The Mechanisms of Crystal Growth and Dissolution, in: G.H. Nancollas (Ed.), *Biological mineralization and demineralization*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, (1982), 37–77.

- [12] J. Brouwers, M.E. Brewster, P. Augustijns, Supersaturating drug delivery systems: the answer to solubility-limited oral bioavailability?, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (2009) 2549–2572.
- [13] W. Xu, J. Riikonen, V.-P. Lehto, Mesoporous systems for poorly soluble drugs, *International Journal of Pharmaceutics* 453 (2013) 181–197.
- [14] G. van den Mooter, The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate, *Drug Discovery Today: Technologies* 9 (2012) e71-e85.
- [15] D.D. Sun, P.I. Lee, Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: the effect of rate of supersaturation generation, *Molecular Pharmaceutics* 10 (2013) 4330–4346.
- [16] P. Gao, Amorphous pharmaceutical solids: characterization, stabilization, and development of marketable formulations of poorly soluble drugs with improved oral absorption, *Molecular Pharmaceutics* 5 (2008) 903–904.
- [17] X. Lin, Y. Hu, L. Liu, L. Su, N. Li, J. Yu, B. Tang, Z. Yang, Physical stability of amorphous solid dispersions: A physicochemical perspective with thermodynamic, kinetic and environmental aspects, *Pharmaceutical Research* 35 (2018) 125.
- [18] B.C. Hancock, S.L. Shamblin, G. Zografi, Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures, *Pharmaceutical Research* 12 (1995) 799–806.
- [19] T. Vasconcelos, S. Marques, J. das Neves, B. Sarmiento, Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process, *Advanced Drug Delivery Reviews* 100 (2016) 85–101.
- [20] J.P. Möschwitzer, Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process, *International journal of pharmaceutics* 453 (2013) 142–156.
- [21] L. Peltonen, C.J. Strachan, Degrees of order: A comparison of nanocrystal and amorphous solids for poorly soluble drugs, *International Journal of Pharmaceutics* 586 (2020) 119492.
- [22] B. van Eerdenbrugh, J. Vermant, J.A. Martens, L. Froyen, J. van Humbeeck, G. van den Mooter, P. Augustijns, Solubility increases associated with crystalline drug nanoparticles: methodologies and significance, *Molecular Pharmaceutics* 7 (2010) 1858–1870.
- [23] D.R. Ely, R. Edwin García, M. Thommes, Ostwald–Freundlich diffusion-limited dissolution kinetics of nanoparticles, *Powder Technology* 257 (2014) 120–123.

- [24] J.F. Pinto, G. Buckton, J.M. Newton, A relationship between surface free energy and polarity data and some physical properties of spheroids, *International Journal of Pharmaceutics* 118 (1995) 95–101.
- [25] A.A. Noyes, W.R. Whitney, The rate of solution of solid substances in their own solutions, *Journal of the American Chemical Society* 19 (1897) 930–934.
- [26] W. Nernst, Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen, *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 47U (1904) 52–55.
- [27] E. Brunner, Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen, *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 47U (1904) 56–102.
- [28] J. Hu, W.K. Ng, Y. Dong, S. Shen, R.B.H. Tan, Continuous and scalable process for water-redispersible nanoformulation of poorly aqueous soluble APIs by antisolvent precipitation and spray-drying, *International Journal of Pharmaceutics* 404 (2011) 198–204.
- [29] A.A. Thorat, S.V. Dalvi, Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective, *Chemical Engineering Journal* 181-182 (2012) 1–34.
- [30] M. Malamataris, K.M.G. Taylor, S. Malamataris, D. Douroumis, K. Kachrimanis, Pharmaceutical nanocrystals: production by wet milling and applications, *Drug Discovery Today* 23 (2018) 534–547.
- [31] L. Peltonen, J. Hirvonen, Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62 (2010) 1569–1579.
- [32] T. Niwa, S. Miura, K. Danjo, Universal wet-milling technique to prepare oral nanosuspension focused on discovery and preclinical animal studies - Development of particle design method, *International Journal of Pharmaceutics* 405 (2011) 218–227.
- [33] A. Monteiro, A. Afolabi, E. Bilgili, Continuous production of drug nanoparticle suspensions via wet stirred media milling: a fresh look at the Reh binder effect, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 39 (2013) 266–283.
- [34] C. Knieke, C. Steinborn, S. Romeis, W. Peukert, S. Breitung-Faes, A. Kwade, Nanoparticle production with stirred-media mills: Opportunities and limits, *Chemical Engineering & Technology* 33 (2010) 1401–1411.
- [35] S.I. Martínez-Monteagudo, B. Yan, V.M. Balasubramaniam, Engineering process characterization of high-pressure homogenization - from laboratory to industrial scale, *Food Engineering Reviews* 9 (2017) 143–169.

- [36] R. Levy, Z. Okun, A. Shpigelman, High-pressure homogenization: Principles and applications beyond microbial inactivation, *Food Engineering Reviews* 13 (2021) 490–508.
- [37] A. Karadag, B. Ozcelik, Q. Huang, Quercetin nanosuspensions produced by high-pressure homogenization, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 62 (2014) 1852–1859.
- [38] K.P. Krause, R.H. Müller, Production and characterisation of highly concentrated nanosuspensions by high pressure homogenisation, *International Journal of Pharmaceutics* 214 (2001) 21–24.
- [39] A. Tuomela, J. Hirvonen, L. Peltonen, Stabilizing agents for drug nanocrystals: effect on bioavailability, *Pharmaceutics* 8 (2016) 16.
- [40] B. van Eerdenbrugh, J. Vermant, J.A. Martens, L. Froyen, J. van Humbeeck, P. Augustijns, G. van den Mooter, A screening study of surface stabilization during the production of drug nanocrystals, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (2009) 2091–2103.
- [41] G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl (Eds.), *Dispersionen und Emulsionen*, Steinkopff, Heidelberg, (1997).
- [42] G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl, Elektrostatisch stabilisierte Dispersionen (DLVO-Theorie), in: G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl (Eds.), *Dispersionen und Emulsionen*, Steinkopff, Heidelberg, (1997), 15–73.
- [43] W.B. Russel, D.A. Saville, W.R. Schowalter, *Colloidal Dispersions*, Transferred to digital print ed., Cambridge Univ. Press, Cambridge, (2001).
- [44] M. Zareei, H. Yoozbashizadeh, H.R. Madaah Hosseini, Investigating the effects of pH, surfactant and ionic strength on the stability of alumina/water nanofluids using DLVO theory, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 135 (2019) 1185–1196.
- [45] M.R. Porter, *Handbook of surfactants*, Springer, New York, NY, (1991).
- [46] D. Napper, Steric stabilization, *Journal of Colloid and Interface Science* 58 (1977) 390–407.
- [47] J. Goodwin, *Colloids and interfaces with surfactants and polymers*, 2nd Edition, 2. ed., John Wiley & Sons, Cornwall, 2009.
- [48] D. Napper, A. Netschey, Studies of the steric stabilization of colloidal particles, *Journal of Colloid and Interface Science* 37 (1971) 528–535.
- [49] R. Evans, D.H. Napper, Steric stabilization I, *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere* 251 (1973) 409–414.

- [50] M.L. Lestari, R.H. Müller, J.P. Möschwitzer, Systematic screening of different surface modifiers for the production of physically stable nanosuspensions, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104 (2015) 1128–1140.
- [51] B.E. Rabinow, Nanosuspensions in drug delivery, *Nature reviews. Drug Discovery* 3 (2004) 785–796.
- [52] P.W. Voorhees, The theory of Ostwald ripening, *Journal of Statistical Physics* 38 (1985) 231–252.
- [53] J.A. Marqusee, J. Ross, Kinetics of phase transitions: Theory of Ostwald ripening, *Journal of Chemical Physics* 79 (1983) 373–378.
- [54] T. van Westen, R.D. Groot, Effect of temperature cycling on Ostwald ripening, *Crystal Growth & Design* 18 (2018) 4952–4962.
- [55] F. Sahren, J.P. Kamps, K. Langer, Conversion of indomethacin nanosuspensions into solid dosage forms via fluid bed granulation and compaction, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 154 (2020) 89–97.
- [56] J. Beirowski, S. Inghelbrecht, A. Arien, H. Gieseler, Freeze-drying of nanosuspensions, 1: freezing rate versus formulation design as critical factors to preserve the original particle size distribution, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100 (2011) 1958–1968.
- [57] M.V. Chaubal, C. Popescu, Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: a case study, *Pharmaceutical Research* 25 (2008) 2302–2308.
- [58] M. Wewers, J.H. Finke, S. Czyz, B. van Eerdenbrugh, E. John, G. Büch, M. Juhnke, H. Bunjes, A. Kwade, Evaluation of the formulation parameter-dependent redispersibility of API nanoparticles from fluid bed granules, *Pharmaceutics* 14 (2022) 1688.
- [59] T. Lu, Y. Sun, D. Ding, Q. Zhang, R. Fan, Z. He, J. Wang, Study on enhanced dissolution of azilsartan-loaded solid dispersion, prepared by combining wet milling and spray-drying technologies, *AAPS PharmSciTech* 18 (2017) 473–480.
- [60] C. Nüboldt, Herstellung und Charakterisierung amorph-kristalliner Wirkstoff-Hybridsysteme. Masterarbeit, Erlangen, (2017).
- [61] B. Düsenberg, Untersuchung der Sprühtrocknung als Verfahren zur Herstellung von redispergierbaren Nanopartikeln am Beispiel von Indometacin. Masterarbeit, Braunschweig, (2018).
- [62] C. Nüboldt, W. Hoheisel, M. Osterndorf, B. Düsenberg, Process for producing a pharmaceutical formulation comprising active substance, polymer and surfactant, 2021/069350 A1 (2021).

- [63] K. Anhalt, S. Geissler, M. Harms, M. Weigandt, G. Fricker, Development of a new method to assess nanocrystal dissolution based on light scattering, *Pharmaceutical Research* 29 (2012) 2887–2901.
- [64] D. Heng, D.J. Cutler, H.-K. Chan, J. Yun, J.A. Raper, What is a suitable dissolution method for drug nanoparticles?, *Pharmaceutical Research* 25 (2008) 1696–1701.
- [65] B. Magenheimer, M.Y. Levy, S. Benita, A new in vitro technique for the evaluation of drug release profile from colloidal carriers - ultrafiltration technique at low pressure, *International Journal of Pharmaceutics* 94 (1993) 115–123.
- [66] A. Helle, S. Hirsjärvi, L. Peltonen, J. Hirvonen, S.K. Wiedmer, T. Hyötyläinen, Novel, dynamic on-line analytical separation system for dissolution of drugs from poly(lactic acid) nanoparticles, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 51 (2010) 125–130.
- [67] M. Colombo, S. Staufenbiel, E. Rühl, R. Bodmeier, In situ determination of the saturation solubility of nanocrystals of poorly soluble drugs for dermal application, *International Journal of Pharmaceutics* 521 (2017) 156–166.
- [68] K. Tsinman, O. Tsinman, R. Lingamaneni, J. Patel, B. Riebesehl, A. Grandeur, B. van Eerdenbrugh, M. Juhnke, Dissolution, free drug concentration and permeability of crystalline nanoparticle formulations: study using in situ fiber optic and potentiometric techniques, AAPS Annual Meeting, poster presentation, (2015).
- [69] M. Imono, H. Uchiyama, H. Ueda, K. Kadota, Y. Tozuka, In-situ dissolution and permeation studies of nanocrystal formulations with second-derivative UV spectroscopy, *International Journal of Pharmaceutics* 558 (2019) 242–249.
- [70] H.C. van de Hulst, *Light scattering by small particles*, John Wiley & Sons, New York (1957).
- [71] F. Babick, *Dynamic light scattering (DLS)*, in: *Characterization of Nanoparticles*, Elsevier (2020) 137–172.
- [72] S. Falke, C. Betzel, *Dynamic light scattering (DLS)*, in: A.S. Pereira, P. Tavares, P. Limão-Vieira (Eds.), *Radiation in bioanalysis*, Springer International Publishing, Cham, (2019), 173–193.
- [73] M. Saeedi, J. Akbari, K. Morteza-Semnani, R. Enayati-Fard, S. Sar-Reshteh-dar, A. Soleymani, Enhancement of dissolution rate of Indomethacin: Using liquisolid compacts, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 10 (2011) 25–34.
- [74] P. Zugenmaier, N. Aust, Rheological investigations on the interaction of cellulose derivatives with sodium dodecyl sulfate in aqueous solution, *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications* 11 (1990) 95–100.

- [75] M.M. Frocht, Photoelasticity, John Wiley, New York (1948) 121.
- [76] J. Salazar, R.H. Müller, J.P. Möschwitzer, Combinative particle size reduction technologies for the production of drug nanocrystals, *Journal of Pharmaceutics* 2014 (2014) 265754.
- [77] M. Nakach, J.-R. Authelin, M.-A. Perrin, H.R. Lakkireddy, Comparison of high pressure homogenization and stirred bead milling for the production of nano-crystalline suspensions, *International Journal of Pharmaceutics* 547 (2018) 61–71.
- [78] L.S. Taylor, G. Zografi, Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions, *Pharmaceutical Research* 14 (1997) 1691–1698.
- [79] P. Sharma, W.A. Denny, S. Garg, Effect of wet milling process on the solid state of indomethacin and simvastatin, *International Journal of Pharmaceutics* 380 (2009) 40–48.
- [80] C.B. Aakeröy, K.R. Seddon, The hydrogen bond and crystal engineering, *Chemical Society Reviews* 22 (1993) 397–407.
- [81] R. Gers, E. Climent, D. Legendre, D. Anne-Archard, C. Frances, Numerical modelling of grinding in a stirred media mill: Hydrodynamics and collision characteristics, *Chemical Engineering Science* 65 (2010) 2052–2064.
- [82] R. Gers, D. Anne-Archard, E. Climent, D. Legendre, C. Frances, Two colliding grinding beads: Experimental flow fields and particle capture efficiency, *Chemical Engineering & Technology* 33 (2010) 1438–1446.
- [83] A. Bitterlich, C. Laabs, I. Krautstrunk, M. Dengler, M. Juhnke, A. Grandeury, H. Bunjes, A. Kwade, Process parameter dependent growth phenomena of naproxen nanosuspension manufactured by wet media milling, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 92 (2015) 171–179.
- [84] P. Hecking, Redispersierbarkeit von nanoskaligen Wirkstoffen in biorelevanten Medien. Masterarbeit, Dortmund, (2020).
- [85] F. Li, L. Li, S. Wang, Y. Yang, J. Li, D. Liu, S. Zhang, S. Wang, H. Xu, Improved dissolution and oral absorption by co-grinding active drug probucol and ternary stabilizers mixtures with planetary beads-milling method, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 14 (2019) 649–657.
- [86] P.R. Majhi, S.P. Moulik, S.E. Burke, M. Rodgers, R. Palepu, Physicochemical investigations on the interaction of surfactants and salts with polyvinylpyrrolidone in aqueous medium, *Journal of Colloid and Interface Science* 235 (2001) 227–234.

- [87] N. Fotaki, Flow-through cell apparatus (USP apparatus 4): Operation and features, *Dissolution Technologies* 18 (2011) 46–49.
- [88] M.T. García, I. Gracia, G. Duque, A. de Lucas, J.F. Rodríguez, Study of the solubility and stability of polystyrene wastes in a dissolution recycling process, *Waste Management* 29 (2009) 1814–1818.
- [89] A.R. Holguín, G.A. Rodríguez, D.M. Cristancho, D.R. Delgado, F. Martínez, Solution thermodynamics of indomethacin in propylene glycol+water mixtures, *Fluid Phase Equilibria* 314 (2012) 134–139.
- [90] F. Martínez, M.Á. Peña, P. Bustamante, Thermodynamic analysis and enthalpy–entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures, *Fluid Phase Equilibria* 308 (2011) 98–106.
- [91] A. Alhalaweh, L. Roy, N. Rodríguez-Hornedo, S.P. Velaga, pH-dependent solubility of indomethacin-saccharin and carbamazepine-saccharin cocrystals in aqueous media, *Molecular Pharmaceutics* 9 (2012) 2605–2612.
- [92] H.L. Youmans, Measurement of pH of distilled water, *Journal of Chemical Education* 49 (1972) 429.
- [93] C. Nüboldt, W. Hoheisel, M. Ostendorf, Process for production a pharmaceutical formulation comprising crystalline and amorphous fractions of an active substance, 2021/069349 A1 (2021).
- [94] J. Tao, Y. Sun, G.G.Z. Zhang, L. Yu, Solubility of small-molecule crystals in polymers: D-mannitol in PVP, indomethacin in PVP/VA, and nifedipine in PVP/VA, *Pharmaceutical Research* 26 (2009) 855–864.
- [95] R. Mohan, H. Lorenz, A.S. Myerson, Solubility measurement using differential scanning calorimetry, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 41 (2002) 4854–4862.
- [96] P.J. Marsac, S.L. Shamblin, L.S. Taylor, Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility, *Pharmaceutical Research* 23 (2006) 2417–2426.
- [97] Y. Sun, J. Tao, G.G.Z. Zhang, L. Yu, Solubilities of crystalline drugs in polymers: an improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (2010) 4023–4031.

- [98] C. Konnerth, F. Flach, S. Breitung-Faes, C. Damm, J. Schmidt, A. Kwade, W. Peukert, Impact of stressing conditions and polymer–surfactant interactions on product characteristics of organic nanoparticles produced by media milling, *Powder Technology* 294 (2016) 71–79.
- [99] A. Prudic, T. Kleetz, M. Korf, Y. Ji, G. Sadowski, Influence of copolymer composition on the phase behavior of solid dispersions, *Molecular Pharmaceutics* 11 (2014) 4189–4198.
- [100] S.O. Kyeremateng, M. Pudlas, G.H. Woehrle, A fast and reliable empirical approach for estimating solubility of crystalline drugs in polymers for hot melt extrusion formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103 (2014) 2847–2858.
- [101] A. Mahieu, J.-F. Willart, E. Dudognon, F. Danède, M. Descamps, A new protocol to determine the solubility of drugs into polymer matrixes, *Molecular Pharmaceutics* 10 (2013) 560–566.
- [102] A. Kapourani, E. Vardaka, K. Katopodis, K. Kachrimanis, P. Barmpalexis, Rivaroxaban polymeric amorphous solid dispersions: Moisture-induced thermodynamic phase behavior and intermolecular interactions, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 145 (2019) 98–112.
- [103] M. Hermeling, C. Nueboldt, R. Heumann, W. Hoheisel, J. Breitzkreutz, Nano-Dry-Melting: A novel technology for manufacturing of pharmaceutical amorphous solid dispersions, *Pharmaceutics* 14 (2022) 2145.
- [104] C. Sun, D.J. Grant, Effects of initial particle size on the tableting properties of l-lysine monohydrochloride dihydrate powder, *International Journal of Pharmaceutics* 215 (2001) 221–228.
- [105] A. McKenna, D.F. McCafferty, Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets, *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 34 (1982) 347–351.
- [106] M. Yousuff, N.W. Page, Die stress and internal friction during quasi-static and dynamic powder compaction, *Powder Technology* 76 (1993) 299–307.
- [107] M. Leane, K. Pitt, G. Reynolds, A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms, *Pharmaceutical Development and Technology* 20 (2015) 12–21.
- [108] A. Aljaberi, A. Chatterji, Z. Dong, N.H. Shah, W. Malick, D. Singhal, H.K. Sandhu, Understanding and optimizing the dual excipient functionality of sodium lauryl sulfate in tablet formulation of poorly water soluble drug: wetting and lubrication, *Pharmaceutical Development and Technology* 18 (2013) 490–503.

- [109] R.J. Roberts, R.C. Rowe, Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting, *International Journal of Pharmaceutics* 36 (1987) 205–209.
- [110] T. Schleiden, Zur Erzeugung von Mikropartikeln durch Kristallisation mittels CO₂-Direktkühlung. Dissertation, Aachen, (2008).
- [111] H. Mangal, M. Kirsolak, P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders, *International Journal of Pharmaceutics* 503 (2016) 213–219.
- [112] S.K. Joneja, W.W. Harcum, G.W. Skinner, P.E. Barnum, J.H. Guo, Investigating the fundamental effects of binders on pharmaceutical tablet performance, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25 (1999) 1129–1135.
- [113] G.B.J. de Boer, C. de Weerd, D. Thoenes, H.W.J. Goossens, Laser diffraction spectrometry: Fraunhofer diffraction versus Mie scattering, *Particle & Particle Systems Characterization* 4 (1987) 14–19.
- [114] R.N. Kelly, J. Kazanjian, Commercial reference shape standards use in the study of particle shape effect on laser diffraction particle size analysis, *AAPS PharmSciTech* 7 (2006) E49.
- [115] O.S. Agimelen, A.J. Mulholland, J. Sefcik, Modelling of artefacts in estimations of particle size of needle-like particles from laser diffraction measurements, *Chemical Engineering Science* 158 (2017) 445–452.
- [116] A.P. Ramos, Dynamic light scattering applied to nanoparticle characterization, in: *Nanocharacterization Techniques*, William Andrew Publishing, USA (2017) 99–110.
- [117] E.M. Rudnic, C.T. Rhodes, S. Welch, P. Bernardo, Evaluations of the mechanism of disintegrant action, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 8 (1982) 87–109.
- [118] P. Bawuah, D. Markl, D. Farrell, M. Evans, A. Portieri, A. Anderson, D. Goodwin, R. Lucas, J.A. Zeitler, Terahertz-based porosity measurement of pharmaceutical tablets: A tutorial, *Journal of Infrared, Millimeter and Terahertz Waves* 41 (2020) 450–469.
- [119] C.C. Sun, Microstructure of tablet-pharmaceutical significance, assessment, and engineering, *Pharmaceutical Research* 34 (2017) 918–928.
- [120] V.-D. Hodoroaba, C. Motzkus, T. Macé, S. Vaslin-Reimann, Performance of high-resolution SEM/EDX systems equipped with transmission mode (TSEM) for imaging and measurement of size and size distribution of spherical nanoparticles, *Microscopy and Microanalysis* 20 (2014) 602–612.
- [121] A. Laskin, J.P. Cowin, Automated single-particle SEM/EDX analysis of submicrometer particles down to 0.1 microm, *Analytical Chemistry* 73 (2001) 1023–1029.

- [122] G.H. Ward, R.K. Schultz, Process-induced crystallinity changes in albuterol sulfate and its effect on powder physical stability, *Pharmaceutical Research* 12 (1995) 773–779.
- [123] N. Doki, N. Kubota, A. Sato, M. Yokota, Effect of cooling mode on product crystal size in seeded batch crystallization of potassium alum, *Chemical Engineering Journal* 81 (2001) 313–316.
- [124] S.M. Nowee, A. Abbas, J.A. Romagnoli, Optimization in seeded cooling crystallization: A parameter estimation and dynamic optimization study, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 46 (2007) 1096–1106.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2021/069350 A1

(43) International Publication Date
15 April 2021 (15.04.2021)

- (51) **International Patent Classification:**
A61K9/51 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2020/077790
- (22) **International Filing Date:**
05 October 2020 (05. 10.2020)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
19202458.6 10 October 2019 (10. 10.2019) EP
- (71) **Applicant:** BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen (PE).
- (72) **Inventors:** OSTENDORF, Michael; Schubertstralk 19, 51375 Leverkusen (DE). HOHEISEL, Werner; Leopold-Gmelin-Str. 29a, 51061 Kdln (DE). DÜTSENBERG, Bjorn; Hohe Warte 3, 91080 Spardorf (DE). NÜBOLDT, Christoph; Buckebergstr. 30, 31707 Heehen (DE).
- (74) **Agent:** BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein NRW (DE).
- (81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

(54) **Title:** PROCESS FOR PRODUCING A PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING ACTIVE SUBSTANCE, POLYMER AND SURFACTANT

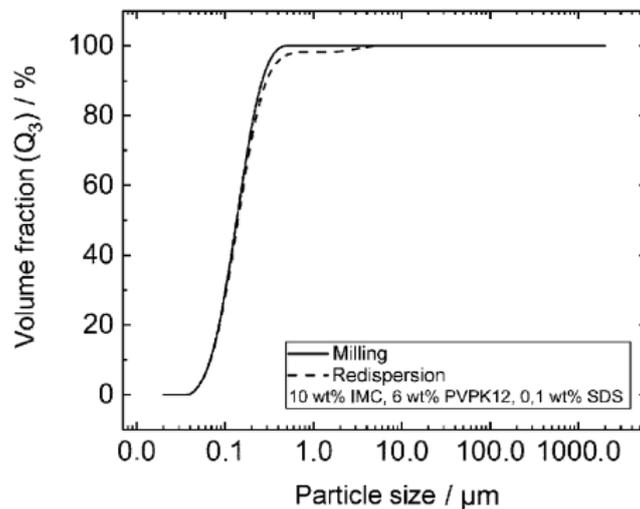


FIG. 1

(57) **Abstract:** A process for producing a pharmaceutical formulation comprises the steps of: A) suspending a pharmaceutical active substance in an aqueous solution of a polymer; B) drying the mixture obtained in step A); wherein in step A) the pharmaceutical active substance is present in the form of particles having a d_{90} value in the particle size distribution of $\leq 1 \mu\text{m}$ and before step B) the pharmaceutical active substance is further contacted with an ionic surfactant.

[Continued on next page]

WO 2021/069350 A1

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(H))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

Process for producing a pharmaceutical formulation comprising active substance, polymer and surfactant

The present invention relates to a process for producing a pharmaceutical formulation comprising the steps of: A) suspending a pharmaceutical active substance in an aqueous solution of a polymer and B) drying the mixture obtained in step A). The invention likewise relates to a pharmaceutical formulation comprising
5 a pharmaceutical active substance coated with an at least partially water-soluble polymer and to a suspension of a pharmaceutical active substance.

A high rate of dissolution of a pharmaceutical active substance usually results in increased bioavailability or at least in improved bioavailability kinetics. This can be achieved, for example, by increasing the specific surface area of the active substance-particle collective. Thus, active substance nanosuspensions
10 have an appreciably higher rate of dissolution than a micronized suspension. In order to produce solid dosage forms, the nanosuspensions must be dried. This often leads to irreversible aggregation of the nanoparticles and thus to a poorer rate of dissolution of the active substance. Drying processes are often freeze-drying and spray-drying or other processes based on spraying the suspensions and other processes based on contact drying, for example drum drying or vacuum drum drying or drying under ambient or
15 reduced pressure. In addition to the usual additives for stabilizing nanosuspensions, such as polymers and surfactants, matrix-forming agents (various sugars and sugar alcohols) are also used here.

Chaubal et al. in "Conversion of Nanosuspensions into Dry Powders by Spray Drying: A Case Study", in Pharmaceutical Research, vol. 25, No. 10, October 2008, reports redispersible powders containing nanoparticles and the importance of charged surfactants in respect of the stability of particles during
20 drying. A disadvantage in this method is that the average particle size of the suspensions after redispersion is always 10-20% greater than in the original suspensions before drying. Moreover, in addition to the stabilizing additives (poloxamer 188 and sodium deoxycholate), matrix-forming agents such as lactose, sucrose and mannitol are used. The particles are also much coarser (99% < 1 µm), even before drying (99% < 0.8 µm).

Khinast et al. in "Nano-extrusion: a One-Step Process for Manufacturing of Solid Nanoparticle Formulations Directly from the Liquid Phase", in AAPS PharmSciTech, vol. 14, No. 2, June 2013, reported solid nanoparticle-containing formulations produced by extrusion. In this process, the particles were embedded in a polymer matrix. No redispersion experiments were carried out and there was accordingly no discussion of beneficial effects of additives. Moreover, no active substances were used,
30 only inorganic nanoparticles (TiO₂).

Wang et al. in "Stability of nanosuspensions in drug delivery", in the Journal of Controlled Release 172 (2013) 1126-1141, report powders containing redispersible nanoparticles produced by freeze-drying. Besides the usual stabilizers, additional matrix-forming agents were also used here. SDS is used only as an additive for milling.

5 Cerdeira et al. in "Formulation and drying of miconazole and itraconazole nanosuspensions", in the International Journal of Pharmaceutics 443 (2013) 209-220, prepared various active substance nanosuspensions containing HPC and SDS, but with concentrations that were too low for the nanoparticle-containing powders to be completely redispersible after drying. Matrix-forming agents (mannitol) are additionally also used here for both spray-drying and freeze-drying. Here too, the beneficial effect on the stability of the nanoparticles during drying is not detected by the constantly low SDS concentration. DISADVANTAGE: No redispersibility without matrix-forming agents, large particles after drying (several micrometres), SDS used only as an additive for milling.

10 Dolenc et al (2009) in "Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets", in the International Journal of Pharmaceutics 376 (2009) 204-212, produces nanosuspensions containing PVP and SDS as additives and dries them by spray-drying. A disadvantage of this method is that, although the powders are redispersible, there are clear differences in the x90 value (30%) between the original and redispersed suspensions. The possible benefits of ionic surfactants for the stability of the nanoparticles during drying are not described. SDS serves only as an additive for the formation of stable nanoparticles by precipitation. In addition, much coarser particles are present in the x90 range (> 1 µm).

Beirowski et al. (2011) elucidated various mechanisms for the freeze-drying of nanosuspensions and stressed the correct choice of cryoprotectors (for example sugars, sugar alcohols, polymers). Possible effects of ionic surfactants in relation to drying are not described.

20 WO 2007/107222 A1 claims redispersible nanoparticles that are obtainable from at least one surface-modifying molecule from the group of thiols, sulfides, disulfides or polysulfides and act as free-radical chain-transfer agents. The objective is the functionalization of the surface for further reactions and not redispersibility. Only inorganic particles were used.

25 US 2011/0064812 A1 claims the method of production in which solid, oral dosage forms (containing active substance nanoparticles) are produced using fish gelatins. The disadvantage here too is that additional matrix-forming agents need to be used. Ionic surfactants are not used.

The object of the present invention is to provide an improved means of producing powders containing redispersible active substance particles. The particle size distribution (PSD) of the original suspension should be largely maintained after redispersion of the dried powders and aggregation of the nanoparticles prevented.

30 This object is achieved in accordance with the invention by a process according to Claim 1, a formulation according to Claim 14 and a dispersion according to Claim 15. Advantageous developments are specified in the dependent claims. They may be freely combined unless the opposite is clear from the context.

A process for producing a pharmaceutical formulation comprises the steps of:

A) suspending a pharmaceutical active substance in an aqueous solution of a polymer;

B) drying the mixture obtained in step A);

wherein in step A) the pharmaceutical active substance is present in the form of particles having a d_{90} value in the particle size distribution (PSD, volume-based; determined by laser diffraction in accordance with ISO 13320:2009) of $\leq 1 \mu\text{m}$ and before step B) the pharmaceutical active substance is further contacted with an ionic surfactant.

The present invention enables the process-independent (in relation to the origin of the active substance particles) production of powders containing redispersible active substance nanoparticles. It is a composition that comprises active substance in nanoparticle form and also polymers and ionic surfactants. Additional matrix-forming agents may be dispensed with altogether. The resulting PSD of the suspension formed by rewetting the powders with water corresponds almost exactly to the PSD of the original suspension.

Thus, in the dried mixture obtained in step B) and also in a possible redispersed formulation, the active substance remains present in the form of particles having a d_{90} value in the particle size distribution of $\leq 1 \mu\text{m}$.

In step A), the active pharmaceutical substance is contacted with an aqueous solution of a polymer. This affords a suspension of the active substance. The term aqueous solution of the polymer also encompasses aqueous gels of the polymer. The polymer is accordingly a water-soluble polymer. "Water-soluble" is understood as meaning that, at 20°C, at least 0.5 g, preferably at least 2 g, of the polymer dissolves in 100 g of water or dissolves with the formation of a gel.

The polymer may be a neutral polymer or a cationic or anionic polyelectrolyte and may be selected from the following group: alkyl celluloses, hydroxyalkyl celluloses, hydroxyalkyl alkyl celluloses, carboxyalkyl celluloses, alkali metal salts of carboxyalkyl celluloses, carboxyalkyl alkyl celluloses, carboxyalkyl cellulose esters, starches, pectins, chitin derivatives, polysaccharides, polyacrylic acid and salts thereof, polymethacrylic acid and salts thereof, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, polyalkylene oxides, copolymers of the recited polymer types or a mixture of at least two of the abovementioned polymers.

Examples of suitable active substance classes are benzodiazepines, antihypertensives, vitamins, cytostatics, in particular taxol, anaesthetics, neuroleptics, antidepressants, antiviral agents such as anti-HIV agents, antibiotics, antifungals, anti-dementia agents, fungicides, chemotherapy agents, urologics, platelet-aggregation inhibitors, sulfonamides, spasmolytics, hormones, immunoglobulins, sera, thyroid

therapeutics, psychotropic agents, antiparkinsonian agents and other antihyperkinetics, ophthalmics, neuropathy products, calcium-metabolism regulators, muscle relaxants, lipid-lowering agents, liver therapeutics, antianginals, cardiac agents, immunotherapeutics, regulatory peptides and inhibitors thereof, hypnotics, sedatives, gynaecological agents, antigout agents, fibrinolytics, enzyme products and transport
5 proteins, enzyme inhibitors, emetics, blood circulation promoters, diuretics, diagnostics, corticosteroids, cholinergics, biliary therapeutics, antiasthmatics, broncholytics, beta-receptor blockers, calcium-channel blockers, ACE inhibitors, anti-arteriosclerosis agents, anti-inflammatories, anticoagulants, antihypotensives, antihypoglycaemics, antihypertensives, antifibrinolytics, antiepileptics, antiemetics, antidotes, antidiabetics, antiarrhythmics, antianaemics, antiallergics, anthelmintics, analgesics, analeptics,
10 aldosterone antagonists, weight-reduction agents or mixtures of at least two of the abovementioned active substance classes. If the time interval between suspending and drying is appropriately brief, a water-soluble active substance that does not dissolve in the time available may also be used. However, the active substance is preferably water-insoluble, i.e. less than 2 g and more preferably less than 0.5 g, of the active substance dissolves in 100 g of water at 20°C.

15 As regards the particle size of the active substance, it is preferable that the d_{90} value of the particle size distribution ($d_{s>0}$ means that 90% of all particles have a diameter no greater than this value; the determination is carried out by laser diffraction in accordance with ISO 13320:2009) is ≥ 10 nm to ≤ 1 μ m, preferably ≥ 50 nm to ≤ 500 nm and more preferably ≥ 30 nm to ≤ 300 nm.

The ionic surfactant may be an anionic, cationic or zwitterionic (amphoteric) surfactant. Without being
20 bound to any particular theory, it is assumed that the ionic surfactant in combination with the polymer has a beneficial effect on the stability of the active substance particles during drying. The combination of electrostatic and steric stabilization accordingly makes it possible to redisperse the particles almost completely. It can also be observed that the particles remain in a polymorphic state. This can be documented by X-ray powder diffractometry and by Fourier-transform infrared spectroscopy.

25 The dosage of the individual components in step A) may, for example, be such that the polymer content is $\geq 0.1\%$ to $\leq 40\%$ by weight and the surfactant content $\geq 0.001\%$ to $\leq 10\%$ by weight, in each case based on the total weight of the suspension in step A). A further example of a dosage is a ratio by weight of active substance : polymer: surfactant of ≥ 0.01 to ≤ 5 : 1 : ≥ 0.001 to ≤ 1 .

The drying in step B) may be carried out for example by freeze-drying, spray-drying, in a rotary evaporator
30 or generally in a contact drying process. After drying and redispersion in aqueous media that do not bring about complete molecular dissolution of the active substance, the particle size distribution (PSD) of the original suspension preferably differs by comparison with the PSD of the redispersed powder only by a factor X within a range from ≥ 1 to ≤ 3 , based on the d_{90} value of the respective suspensions. X here corresponds to the ratio n/v , where n represents the d_{90} value of the PSD after drying and redispersion and

sarcosinates, for example myristoyl sarcosinate, TEA-lauroyl sarcosinate, sodium lauroyl sarcosinate and sodium cocoyl sarcosinate; taurates, for example sodium lauroyl taurate and sodium methyl cocoyl taurate; acyl lactylates, lauroyl lactylate, caproyl lactylate, alaninates; carboxylic acids and derivatives, such as: carboxylic acids, for example lauric acid, aluminium stearate, magnesium alkanolate and zinc undecylenate, ester carboxylic acids, for example calcium stearoyl lactylate and sodium PEG lauramide carboxylate, ether carboxylic acids, for example sodium laureth carboxylate and sodium PEG cocamide carboxylate; phosphoric esters and phosphate salts, such as DEAOleth phosphate and dil laureth phosphate; sulfonic acids and sulfonate salts, such as acyl isethionates, for example sodium/ammonium cocoyl isethionate, alkyl aryl sulfonates, alkyl sulfonates, for example sodium coco monoglyceride sulfate, sodium C-olefin sulfonate, sodium lauryl sulfoacetate and magnesium PEG cocamide sulfate, sulfosuccinates, for example dioctyl sodium sulfosuccinate, disodium laureth sulfosuccinate, disodium lauryl sulfosuccinate and disodium undecylenamido MEA-sulfosuccinate; and also sulfuric esters, such as alkyl ether sulfates, for example sodium laureth sulfate, ammonium laureth sulfate, magnesium laureth sulfate, MIPA laureth sulfate, TIPA laureth sulfate, sodium myreth sulfate and sodium C-pareth sulfate, alkyl sulfates, for example sodium lauryl sulfate, ammonium lauryl sulfate and TEA lauryl sulfate.

In accordance with the invention, ionic surfactant(s) may further be advantageously selected from the group of cationic surfactants. Cationic surfactants that may be used advantageously are alkylamines, alkylimidazoles, ethoxylated amines, quaternary surfactants and esterquats.

Quaternary surfactants contain at least one N atom that is covalently bonded to 4 alkyl or aryl groups. This results in a positive charge, irrespective of pH. Alkyl betaine, alkyl amidopropyl betaine and alkyl amidopropyl hydroxysultaine are advantageous. Cationic surfactants used according to the invention may additionally be preferably selected from the group of quaternary ammonium compounds, in particular benzyltrialkylammonium chlorides or bromides, for example benzyltrimethylstearyl ammonium chloride, and also alkyltrialkylammonium salts, for example cetyltrimethylammonium chloride or bromide, alkyldimethylhydroxyethylammonium chlorides or bromides, dialkyldimethylammonium chlorides or bromides, alkylamidoethyltrimethylammonium ether sulfates, alkylpyridinium salts, for example laurylpyridinium or cetylpyridinium chloride, imidazoline derivatives and compounds having a cationic character such as amine oxides, for example alkyldimethylamine oxides or alkylaminoethyl dimethylamine oxides. The use of cetyltrimethylammonium salts is particularly advantageous.

In accordance with the invention, ionic surfactant(s) may be advantageously selected from the group of amphoteric surfactants.

Amphoteric surfactants that may be used advantageously are: acylethylenediamines or dialkylethylenediamines, for example sodium acylamphoacetates, disodium acylamphodipropionate s, disodium alkylamphodiacetate s, sodium acylamphohydroxypropylsulfonates, disodium

- 7 -

acylamphodiacetates and sodium acylamphopropionates, and also N-alkylamino acids, for example aminopropylalkylglutamides, alkylaminopropionic acids, sodium alkylimidodipropionates and lauroamphocarboxyglycinate .

Particular preference as surfactant is given to sodium dodecyl sulfate (SDS), sodium docusate, sodium
5 oleate and/or sodium deoxycholate.

In a further embodiment, the particles of the active substance are not contacted with a sugar or sugar alcohol. Such compounds are used as matrix-forming agents in the prior art and are not necessary in the process according to the invention.

In a further embodiment, the particles of the active substance are present at least partially in crystalline
10 form.

In a further embodiment, the active substance and the polymer are present in a relative weight ratio of $\geq 1:4$ to $\leq 9:1$. In a preferred variant of this embodiment, the active substance and the polymer are present in a relative weight ratio of $\geq 1:2$ to $\leq 5:1$, more preferably $\geq 1:1$ to $\leq 2:1$.

In a further embodiment, the polymer and the surfactant are present in a relative weight ratio of $\geq 10:1$ to
15 $\leq 300:1$ (preferably $\geq 40:1$ to $\leq 100:1$).

In a further embodiment, the active substance was obtained in the form of particles by means of milling.

When the active substance is obtained in the form of particles by means of milling, it is preferable to adhere to a preferred milling time during milling so as to achieve better redispersion of the dried, nanoparticle -containing powder. This preferred milling time (t-preferred) is appreciably longer than the
20 milling time that would normally be required to achieve the necessary particle size.

This preferred milling time (t-preferred) is at least 1.5 times t_0 , preferably at least 2 times t_0 and more preferably at least 4 times t_0 . t_0 here is the usual milling time at which the d_{90} value of the particle size distribution (PSD) is 1.5 times the d_{90} value that is reached after 12 hours and which is termed d_{90} (12h). In other words, this means that d_{90} (12h) is 2/3 of the d_{90} value for the usual milling time t_0 . In this
25 application, the milling time is understood as meaning the residence time of the suspension in the mill, which means explicitly that any time spent by the suspension in a holding tank that is optionally used is not counted towards the milling time, that is to say the comminution time (t_c).

It was surprisingly found, that when a preferred milling time is employed, improved redispersion is achieved after drying. The factor X defined above therefore approximates to the ideal value 1 when using
30 a preferred milling time.

In a further embodiment, the active substance was obtained in the form of particles by means of precipitation.

In a further embodiment, the drying in step B) is effected by means of freeze-drying.

In a further embodiment, the drying in step B) is effected by means of a process based on spraying of the active substance suspension. Preference is given to spray-drying.

In an embodiment of the process in which the drying in step B) is effected by means of a process based on spraying of the active substance suspension, the drying temperature does not exceed certain values t . The outlet temperature here (T_{out}), e.g. in a spray-dryer, is lower than the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_{out} < T_g$). When a polymer mixture is used, the upper temperature limit is the glass transition temperature (T_g) of the particular polymer mixture.

In a preferred embodiment of drying in step B) by means of a process based on spraying of the active substance suspension, in which the drying temperature does not exceed certain values, the outlet temperature (T_{out}), e.g. in a spray-dryer, is more than 20 K below the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_{out} < T_g - 20 \text{ K}$). When a polymer mixture is used, the upper temperature limit is the temperature 20 K below the glass transition temperature ($T_{g_mixture}$) of the particular polymer mixture, i.e. T_{out} is defined as $T_{out} < T_{g_mixture} - 20 \text{ K}$.

In a particularly preferred embodiment of drying in step B) by means of a process based on spraying of the active substance suspension, in which the drying temperature does not exceed certain values, the outlet temperature (T_{out}), e.g. in a spray-dryer, is more than 40 K below the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_{out} < T_g - 40 \text{ K}$). When a polymer mixture is used, the upper temperature limit is the temperature 20 K below the glass transition temperature ($T_{g_mixture}$) of the particular polymer mixture, i.e. T_{out} is defined as $T_{out} < T_{g_mixture} - 40 \text{ K}$.

The outlet temperature is understood as meaning the temperature of the drying gas on exiting the drying volume.

In a further embodiment, the drying in step B) is effected by means of contact drying. In this process, the suspension is brought into contact with a surface until the suspension has dried to a solid substance. The temperature of the surface (T_s) is lower than the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_s < T_g$). When a polymer mixture is used, the upper temperature limit of the surface is the glass transition temperature (T_g) of the particular polymer mixture.

In a preferred embodiment of drying in step B) by means of contact drying, the temperature of the surface (T_s) is 20 K below the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_s < T_g - 20 \text{ K}$). When a polymer mixture is used, the upper temperature limit of the surface is the

temperature 20 K below the glass transition temperature (T_g) of the particular polymer mixture, i.e. T_s is defined as $T_s < T_g - 20 \text{ K}$.

In general, an upper temperature limit T_{limit} applies to drying for all heat-based drying processes where $T_{\text{limit}} < T_g$, where T_g is the glass transition temperature of the polymer or polymer mixture present in the suspension. In a preferred embodiment, the upper temperature limit is defined as $T_{\text{limit}} < T_g - 20 \text{ K}$ and in a particularly preferred embodiment $T_{\text{limit}} < T_g - 40 \text{ K}$ is the upper temperature limit.

In a further embodiment, the dried mixture obtained in step B) is then suspended in a suspension medium. The active substance content may be $\geq 50\%$ by weight, preferably $\geq 60\%$ by weight, based on the total weight of the dry substance.

10 In a further embodiment, the suspension medium is an aqueous suspension medium. Preference is given to using water without further additives.

The invention further relates to a pharmaceutical formulation comprising a pharmaceutical active substance coated with an at least partially water-soluble polymer, wherein the pharmaceutical active substance is present in the form of particles having a d_{90} value in the particle size distribution of $\leq 1 \mu\text{m}$ and the polymer additionally comprises an ionic surfactant. This formulation may be obtained by a process according to the invention. The embodiments of the process elucidated above are accordingly also applicable to the formulation.

A further aspect of the invention is a suspension of a pharmaceutical active substance that is obtainable by a process according to the invention.

Examples

The present invention is elucidated in detail by the examples and figures that follow, but without being restricted thereto. The abbreviation “wt%” means percent by weight and is based on the total weight of the aqueous suspension. PVP K12 is a polyvinylpyrrolidone having a Fikentscher K value (DIN EN ISO 1628-1) of 12. SDS is sodium dodecyl sulfate. KVA 64 is Kollidon® VA64, a vinylpyrrolidone -vinyl acetate copolymer.

Example 1: Freeze-drying of indometacin-PVP K12-SDS nanosuspensions

The nanosuspension was prepared using a planetary ball mill (Fritsch Pulverisette 5). For this, 10 wt% of indometacin was stabilized with 6 wt% of PVP K12 and 0.1 wt% of SDS. The polymer-surfactant solutions were prepared and dissolved separately. The solution was then mixed with indometacin powder and the resulting suspension homogenized on a stirring plate. The milling compartments were filled 60% (by volume) with 0.4-0.6 mm milling beads (SiFibeads, zirconium oxide, yttrium-stabilized) and the remaining volume was filled with suspension, taking care to exclude air bubbles. After milling for 1 h 30 min at 400 rpm, a nanosuspension containing particles having a $d_{90} < 500$ nm (Malvern, Mastersizer 2000) was present that could be used for drying.

For freeze-drying, 3 ml vials were filled with 0.7 g of suspension (filling level < 1 cm) and placed in the freeze-dryer, which was precooled to -40°C. The “solid cakes” obtained after drying were crushed into powder with a spatula and wetted with water. The resulting suspension was then measured by static light scattering (Malvern, Mastersizer 2000) and compared with the particle size distribution of the original suspension after milling (fig. 1). The suspensions, which contained 0.1 wt% of SDS and 6 wt% of PVP K12, showed almost complete redispersibility (10 wt% of indometacin). The resulting active substance content of the redispersible powders containing active substance nanoparticles was over 60 wt%.

Fig. 1 shows the particle size distribution before drying (after milling) and after redispersion ($X = 1.120$).

The powders containing nanoparticles were additionally examined by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR, fig. 2) and X-ray powder diffractometry (XRPD, fig. 3). It can be seen that the crystalline state of the indometacin particles was maintained.

Example 2: Freeze-drying of indometacin-KVA 64-SDS nanosuspensions

The nanosuspension was prepared in analogous manner to example 1, except that the polymer KVA 64 was used instead of PVP K 12 (10:6:0.1 wt% active substance:polymer:SDS). For freeze-drying, 3 ml vials were filled with 0.7 g of suspension (filling level < 1 cm) and placed in the freeze-dryer, which was precooled to -40°C. The “solid cakes” obtained after drying were crushed into powder with a spatula and wetted with water. The resulting suspension was then measured by static light scattering (Malvern,

Mastersizer 2000) and compared with the particle size distribution of the original suspension after milling (fig. 4). The suspensions, which contained 0.1 wt% of SDS and 6 wt% of KVA 64, showed almost complete redispersibility (10 wt% of indometacin). The resulting active substance content of the redispersible powders containing active substance nanoparticles was over 60 wt%.

- 5 Fig. 4 shows the particle size distribution before drying (after milling) and after redispersion ($X = 1.022$).

The powders containing nanoparticles were additionally examined by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR, fig. 5) and X-ray powder diffractometry (XRPD, fig. 6). It can be seen that the crystalline state of the indometacin particles was maintained.

Example 3: Freeze-drying of vericiguat-PVP K12-SDS nanosuspensions

- 10 The nanosuspension was prepared in analogous manner to example 1, except that vericiguat was used instead of indometacin and different concentration ratios were present (10:5.8:0.2 wt% active substance:polymer:SDS). For freeze-drying, 3 ml vials were filled with 0.7 g of suspension (filling level < 1 cm) and placed in the freeze-dryer, which was precooled to -40°C. The “solid cakes” obtained after drying were crushed into powder with a spatula and wetted with water. The resulting suspension was then
- 15 measured by static light scattering (Malvern, Mastersizer 2000) and compared with the particle size distribution of the original suspension after milling (fig. 7). The suspensions, which contained 0.2 wt% of SDS and 5.8 wt% of PVP K12, showed almost complete redispersibility (10 wt% of vericiguat). The resulting active substance content of the redispersible powders containing active substance nanoparticles was over 60 wt%.
- 20 Fig. 7 shows the particle size distribution before drying (after milling) and after redispersion.

Comparative example: Freeze-drying of indometacin-PVP K12 nanosuspensions without surfactant

- The nanosuspension was prepared in analogous manner to example 1, except that the surfactant was omitted altogether. This had no great effect on the outcome of milling, consequently stable production of particles < 500 nm was possible here too. For freeze-drying, 3 ml vials were filled with 0.7 g of suspension
- 25 (filling level < 1 cm) and placed in the freeze-dryer, which was precooled to -40°C. The “solid cakes” obtained after drying were crushed into powder with a spatula and wetted with water. The resulting suspension was then measured by static light scattering (Malvern, Mastersizer 2000) and compared with the particle size distribution of the original suspension after milling (fig. 8). These suspensions did not show adequate redispersibility irrespective of the polymer content (10 wt% of active substance). Fig. 8
- 30 shows the particle size distribution before drying (after milling) and after redispersion ($X = 242.823$).

Example 4 - Longer milling times result in improved redispersibility

The nanosuspension was prepared using a planetary ball mill (Fritsch Pulverisette 5). For this, 9 wt% of indometacin was stabilized with 9 wt% of PVP K12 and 0.2 wt% of SDS. The polymer-surfactant solutions were prepared and dissolved separately. The solution was then mixed with indometacin powder and the resulting suspension homogenized on a stirring plate. The milling compartments were filled 60%
5 (by volume) with 0.4-0.6 mm milling beads (SiLibeads, zirconium oxide, yttrium-stabilized) and the remaining volume was filled with suspension, taking care to exclude air bubbles. After milling times of 40 min, 90 min and 720 min at 400 rpm, suspensions having similar $d(90)$ values were present (cf. fig. 9). The three suspensions were dried by spray-drying (4M8-Trix ProCept) The inlet temperature was 110°C. A two-substance nozzle having a diameter of 1.2 mm was used.

10 The resulting powders were dispersed with the same amount of water that was present in the suspension before drying, which meant that the suspensions obtained had concentration ratios identical to those after milling. The particle size distribution of the suspensions after drying and redispersion was compared with that of the suspensions before drying. It can be seen clearly that a longer milling time results in powders having better redispersibility (Figs. 10-12). Thus, after drying and redispersion, the particle size
15 distribution (PSD) of the suspension milled for 40 min ($t_c = 40$ min) shows clear differences from the PSD of the original suspension (cf. fig. 12). After $t_c = 90$, an improvement in redispersibility can already be seen (fig. 11). By contrast, after drying and redispersion the suspension milled for 720 min ($t_c = 720$ min) shows no differences in PSD from the PSD of the original suspension and thus matches the latter completely (cf. fig. 10).

20 Example 5 - Low drying temperatures during spray-drying result in improved redispersibility

The nanosuspension was prepared using a planetary ball mill (Fritsch Pulverisette 5). For this, 9 wt% of indometacin was stabilized with 9 wt% of PVP K12 and 0.1 wt% of SDS. The polymer-surfactant solutions were prepared and dissolved separately. The solution was then mixed with indometacin powder and the resulting suspension homogenized on a stirring plate. The milling compartments were filled 60%
25 (by volume) with 0.4-0.6 mm milling beads (SiLibeads, zirconium oxide, yttrium-stabilized) and the remaining volume was filled with suspension, taking care to exclude air bubbles. After milling for 90 min at 400 rpm, a nanosuspension containing particles having a $d_{50} < 500$ nm (Malvern, Mastersizer 2000) was present that could be used for drying. The suspension was dried with the spray-dryer (from ProCept, model 4M8-TriX) at temperatures from 70°C to 135°C. The temperatures stated are the gas-outlet
30 temperatures of the spray-dryer and therefore correspond also to the highest possible product temperatures. The volume flow of the suspension was 4.48 ml/min and the volume flow of the dry gas was 0.35 m³/min. The suspension was atomized at a nozzle pressure of 1 bar. Fig. 13 shows the particle size distributions of the respective suspensions after drying at various temperatures and subsequent redispersion. The temperatures stated correspond to the resulting gas-outlet temperatures. It can be seen
35 clearly that complete redispersibility of the dried powder is achieved up to a temperature of 98°C. This is

evident from the fact that the particle size distribution (PSD) of the redispersed powder corresponds to the PSD of the suspension before drying and that is characterized by “milling”. At a temperature of 107°C, the redispersibility is still almost unchanged. However, at temperatures of 115°C and above there is a tendency to increased agglomerate formation, which adversely affects the redispersibility of the dried powder and is reflected in the PSD as a consequence of the presence of larger particles. The glass transition temperature of the polymer is approx. 112°C. A drying temperature below the glass transition temperature of the polymer is thus shown to be beneficial to the complete redispersibility of powders obtained when drying by means of spray-drying.

Claims

1. Process for producing a pharmaceutical formulation comprising the steps of:

A) suspending a pharmaceutical active substance in an aqueous solution of a polymer;

B) drying the mixture obtained in step A);

5 **characterized in that**

in step A) the pharmaceutical active substance is present in the form of particles having a d_{90} value in the particle size distribution of $\leq 1 \mu\text{m}$ and in that

before step B) the pharmaceutical active substance is further contacted with an ionic surfactant

and wherein the active substance and the polymer are present in a relative weight ratio of $\geq 1:2$ to $\leq 5:1$.

10 2. Process according to Claim 1, wherein the particles of the active substance are not contacted with a sugar or sugar alcohol.

3. Process according to either of Claims 1 to 2, wherein the polymer and the surfactant are present in a relative weight ratio of $\geq 10:1$ to $\leq 300:1$.

15 4. Process according to any of the preceding claims, wherein the ionic surfactant is selected from: acylamino acids (and salts thereof), carboxylic acids and derivatives, sulfonic acids and sulfonate salts, sulfuric esters, alkylamines, alkylimidazoles, ethoxylated amines, quaternary surfactants, esterquats, amphoteric surfactants or a mixture of at least two of the abovementioned surfactants.

5. Process according to any of Claims 1 to 4, wherein the active substance is obtained in the form of particles by means of milling.

20 6. Process according to Claim 5, wherein a preferred milling time ($t_{\text{preferred}}$) is employed, and this milling time is at least 1.5 times t_0 , preferably at least 2 times t_0 and more preferably at least 4 times t_0 .

7. Process according to any of Claims 1 to 6, wherein the active substance is obtained in the form of particles by means of precipitation.

25 8. Process according to any of Claims 1 to 7, wherein the drying in step B) is effected by means of freeze-drying.

9. Process according to any of Claims 1 to 7, wherein the drying in step B) is effected by means of contact drying or by means of a process based on spraying of the active substance suspension.

- 15 -

10. Process according to Claim 9, wherein the outlet temperature (T_{out}) is lower than the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_{out} < T_g$).
11. Process according to Claim 10, wherein the outlet temperature (T_{out}) is more than 20K below the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_{out} < T_g - 20K$).
- 5 12. Process according to Claim 10, wherein the outlet temperature (T_{out}) is more than 40K below the glass transition temperature (T_g) of the polymer present in the suspension ($T_{out} < T_g - 40K$).
13. Process according to any of Claims 1 to 12, wherein the dried mixture obtained in step B) is then suspended in a suspension medium.
14. Pharmaceutical formulation comprising a pharmaceutical active substance coated with an at least
10 partially water-soluble polymer,

characterized in that

the pharmaceutical active substance is present in the form of particles having a $d_{s>0}$ value in the particle size distribution of $\leq 1 \mu m$ and in that

the polymer additionally comprises an ionic surfactant.

- 1/13 -

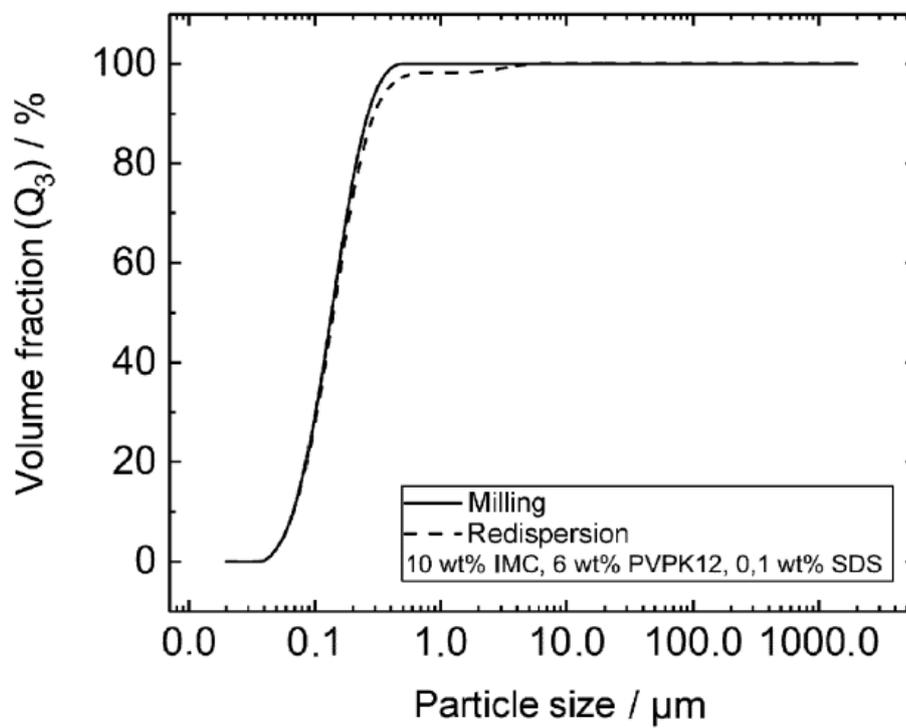


FIG. 1

- 2/13 -

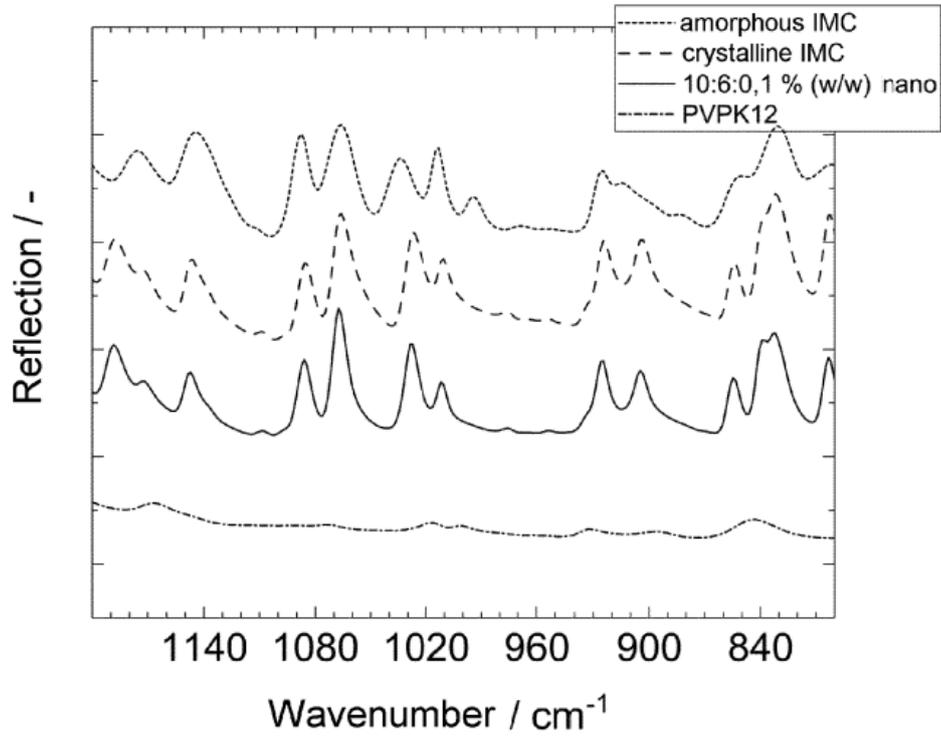


FIG. 2

- 3/13 -

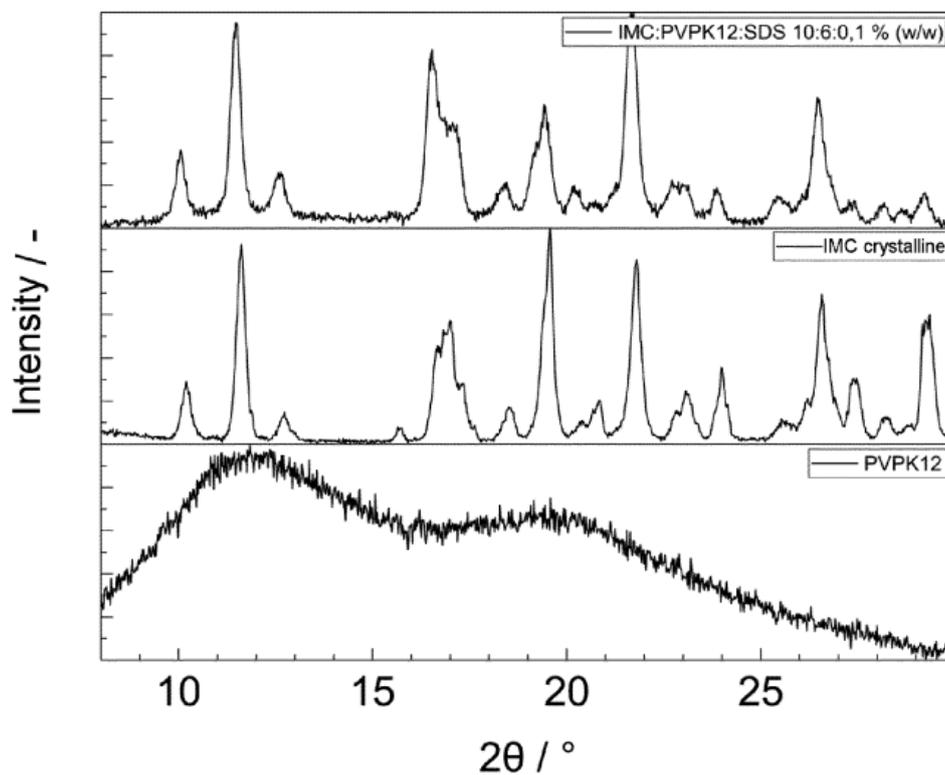


FIG. 3

- 4/13 -

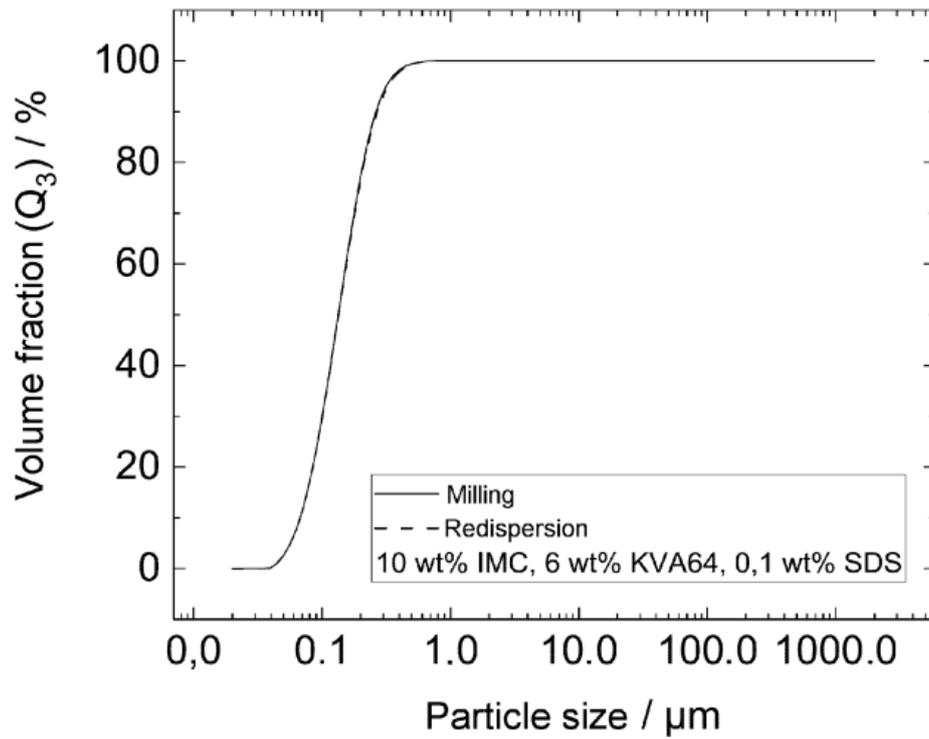


FIG. 4

- 5/13 -

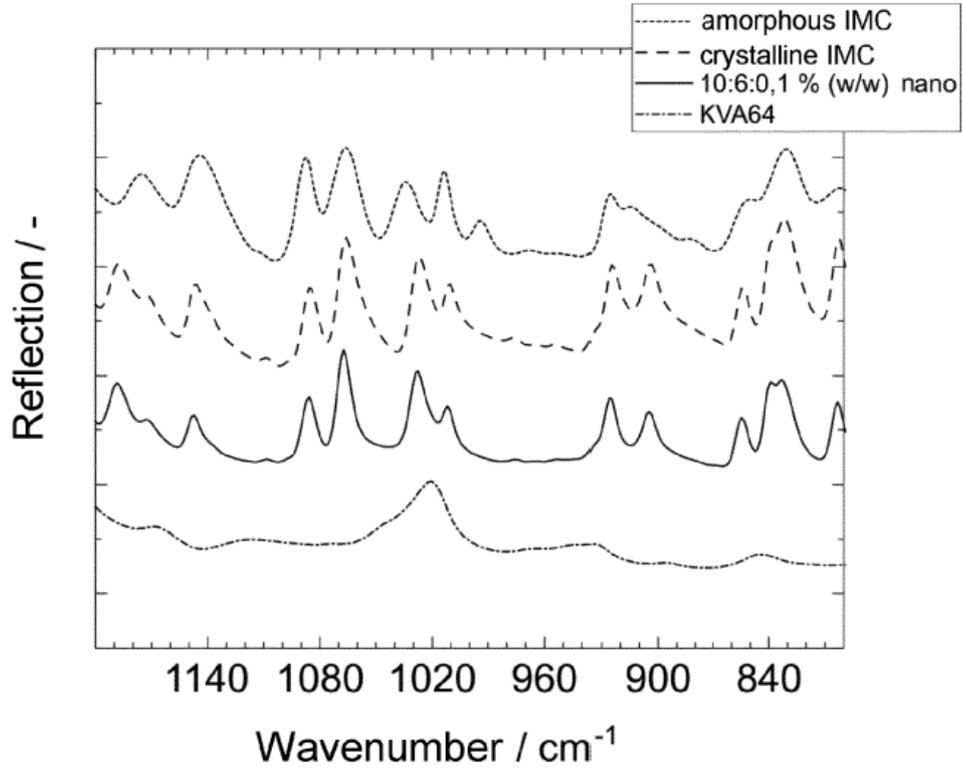


FIG. 5

- 6/13 -

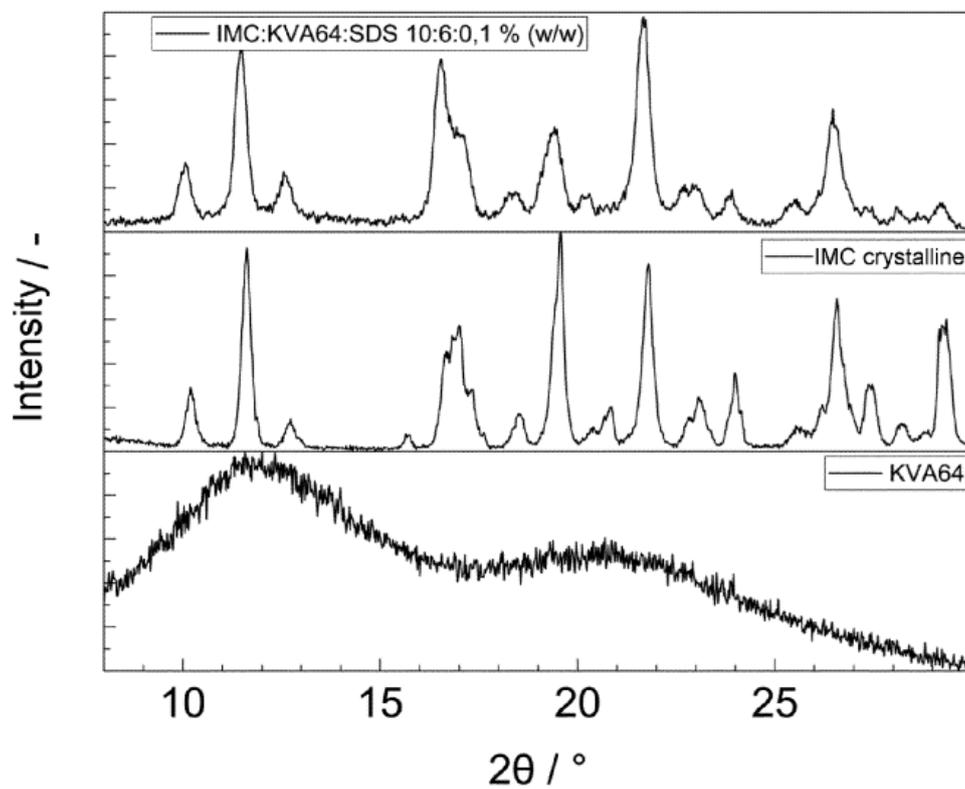


FIG. 6

- 7/13 -

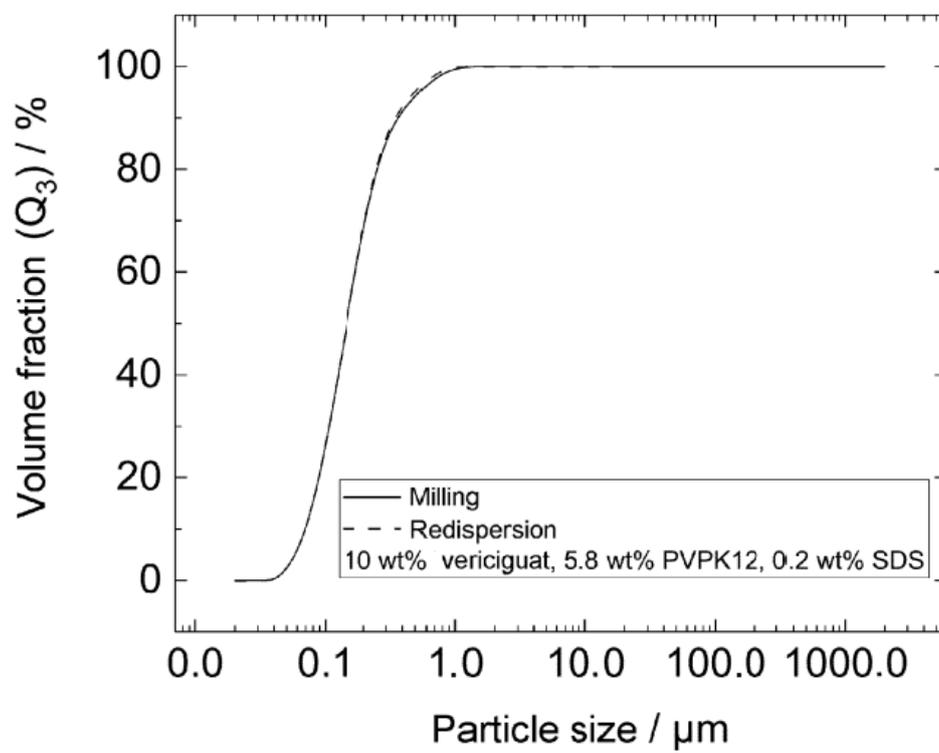


FIG. 7

- 8/13 -

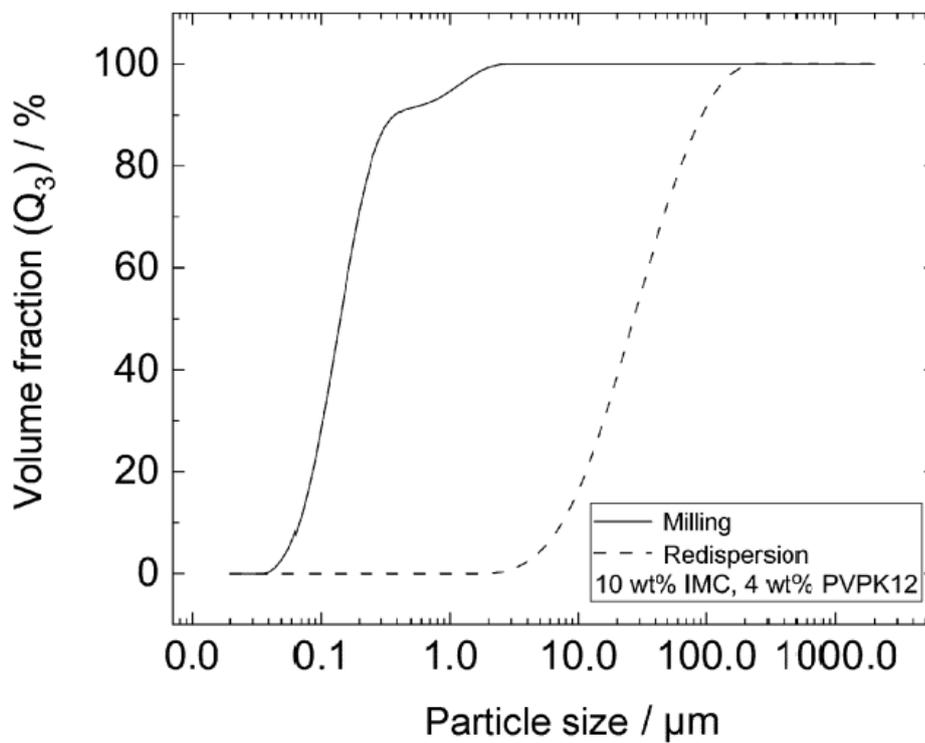


FIG. 8

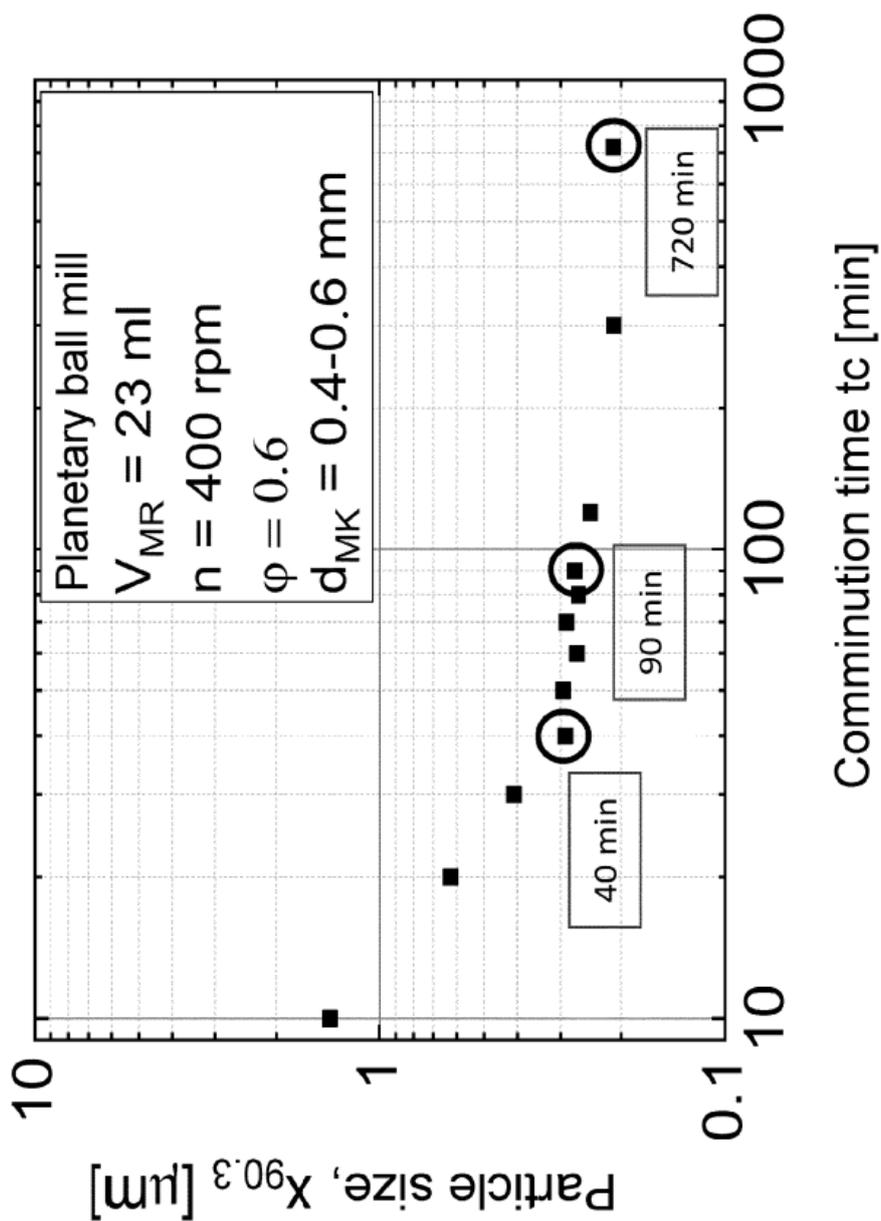


FIG. 9

10/13

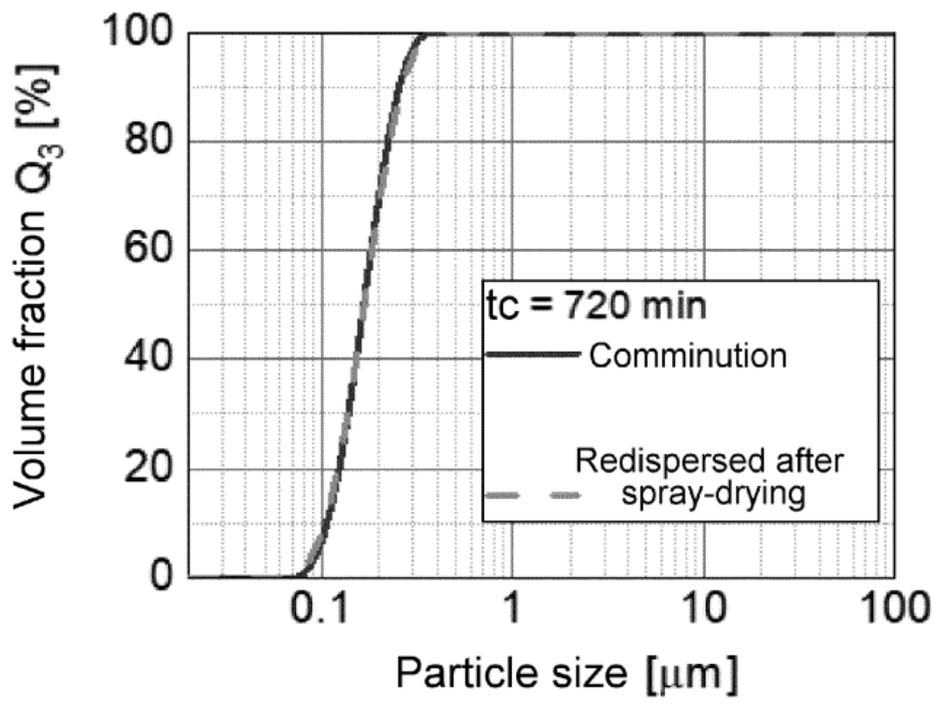


Fig. 10

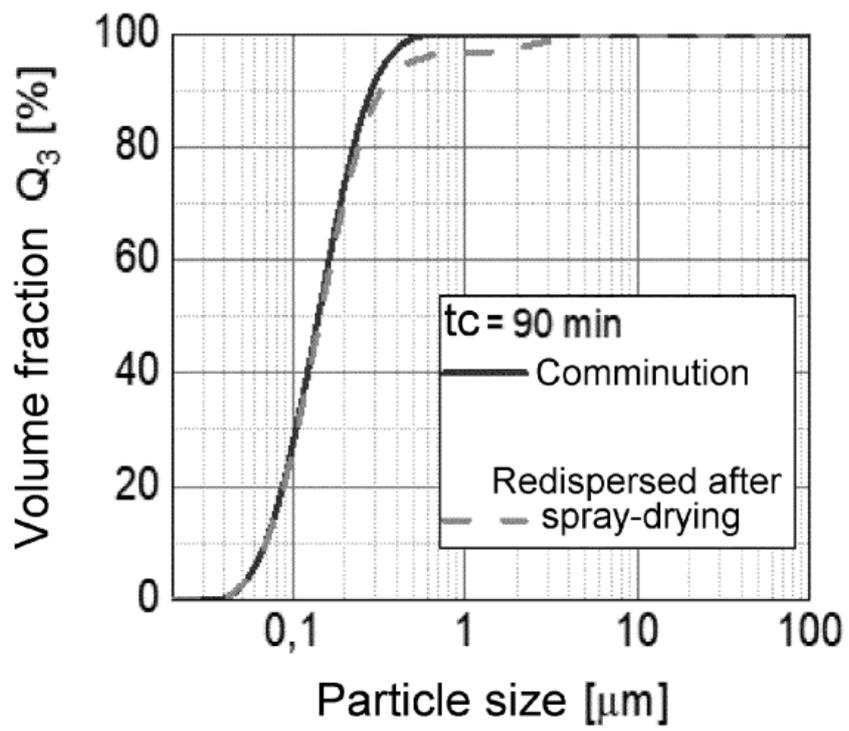


Fig. 11

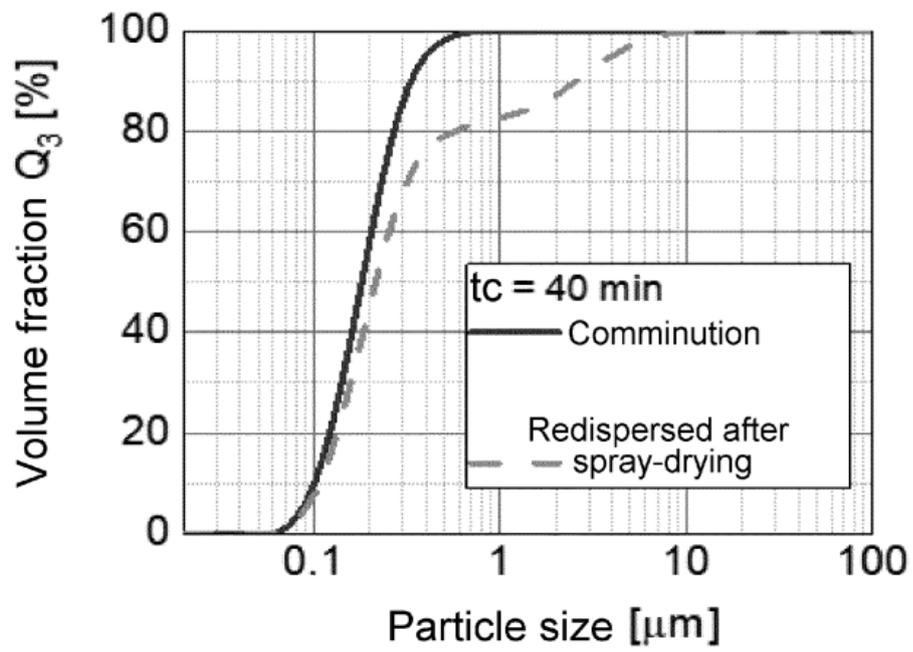
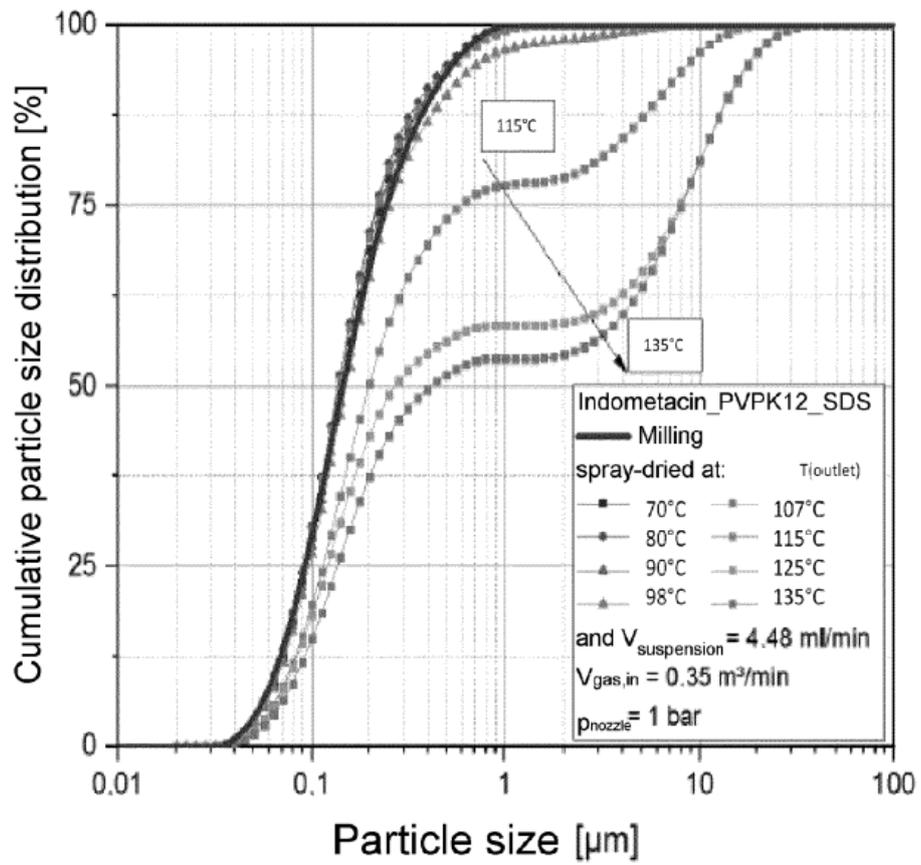


Fig. 12

FIG. 13



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/077790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/51 A61K31/405 A61K31/506 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal , BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CERDEIRA ANA M ET AL: "Formulation and drying of miconazole and itraconazole nanosuspensions", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 443, no. 1, 4 January 2013 (2013-01-04), pages 209-220, XP028979329, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2012.11.044 cited in the application	14
Y	page 210, column 2, paragraph 4 - page 211, column 1, paragraph 1 table 4 page 215, column 2, paragraph 2 ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">16 October 2020</p>		Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">26/10/2020</p>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <p style="text-align: center;">Sindel, Ulrike</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/077790

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZUO BAOYAN ET AL: "Preparation and in vitro/in vivo evaluation of fenofibrate nanocrystals", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, NL, vol. 455, no. 1, 20 July 2013 (2013-07-20), pages 267-275, XP028699736, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2013.07.021	1-5,9,13,14
Y	page 269, column 2, paragraph 3 - paragraph 4 figure 1 page 268, column 2, paragraph 2 - paragraph 3	1-14
X	----- WO 2011/102787 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; LINDFORS LENNART [SE] ET AL.) 25 August 2011 (2011-08-25)	1-4,8,9,14
Y	page 18, line 9 - line 13 examples 1-4	1-14
Y	----- JP 2014 177415 A (DAIDO KASEI KOGYO KK; JOSHO GAKUEN) 25 September 2014 (2014-09-25) paragraph [0257] - paragraph [0284]	1-14
Y	----- CN 101 606 906 A (HAILONG YUAN [CN]) 23 December 2009 (2009-12-23) examples 1-5 claims 1-10 -----	1-14

1

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

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/077790

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011102787 A1	25-08-2011	NONE	
JP 2014177415 A	25-09-2014	JP 6336246 B2	06-06-2018
		JP 2014177415 A	25-09-2014
CN 101606906 A	23-12-2009	NONE	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2021/084139 A1

(43) International Publication Date
06 May 2021 (06.05.2021)

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/51 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2021/050440
- (22) **International Filing Date:**
12 January 2021 (12.01.2021)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
20164850.8 23 March 2020 (23.03.2020) EP
- (71) **Applicant:** **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen (DE).
- (72) **Inventors:** **HEUMANN, Roman**; Schulstrasse 3d, 40764 Langenfeld (DE). **HOHEISEL, Werner**; Leopold-Gmelin-Str. 29a, 51061 Köln (DE). **NÜBOLDT, Christoph**; Bückebergstr. 30, 31707 Heeßen (DE).
- (74) **Agent:** **BIP PATENTS**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein NRW (DE).
- (81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,



WO 2021/084139 A1

(54) **Title:** NANO-DRY MELTING

(57) **Abstract:** Disclosed herein is a method for the preparation of an amorphous solid dispersion (ASD) comprising the steps of providing an aqueous suspension comprising nano-particles having a solubility in the aqueous suspension of less than 10g/l, water and at least one polymer, nano-dry-melting of the aqueous suspension comprising nano-particles for a time span between 0.1 seconds and 300 seconds, at a temperature between a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher, b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower to form the amorphous solid dispersion.

NANO-DRY MELTING

Amorphous solid dispersions (ASDs) are being used with increasing frequency for poorly soluble pharmaceutical compounds. In an ASD, the active ingredient (AI) is molecularly dispersed in a polymer matrix and thus stabilized in an amorphous state. This system is only thermodynamically stable, if the polymer is capable of completely dissolving the active ingredient.

In light of this it is the object of the present invention to provide an improved method for the preparation of an amorphous solid dispersion comprising the steps of

- providing an aqueous suspension at a temperature between 253 K und 323 K comprising nano-particles having a solubility in the aqueous suspension of less than 10g/l, water and at least one polymer,
- nano-dry-melting of the aqueous suspension comprising nano-particles for a time span between 0.1 seconds and 300 seconds, at a temperature between
 - a) 20K below the glass transition temperature – as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min – of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
 - b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lowerto form the amorphous solid dispersion.

It should be noted that a person skilled in the art is well aware of the fact that the time needed to form an ASD via nano-dry-melting is dependent on various factors e.g. the melting temperature of the active ingredient, T_g of polymer(s) and active ingredient, additives and solubility of the active ingredient in the polymer(s). In general, the higher the temperature the shorter the required time span and the smaller the particles the shorter the required time span. Below a characteristic temperature, which is usually the lowest T_g of the applied materials, an ASD will not be formed at all within a reasonable time span.

The melting temperature can be determined according to DIN EN ISO 11357-3 at a heating rate of 10 K/min.

Using the method as described herein, neither active ingredient nor matrix forming polymers and optionally surfactants have to be dissolved in an organic solvent or solvent mixture. Thus, it is no longer necessary to use one of only a few by the European Medical Agency permitted ICH-3 classified solvents, which additionally must have a high vapour pressure in order to be able to remove them sufficiently quick and at temperatures that are not too high during the drying process. Thereby also the problem is

circumvented that some modern active ingredients are only slightly soluble in the typically used solvents ethanol and/or acetone and, if necessary, alternatives such as butanone, so that large quantities of these solvents are required. During the evaporation process, these solvents should or must be recovered and reprocessed for environmental reasons, which causes further effort and costs. In addition, a further
5 disadvantage of these solvent-based methods, i.e. the fact that it has to be ensured that no residual solvent remains in the later product or must be below the usually low ICH limits, is overcome.

Likewise, the method described herein does not require relatively long residence time (which can be many minutes in order to ensure full dissolution of active ingredient in polymer) at elevated temperature as it is the case for example in an extruder. This elevated temperature results in thermal stress for the active
10 ingredient and/or excipient(s). In addition, restrictions such as that the melting temperature of the active ingredient and the glass transition temperature of the polymer (or melting temperature for crystalline or semi-crystalline polymers) must not be too far apart, so that the dissolution process can take place in a technically reasonable period of time do not apply. Moreover, other technical necessities of an extrusion process can be omitted e.g. that after extrusion the resulting extrusion strand has to be crushed with a
15 further grinding process to obtain a flowable powder on the one hand and a powder that does not take too long to dissolve in aqueous media on the other. The latter is necessary because the extruded material is very compact and, despite its increased solubility in water in principle, would therefore take too long time to get completely dissolved in the gastrointestinal tract.

A person skilled in the art is aware of the different methods for generating amorphous solid dispersion
20 known in the art:

Solvent-based processes: The active ingredient and usually at least one polymer are molecularly dissolved in a common organic solvent and then the amorphous solid dispersion is obtained by a drying process. This process can be carried out in various ways, and is for example based on spray drying, contact drying, freeze drying or methods based on fluidized beds in which the solvent is removed from the product. In
25 industrial production, spray drying also uses variations of this basic process, in which the dissolved mixture of active ingredient, polymer, organic solvent and optionally further components is sprayed, e.g. on carrier particles (usually in the range of several 10 μm to over 1 mm in size) consisting of one type of sugar, cellulose, crosscarmellose or other inactive materials (spray granulation). This can also be done e.g. in a fluidized bed spray granulation plant or other suitable equipment. This results in directly flowable
30 powders of defined composition from the amorphous solid dispersion and, if necessary, the carrier material. In new, mostly still experimental processes, sometimes inorganic carrier materials such as mesoporous silica are also used, in which the active ingredient solution is introduced into fine pores of the carrier material, e.g. by capillary forces, which is then dried. There are also other solvent-based processes. Disadvantageous of these methods are the use of organic solvents which are necessary in sometimes large
35 relative amounts, depending on the solubility of the solutes involved. The use of organic solvents bears

inherent risks regarding residual solvents in the product but also regarding environmental, safety, economic or handling reasons.

Alternatively heat-based processes can be used. In these processes, the active ingredient, which may have been micronized, i.e. the average particle diameters were reduced to the micrometer range (usually 1 – 50
5 μm), beforehand, is dry-mixed as a crystalline solid with polymer powder and then subjected to a heat and mixing process. An extruder is usually used for this e.g. a twin-screw extruder. In this process, the mixture is heated to temperatures close to or above the glass transition temperature of the amorphous or semi-crystalline polymer, so that a polymer compound is formed with a viscosity that is sufficiently low to be treated by the applied extruder. Further, the temperature must be close or above the melting point of the
10 AI so that the active ingredient is then dissolved into the polymer matrix. The kneading and mixing of the materials used by the extruder screws supports this process. With crystalline or semi-crystalline polymers, the extruder temperature must be adapted to the temperature and shear stress dependent viscosity of this polymer. Disadvantageous of heat-based processes is the necessity of high temperatures that must be applied over a long period of time of usually more than 10 min to ensure a sufficient amorphization and
15 mixing of the ingredients (“The application of temperature-composition phase diagrams for hot melt extrusion processing of amorphous solid dispersions to prevent residual crystallinity” by D. E. Moseson et al., *Int. J. Pharm.* 2018, 553, 454–466). This method incorporates the risk of degradation or alteration of the AI and/or excipient(s) due to long exposure time to elevated temperature and high shear forces. This generally can impact the product quality (“How changes in molecular weight and PDI of a polymer in
20 amorphous solid dispersions impact dissolution performance” by C. Auch et al., *Int. J. Pharm.* 2019, 556, 372–382).

As used herein, the term “amorphous” refers to compositions which are substantially non-crystalline. The amorphous nature of a composition can be determined e.g. by X-ray powder diffraction (XRPD). As sharp peaks in the XRPD pattern indicate the presence of crystalline material, a composition is “amorphous”
25 when there are no sharp peaks observed in its XRPD pattern, only broad halos. In other words when scanned with a X-ray diffractometer the amorphous compositions do not show a discernable X-ray diffraction pattern when scanned from, for example, 0.5 to 55 degrees.

The term "solid dispersion" is employed synonymously with the terms “amorphous solid dispersion” and “solid solutions” and refers herein to a situation where a first component is completely dispersed at
30 molecular level in at least one second component. Said first component is not dissolved in said at least one second component but is distributed – preferably evenly distributed – throughout the at least one second component. In this respect it should be noted that if an active ingredient such as a pharmaceutical agent is said first component the dispersion is termed “amorphous solid dispersion” if the active ingredient is amorphous.

It should be noted that in general the aqueous suspension comprising nano-particles only comprises water as solvent. As specified below a person skilled in the art knows situations where it is appropriate to add components such as surfactants etc., however, an aqueous suspension comprising nano-particles differs from a suspension comprising nano-particles in that it does not comprise organic solvents.

- 5 As used herein, the term “particle” refers to a solid, gel, or semisolid material having a relatively small size characterized in that as nano-particles – e.g. as active ingredient nanoparticles – said particles have a solubility of less than 10g/l in a suspension comprising water, matrix forming polymer(s) and optionally surfactants as determined e.g. by HPLC.

As used herein the term “nano” refers to particles having an average particle size – i.e. d50 of the
10 distribution – of ≥ 10 nm to ≤ 999 nm.

Herein the nanoparticles have a particle size distribution of d90 < 2 μ m preferably < 1 μ m especially preferred < 500 nm and d50 < 1 μ m preferably < 500 nm especially preferred < 200 nm. The particle size distribution can be determined by methods known in the art such as laser diffraction or Dynamic Light Scattering (DLS). The term d50 or d90 means that 50% or 90% of the total product volume consists of
15 particles smaller than the given value for d50 or d90. The given particle size corresponds to the hydrodynamic particle size when determined by DLS and for both methods an equivalent size for spheres is given and meant here.

The term „glass transition temperature” as used herein refers to the temperature T_g of a material and characterizes the range of temperatures over which this glass transition occurs. It is determined herein
20 with differential scanning calorimetry (DSC) according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min. The glass–liquid transition, or glass transition, is the gradual and reversible transition in amorphous materials (or in amorphous regions within semi-crystalline materials) from a hard and relatively brittle “glassy” state into a viscous or rubbery state as the temperature is increased. An amorphous solid that exhibits a glass transition is called a glass. The reverse transition, achieved by supercooling a viscous
25 liquid into the glass state, is called vitrification.

As used herein the term “solubility in the liquid part of the aqueous suspension” refers to the solubility of the nanoparticles e.g. the active ingredient nanoparticles in a solution comprising water, matrix forming polymer(s) and optionally surfactants as determined e.g. by HPLC. A person skilled in the art is aware of the fact that in order to determine the solubility the nanoparticles e.g. the active ingredient nanoparticles,
30 are added to the aqueous suspension comprising water, matrix forming polymer(s) and optionally surfactants.

In the method described herein the aqueous suspension is provided at a temperature between 253K and 323K thus the solubility of the nano-particles of less than 10g/l in the liquid phase of the aqueous suspension is given at this temperature range.

5 As used herein the term "Nano-Melt-Drying" refers to the fact that the nano-particles are dissolved in the polymer during the drying step due to their nano-properties, i.e. their small size and is supported by applying heat. This dissolution is extremely fast i.e. between 0.1 seconds (sec) and 300 seconds. The smaller the particle size and the higher the applied temperature the faster is the process of dissolving the nanoparticles in the polymer. The term "Nano-Melt-Drying" can be used synonymously with "Nano-Dry-Melting", "Dry-Melting" or "Melt-Drying" even though the term "Nano-Dry-Melting" best describes the
10 process.

A skilled person is aware that in case that more than one polymer is used, the T_g refers to the T_g of the polymer mixture or the lowest T_g of one of the polymers.

Suitable methods for Nano-Dry-Melting can be selected from the group consisting of spray drying, spray granulation, fluidized bed drying systems, contact drying, extrusion processes and drying by
15 electromagnetic radiation.

In general, a person skilled in the art is aware of the different methods for drying compositions comprising nanoparticles such as spray drying or spray granulation. In this process, the suspension comprising nanoparticles e.g. the aqueous suspension comprising nano-particles is introduced into a spray dryer and subjected to the drying process normally used in this apparatus. Optionally, also micrometer sized carrier
20 particles like lactose or others can additionally be used during drying process as it is usually done in solvent based drying processes and well described in the state of the art.

However, in the process described herein the inlet temperature of the drying gas is adjusted so that it is at or above the glass transition temperature of the polymer used. The temperature of the drying gas should be as high as possible, but well below the decomposition temperature of the active substance or additional
25 components. The respective decomposition temperatures of AI and polymer can be determined beforehand by dynamic differential calorimetry (DSC) or thermogravimetical analysis (TGA). Due to the applied temperature, the active ingredient is dissolved into the polymer during the drying phase, resulting in an amorphous solid dispersion (ASD). This ASD is formed during the time the material remains in the spray drying system.

30 The necessary temperature is between

- a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension

comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,

- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

5

In general, when using a spray dryer or a fluidized bed dryer the outlet temperature is between

- a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

10

A person skilled in the art is aware of the fact that the outlet temperature is used herein in order to draw conclusions about the maximum product temperature. In case of an adiabatic process, which can account for differing forms of spray drying or a fluidized bed drying apparatuses the outlet temperature corresponds to the maximum product temperature. In case of non-adiabatic processes the maximum product temperature can be determined via measuring the actual outlet temperature and using e.g. Mollier diagrams. A person skilled in the art knows from the set up of a given process or apparatus whether said process or apparatus is run under adiabatic conditions and can hence always determine the maximum product temperature of a given situation.

20

In a preferred embodiment when using a spray dryer or a fluidized bed dryer the outlet temperature is between

- a) the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

30

In an even more preferred embodiment when using a spray dryer or a fluidized bed dryer the outlet temperature is between

- a) 20K above the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K above the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,

35

- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

The advantage of this method is that the melting temperature of a crystalline active ingredient does not always have to be reached for the dissolution process described.

- 5 At the outlet of the spray dryer the dry amorphous solid dispersion powder in the desired composition is discharged from the plant. A plant similar to the spray dryer can also be used as an installation, e.g. spray granulation or fluidized bed spray granulation. The particles have to be present as nanoparticles in suspension as input material to increase the dissolution rate of the nanoparticles into the excipient polymer in such a way that the amorphization and dissolution process is fast enough to take place in the short residence time of the compound in the plant which – as described again below – occurs only for a time span between 0.1 seconds and 300 seconds, preferably for a time span between 0.1 seconds and 180 seconds, more preferably for a time span between 0.1 seconds and 120 seconds and most preferred for a time span between 0.1 seconds and 60 seconds.

- 15 In addition, contact drying can be used for drying an aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles such roller drying or similar processes in which the suspension is brought into contact with a heated surface. In this process, the aqueous suspension comprising nano-particles or the suspension comprising nano-particles is placed on a hot surface so that the aqueous liquid evaporates and the nanoparticles dissolve into the polymer in the hot environment. The drying process can be additionally supported by an applied vacuum. The pressure should not be below the vapour pressure of water at the given temperature in order to prevent so-called flash evaporation of the suspension when it is introduced into the vacuum chamber. The temperature of the contact surface should be in the range of the glass transition temperature of the polymer or polymer mixture used or above, but significantly below the decomposition temperature of the active ingredient or the auxiliary materials. In general, the applied temperature should be in a range as described for the outlet temperature of the spray or fluidized bed drying or granulation. An example of a plant in which such a drying process can take place is a vacuum roller dryer. Here the suspension is dried on a slowly rotating roller brought to the required temperature and is scraped off this roller with a knife as a dried ASD layer and collected in a container. A further example is an extruder which has a series of degassing ports to remove the water vapour that is generated during the drying process. An advantage of this process compared to a usual hot melt extrusion process is that the extruder is only used to remove the water and to dissolve the nano-particles e.g. the active ingredient nanoparticles in the polymer(s) due to the applied heat, resulting in a dry powder leaving the extruder. The temperature in at least one zone within the extruder is adjusted in correspondence to the temperature at the outlet of the spray drying process as described above i.e. the temperature is between

- 25 a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO
35 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension

comprising nano-particles or the suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the at least one polymer, depending on what is higher,

- 5 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

In a preferred embodiment the temperature in at least one zone within the extruder is between

- 10 a) the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,

- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

15 In an even more preferred embodiment the temperature in at least one zone within the extruder is between

- a) 20K above the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K above the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,

- 20 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

Further, electromagnetic radiation can be used for nano-dry-melting. One not limiting example for this process is the use of microwaves, like it is used e.g. in a microwave oven. The temperature range in this process should be adjusted in correspondence to the temperature at the outlet of the spray or fluidized bed dryer as described above i.e. the temperature is between

- 25 a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,

- 30 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

In a preferred embodiment when using electromagnetic radiation, the temperature is between

- 35 a) the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-

particles or a suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,

- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

5

In an even more preferred embodiment, when using electromagnetic radiation, the temperature between

- a) 20K above the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K above the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

10

Another example comprises the use of electromagnetic radiation of higher frequency, like it is emitted e.g. by lasers, by discharge lamps or other light sources in the UV, visible or IR frequency range, which can be used for Nano-Dry-Melting. Again, the power of the electromagnetic radiation should be adjusted so that the temperature exposure of the nanoparticle containing compound is in correspondence with the outlet of the spray or fluidized bed dryer as described above i.e. the temperature is between

15

- a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or the suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

20

25

In a preferred embodiment when using electromagnetic radiation of higher frequency, the temperature is between

- a) the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

30

35

In an even more preferred embodiment, when using electromagnetic radiation of higher frequency, the temperature is between

- a) 20K above the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K above the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- 5 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

A not limiting example for which such a process could be used is the powder bed fusion process e.g. applied in 3D printing of drug containing solid dosage forms.

- 10 In one embodiment of the method the processes of drying and melting can be separated in two consecutively carried out independent process steps. Thus, as a non-limiting example, in a first step an aqueous suspension comprising nanoparticles or a suspension comprising nano-particles can be dried with a method described above, which means e.g. by spray drying, spray granulation, fluidized bed spray granulation, contact drying, electromagnetic drying or similar with process parameters that preserve the
- 15 nanoparticles during drying resulting in a dry compound comprising nanoparticles. Freeze drying is another option for drying here. This can be achieved by applying temperatures below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid component of the aqueous suspension comprising nanoparticles or a suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the polymer(s), depending on what is higher. In a
- 20 second step the obtained dry compound comprising nanoparticles will be subjected to the same or to a different process step as described above but with a temperature profile that is described for nano-dry-melting by means of the spray-drying process i.e. the temperature is between

- a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- 25 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

- 30 In a preferred embodiment when using freeze drying the temperature is between

- a) the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- 35 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

In an even more preferred embodiment, when using freeze drying the temperature is between

- 5 a) 20K above the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles or 20K above the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

- 10 As a non-limiting example for this embodiment the aqueous suspension comprising nanoparticles or a suspension comprising nano-particles is first dried via a spray-drying process to obtain a nanoparticles containing powder and then melted via laser radiation in a powder bed fusion process, which is applied e.g. for 3D printing processes for producing drug containing solid dosage forms, to form an ASD.

- 15 In one embodiment of the method described herein the aqueous suspension comprises nano-particles having a solubility in the aqueous suspension of less than 10g/l, water and two polymers. In an alternative embodiment of the method described herein the aqueous suspension comprises nano-particles having a solubility in the aqueous suspension of less than 10g/l, water and three polymers.

In one embodiment of the method as described herein the nano-particles are active ingredient nano-particles.

- 20 As used herein the term "active ingredient" is used synonymous with the terms "active pharmaceutical ingredient", "active pharmaceutical agent" or "active drug substance" as used herein refers to an agent, active ingredient, compound, or substance, compositions, or mixtures thereof, that provide a pharmacological, often beneficial, effect.

- 25 In one embodiment of the method as described herein the aqueous suspension only consists of nano-particles having a solubility of less than 10g/l, water and at least one polymer.

In an alternative embodiment of the method described herein the aqueous suspension comprising nano-particles further comprises one or more surfactants.

- 30 Even in this embodiment the aqueous suspension comprising nano-particles does not comprise organic solvents but only nano-particles, e.g. nano-grinded active ingredient nano-particles, having a solubility of less than 10g/l, water, at least one matrix forming polymer and at least one surfactant as well as optionally one or more further components selected from the group consisting of an inert carrier material, formulation excipients, e.g. lactose, sugar types, cellulose types.

Suitable Surfactants can be selected from the group consisting of sodium dodecyl sulfate, dioctyl sulfosuccinate sodium (docusate sodium), disodium mono(2-ethylhexyl) sulfosuccinate, sodium desoxycholate, polysorbates.

5 In one embodiment of method described herein the aqueous suspension comprises nano-particles having a solubility in the aqueous suspension of less than 10g/l, water and two polymers and one or more surfactants. In an alternative embodiment of method described herein the aqueous suspension comprises nano-particles having a solubility in the aqueous suspension of less than 10g/l, water and three polymers and one or more surfactants.

10 In an alternative embodiment of the method described herein the suspension comprising nanoparticles further comprises one or more organic solvents. Examples of suitable organic solvents are ethanol, acetone, isopropanol, butanone and other solvent with ICH-3 classification and additionally a boiling point below the process temperature as defined above in the spray drying process description. If the suspension comprising nanoparticles further comprises one or more organic solvents it is not referred to as aqueous suspension comprising nanoparticles, but as suspension comprising nanoparticles. For sake of clarity the
15 embodiments wherein the suspension comprising nanoparticles further comprises one or more organic solvents are explicitly mentioned herein, since it is clear that the method and especially the nano-dry melting process disclosed herein is also applicable for these cases i.e. it would be a method for the preparation of an amorphous solid dispersion comprising the steps of

- 20 • providing a suspension comprising nano-particles having a solubility in aqueous suspension of less than 10g/l, water, at least one organic solvent and at least one polymer,
 - nano-dry-melting of the suspension comprising nano-particles for a time span between 0.1 seconds and 300 seconds, at a temperature between
 - 25 a) 20K below the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
 - b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower
- 30 to form the amorphous solid dispersion.

In a preferred embodiment of using one or more organic solvents the temperature is between

- 35 a) the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,

- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.

In an even more preferred embodiment of using one or more organic solvents the temperature is between

- 5 a) 20K above the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the suspension comprising nano-particles or 20K above the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of
10 the nano-particles, depending which is lower.

In one embodiment of the method described herein the nano-dry-melting of the aqueous suspension comprising nano-particles occurs for a time span between 0.1 seconds and 180 seconds. In a preferred
15 embodiment of the method described herein the nano-dry-melting of the aqueous suspension comprising nano-particles occurs for a time span between 0.1 seconds and 120 seconds and in an even more preferred embodiment of the method described herein the nano-dry-melting of the aqueous suspension comprising nano-particles occurs for a time span between 0.1 seconds and 60 seconds.

Likewise in those cases where a suspension comprising nanoparticles is processed the nano-dry-melting of the suspension comprising nano-particles occurs for a time span between 0.1 seconds and 300 seconds,
20 preferably for a time span between 0.1 seconds and 180 seconds, more preferably for a time span between 0.1 seconds and 120 seconds and most preferred for a time span between 0.1 seconds and 60 seconds.

In one embodiment of the method described herein the process starts with the step of nanogrinding the particles to form nano-particles.

To a skilled person it is clear that if nano grinding is used in the method described herein said nano
25 grinding can only be performed if the nano-particles are not completely dissolved. Hence the skilled person would choose a suitable temperature within the temperature range of between 253 K and 323 K, preferably between 273 K and 303 K for nano-grinding the nano-particles in the aqueous suspension.

Suitable methods of nano-grinding can be selected from the group consisting of wet bead milling in stirred media mills, wet bead milling in planetary mills – especially suitable for small amounts- and high pressure
30 homogenization. Alternatively, the application of high shear forces in aqueous suspensions like in a high pressure homogenization process or the application of high impact forces between the particles like in a microfluidizer can be used to produce nano-particles.

Preferably the nanogrinding conditions are chosen in such a way that the ratio of active particles to (all) matrix forming polymers is ideally the ratio needed in the final ASD. Alternatively, for example in

scenarios where this ratio would result in a suspension with undesirable characteristics in terms of viscosity etc.. However, polymer can be added following nanogrinding in order to reach ideal conditions e.g. with respect to viscosity etc..

In one example of the active ingredient is micronized by dry grinding, e.g. by means of an air jet mill (particle size: $d_{90} < 100 \mu\text{m}$). This process step is well established in the pharmaceutical industry and is well known to experts. This results in a standardized micronized starting material. The micronized active ingredient powder is then subjected to nano-grinding also termed wet grinding until the particle size distribution corresponds to the above values of d_{90} and d_{50} . A stirred ball mill, a planetary mill or other mill suitable for the purpose of "nano-grinding" can be used as a mill as well as high pressure homogenization or microfluidizing processes as described above.

As described above in one embodiment for nano-grinding the active ingredient, water and at least one matrix-forming polymer are provided. Optionally, one or more surfactants can be added e.g. to facilitate production of a stable aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles. The preferred concentration of the ionic surfactant is below the respective critical micelle formation concentration. These components are dissolved before grinding in the amount of water used for grinding. The concentrations of the materials used for the grinding as well as the ratio of active ingredient and additional components are adjusted to optimize the grinding result, i.e. the particle size distribution should be as narrow as possible and the concentration of the materials during the grinding process should be as high as possible. The particle size distribution of the suspension can be measured by laser diffraction or dynamic light scattering methods. This ratio must be greater than or equal to the ratio in the later ASD, but in practice this is usually not a limitation. If the ratio of active ingredient and additional components is greater than desired in the later ASD, further additional component(s) is dissolved into the aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles after grinding until the desired ratio is achieved. Grinding with a smaller quantity of auxiliary material is preferred, if the viscosity of the suspension would otherwise be too high for a good grinding result and the total concentration of the solids introduced would therefore have to be lowered. By reducing the quantity of additional components to a limit that does not negatively affect the grinding result, and adding the additional components later, the efficiency and economy of the process can be increased. At the end of this process an aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles is obtained, which is then subjected to the next process step, nano-melt-drying.

High-pressure homogenization or even microfluidization can be used as an alternative to nano-grinding: First, the active ingredient is micronized by dry grinding in the same way (particle size: $d_{90} < 100 \mu\text{m}$) as in the established processes and thus the starting material is the same. The micronized active ingredient powder is then subjected to so many high-pressure homogenization cycles until the particle size distribution corresponds to the above-mentioned values of d_{90} and d_{50} . There are also established process

regulations for this, which are described in detail in the literature (DE4440337A1, WO9965469A2). With regard to the composition of the starting suspension with regard to active ingredient(s) and additional components and with regard to a possible addition of additional components after high-pressure homogenization, the same principles apply as described above for nano-grinding. At the end of this process, an aqueous suspension comprising nano-particles or a suspension comprising nano-particles is also obtained, which is then subjected to the next process step, nano-melt-drying.

Moreover a person skilled in the art is aware of the fact that further methods to manufacture nano-particles can be used as an alternative to nano-grinding: e.g. by precipitation of active ingredients which are dissolved in one or in mixtures of more than one organic solvents with an antisolvent, e.g. water (as described in WO2015/179334 or via using supercritical fluid technologies (M.J. Meziani et al., *Supercritical Fluid Technology for Nanotechnology in Drug Delivery*, M.M. de Villiers et al. (eds.), *Nanotechnology in Drug Delivery*, DOI: 10.1007/978-0-387-77667-5_3, pp. 69-104; WO2016/055696A1).

In one embodiment of the method described herein the generated ASD is further processed via tempering in order to facilitate homogenization of the solid components or relaxation of the at least one polymer.

Regardless of the device and method used for nano-melt-drying, the recovered ASD material can optionally be subjected to further processing steps. This can be for example a tempering step at elevated temperature, preferably in an inert gas atmosphere, to remove residual moisture and to achieve a more even distribution of the amorphous active ingredient in the polymer. However, post-treatment could also be a "fast" extrusion, which differs from the extrusion described above in that it can be carried out much faster (factor 3 or more) and thus with less temperature stress, since a dissolution process of the active ingredient into the polymer is no longer necessary but only homogeneously mixing. Such a "fast" extrusion could be used to facilitate an even more homogenous distribution of the active ingredient in the ASD.

Moreover, the further processing can accelerate polymer relaxation (e.g. via reducing the free volume in the polymer or increasing the intermolecular interaction between active ingredient and auxiliary material) and thus improve the storage stability of the ASD due to a lower probability of a recrystallization process in the ASD.

In one embodiment of the method described herein method is carried out continuously.

As used herein the term "continuous" refers to a method for carrying out at least two method steps in series in which the second method step begins processing before the first method step is completed.

For example, continuous processing can be achieved via connecting the exit of a nanogrinding device with the inlet of a drying device, thus allowing for a continuous process. Typically, in such a scenario further unit operations/and or devices can be applied like mixing, adding of further additives, granulation units. Since unit operations may work in different processing speed a buffer station like a buffer vessel may be employed.

In another aspect what is described herein relates to the use of the method as described above to generate a pharmaceutical formulation comprising a particulate pharmaceutical active ingredient which is coated with an at least partially water soluble polymer characterized in that the particulate pharmaceutical active ingredient is present in form of particles with a particle size distribution of $d_{90} < 1\mu\text{m}$ and further characterized in that within the polymer the same pharmaceutical active ingredient is also present in amorphous dispersed form and in that the total amount of the pharmaceutical active ingredient is larger than the amount of the pharmaceutical active ingredient soluble in the polymer at 20°C. Thus, the resulting pharmaceutical formulation comprises the active ingredient in amorphous form and in form of nanoparticles as described in patent application number EP19202455.2.

15

FIGURES

Figure 1: XRPD-measurements of different Indomethacine-PVPK12 powders, produced with different drying temperatures.

Figure 2: XRPD-measurements of samples resulting from and suspensions comprising micro- (two upper curves) and nanoparticles (two lower curves processed at different temperature zones on Kofler bench).

EXAMPLES

Example 1: preparation of an aqueous suspension comprising nano-particles

The aqueous suspension comprising nano-particles was produced by means of a planetary ball mill (Fritsch Pulverisette 5). For this purpose, ~7 wt% indomethacin was stabilized with ~13 wt% PVP K12 and 0.2 wt% SDS. The polymer surfactant solution was prepared and dissolved separately in distilled water. Indomethacin powder was then added to the solution and the resulting suspension was homogenized on a stirring plate. The grinding chambers were filled to 60% (volume) with 0.4-0.6 mm (SiLibeads, zirconium oxide, yttrium stabilized) grinding media and the remaining volume with suspension, free of air bubbles. After 1 h 30 min grinding time at 400 rpm, a suspension comprising nanoparticles with particles $d_{90} < 500\text{ nm}$ (Malvern, Mastersizer 2000) was available for production of ASD (drug load ~35 wt%) via nano melt drying.

35

Example 2: Nano melt drying via spray drying

The aqueous suspension comprising nano-particles generated in example 1 was spray dried at two different temperatures to produce ASDs. For this process a Büchi B-290 labspray dryer was used. Two different inlet temperatures were chosen which were 200°C and 220°C. The resulting outlet temperatures during the process were 100°C and 115°C. Relative aspirator power and pump speed were fixed at 1 and 0.20. In Figure 1 the XRPD-graphs of both resulting powders is visible. By processing the suspension with an outlet temperature of 115°C it was possible to produce a completely X-ray amorphous ASD. For processing with 100°C outlet temperature the residence time was not sufficient to produce a completely X-ray amorphous ASD.

10 Example 3: Comparison of suspensions comprising micro- and nanoparticles on Kofler-bench

To compare the suspensions comprising microparticles used to produce the aqueous suspension comprising nano-particles with the resulting aqueous suspension comprising nano-particles a Kofler bench was used. There a film was extracted from the respective suspension and treated with different temperatures. The films were dried on Kofler bench for several minutes. Then samples of different temperature areas were taken and measured in XRPD-device. Figure 2 shows the different XRPD-graphs. It can be seen that in case of suspensions comprising nanoparticles fully amorphous ASD-films were produced. Films resulting from suspensions comprising microparticles are still crystalline. In addition, the films resulting from suspensions comprising nanoparticles were visually much more homogeneous than those from suspensions comprising microparticles.

Claims

1. Method for the preparation of an amorphous solid dispersion (ASD) comprising the steps of
- 5
- providing an aqueous suspension at a temperature between 253 K und 323 K comprising nano-particles having a solubility in the aqueous suspension of less than 10g/l, water and at least one polymer,
 - nano-dry-melting of the aqueous suspension comprising nano-particles for a time span between 0.1 seconds and 300 seconds , at a temperature between
- 10
- a) 20K below the glass transition temperature as determine with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or 20K below the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
 - 15 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower
- to form the amorphous solid dispersion.
2. Method according to claim 1 wherein the nano-particles are active ingredient nano -particles.
- 20
3. Method according to claims 1-2, wherein the aqueous suspension only consists of nano-particles having a solubility of less than 10g/l, water and at least one polymer.
4. Method according to claims 1-2, wherein the aqueous suspension further comprises one or more
- 25 surfactants.
5. Method according to anyone of the preceding claims wherein the nano-dry-melting temperature lies between
- a) the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2
- 30 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.
- 35
6. Method according to anyone of the preceding claims wherein the nano-dry-melting temperature lies between

- a) 20 K above the glass transition temperature as determined with DSC according to DIN EN ISO 11357-2 at a heating rate of 10 K/min of the solid components of the aqueous suspension comprising nano-particles or 20 K above the glass transition temperature of the at least one polymer, depending on what is higher,
- 5 b) the decomposition temperature of the at least one polymer or the decomposition temperature of the nano-particles, depending which is lower.
7. Method according to anyone of the preceding claims wherein the nano-dry-melting of the aqueous suspension comprising nano-particles occurs for a time span between 0.1 seconds and 180
- 10 seconds.
8. Method according to claim 1 wherein the process starts with the step of nanogrinding the particles to form nano-particles.
- 15 9. Method according to claim 8 wherein the nano-grinding is carried out at a temperature between 273 K and 303 K.
10. Method according to anyone of the preceding claims wherein the nano-melt-drying is carried out via a process selected from the group consisting of spray drying, spray granulation, fluidized bed
- 20 drying systems, contact drying, extrusion processes and drying by electromagnetic radiation.
11. Method according to anyone of the preceding claims wherein the generated ASD is further processed via tempering.
- 25 12. Method according to claim 8 wherein the method is carried out continuously.

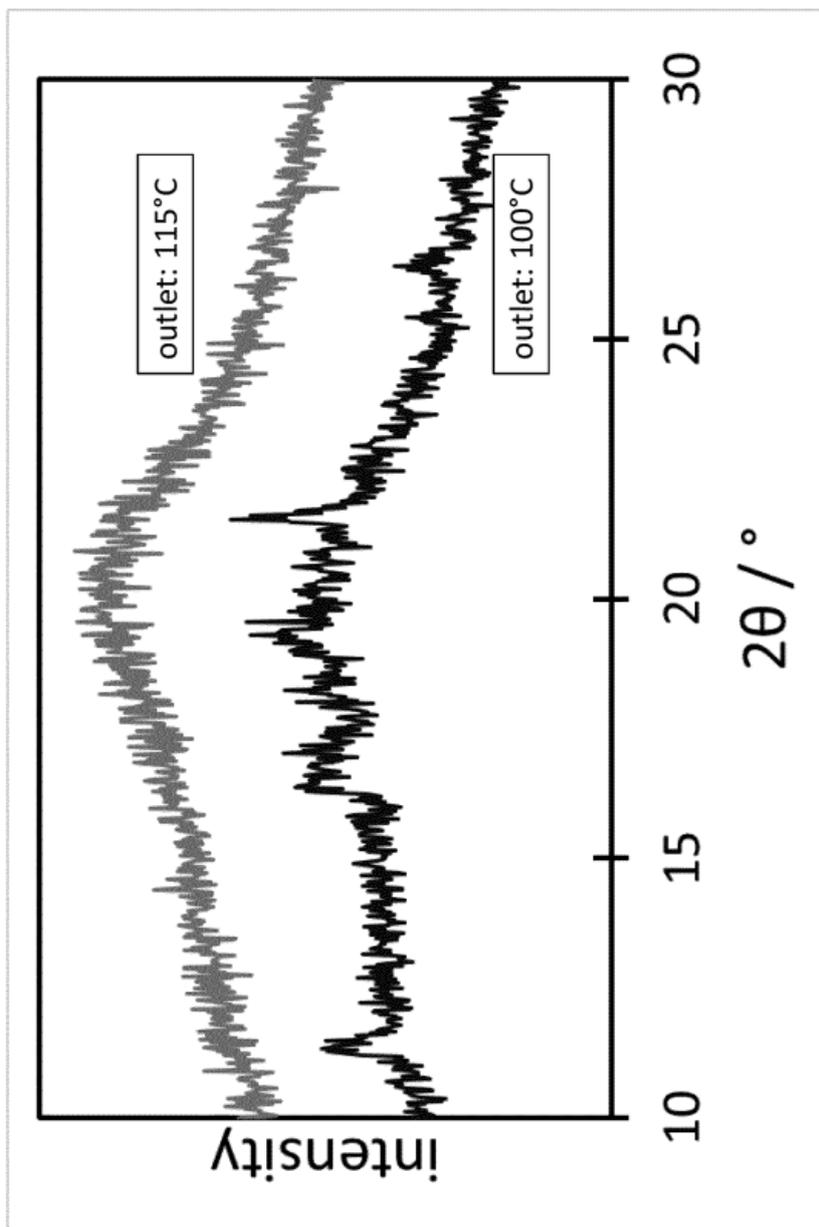


Fig. 1

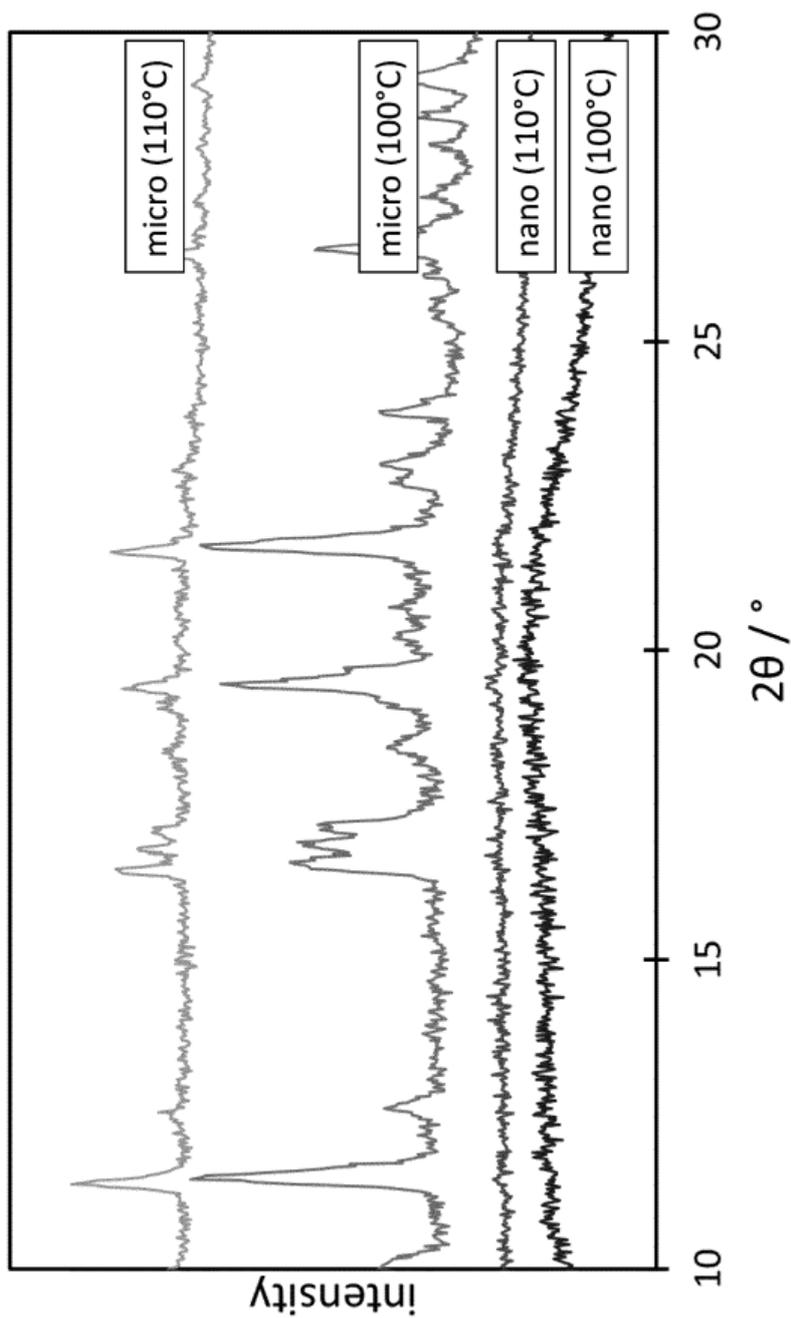


Fig.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/050440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/51 A61K31/405 A61P29/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/306539 A1 (SHEN ZHIGANG [CN] ET AL) 15 December 2011 (2011-12-15) paragraph [0279] example 3 paragraph [0048] paragraph [0300] paragraph [0306] paragraph [0321]	1-12
X	----- WO 2016/016665 A1 (HOVIONE INT LTD [CN]; TURNER CRAIG [GB]) 4 February 2016 (2016-02-04) examples claims ----- -/--	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 March 2021		Date of mailing of the international search report 23/03/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer S. von Eggelkraut-G.

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/050440

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/229626 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 20 December 2018 (2018-12-20) examples claims paragraph [0079] -----	1-12
X	EP 2 601 935 A1 (SOLUBEST LTD [IL]) 12 June 2013 (2013-06-12) examples claims paragraph [0208] paragraph [0246] -----	1-12
X	SHRAWAN BAGHEL ET AL: "Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 105, no. 9, 23 January 2016 (2016-01-23), pages 2527-2544, XP055430383, US ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1016/j.xphs.2015.10.008 the whole document -----	1-12
X	US 2019/021997 A1 (TUNG HSIEN-HSIN [US]) 24 January 2019 (2019-01-24) paragraph [0062] paragraph [0076] examples claims -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/050440

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011306539 A1	15-12-2011	CN 102164582 A	24-08-2011
		CN 107260683 A	20-10-2017
		EP 2344135 A1	20-07-2011
		US 2011306539 A1	15-12-2011
		WO 2010036211 A1	01-04-2010

WO 2016016665 A1	04-02-2016	AU 2015295073 A1	23-02-2017
		CA 2956732 A1	04-02-2016
		CN 107205931 A	26-09-2017
		EP 3174528 A1	07-06-2017
		JP 2017523205 A	17-08-2017
		JP 2020183426 A	12-11-2020
		PT 107846 A	01-02-2016
		US 2017209372 A1	27-07-2017
		WO 2016016665 A1	04-02-2016

WO 2018229626 A1	20-12-2018	AU 2018283777 A1	19-12-2019
		BR 112019026230 A2	30-06-2020
		CA 3064530 A1	20-12-2018
		CN 110740724 A	31-01-2020
		EP 3638208 A1	22-04-2020
		JP 2020523407 A	06-08-2020
		KR 20200014902 A	11-02-2020
		US 2020197311 A1	25-06-2020
		WO 2018229626 A1	20-12-2018

EP 2601935 A1	12-06-2013	AU 2008303129 A1	02-04-2009
		CA 2700426 A1	02-04-2009
		DK 2200588 T3	01-07-2019
		EP 2200588 A1	30-06-2010
		EP 2601935 A1	12-06-2013
		ES 2731881 T3	19-11-2019
		HR P20191104 T1	20-09-2019
		HU E043897 T2	30-09-2019
		PL 2200588 T3	30-09-2019
		SI 2200588 T1	30-08-2019
		US 2009098200 A1	16-04-2009
		US 2016220505 A1	04-08-2016
		WO 2009040818 A1	02-04-2009

US 2019021997 A1	24-01-2019	CN 110621305 A	27-12-2019
		EP 3658123 A1	03-06-2020
		US 2019021997 A1	24-01-2019
		WO 2019022784 A1	31-01-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

Danksagung

Institut:

Zuerst Danke ich Herrn Prof. Breitkreutz für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die Betreuung meiner Arbeit. Ich bin froh, dass Sie mir als Ingenieur die Chance gegeben haben einen neuen Blickwinkel auf die pharmazeutische Technologie zu bekommen. Danke, dass Sie stets mit Rat und Tat zur Seite standen und meine Arbeit vorangetrieben haben.

Auch Herrn Prof. Kleinebudde danke ich für die ermöglichte Chance für die Blickwinkelerweiterung und die aufschlussreichen Diskussionen in Ihrem Büro. Danke, dass auch Sie sich stets Zeit genommen haben und immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Den Institutsmitgliedern und Bürokolleginnen und -kollegen danke ich für die vielen Feiern und lustigen Zeiten als ich für die Lehre, und am Ende auch für Experimente, vor Ort war. Es hat immer Spaß gemacht vorbeizuschauen und hat den Doktorandenalltag versüßt.

Ard Lura danke ich für die Unterstützung bei den Tablettierversuchen zum Ende der Arbeit und die lustige Zeit im Kompaktorraum.

Andrea Michel danke ich für die Messungen der Porosität meiner hergestellten Pulver. Es war immer schön bei dir und Doro vorbeizuschauen und ein Pläuschchen zu halten.

Jhin Rahman danke ich vor allem auch für die Zeit während des Zusammenschreibens. Nach mit Motto „geteiltes Leid ist halbes Leid“ haben wir uns gepusht und aus der Ferne zusammen geschrieben und sind so zum Ziel gekommen.

Bayer / Invite:

Mein größter Dank an Personen von Bayer / Invite geht an Werner Hoheisel. Vom Praktikanten, Masterranden, Doktorranden und nun Mitarbeiter hast du mich begleitet und mit deinen kritischen Fragen und „plausibility checks“ zu Höchstleistung (in meinem Rahmen :D) gepusht. Es hat immer unfassbar viel Spaß gemacht mit dir zusammen zu Arbeiten und über verschiedenste Dinge zu diskutieren egal ob privat oder fachlich. Ich freue mich schon auf die weitere Zusammenarbeit mit dir.

Ein weiterer großer Dank geht an Elisabeth Kersten, die netterweise die Betreuung für mich von Bayer-Seite aus übernahm. Wir haben immer schöne Diskussionen zusammen mit Herrn Breitkreutz und Werner gehabt und haben so das Thema alle zusammen vorangetrieben. Du hast mich stets motiviert.

Michael Ostendorf danke ich, dass ich die Anlagen und Geräte in 108 (später 008) nutzen durfte und auch er stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Jens Sicking danke ich für die wunderschönen REM- und TEM-Bilder die du für verschiedenste Formulierungen aufgenommen hast.

Ingo Steffens, Carsten Zimmerman, Stephan Schröder und Stefan Schmitt danke ich für die lustigen Zeiten die wir in E41 zusammen hatten. Egal ob im Labor oder in der Kaffeebud: Es hat immer Spaß mit euch gemacht. Auch bei praktischen Fragen im Labor standet ihr mit stets mit Rat und Tat zur Seite. Durch euch bin ich ein bisschen zum „Schrauber“ geworden :D.

Pia Hecking und Abdullah Sadeq danke ich für die experimentelle Unterstützung und die angefertigten Masterarbeiten.

Adrian Dobrowolski und John Maggioni Danke ich dafür, dass sie mich in die Idee für eine neue Kristallisationstechnologie eingeweiht haben und wir so das Nanoseeding entwickeln konnten. Mikromän (Adrian), Nanomän (ich) und der Kristallisationsgott (John) :D. Durch dieses Projekt haben wir uns auch privat kennen gelernt und sind nun mehr als Arbeitskollegen. Sowohl privat als auch auf der Arbeit macht es immer Spaß mit euch und ich bin froh euch kennengelernt zu haben.

Privat:

Mein größter Dank geht an meine Eltern. Ihr standet von Beginn an meiner Seite und habt mir diesen Weg überhaupt erst ermöglicht. Vom Studium an habt ihr mich finanziell und vor allem seelisch unterstützt und mir immer das Gefühl gegeben, dass ich alles schaffen kann, wenn ich mich reinhänge. Danke, dass ihr mich in schweren Zeiten ausgehalten habt und immer an mich geglaubt habt. (Ich weiß, dass ich nicht immer einfach war :D) Ich bin sehr froh, dass ich Eltern wie euch habe.

Zudem danke ich all meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben und mit unterschiedlichsten Aktivitäten auf andere Gedanken gebracht haben. Ob bouldern, laufen, essen gehen oder feiern. Ihr habt mir vor allem die Zeit des Zusammenschreibens erleichtert.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Dissertation wurde bisher bei keiner anderen Fakultät vorgelegt.

Christoph Nüboldt