



(11) **EP 1 606 044 B2**

(12) **NEUE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**  
Nach dem Einspruchsverfahren

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des  
Hinweises auf die Entscheidung über den Einspruch:  
**15.12.2010 Patentblatt 2010/50**

(51) Int Cl.:  
**B01F 3/08 (2006.01)**

(45) Hinweis auf die Patenterteilung:  
**27.09.2006 Patentblatt 2006/39**

(86) Internationale Anmeldenummer:  
**PCT/EP2003/002996**

(21) Anmeldenummer: **03816337.4**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:  
**WO 2004/082817 (30.09.2004 Gazette 2004/40)**

(22) Anmeldetag: **21.03.2003**

(54) **VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG VON  
EMULSIONEN ODER DISPERSIONEN**

DEVICE AND METHOD FOR CONTINUOUSLY PRODUCING EMULSIONS OR DISPERSIONS

DISPOSITIF ET PROCEDE DE PRODUCTION CONTINUE D'EMULSIONS OU DE DISPERSIONS

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**DE FR GB**

(74) Vertreter: **Bublak, Wolfgang et al**  
**Bardehle Pagenberg**  
**Galileiplatz 1**  
**81679 München (DE)**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**21.12.2005 Patentblatt 2005/51**

(56) Entgegenhaltungen:  
**EP-A1- 0 553 620 DE-A1- 19 828 741**  
**US-A- 3 579 461 US-A- 4 123 403**  
**US-A- 4 539 139 US-A- 5 250 576**  
**US-A- 5 250 576**

(60) Teilanmeldung:  
**06015110.7 / 1 707 256**

(73) Patentinhaber: **Kemira Oyj**  
**00180 Helsinki (FI)**

(72) Erfinder:  
• **DAHMS, Gerd**  
**47138 Duisburg (DE)**  
• **HEGMANN, Helmut**  
**46509 Xanten (DE)**

• **SCHMIDT WOLFGANG: 'Wissenschaft und  
Technik', Bd. 1, 1998, UNIV. DISS. PADERBORN,  
BERLIN, ISBN 3-89685-473-9 Artikel 'Entwicklung  
von Reaktoren für die kontinuierliche  
Emulsionspolymerisation als Alternative zum  
Durchfluss-Rührkessel und zur Durchfluss-  
Rührkesselskaskade'**

**EP 1 606 044 B2**

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen oder Dispersionen, insbesondere zur Herstellung von Nanoemulsionen.

**[0002]** Die Herstellung von Emulsionen und Dispersionen erfolgt in der Regel diskontinuierlich in Rührreaktoren. Dabei werden die erforderlichen Mengen der Einsatzstoffe in ein Mischgefäß dosiert und unter hohem Rühreintrag emulgiert oder dispergiert. In der Regel werden dazu Hochleistungsrührer eingesetzt, die die Erzeugung von Kavitationskräften erlauben. Alternativ wird eine Hochdruckhomogenisierung durchgeführt. Eine Kontrolle der hergestellten Emulsionen und Dispersionen und des Verfahrens erfolgt in der Regel erst am fertigen Produkt der entsprechenden Mischungscharge. Eine kontinuierliche Überprüfung des Herstellungsprozesses ist in der Regel nicht möglich.

**[0003]** Darüber hinaus ist eine Variation der Produktmengen nur in sehr begrenztem Umfang möglich, da die mögliche Ansatzgröße bei einem Chargenmischer in einem eng begrenzten Bereich liegt. Die minimale Ansatzgröße darf in der Regel die Hälfte der maximalen Ansatzgröße nicht unterschreiten.

**[0004]** Auch im Hinblick auf eine sterile Verarbeitung ist ein diskontinuierliches Verfahren problematisch. In der Regel wird in offenen Rührkesseln gearbeitet, so dass Kontaminationen von außen nicht ausgeschlossen werden können. Sofern unter Luftausschluss gearbeitet werden soll, ist ein aufwändiges Verfahren zur Evakuierung der Mischgefäße zum Arbeiten unter Vakuum notwendig.

**[0005]** Darüber hinaus müssen diskontinuierliche Mischungsvorrichtungen groß ausgelegt werden, um geeignete Produktmengen erzeugen zu können. Dies ist mit erheblichen Investitionskosten verbunden. Zudem führt der hohe Rühreintrag zu hohen Energiekosten. Insbesondere bei der Herstellung von Nanoemulsionen, speziell festen Lipidnanopartikeln (englisch solid lipid nano particles - SLN) fehlen bislang großtechnische Herstellungsverfahren. Daher konnten sich SLN bislang nicht in größerem Umfang durchsetzen.

**[0006]** Die Herstellung von SLN-Dispersionen erfolgt üblicherweise durch Hochdruckhomogenisation. In Abhängigkeit vom eingesetzten Lipid und Tensid erhält man dabei unterschiedliche Partikelformen. Man unterscheidet die Heißhomogenisation und die Kalthomogenisation. Nach dem Schmelzen des Lipids und Lösen oder Dispergieren des Wirkstoffes wird bei der Heißhomogenisation in heißer Tensidlösung dispergiert. Sodann wird eine Hochdruckhomogenisation dieser Präemulsion durchgeführt, die sodann in eine heiße O/W-Nanoemulsion überführt wird. Nach Abkühlen und Rekristallisation werden feste Lipidnanopartikel (SLN) erhalten. Bei der Kalthomogenisation wird nach Schmelzen des Lipids und Lösen oder Dispergieren des Wirkstoffs die Arzneistoff-Lipidmischung erstarrt und sodann zu Mikropartikeln vermahlen. Anschließend werden die Partikel in kalter Tensidlösung suspendiert, und eine Hochdruckhomogenisation der Partikelsuspension wird durchgeführt. Die bei der Hochdruckhomogenisation auftretenden Kavitations- und Scherkräfte sind ausreichend groß, um die Lipidmikropartikel zu Lipidnanopartikeln zu zerbrechen. Bei der Heißhomogenisation wird die Präemulsion in der Regel in einem Kolben-Spalt-Homogenisator bei Drücken zwischen 200 bar und maximal 1500 bar im heißen Zustand homogenisiert. Hierbei entsteht eine Emulsion, deren Lipidphase beim Erkalten zu SLN rekristallisiert. Für eine Beschreibung der Verfahren kann auf R.H. Müller, G. E. Hildebrandt, Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1998, 2. Auflage, Seiten 357 bis 366 verwiesen werden.

**[0007]** Die SLN-Technologie dient insbesondere der Applikation von pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoffen in einem festen Träger. Der Wirkstoffträger kann dabei an die jeweilige Anwendung angepasst werden und erlaubt eine geeignete Dosierung und Freisetzung des Wirkstoffs. Die SLN stellen ein alternatives Carriersystem zu Emulsionen und Liposomen dar. Die Nanopartikel können hydrophile oder hydrophobe pharmazeutische Wirkstoffe enthalten und können oral oder parenteral verabreicht werden. Als Matrixmaterial wird dabei im Gegensatz zu den bekannten Emulsionen ein festes Lipid eingesetzt. Zur Gewährleistung einer hohen Bioakzeptanz und guter In-Vivo-Abbaubarkeit werden überwiegend physiologisch verträgliche Lipide oder Lipide aus physiologischen Komponenten wie Glyceride aus körpereigenen Fettsäuren verwendet. Bei der Herstellung werden wie bei der Herstellung von Emulsionen und Dispersionen üblicherweise Emulgatoren oder Tenside mit verwendet.

**[0008]** Ein Verfahren zur Herstellung von SLN-Dispersionen ist beispielsweise in der EP-B-0 167 825 beschrieben. Die Herstellung der Lipid Nano Pellets erfolgt durch Dispergieren des geschmolzenen Lipids mit Wasser mit einem hochtourigen Rührer. Anschließend wird durch eine Ultraschallbehandlung die gewünschte Teilchengrößenverteilung eingestellt. Das Rühren erfolgt in der Regel mit Drehzahlen im Bereich von 20 000 min<sup>-1</sup>.

**[0009]** US 5,250,576 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Emulsionen, die zu absorbierenden Schaummaterialien polymerisiert werden können, insbesondere die Herstellung von Superabsorbent für Hygieneartikel, die eine poröse Struktur aufweisen. Beschrieben wird die Herstellung einer Wasser-in-Öl-Emulsion mit einem hohen Anteil an interner Phase. Die Ölphase enthält dabei Monomere, die nach Herstellung der Emulsion zu einem Schaum polymerisiert werden. Das Mischgefäß zur kontinuierlichen Herstellung der Emulsion ist in Figur 2 dargestellt. Die Vorrichtung besteht aus einer Kombination von dynamischem Mischer mit nachgeschaltetem statischem Mischer. Wässrige Phase und Ölphase werden getrennt aus Vorratsgefäßen in den dynamischen Mischer dosiert und dort unter Schereintrag in eine Emulsion überführt. Zu Beginn des Verfahrens beträgt das Gewichtsverhältnis von Wasser zu Öl etwa 2:1 bis 10:1. Im Laufe des

Verfahrens wird der Fluss der Ölphase und Wasserphase jedoch so angepasst, dass letztendlich das Gewichtsverhältnis von Wasser zu Öl 12:1 bis 100:1 beträgt. Das niedrige Gewichtsverhältnis wird nur beim Anlaufen des Mischers verwendet. Der Schereintrag beträgt etwa 1.000 bis 7.000 l/s, insbesondere 1.500 bis 3.000 l/s. Bei der Beschreibung des dynamischen Mischers wird auch auf eine vorgesehene Entlüftung (Bezugszeichen 12 und 13) eingegangen. Es wird angegeben, dass im Betrieb eine rein flüssige Umgebung erhalten wird. Wie aus Figur 2 ersichtlich ist, erfolgen der Eintrag der Ausgangsstoffe (Bezugszeichen 9 und 10) wie auch der Austrag aus dem dynamischen Mischer (Bezugszeichen 17) parallel zur Rührerachse und in Längsrichtung des Mischgefäßes.

**[0010]** US 4,539,139 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen. Die Herstellung erfolgt diskontinuierlich in einem Tank, der ein Hochgeschwindigkeits-Rührwerk enthält. Der Tank, der in Figur 3 abgebildet ist, kann über eine Leitung 8 und eine Pumpe 7 evakuiert werden, so dass unter Luftausschluss gearbeitet werden kann. Es ist eine Leitfähigkeitsmesssonde 9 vorgesehen. Bei der Herstellung der Emulsion wird eine Ölphase vorgelegt, und eine Wasserphase wird kontinuierlich eingetragen, bis eine Phaseninversion stattfindet.

**[0011]** Die Herstellung von festen Lipid-Nanoteilchen mit geringem mittleren Teilchendurchmesser gemäß dem Stand der Technik ist aufwendig, da in der Regel Hochdruckhomogenisatoren eingesetzt werden müssen. Durch bloßes Rühren bei hoher Umdrehungszahl werden nur relativ große mittlere Teilchendurchmesser von etwa 3 µm erreicht.

**[0012]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines kontinuierlichen, unaufwendigen Verfahrens zur Herstellung von Emulsionen und Dispersionen, das insbesondere die Herstellung von Nanoemulsionen mit kontrollierter Partikelgröße erlaubt. Die Vorrichtung und das Verfahren sollen eine In-Process/Online-Qualitätskontrolle erlauben. Zudem soll die Herstellung gegenüber üblichen Batch-Verfahren vereinfacht und beschleunigt werden. Auch die Herstellung variabler Mengen an Emulsionen oder Dispersionen soll möglich sein. Zudem soll unaufwendig luftfrei gearbeitet werden können.

**[0013]** Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Vorrichtung gemäß Patentanspruch 1.

**[0014]** Zudem wird die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren gemäß Patentanspruch 5.

**[0015]** In der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist das Mischgefäß allseitig geschlossen. Dies bedeutet, dass abgesehen von Zu- und Abführungen sowie Rührerdurchführungen oder Durchführungen für Analytiksensoren das Mischgefäß geschlossen ist. Sofern sowohl die Zu- als auch Abführrohre mit fließfähigen Stoffen gefüllt sind und Rührwerkzeug sowie gegebenenfalls Analytiksensoren vorliegen, ist das Mischgefäß gegenüber dem Zutritt von Luft bzw. Sauerstoff abgeschlossen. Diese Auslegung des Mischgefäßes wird unter dem Ausdruck "allseitig geschlossen" erfasst.

**[0016]** Das Rührwerkzeug erlaubt einen mechanischen Rühreintrag in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung. In bevorzugten Rührwerkzeugen werden auf einer Rührerachse, die gedreht wird, geeignete Rührelemente angeordnet. Beim Rührwerkzeug kann es sich um so genannte Rotor/Stator-Systeme handeln, in denen motorbetrieben ein Rotor bewegt wird. Als Stator dient in der Regel das Gehäuse, das mit Einbauten wie Brechern versehen sein kann. Als Rührer kommen beispielsweise Flügelrührer in Betracht, die gegebenenfalls mit Abstreifern versehen sein können. Darüber hinaus können Kneten und andere geeignete Rührer wie Planetenrührer, Ankerrührer, Balkenrührer, Propeller, Blattrührer, Dissolverseiben oder Intermig eingesetzt werden. Weitere geeignete Rührerkonfigurationen sind dem Fachmann bekannt.

**[0017]** Das Rührwerkzeug wird so betrieben, dass der Rühreintrag in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erfolgt.

**[0018]** Im Mischgefäß können zudem gegebenenfalls Mahlwerkzeuge wie Mahlperlen oder -kugeln vorliegen. Geeignete Mahlwerkzeuge sind dem Fachmann bekannt.

**[0019]** Das Mischgefäß kann jede geeignete Geometrie aufweisen, solange es eine geeignete Durchmischung der fließfähigen Stoffe oder Stoffgemische bzw. der Phasen der herzustellenden Emulsionen und Dispersionen erlaubt. Geeignete Geometrien sind dem Fachmann bekannt. Dabei weist das Mischgefäß eine im Wesentlichen zylindrische Form auf, wobei die Achse des Rührwerkzeugs in der Zylinderachse liegt und die Zu- und Abführrohre im Wesentlichen senkrecht zur Zylinderachse im oberen und unteren Umfangsbereich des Zylinders voneinander beabstandet angeordnet sind. Die Zu- und Abführrohre sind damit, entlang der Zylinderachse betrachtet, möglichst weit voneinander entfernt in Positionen entlang des Zylinderumfangs angeordnet. Sie sind im Wesentlichen senkrecht zur Zylinderachse angeordnet. Abweichungen von  $\pm 10^\circ$ , vorzugsweise  $\pm 5^\circ$  hierzu sind möglich. Die Anordnung kann den praktischen Erfordernissen angepasst werden. Vorzugsweise werden die fließfähigen Stoffe oder Stoffgemische in das erste Mischgefäß getrennt eingetragen bzw. zugeführt. Die entsprechenden Zuführrohre ragen vorzugsweise etwas in das Mischgefäß hinein. Es ist auch möglich, eine Vormischstufe für die fließfähigen Stoffe oder Stoffgemische vorzusehen. Beim Herstellen einer Öl/Wasser-Emulsion oder Wasser/Öl-Emulsion können beispielsweise die einzelnen Komponenten der Ölphase und die einzelnen Komponenten der Wasserphase getrennt vorgemischt werden. Es ist auch möglich, dass die Ölphase und die Wasserphase in einer Vormischstufe zusammengeführt und gemeinsam in das Mischgefäß eingetragen werden. Üblicherweise werden die Ölphase und die Wasserphase oder entsprechende andere Phasen voneinander getrennt in das Mischgefäß geführt. Es können ein oder mehrere Zu- und Abführrohre vorgesehen werden. Üblicherweise werden zwei oder mehr, insbesondere zwei oder drei Zuführrohre und ein Abführrohr vorgesehen. Die Größe des Mischgefäßes kann nach den jeweiligen praktischen Erfordernissen gewählt werden. Im Labormaßstab beträgt das Innenvolumen

(freie Volumen) des Mischgefäßes vorzugsweise 2 bis 70 ml, besonders bevorzugt 3 bis 50 ml, insbesondere 5 bis 15 ml. Im Technikumsmaßstab beträgt das Innenvolumen vorzugsweise 70 bis 500 ml, besonders bevorzugt 100 bis 400 ml. Im großtechnischen Maßstab beträgt das Volumen vorzugsweise mehr als 500 ml, beispielsweise 500 bis 50 000 ml.

**[0020]** Im Labormaßstab können beispielsweise Mischgefäße mit etwa 7 ml Volumen eingesetzt werden, die eine zylindrische Form aufweisen und einen Innendurchmesser von 20 mm und eine Innenhöhe von 25 mm aufweisen. Das Innenvolumen kann dabei auch durch die Dicke bzw. den Durchmesser der Rotorachse gesteuert werden. So ist es auch möglich, dass Konfigurationen entsprechend einem Ringkammerreaktor erhalten werden. Die Verweilzeiten im ersten Mischgefäß betragen vorzugsweise 2 bis 600 Sekunden, besonders bevorzugt 4 bis 100 Sekunden, insbesondere 8 bis 40 Sekunden.

**[0021]** Es ist erfindungsgemäß möglich, bereits mit einem Mischgefäß die gewünschten Emulsionen und Dispersionen kontinuierlich herzustellen. Vorzugsweise werden jedoch mindestens zwei Mischgefäße in Reihe hintereinander geschaltet, wobei der Austrag aus dem ersten Mischgefäß ins zweite Mischgefäß eingetragen wird und ein weiteres Zuführrohr in das zweite Mischgefäß vorgesehen ist. Auch das zweite (und folgende) Mischgefäß weist ein Rührwerk auf, wie beschrieben. Es ist entsprechend auch möglich, längere Kaskaden von Mischgefäßen vorzusehen, wobei der Austrag eines Mischgefäßes dem nächsten Mischgefäß zugeführt wird und gegebenenfalls jeweils weitere Einträge in das weitere Mischgefäß eingetragen werden können. Vorzugsweise wird mit zwei oder drei, insbesondere mit zwei hintereinander geschalteten Mischgefäßen gearbeitet.

**[0022]** Es ist erfindungsgemäß möglich, ein oder mehrere der Mischgefäße unabhängig voneinander zu temperieren. Eine Temperierung kann durch Kühl- oder Heiz-Mäntel oder durch Integrieren des Mischgefäßes in einen Ofen oder einen Kryostaten erreicht werden. Geeignete Vorrichtungen zum Heizen/Kühlen bzw. Temperieren der Mischgefäße sind dem Fachmann bekannt.

**[0023]** Sofern zwei hintereinander geschaltete Mischgefäße eingesetzt werden, wird im ersten Mischgefäß das Verhältnis der Zuströme so eingestellt, dass beim Mischen im ersten Mischgefäß im viskoelastischen bzw. hochviskoelastischen Bereich gearbeitet wird. Der viskoelastische Bereich bezeichnet den Bereich, in dem die viskoelastischen Flüssigkeiten nicht-newton'sches Flüssigkeitsverhalten zeigen. Für eine Beschreibung der Viskoelastizität kann auf Römpp, Chemielexikon, 9. Auflage, Stichwort "Viskoelastizität" verwiesen werden.

**[0024]** Üblicherweise entspricht die Abhängigkeit der Viskosität einer Emulsion bzw. Dispersion vom Volumenanteil der dispersen Phase einer Exponentialfunktion. Der wichtige viskoelastische Bereich, in dem erfindungsgemäß vorzugsweise gearbeitet wird, ist der Bereich, in dem sich die Viskosität mit zunehmendem Volumenanteil der dispersen Phase sehr stark erhöht. Bei einer zweiphasigen Emulsion wird das Gewichtsverhältnis der Phasen vorzugsweise in einem Bereich von 1:15 bis 15:1, bevorzugt 1:5 bis 5:1, vorzugsweise 1:2 bis 2:1, insbesondere 1:1,5 bis 1,5:1 gewählt. Insbesondere bei Öl/Wasser-Emulsionen (O/W), Wasser/Öl-Emulsionen (W/O) und Polyol/Öl-Emulsionen (P/O) liegen die Gewichtsanteile der entsprechenden Phasen vorzugsweise in diesem Bereich.

**[0025]** Bei einer Abfolge von zwei Mischgefäßen wird damit in der ersten Stufe hochviskos und in der nachfolgenden zweiten Stufe niederviskos gearbeitet. Die Einstellung einer feinteiligen Emulsion bzw. Dispersion wird dabei im ersten Reaktor erreicht, während die Verdünnung auf die endgültige Konzentration des Produktes im zweiten Mischgefäß erfolgt. Da in diesem Fall ins zweite Mischgefäß eine ergänzende Menge mindestens einer der Phasen oder eine weitere Phase eingetragen wird, ist die Verweilzeit im zweiten Mischgefäß entsprechend kürzer, sofern beide Mischgefäße das gleiche Innenvolumen aufweisen.

**[0026]** Durch Einhalten des Mengenverhältnisses der beiden Phasen im ersten Mischgefäß kann selbst mit dem Eintrag geringer Scherenergien eine sehr starke Mischwirkung erreicht werden. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, kann die beim Vermischen der Phasen erhaltene Mikroemulsion als ein System zweier interpenetrierender Netzwerke verstanden werden, so dass die Mikroemulsion einphasiges Verhalten zeigt.

**[0027]** Vorzugsweise ist in den Abführrohren der Mischgefäße bzw. mindestens einem Abführrohr eines Mischgefäßes mindestens ein Sensor zur kontinuierlichen Messung der Temperatur, Leitfähigkeit und/oder optischen Eigenschaften der Emulsion oder Dispersion angeordnet. Ein entsprechender Sensor ist dabei in der Regel in der Nähe des Mischgefäßes im Abführrohr vorgesehen. Geeignete Sensoren zur Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit, der Temperatur oder optischer Eigenschaften wie Trübungen sind dem Fachmann bekannt. Bei der Beurteilung der optischen Eigenschaften kann auch ein Schauglas vorgesehen sein, durch das eine optische bzw. visuelle Kontrolle der Klarheit oder Trübung der Emulsion/Dispersion möglich ist. Maschinengestützte optische Verfahren schließen die Laserlichtstreuung und Extinktionsmessungen ein.

**[0028]** Optische Verfahren zur Bestimmung der Teilchengröße in den Emulsionen oder Dispersionen können ebenfalls zur Prozesskontrolle eingesetzt werden. Weiterhin ist es möglich, Viskositätsmessungen, beispielsweise nach Brookfield, zum Beispiel in line durchzuführen. Die visuelle/optische Kontrolle kann durch geeignetes und geschultes Personal vorgenommen werden. Ferner ist es möglich, die eingetragene Energiemenge durch den Rührer zu bestimmen. Auch hier kann bei Abweichungen der eingetragenen Energie schnell reagiert werden, da dies auf eine geänderte Zusammensetzung der Emulsion/Dispersion hindeuten kann. Insgesamt erlaubt die kontinuierliche Bestimmung eines oder mehrerer der genannten Parameter eine kontinuierliche Prozesskontrolle und eine kontinuierliche Kontrolle der Zusam-

mensetzung der Emulsion bzw. Dispersion. Die Qualitätssicherung bei der Herstellung wird damit erheblich verbessert bzw. vereinfacht. Dies ist insbesondere bei pharmazeutischen Produkten von hoher Wichtigkeit.

**[0029]** Über die Leitfähigkeit sind Aussagen über das Phasenvolumenverhältnis möglich. Durch Messung der Leitfähigkeit lassen sich deshalb Veränderungen in der Emulsionszusammensetzung bzw. in den Phasenvolumina leicht bestimmen. Die Prozesskontrolle wird vorzugsweise online durchgeführt, d. h. kontinuierlich während des Herstellungsverfahrens. Dies erlaubt es, auf Abweichungen der Zusammensetzungen der Emulsionen oder Dispersionen sofort zu reagieren. Ändern sich beispielsweise die Volumenströme der eingesetzten Phasen, so wird im Mischgefäß ein anderes Phasenvolumenverhältnis erhalten, was zu einer veränderten Leitfähigkeit führt. Durch die Bestimmung der Leitfähigkeit kann beispielsweise auch die Einstellung der Volumenströme wiederum gesteuert werden, um konstante Volumenströme sicher zu stellen.

**[0030]** Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung sind die Zufuhr der fließfähigen Stoffe und der Rühreintrag und gegebenenfalls die Temperierung der Mischgefäße rechnergesteuert. Über einen zentralen Rechner (Computer) können damit alle Prozessparameter gesteuert und kontrolliert werden. Die von den Sensoren gelieferten Messwerte können ebenfalls dem Rechner zugeführt und rechnergestützt ausgewertet werden.

**[0031]** Die Dosierung der unterschiedlichen fließfähigen Stoffe erfolgt beispielsweise durch geeignete Pumpen. Derartige Pumpen sind dem Fachmann bekannt. Sie sind vorzugsweise unabhängig vom Gegendruck und können in feiner Abstufung angesteuert werden. Beispiele geeigneter Pumpen sind Zahnradpumpen, Peristaltik/Schlauchpumpen und andere geeignete Pumpen. Die Kombination dieser Pumpen mit den erfindungsgemäß eingesetzten Mischgefäßen erlaubt das blasen- und luftfreie Herstellen von Emulsionen. Im gesamten Weg der fließfähigen Stoffe ist der Zutritt von Luft erschwert bzw. unmöglich gemacht, da alle Verfahrensschritte in einem geschlossenen System durchgeführt werden. Dies ist ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens, wobei auf aufwendige Verfahrensschritte wie ein Evakuieren der Emulsionen verzichtet werden kann.

**[0032]** Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann bei Niederdruck, insbesondere bei einem Druck im Bereich von 1 bis 10 bar, besonders bevorzugt 1 bis 1,5 bar betrieben werden. Das Verfahren wird entsprechend bei einem Druck in diesem Bereich durchgeführt.

**[0033]** Die Mischgefäße und Leitungen können aus beliebigen geeigneten Materialien aufgebaut sein. Beispiele geeigneter inerter Materialien sind Kunststoffe, Stähle wie V2A- oder V4A-Stahl oder Kupfer. Geeignete Materialien oder Werkstoffe sind dem Fachmann bekannt.

**[0034]** Es ist erfindungsgemäß möglich, die Vorrichtung in modularer Bauweise auszuführen. Dies bedeutet, dass mehrere Mischgefäße in einfacher Weise hintereinander oder auch parallel geschaltet werden können. Die Vorrichtung kann nach einem Baukastenprinzip aus Einzelkomponenten aufgebaut sein. Diese Einzelkomponenten können beispielsweise Pumpen, Mischgefäße, Sensorelemente, Rührmotoren, Temperiereinheiten und Verbindungselemente sein. Sämtliche Pumpen und Rührmotoren können dabei über einen zentralen Rechner angesteuert werden.

**[0035]** Die Auswahl der Rührer, der Größe der Mischgefäße und der Eintragsströme erfolgt nach den praktischen Erfordernissen und ist durch einfache Vorversuche zu ermitteln. Insbesondere bei der zweistufigen Vorgehensweise kann in der ersten Stufe hochviskos und in der zweiten Stufe niederviskos gearbeitet werden, wodurch eine Vielzahl unterschiedlicher Emulsionen oder Dispersionen in einfacher Weise zugänglich wird.

**[0036]** Um im ersten Mischgefäß im viskoelastischen, vorzugsweise hochviskoelastischen Bereich arbeiten zu können, können den einzelnen Phasen oder fließfähigen Stoffen oder Stoffgemischen gegebenenfalls Verdicker zugesetzt werden. Hierdurch ist es in einfacher Weise möglich, in einen geeigneten Viskositätsbereich zu gelangen, der die Herstellung feinteiliger Emulsionen und Dispersionen unter geringem Rühreintrag erlaubt.

**[0037]** Die Vorteile des erfindungsgemäßen kontinuierlichen gegenüber diskontinuierlichen Verfahren sind vielfältig: Die Herstellung der Emulsionen oder Dispersionen wird wesentlich beschleunigt. Beispielsweise dauert die Herstellung von 1 Liter einer Emulsion im kontinuierlichen Batch-Verfahren mit Heizen, Abkühlen und Homogenisieren mindestens etwa 1,5 Stunden. Hierbei sind noch keine Aussagen über die Qualität der Emulsionen oder Dispersionen möglich. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt eine entsprechende Herstellung in maximal etwa 15 Minuten, wobei die Emulsionen oder Dispersionen im Verfahren analysiert und kontrolliert werden können (In-Process-Produktkontrolle). Eine Variation der Produktmengen ist in einfacher Weise über die Länge der Produktionsdauer möglich. Damit sind sehr unterschiedliche Ansatzgrößen in einfacher Weise realisierbar. Durch Veränderung der Zuführströme in die Mischgefäße ist eine Variation der Zusammensetzung der Emulsionen oder Dispersionen in einfacher Weise möglich.

**[0038]** Da in geschlossenen Rohrleitungssystemen und geschlossenen Mischgefäßen gearbeitet wird, ist eine sterile Verarbeitung möglich. Kontaminationen von außen werden ausgeschlossen. Die Auslegung der Vorrichtung bzw. Anlage kann kleiner und leichter als bei einer Chargenanlage sein, so dass erhebliche Einsparungen an Investitionskosten möglich sind. Auf den Einsatz von Kühlmitteln kann in der Regel verzichtet werden, da zum Beispiel die Temperatur über die in das zweite Mischgefäß eingebrachte Phase gesteuert werden kann. Auch der Raumbedarf ist wesentlich geringer. Durch die kontinuierliche Verfahrensweise sind auch Energieeinsparungen möglich, wie sie vorstehend bereits beschrieben sind. Durch die Genauigkeit der verfügbaren Dosierpumpen sind sehr hohe Genauigkeiten bei der Zusammensetzung der Emulsionen oder Dispersionen möglich. Übliche Dosierpumpen erlauben Genauigkeiten im Bereich

von  $\pm 0,5\%$  bis zu  $\pm 0,15\%$ .

**[0039]** Die Herstellung von Nanoemulsionen mit Teilchen- oder Tröpfchengrößen im Bereich von 15 bis 300 nm, maximal 1000 nm ist in einfacher Weise möglich.

**[0040]** Im Vergleich zu bekannten Verfahren ist die Herstellung wesentlich feinteiligerer Emulsionen mit wesentlich geringerem Aufwand möglich.

**[0041]** Gegenüber der diskontinuierlichen chargenweisen Herstellung kann die eingesetzte Emulgatormenge deutlich vermindert werden. Häufig kann mit weniger als der Hälfte der üblichen Emulgatormenge gearbeitet werden.

**[0042]** Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann durch Auswahl geeigneter Rührwerkzeuge an eine Vielzahl von Anwendungen in unaufwendiger Weise angepasst werden.

**[0043]** Eine Reinigung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist aufgrund der geringen Größe in einfacher und schneller Weise möglich. Bei einem Wechsel der herzustellenden Emulsionen oder Dispersionen kann auch auf eine Reinigung verzichtet werden. In diesem Fall werden die eingesetzten Stoffe oder Ströme gemäß der neuen Produktzusammensetzung variiert, und die erste Austragsmenge aus den Mischgefäßen wird verworfen. Die Veränderung der Emulsion bis zum Erhalt der konstanten gewünschten Produktzusammensetzung kann wiederum über die Online-Prozesskontrolle verfolgt werden.

**[0044]** Die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße Verfahren sind auf eine Vielzahl von Emulsionen oder Dispersionen anwendbar. Insbesondere werden erfindungsgemäß Emulsionen oder multiple Emulsionen hergestellt. Beispiele sind OW-Emulsionen, WO-Emulsionen, PO-Emulsionen, multiple Emulsionen, LC-Gele, Liposome oder Perlglanzconzentrate. Da luftfrei gearbeitet wird, können oxidationsempfindliche Wirkstoffe in vorteilhafter Weise in die Emulsionen eingebracht werden.

**[0045]** Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Herstellung hochviskoser Systeme wie Gele. Liposome können ebenfalls bei Niederdruck hergestellt werden. So ist die Herstellung von Emulsionen, Salben, Gelen für alle üblichen pharmazeutischen, kosmetischen, lebensmitteltechnologischen oder waschmitteltechnologischen Bereiche möglich. Auch andere Anwendungsgebiete sind erfindungsgemäß zugänglich.

**[0046]** Nanoemulsionen weisen Emulsionströpfchen mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 5 bis 1000 nm, vorzugsweise 15 bis 300 nm, auf. Bei der Herstellung von zweiphasigen Emulsionen wird in der Regel im ersten Gemisch unter hochviskosen Bedingungen eine feinteilige Primäremulsion hergestellt, die im zweiten Mischgefäß mit einer der beiden Phasen auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt wird. Beispielsweise kann eine OW-Emulsion im ersten Mischgefäß mit hohen Ölantteilen hergestellt werden, wobei die so erhaltene Primäremulsion im zweiten Mischgefäß unter Wasserzusatz auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt wird. Bei dieser Vorgehensweise wird in der zweiten Mischvorrichtung mit dem Hauptteil der externen Phase verdünnt. Bei der Herstellung multipler Emulsionen ist es beispielsweise möglich, in dem ersten Mischgefäß eine PO-Emulsion herzustellen, die im zweiten Mischgefäß zusammen mit Wasser in eine POW-Emulsion überführt wird. Es können jeweils systemangepasste Drehzahlen und Rührwerkzeuge verwendet werden.

**[0047]** Zur Herstellung einer wässrigen Wirkstoffträger-Nanodispersion, die mindestens einen pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoff enthält, können zunächst der Wirkstoff und der Wirkstoffträger auf Lipidbasis und mindestens ein Emulgator, der Lamellarstrukturen ausbildet, bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers vermischt werden. Hierbei wird eine Phase B ausgebildet. Sodann kann diese Phase B mit einer wässrigen Phase A bei einer Temperatur oberhalb des Schmelz- oder Erweichungspunktes des Wirkstoffträgers vermischt werden. Diese Mischung wird beispielsweise im ersten Mischgefäß durchgeführt. Sodann kann die Mischphase mit einer wässrigen Phase auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt werden. Diese Verdünnung kann im zweiten Mischgefäß durchgeführt werden.

**[0048]** Als Wirkstoffträgerpartikel werden Partikel auf Lipidbasis eingesetzt. Hierzu gehören Lipide und lipidähnliche Strukturen. Beispiele geeigneter Lipide sind die Mono-, Di- und Triglyceride der gesättigten geradkettigen Fettsäuren mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, wie Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure, Melesinsäure, sowie deren Ester mit anderen mehrwertigen Alkoholen wie Ethylenglykol, Propylenglykol, Mannit, Sorbit, gesättigten Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen wie Laurylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, gesättigten Wachsalkoholen mit 24 bis 30 Kohlenstoffatomen wie Lignocerylalkohol, Cerylalkohol, Cerotylalkohol, Myrizylalkohol. Bevorzugt sind Mono-, Di-, Triglyceride, Fettalkohole, deren Ester oder Ether, Wachse, Lipidpeptide oder Mischungen davon. Insbesondere werden synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Form einer Mischung, zum Beispiel in Form eines Hartfettes, eingesetzt. Glycerintrifettsäureester sind beispielsweise Glycerintrilaurat, Glycerintrimyristat, Glycerinpalmitat, Glycerintristearat oder Glycerintribehenat. Geeignete Wachse sind beispielsweise Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB 9). Als Lipide können auch Polysaccharide mit oder in Einzelfällen ohne Polyalkylacrylate, Polyalkylcyanoacrylate, Polyalkylvinylpyrrolidone, Acrylpolymer, Polymilchsäuren oder Polylactide eingesetzt werden.

**[0049]** Die Menge der Wirkstoffträgerpartikel, bezogen auf die gesamte wässrige Wirkstoffträger-Dispersion, beträgt vorzugsweise 0,1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%. Zusätzlich zu den Lipiden können Dispersionsstabilisatoren eingesetzt werden. Sie können beispielsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,05

bis 5 Gew.-% eingesetzt werden. Beispiele geeigneter Substanzen sind Tenside, insbesondere ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, Blockpolymere und Blockcopolymere (wie zum Beispiel Poloxamere und Poloxamine), Polyglycerinether und -ester, Lecithine verschiedenen Ursprungs (zum Beispiel Ei- oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (zum Beispiel hydriertes Lecithin) als auch Phospholipide und Sphingolipide, Mischungen von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterine (zum Beispiel Cholesterin und Cholesterinderivate sowie Stigmasterin), Ester und Ether von Zuckern oder Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (zum Beispiel Saccharosemonostearat), sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide und Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren und Ladungsstabilisatoren bzw. Ladungsträger wie zum Beispiel Dicetylphosphat, Phosphatidylglycerin sowie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglykolcholat, Natriumtaurocholat oder deren Mischungen, Aminosäuren oder Peptisatoren wie Natriumcitrat (siehe J. S. Lucks, B. W. Müller, R. H. Müller, Int. J. Pharmaceutics 63, Seiten 183 bis 189 (1990)), viskositätserhöhende Stoffe wie Celluloseether und -ester (zum Beispiel Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinyl-derivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (zum Beispiel Carbopol), Xanthane und Pektine.

**[0050]** Als wässrige Phase A können Wasser, wässrige Lösungen oder Mischungen von Wasser mit wassermischbaren Flüssigkeiten wie Glycerin oder Polyethylenglycol eingesetzt werden. Weitere zusätzliche Komponenten für die wässrige Phase sind beispielsweise Mannose, Glucose, Fructose, Xylose, Trehalose, Mannit, Sorbit, Xylit oder andere Polyole wie Polyethylenglykol sowie Elektrolyte wie Natriumchlorid. Diese zusätzlichen Komponenten können in einer Menge von 0,5 bis 60, zum Beispiel 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die wässrige Phase A, eingesetzt werden.

**[0051]** Falls gewünscht, können ferner viskositätserhöhende Stoffe oder Ladungsträger eingesetzt werden, wie Sie in EP-B-0 605 497 beschrieben sind.

**[0052]** Als Emulgatoren, die Lamellarstrukturen ausbilden, können natürliche oder synthetische Produkte eingesetzt werden. Auch der Einsatz von Tensidgemischen ist möglich. Beispiele geeigneter Emulgatoren sind die physiologischen Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat. Tierische und pflanzliche Phospholipide wie Lecithine mit ihren hydrierten Formen sowie Polypeptide wie Gelatine mit ihrem modifizierten Formen können ebenso verwendet werden.

**[0053]** Als synthetische grenzflächenaktive Substanzen eignen sich die Salze der Sulfobernsteinsäureester, Polyoxyethylensäurebetanester, Säurebetanester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenstearinsäureester sowie entsprechende Mischungskondensate von Polyoxyethylen-Methpolyoxypropylenethern, ethoxylierte gesättigte Glyceride, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide. Beispiele geeigneter Tenside sind Biobase® EP und Ceralution® H.

**[0054]** Beispiele geeigneter Emulgatoren sind ferner Glycerinester, Polyglycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Fettalkohole, Propylenglykolester, Alkylglucosidester, Zuckerester, Lecithin, Silikoncopolymere, Wollwachs und deren Mischungen oder Derivate. Glycerinester, Polyglycerinester, Alkoxyate und Fettalkohole sowie Isoalkohole können sich beispielsweise ableiten von Rizinusfettsäure, 12-Hydroxystearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Stearinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure und Caprinsäure. Neben den genannten Estern können auch Succinate, Amide oder Ethanolamide der Fettsäuren vorliegen. Als Fettsäurealkoxyate kommen insbesondere die Ethoxyate, Propoxyate oder gemischten Ethoxyate/Propoxyate in Betracht.

**[0055]** Auch zur Herstellung der erfindungsgemäßen kosmetischen Emulsionen werden in der Regel Emulgatoren verwendet. Beispiele geeigneter Emulgatoren sind Glycerinester, Polyglycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Fettalkohole, Propylenglykolester, Alkylglucosidester, Zuckerester, Lecithin, Silikoncopolymere, Wollwachs und ihre Mischungen und Derivate. Glycerinester, Polyglycerinester, Alkoxyate und Fettalkohole sowie Isoalkohole können sich beispielsweise ableiten von Rhizinusfettsäure, 12-Hydroxystearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Stearinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure und Caprinsäure. Neben den genannten Estern können auch Succinate, Amide oder Ethanolamide der Fettsäuren vorliegen. Als Fettsäurealkoxyate kommen insbesondere die Ethoxyate, Propoxyate oder gemischten Ethoxyate/Propoxyate in Betracht. Ferner können Emulgatoren eingesetzt werden, die Lamellarstrukturen ausbilden. Beispiele derartiger Emulgatoren sind die physiologischen Gallensalze wie Natriumcholat, Natriumdehydrocholat, Natriumdeoxycholat, Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat. Tierische und pflanzliche Phospholipide wie Lecithine mit ihren hydrierten Formen sowie Polypeptide wie Gelatine mit ihren modifizierten Formen können ebenso verwendet werden.

**[0056]** Als synthetische grenzflächenaktive Substanzen eignen sich die Salze der Sulfobernsteinsäureester, Polyoxyethylensäurebetanester, Säurebetanester und Sorbitanether, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenstearinsäureester sowie entsprechende Mischungskondensate von Polyoxyethylen-methpolyoxypropylenethern, ethoxylierte gesättigte Glyceride, partielle Fettsäure-Glyceride und Polyglycide. Beispiele geeigneter Tenside sind Biobase® EP und Ceralution® H.

**[0057]** Lipide und Emulgatoren werden vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 50: 1 bis 2: 1, vorzugsweise 15:1 bis 30:1 eingesetzt.

**[0058]** Die pharmazeutischen, kosmetischen und/oder lebensmitteltechnologischen Wirkstoffe werden, bezogen auf

die Phase B, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 10 Gew.-% eingesetzt.

**[0059]** Nachfolgend werden beispielhaft pharmazeutische Wirkstoffe aufgeführt, die beispielsweise in freier Form, als Salz, Ester oder Ether eingesetzt werden können:

5 Analgetika/Antirheumatika, wie Morphin, Codein, Piritamid, Fentanyl und Fentanyl-derivate, Leyomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin; Antiallergika, wie Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Astemizol, Loratidin, Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin; Antibiotika / Chemotherapeutika, wie Polypeptidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B, Teicoplanin, Vancomycin; Malaria-mittel wie Chinin, Halofantrin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir, Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fosfomycin, Fusafungin, Trimetoprim; Antiepileptika, wie Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam; Antimykotika, wie intern: Nystatin, Natamycin, Amphotericin B, Flucytosi, Miconazol, Fluconazol, Itraconazol; extern außerdem: Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifonazol, Oxiconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Tinastat; Corticoide (Interna), wie Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydrocortison, Prednisolon, Prednilyden, Cloprednol, Methylprednisolon; Dermatika, wie Antibiotika: Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin, Mipirocin, Fusidinsäure; Virustatika wie oben, außerdem: Podophylotoxin, Vidarabin, Tromantadin; Corticoide wie oben, außerdem: Amino-nid, Flupredniden, Alclometason, Clobetasol, Diflorason, Halcinonid, Fluocinolon, Clotocortolon, Flumetason, Difluocortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoxim-tason, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Prednicarbat, Desonid; Diagnostika, wie radioaktive Isotope wie <sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In oder <sup>131</sup>I, kovalent gebunden an Lipide oder Lipide oder andere Moleküle oder in Komplexen, hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie zum Beispiel Lipide; Hämostyptika, wie Blutgerinnungsfaktoren VIII, IX; Hypnotika, Sedativa, wie Cyclobarbit, Pentobarbit, Phenobarbit, Methaqualon, Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Netrazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Trazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam); Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, wie Corticotrophin, Tetracosactid, Choriogonadotropin, Urofollitropin, Urogonadotropin, Somatotropin, Metergolin, Bromocriptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxtocin, Argipressin, Ornipressin, Leuporelin, Triptorelin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin; Immuntherapeutika und Zytokine, wie Dimepranol-4-acetatamidobenzoat, Thymopentin,  $\alpha$ -Interferon,  $\beta$ -Interferon, Filgrastim, Interleukine, Azathioprin, Ciclosporin; Lokalanaesthetika, wie intern: Butanilcain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain, Prilocain; extern außerdem: Propipocain, Oxybuprocain, Etracain, Benzocain; Migränemittel, wie Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen; Narkosemittel, wie Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl; Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren, wie Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure; Ophthalmika, wie Atropin, Cyclo-drin, Cyclopentolat, Homatropin, Tropicamid, Scopolamin, Pholedrin, Idoxurin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol, Levobunolol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostigmin; Psychopharmaka, wie Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol; Schilddrüsen-therapeutika, wie 1-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil; Sera, Immunglobuline, Impfstoffe, wie Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut, FSME, Varicella-Zoster, Tetanus, Rhesusfaktoren, Immunsere wie Botulismus-Antitoxin, Diphtherie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpiongift, Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose Cholera, Diphtherie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Hämophilus influenzae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus; Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, wie Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.); Zystostatika und Metastasenhemmer, wie Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Prednimus-tin, Thiotepa, Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin, Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin; Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin, Komplexe von Nebengruppenelementen (zum Beispiel Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metallocenverbindungen wie Titanocendichlorid, Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxantron, Procarbazine, Temiposid, Alkylamidophospholipide (beschrieben in J. M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und H. J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofofin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809 bis 818.

**[0060]** Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise auch Dichlorfenac, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Salicylsäure, Erythromycin, Ketoprofen, Cortison, Glucocorticoide.

55 **[0061]** Weiterhin geeignet sind kosmetische Wirkstoffe, die insbesondere oxidations- oder hydrolyseempfindlich sind wie beispielsweise Polyphenole. Hier seien genannt Catechine (wie Epicatechin, Epicatechin-3-gallat, Epigallocatechin, Epigallocatechin-3-gallat), Flavonoide (wie Luteolin, Apigenin, Rutin, Quercetin, Fisetin, Kaempferol, Rhametin), Isoflavone (wie Genistein, Daidzein, Glycitein, Prunetin), Cumarine (wie Daphnetin, Umbelliferon), Emodin, Resveratrol, Ore-



gonin.

**[0062]** Geeignet sind Vitamine wie Retinol, Tocopherol, Ascorbinsäure, Riboflavin, Pyridoxin. Geeignet sind ferner Gesamtextrakte aus Pflanzen, die u.a. obige Moleküle oder Molekülklassen enthalten.

**[0063]** Bei den Wirkstoffen handelt es sich gemäß einer Ausführungsform der Erfindung um Lichtschutzfilter. Diese können als organische Lichtschutzfilter bei Raumtemperatur (25°C) in flüssiger oder fester Form vorliegen. Geeignete Lichtschutzfilter (UV-Filter) sind beispielsweise Verbindungen auf Basis von Benzophenon, Diphenylcyanacrylat oder p-Aminobenzoesäure. Konkrete Beispiele sind (INCI- oder CTFA-Bezeichnungen) Benzophenone-3, Benzophenone-4, Benzophenone-2, Benzophenone-6, Benzophenone-9, Benzophenone-1, Benzophenone-11, Etocrylene, Octocrylene, PEG-25 PABA, Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Ethylhexyl Dimethyl PABA, 4-Methylbenzylidene Camphor, Butyl Methoxydibenzoylmethane, Ethylhexyl Salicylate, Homosalate sowie Methylene-Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzoetiazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol), 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und 2,4,6-Triänilino-p-(carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin.

**[0064]** Weitere organische Lichtschutzfilter sind Octyltriazone, Avobenzon, Octylmethoxycinnamate, Octylsalicylate, Benzotriazole und Triazine.

**[0065]** Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden als Wirkstoffe Antischuppen-Wirkstoffe eingesetzt, wie sie üblicherweise in kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen vorliegen. Ein Beispiel hierfür ist Piroctone Olamine (1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-dimethylpentyl)-2(1H)-pyridone; vorzugsweise in Kombination mit 2-Aminoethanol (1:1)). Weitere geeignete Mittel zur Behandlung von Hautschuppen sind dem Fachmann bekannt.

**[0066]** Weitere mögliche Inhaltsstoffe der Emulsionen sind hydrophil beschichtete Mikropigmente, Elektrolyte, Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Bariumsulfat, Alkohole, Wachse, Metallseifen, Magnesiumstearat, Vaseline oder andere Inhaltsstoffe. Beispielsweise können weiterhin Parfums, Parfümöle oder Parfumaromen zugesetzt werden. Geeignete kosmetische Wirkstoffe beispielsweise Polyphenole und davon abgeleitete Verbindungen. Geeignete Vitamine sind Retinol, Tocopherol, Ascorbinsäure, Riboflavin und Pyridoxin.

**[0067]** Als Wirkstoffe kommen zudem beispielsweise alle oxidationssensiblen Wirkstoffe wie Tocopherol in Betracht. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden organische Farbstoffe als Wirkstoffe bzw. an Stelle von Wirkstoffen eingesetzt.

**[0068]** Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können alle bekannten und geeigneten Wasser-in-Öl-Emulsionen oder Öl-in-Wasser-Emulsionen hergestellt werden. Dazu können die nach den beschriebenen Emulgatoren und weiteren Inhaltsstoffe eingesetzt werden. Ferner ist die Herstellung von Polyol-in-Öl-Emulsionen möglich. Hierbei können beliebige geeignete Polyole eingesetzt werden.

**[0069]** In den Emulsionen können die Anteile der zwei Hauptphasen in weiten Bereichen variiert werden. Beispielsweise liegen 5 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 90 Gew.-%, insbesondere 20 bis 80 Gew.-% der jeweiligen Phasen vor, wobei die Gesamtmenge 100 Gew.-% ergibt.

**[0070]** Die beschriebene P/O-Emulsion kann auch in Wasser oder eine Wasser-in-Öl-Emulsion emulgiert werden. Dabei resultiert eine Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsion (P/O/W-Emulsion), die mindestens eine beschriebene Emulsion und zusätzlich mindestens eine wässrige Phase enthält. Derartige multiple Emulsionen können im Aufbau den in DE-A-43 41 113 beschriebenen Emulsionen entsprechen.

**[0071]** Beim Einbringen der erfindungsgemäßen P/O-Emulsion in Wasser oder wässrige Systeme kann das Gewichtsverhältnis der einzelnen Phasen in weiten Bereichen variiert werden. Vorzugsweise beträgt in der letztendlich erhaltenen P/O/W-Emulsion der Gewichtsanteil der P/O-Emulsion 0,01 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 70 Gew.-%, insbesondere 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte P/O/W-Emulsion.

**[0072]** Beim Einbringen der erfindungsgemäßen P/O-Emulsion in eine O/W-Emulsion beträgt der Anteil der P/O-Emulsion vorzugsweise 0,01 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 40 Gew.-%, insbesondere 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die letztendlich erhaltene P/O/W-Emulsion. In der O/W-Emulsion, die hierzu verwendet wird, beträgt der Ölanteil vorzugsweise 1 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die eingesetzte O/W-Emulsion. Anstelle einer P/O-Emulsion kann auch eine W/O-Emulsion eingebracht werden, was zu einer W/O/W-Emulsion führt. Die einzelnen Phasen der Emulsionen können noch übliche für die einzelnen Phasen bekannte Inhaltsstoffe aufweisen. Beispielsweise können die einzelnen Phasen weitere in diesen Phasen lösliche pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe enthalten. Die wässrige Phase kann beispielsweise organische lösliche Lichtschutzfilter, hydrophil gecoatetes Micropigment, Elektrolyte, Alkohole usw. enthalten. Einzelne oder alle der Phasen können zudem Feststoffe enthalten, die vorzugsweise ausgewählt sind aus Pigmenten oder Micropigmenten, Mikrosphären, Silikagel und ähnlichen Stoffen. Die Ölphase kann beispielsweise organisch modifizierte Tonminerale, hydrophob gecoatete (Micro) Pigmente, organische öllösliche Lichtschutzfilter, öllösliche kosmetische Wirkstoffe, Wachse, Metallseifen wie Magnesiumstearat, Vaseline oder Gemische davon enthalten. Als (Micro)Pigmente können Titandioxid, Zinkoxid und Bariumsulfat sowie Wollastonit, Kaolin, Talk, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Bismutoxidchlorid, micronisiertes Polyethylen, Glimmer, Ultramarin, Eosinfarben, Azofarbstoffe, genannt werden. Insbesondere Titandioxid oder Zinkoxid sind in der Kosmetik als Lichtschutzfilter gebräuchlich und lassen sich mittels der erfindungsgemäßen Emulsionen besonders glatt und gleichmäßig auf die Haut

auftragen. Mikrosphären oder Silicagel können als Träger für Wirkstoffe eingesetzt werden, und Wachse können beispielsweise als Grundlage für Polituren verwendet werden.

**[0073]** Die Wasserphase kann darüber hinaus Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethylenglykol und ähnliche Verbindungen sowie Derivate davon enthalten.

**[0074]** Die Verwendung von üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in den Emulsionen ist dem Fachmann bekannt.

**[0075]** Als wässrige Phase können Wasser, wässrige Lösungen oder Mischungen von Wasser mit wassermischbaren Flüssigkeiten wie Glycerin oder Polyethylenglykol eingesetzt werden. Ferner können in der wässrigen Phase Elektrolyte wie Natriumchlorid enthalten sein. Falls gewünscht, können ferner viskositätserhöhende Stoffe oder Ladungsträger eingesetzt werden, wie sie in der EP-B-0605 497 beschrieben sind.

**[0076]** Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele näher erläutert.

## Beispiele

**[0077]** Alle Versuche wurden in einer zweistufigen Vorrichtung durchgeführt, wobei Phase A und Phase B getrennt in das erste Mischgefäß geführt wurden, der Austrag und Phase C sodann getrennt in das zweite Mischgefäß geführt wurden. Die angegebenen Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht. Es wurden Teilchengrößen und innere Oberflächen mit einem Particle Size Analyzer (PSA) bestimmt.

**[0078]** Beispielrezepturen für kontinuierliche Emulsionsherstellung

### Beispiel 1

#### Emulgierung eines Triglycerides

**[0079]**

##### Phase A:

Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,54 %	0,54 %
Brij 35 P Nena	Laureth-23	1,40 %	1,40 %
Pricerine 9091	Glycerin	6,32 %	1,40 %
demin. Wasser		2,25 %	2,10 %

##### Phase B:

Miglyol 812 N	Caprylic/capric triglyceride	60,0 %	60,0 %
---------------	------------------------------	--------	--------

##### Phase C:

demin. Wasser		29,5 %	34,3 %
		<b>100,0 %</b>	<b>99,7%</b>

Drehzahl Stufe 1 [min <sup>-1</sup> ]	4000	4000
Drehzahl Stufe 2 [min <sup>-1</sup> ]	3200	3200
Verweilzeit Stufe 1 [s]	10	10
Verweilzeit Stufe 2 [s]	5	5

##### PSA

Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,39	0,44
< 1 $\mu\text{m}$ [%]	100,0	98,3
cm <sup>2</sup> /cm <sup>3</sup>	16,5	15,3

### Beispiel 2

#### Emulgierung eines Alkydharzes

**[0080]**

## EP 1 606 044 B2

Probe

### Phase A:

Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,40 %
Brij 35 P Nena	Laureth-23	1,05 %
Hexylenglykol	Hexylene Glycol	1,50 %
demin. Wasser		4,50 %

### Phase B:

Woleekyd L3	Alkydharz	58,0 %
-------------	-----------	--------

### Phase C:

demin. Wasser	34,5 %
	100,0 %

Drehzahl Stufe 1 [min-1]	3000
Drehzahl Stufe 2 [min-1]	2400
Verweilzeit Stufe 1 [s]	25
Verweilzeit Stufe 2 [s]	16

### PSA

Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,39
< 1 $\mu\text{m}$ [%]	100,0
$\text{cm}^2/\text{cm}^3$	17,2

## Beispiel 3

### Emulgierung eines Acrylatharzes

(80 % in EEP)

[0081]

Probe

### Phase A:

Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,38 %
Brij 35 P Nena	Laureth-23	0,41 %
Brij 700	Steareth-100	0,41 %
demin. Wasser		6,00 %

### Phase B:

WorleeCryl-Produkt	Acrylatharz	63,0 %
--------------------	-------------	--------

### Phase C:

demin. Wasser	29,8 %
	100,0 %

Drehzahl Stufe 1 [min-1]	3000
Drehzahl Stufe 2 [min-1]	2400
Verweilzeit Stufe 1 [s]	25
Verweilzeit Stufe 2 [s]	16

### PSA

Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,67
--------------------------	------

## EP 1 606 044 B2

(fortgesetzt)

	PSA	
	< 1 $\mu\text{m}$ [%]	82,0
5	$\text{m}^2/\text{cm}^3$	11,0

### Beispiel 4

#### Herstellung einer W/O Emulsion

[0082]

	Rezeptur-Nr.:		
15	<b>Handelsname</b>		<b>Gew.-%</b>
		<b>Phase A</b>	
	Arlacel 1690	Sorbitan oleate,	7,00
	Isopar L	polyglyceryl ricinoleate C10-13 isoparaffin	3,50
20		<b>Phase B</b>	
	demin. Wasser		40,00
	NaCl	Sodium chloride	1,00
		<b>Phase C</b>	
	Isopar L	C10-13 isoparaffin	48,50
25		<b>Summe:</b>	<b>100,00</b>
	Drehzahl Stufe 1 [min <sup>-1</sup> ]		3750
	Drehzahl Stufe 2 [min <sup>-1</sup> ]		3000
30	Verweilzeit Stufe 1 [s]		25
	Verweilzeit Stufe 2 [s]		13
	<b>PSA (Volume)</b>		
	Median [ $\mu\text{m}$ ]		0,39
35	< 1 $\mu\text{m}$ [%]		100
	$\text{m}^2/\text{cm}^3$		17,3

### Beispiel 5

#### Herstellung einer P/O Emulsion

[0083]

45	Rezeptur-Nr			Leer-PO
	Produktionstag:			
		<b>Handelsname</b>		<b>[Gew.-%]</b>
		<b>Phase A</b>		
	Dow Coming C	DC DC 5225	Cyclomethicone, PEG/PPG-18/18 dimethicone	13,80
50	Abil EM 97		Cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone	5,20
	Wacker Belsil CM 040		Cyclomethicone	
		<b>Phase B</b>		
55	Propylene glycol (0,5 % Propylene Glycol NaCl)			71,00

## EP 1 606 044 B2

(fortgesetzt)

### Phase C

5	Wacker Belsil CM 040 Cyclomethicone	10,00
	<b>Summe</b>	<b>100,00</b>
	Drehzahl Stufe 1 [min-1]	3000
	Drehzahl Stufe 2 [min-1]	2400
10	Verweilzeit Stufe 1 [s]	20
	Verweilzeit Stufe 2 [s]	18
	<b>PSA (Volume)</b>	
15	Median [ $\mu\text{m}$ ]	0,71
	< 1 $\mu\text{m}$ [%]	83
	$\text{m}^2/\text{cm}^3$	9,97

### Beispiel 6

20

#### Herstellung einer Basis-OW

[0084]

25

Rezeptur-Nr.:

#### Handelsname

[Gew.-%]

#### Phase A

30

Biobase RS

Glycerin stearate, cetyl  
alcohol, sodium stearoyl  
lactylate, tocopherol

2,50

Vara AB

Petrolatum

5,00

Cosmacol EBI

C12 - 15 Alkyl benzoate

5,00

Cetiol J 600

Oleyl-erucate

3,70

35

Abil 350

Dimethicone

1,30

Vitamin E Acetat

Tocopheryl acetate

1,00

#### Phase B

demin. Wasser

3,70

40

Brij 700

Stearath-100

0,50

Keltrol

Xanthan-Gum

0,30

#### Phase C

demin. Wasser

77,0

#### Summe

**100,00**

45

Drehzahl Stufe 1 [min-1]

4000

Drehzahl Stufe 2 [min-1]

3200

50

Verweilzeit Stufe 1 [s]

20

Verweilzeit Stufe 2 [s]

5

### Beispiel 7

55

#### Herstellung einer SLN Emulsion

[0085]

## EP 1 606 044 B2

5	Phase A:		
	Protelan LS 9011	Sodium Lauroyl Sarcosinate	0,75 %
	Brij 35 P Nena	Laureth-23	1,30 %
	Pricerine 9091	Glycerin	2,25 %
	demin. Wasser		2,25 %
10	<b>Phase B:</b>		
	Cutina CP	Cetyl palmitate	44,8 %
	a-Tocopherol	Tocopherol	11,2 %
15	<b>Phase C:</b>		
	demin. Wasser		37,5 %
			<b>100,0 %</b>
20	Drehzahl Stufe 1 [min-1]		<b>4000</b>
	Drehzahl Stufe 2 [min-1]		<b>3200</b>
25	Verweilzeit Stufe 1 [s]		<b>12</b>
	Verweilzeit Stufe 2 [s]		<b>8</b>
30	<b>PSA (Area)</b>		
	Median [ $\mu\text{m}$ ]		0,36
	< 1 $\mu\text{m}$ [%]		100,0
	$\text{cm}^2/\text{cm}^3$		16,8

### Patentansprüche

- 30 1. Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen oder Dispersionen unter Lunausschluss, umfassend ein allseits geschlossenes Mischgefäß, das Zu- und Abführrohre zum Ein- und Austrag von fließfähigen Stoffen oder Stoffgemischen sowie ein Rührwerkzeug aufweist, das einen Rühreintrag in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erlaubt, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Mischgefäß eine im wesentlichen zylindrische Form aufweist, die Achse des Rührwerkzeugs in der Zylinderachse liegt und die Zu- und Abführrohre im wesentlichen senkrecht zur Zylinderachse im oberen und unteren Umfangsbereich des Zylinders voneinander beabstandet angeordnet sind, und die Vorrichtung mindestens zwei in Reihe hintereinander geschaltete Mischgefäße aufweist, wobei der Austrag aus dem ersten Mischgefäß ins zweite Mischgefäß eingetragen wird und ein weiteres Zufuhrrohr in das zweite Mischgefäß vorgesehen ist.
- 35 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** im Abführrohr mindestens ein Sensor zur kontinuierlichen Messung der Temperatur, Leitfähigkeit und/oder optischen Eigenschaften der Emulsion oder Dispersion angeordnet ist.
- 40 3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Mischgefäße unabhängig voneinander temperiert werden können.
- 45 4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Zufuhr der fließfähigen Stoffe und der Rühreintrag und gegebenenfalls die Temperierung der Mischgefäße rechnergesteuert sind.
- 50 5. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Emulsionen und Dispersionen unter Luftausschluss, bei dem mindestens zwei fließfähige Ströme mindestens zweier Phasen der Emulsionen oder Dispersionen getrennt kontinuierlich in ein allseitig geschlossenes Mischgefäß dosiert werden, in dem sie unter Rühreintrag in eine Emulsion oder Dispersion überführt werden, und die Emulsion/Dispersion kontinuierlich aus dem Mischgefäß ausgetragen wird, wobei der Rühreintrag ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erfolgt, und das Verhältnis der mindestens zwei fließfähigen Ströme zueinander so eingestellt wird, dass im Mischgefäß ein viskoelastischer Bereich der Mischung eingestellt wird, wobei das Verfahren durchgeführt wird in einer Vorrichtung umfassend ein allseits geschlossenes Mischgefäß, das Zu- und Abführrohre zum Ein- und Austrag von fließfähigen
- 55

Stoffen oder Stoffgemischen sowie ein Rührwerkzeug aufweist, das einen Rühreintrag in die Emulsion oder Dispersion ohne Erzeugung von Kavitationskräften und ohne Hochdruckhomogenisierung erlaubt, wobei das Mischgefäß eine im wesentlichen zylindrische Form aufweist, die Achse des Rührwerkzeugs in der Zylinderachse liegt und die Zu- und Abführrohre im wesentlichen senkrecht zur Zylinderachse im oberen und unteren Umfangsbereich des Zylinders voneinander beabstandet angeordnet sind.

6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Verfahren in einer Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 durchgeführt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** die aus dem ersten Mischgefäß ausgetragene Emulsion oder Dispersion und ein weiterer fließfähiger Strom in ein zweites allseitig geschlossenes Mischgefäß dosiert werden, aus dem die gewünschte Emulsion oder Dispersion ausgetragen wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** es zur Herstellung von Nanoemulsionen, Nanodispersionen oder SLN-Dispersionen eingesetzt wird.

## Claims

1. Device for the continuous production of emulsions or dispersions with air excluded, comprising a mixing vessel closed on all sides which has inlet and outlet pipes for the supply and discharge of flowable materials or mixtures of materials, and an agitator which permits agitated introduction into the emulsion or dispersion without the formation of cavitation forces and without high-pressure homogenisation, **characterized in that** the mixing vessel is essentially cylindrical in shape, the axis of the agitator lies along the axis of the cylinder, and the inlet and outlet pipes are positioned at a distance from each other essentially perpendicular to the axis of the cylinder in the top and bottom areas of the periphery of the cylinder, and the device has at least two mixing vessels connected in series one after the other, the output of the first mixing vessel being fed into the second mixing vessel, and there being another supply pipe into the second mixing vessel.
2. Device according to claim 1, **characterized in that** there is at least one sensor located in the outlet pipe for the continuous measurement of the temperature, conductivity and/or visual properties of the emulsion or dispersion.
3. Device according to one of claims 1 or 2, **characterized in that** the mixing vessels can be brought to temperature independently of each other.
4. Device according to one of claims 1 to 3, **characterized in that** the supply of the flowable materials and the agitated introduction, and, if required, the bringing to temperature of the mixing vessels are controlled by a computer.
5. Method for the continuous production of emulsions and dispersions with air excluded, in which at least two flowable streams of at least two phases of the emulsions or dispersions are dosed separately and continuously into a mixing vessel that is closed on all sides, in which they are converted, by agitated introduction, into an emulsion or dispersion, and the emulsion/dispersion is discharged continuously from the mixing vessel, the agitated introduction taking place without the formation of cavitation forces and without high-pressure homogenisation, and wherein the ratio between the at least two flowable streams is set in such a way that a viscoelastic range of the mixture is established in the mixing vessel, wherein the method is carried out in a device comprising a mixing vessel closed on all sides which has inlet and outlet pipes for the supply and discharge of flowable materials or mixtures of materials, and an agitator which permits agitated introduction into the emulsion or dispersion without the formation of cavitation forces and without high-pressure homogenisation, wherein the mixing vessel is essentially cylindrical in shape, the axis of the agitator lies along the axis of the cylinder, and the inlet and outlet pipes are positioned at a distance from each other essentially perpendicular to the axis of the cylinder in the top and bottom areas of the periphery of the cylinder.
6. Method according to claim 5, **characterized in that** the method is carried out in a device in accordance with one of claims 1 to 4.
7. Method according to one of claims 5 or 6, **characterized in that** the emulsion or dispersion discharged from the first mixing vessel and another flowable stream are dosed into a second mixing vessel that is closed on all sides, from which vessel the desired emulsion or dispersion is discharged.

8. Method according to one of claims 5 to 7, **characterized in that** it is used for the production of nanoemulsions, nanodispersions or SLN dispersions.

## 5 Revendications

1. Dispositif de préparation continue d'émulsions ou de dispersions à l'abri de l'air, comprenant un récipient mélangeur fermé de tous côtés, qui présente des tubes d'amenée et d'évacuation, pour introduire et faire sortir des substances ou des mélanges de substances fluides, ainsi qu'un outil agitateur, lequel permet de réaliser une agitation dans l'émulsion ou la dispersion sans produire de forces de cavitation, et sans homogénéisation sous haute pression, **caractérisé en ce que** le récipient mélangeur présente une forme pour l'essentiel cylindrique, l'axe de l'outil agitateur coïncide avec l'axe du cylindre, et les tubes d'amenée et d'évacuation sont disposés pour l'essentiel perpendiculairement à l'axe du cylindre, dans la zone supérieure et dans la zone inférieure du cylindre, à distance l'un de l'autre et le dispositif comprend au moins deux récipients mélangeurs montés en série l'un derrière l'autre, la sortie du premier récipient mélangeur étant introduite dans le deuxième récipient mélangeur, un autre tube d'amenée étant prévu dans le deuxième récipient mélangeur.
2. Dispositif selon la revendication 1, **caractérisé en ce qu'**au moins un capteur, destiné à la mesure continue de la température, de la conductivité et/ou des propriétés optiques de l'émulsion ou de la dispersion, est disposé dans le tube d'évacuation.
3. Dispositif selon l'une des revendications 1 ou 2, **caractérisé en ce que** les récipients mélangeurs peuvent être portés à l'équilibre de température indépendamment les uns des autres.
4. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, **caractérisé en ce que** l'amenée des substances fluides, et la réalisation de l'agitation, et éventuellement la mise à l'équilibre de température des récipients mélangeurs, sont commandés par ordinateur.
5. Procédé de préparation continue d'émulsions et de dispersions à l'abri de l'air, dans lequel au moins deux courants fluides, constitués d'au moins deux phases des émulsions ou des dispersions, sont dosés séparément et en continu dans un récipient mélangeur fermé de tous côtés, dans lequel ils sont, avec réalisation d'une agitation, convertis en une émulsion ou une dispersion, et l'émulsion/dispersion est évacuée en continu du récipient mélangeur, la réalisation de l'agitation s'effectuant sans produire de forces de cavitation et sans homogénéisation sous haute pression, et dans lequel le rapport entre les au moins deux courants fluides, l'un par rapport à l'autre, est ajusté de façon à définir dans le récipient mélangeur une zone de mélange viscoélastique, le procédé étant mis en oeuvre dans un dispositif comprenant un récipient mélangeur fermé de tous côtés, qui présente des tubes d'amenée et d'évacuation, pour introduire et faire sortir des substances ou des mélanges de substances fluides, ainsi qu'un outil agitateur, lequel permet de réaliser une agitation dans l'émulsion ou la dispersion sans produire de forces de cavitation, et sans homogénéisation sous haute pression, et le récipient mélangeur présente une forme pour l'essentiel cylindrique, l'axe de l'outil agitateur coïncide avec l'axe du cylindre, et les tubes d'amenée et d'évacuation sont disposés pour l'essentiel perpendiculairement à l'axe du cylindre, dans la zone supérieure et dans la zone inférieure du cylindre, à distance l'un de l'autre.
6. Procédé selon la revendication 5, **caractérisé en ce que** le procédé étant mis en oeuvre dans un dispositif selon l'une des revendications 1 à 4.
7. Procédé selon l'une des revendications 5 ou 6, **caractérisé en ce que** l'émulsion ou la dispersion évacuée du premier récipient mélangeur, ainsi qu'un courant fluide supplémentaire, sont dosés dans un deuxième récipient mélangeur fermé de tous côtés, récipient mélangeur duquel et évacuée l'émulsion ou la dispersion souhaitée.
8. Procédé selon l'une des revendications 5 à 7, **caractérisé en ce qu'il** est utilisé pour préparer des nanoémulsions, des nanodispersions ou des dispersions SLN.



## IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

### In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- EP 0167825 B [0008]
- US 5250576 A [0009]
- US 4539139 A [0010]
- EP 0605497 B [0051] [0075]
- DE 4341113 A [0070]

### In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- J. S. Lucks ; B. W. Müller ; R. H. Müller. *Int. J. Pharmaceutics*, 1990, vol. 63, 183 [0049]
- J. M. Zeidler ; F. Emling ; W. Zimmermann ; H. J. Roth. *Archiv der Pharmazie*, 1991, vol. 324, 687 [0059]
- R. Zeisig ; D. Arndt ; H. Brachwitz. *Pharmazie*, 1990, vol. 45, 809-818 [0059]