

(19)



(11)

EP 2 135 666 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
23.12.2009 Patentblatt 2009/52

(51) Int Cl.:
B01F 1/00 (2006.01) **B01F 3/12** (2006.01)
B01F 11/02 (2006.01) **B01J 19/10** (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **08011309.5**

(22) Anmeldetag: **21.06.2008**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL BA MK RS

(72) Erfinder: **Göbel, Jürgen**
36266 Heringen (DE)

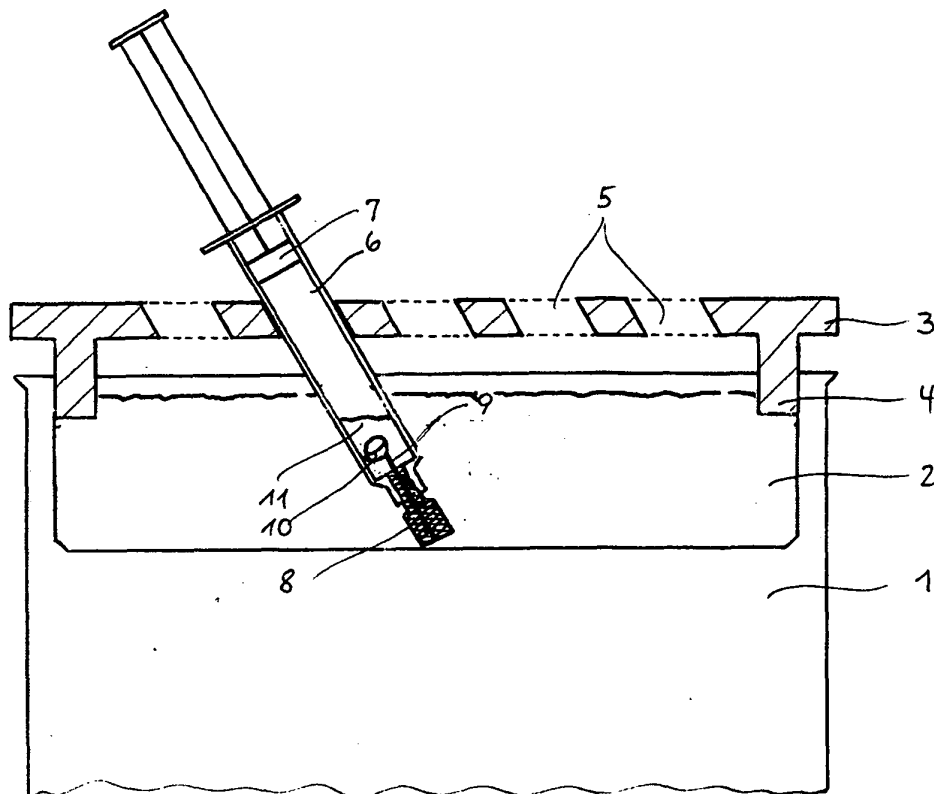
Bemerkungen:
Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 137(2)
EPÜ.

(71) Anmelder: **Göbel, Jürgen**
36266 Heringen (DE)

(54) **Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelsuspensionen zur oralen Einnahme oder Sondenapplikation sowie eine Spritze und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens**

(57) Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelsuspensionen zur oralen Einnahme oder zur Sondenapplikation, bei dem das Arzneimittel in einem Behälter, vorzugsweise einer handelsüblichen Spritze, zerkleinert und in einer Applikationsflüssigkeit dispergiert wird. Das Verfahren kann in einem geschlossenen System ohne Wirkstoffverlust, Kontaminationsgefahr und Personalge-

fährdung durchgeführt werden, indem der Behälter, der das Arzneimittel und wenigstens einen Teil der Applikationsflüssigkeit enthält und dessen Wände für Ultraschall durchlässig sind, einem Ultraschallbad ausgesetzt wird. Die Erfindung betrifft ferner eine als Behälter zu verwendende Spritze (6, 7) sowie ein Gefäß (1) für das Ultraschallbad

**EP 2 135 666 A1**

Beschreibung

[0001] Patienten mit Kau- und/oder Schluckstörungen oder Patienten, die über eine Sonde ernährt werden, benötigen die für sie notwendigen festen oralen Arzneimittel in Form einer Lösung oder Suspension. Üblich ist es, die Arzneimittel hierzu im Mörser oder in ähnlich wirkenden Werkzeugen zu Pulver zu zerreiben, in Einnahmegefäße, Löffel oder Einmalspritzen umzufüllen und mit Flüssigkeit zu suspendieren. Dies hat entscheidende Nachteile. Das Arzneimittel wird hoher mechanischer und teilweise thermischer Belastung ausgesetzt. Das gilt besonders bei der häufigen Praxis, aus Zeitersparnis mehrere Tabletten gleichzeitig zu zerreiben. Durch im Mörser verbleibende Reste und beim Umfüllen entstehende Verluste erfolgt die Arzneimittelgabe nicht quantitativ. Durch Verwendung eines Mörsers für mehrere verschiedene Arzneimittel kann es zu Cross-Kontamination mit anderen Arzneimitteln kommen. Im Trockenmahlprozess variiert die Korngröße und es kann zu Pulveraggregationen kommen. Nahrungssonden können durch zu große Partikeln verstopfen. Das kann zur Notwendigkeit der Klinikweisung und des Austauschs der Sonde führen. Bei oraler Gabe ist die Gefahr der Aspiration von Partikeln und/oder Schleimhautreizungen gegeben. Tabletten auf Mikropelletbasis dürfen nicht zerrieben werden, weil dies zu schneller Freisetzung oder zum Wirkungsverlust führen kann.

[0002] Aufgrund der Umständlichkeit der Zubereitung kommt es vor, dass Arzneimittel nicht oder nur unregelmäßig genommen werden. Für das Pflegepersonal besteht die Gefahr des Einatmens von Arzneimittelstaub. Bei hochwirksamen Arzneistoffgruppen, z.B. Zytostatika, Corticoide, müssten entsprechend der Klassifizierung in der Gefahrstoffverordnung umfangreiche Sicherungsmaßnahmen getroffen werden, die in der Praxis häufig unbeachtet bleiben. Die herkömmliche Arbeitsweise ist zeitraubend und unwirtschaftlich.

[0003] Bekannt ist der Vorschlag (US-A-5376072), in einer Spritze durch einen mittels Gewinde vorschraubbaren Stempel, dessen Stirnseite ebenso wie der Boden der Spritze mit Aufrauung versehen ist, ein Arzneimittel zu zerquetschen und/oder zu zerreiben. In der Praxis wird die bekannte Anordnung jedoch höchstens den von den Zähnen erreichbaren Teil des Medikaments zerreiben und im übrigen bestenfalls eine Zerstückelung erreichen können, wenn nicht sogar durch die Pressung zwischen Spritzenboden und Stempel eine Verdichtung geschieht.

[0004] Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, die die eingangs genannten Nachteile nicht aufweist. Die erfindungsgemäße Lösung ist Gegenstand des Anspruchs 1.

[0005] Demnach wird das zu applizierende Arzneimittel und die Applikationsflüssigkeit oder ein Teil derselben in einem Behälter, dessen Wände für Ultraschallwellen durchlässig sind, einem Ultraschallbad ausgesetzt. Be-

sonders geeignet dafür sind handelsübliche Spritzen, insb. Luer-Lock-Spritzen. Meist wird ein Fassungsvermögen von 10 bis 20 ml verwendet. Abhängig von der Größe der Tabletten bzw. der Art und Menge der Applikationsflüssigkeit können aber auch größere oder kleinere Spritzen Verwendung finden. Die weiche Kunststoffwand handelsüblicher Spritzen lässt die im Ultraschallbad wirksamen Wellen durch. Sie werden von der darin befindlichen Flüssigkeit auf das Arzneimittel übertragen, so dass dieses schonend zerkleinert und in der Applikationsflüssigkeit suspendiert wird. In erster Linie ist das Verfahren für solche Arzneimittel geeignet, die aus feinkörnigem oder pulvrigem Vormaterial verpresst oder granuliert sind (Tabletten). Die Ultraschalleinwirkung löst die Bindung zwischen den Partikeln - ggf. gefördert durch die Lösekräfte der Flüssigkeit. Ungeeignet sind Weichgelatine kapseln; Hartgelatine kapseln müssen geöffnet werden.

[0006] Die Verwendung von Spritzen ist deshalb besonders vorteilhaft, weil sie falls gewünscht unmittelbar an eine Nahrungssonde angeschlossen werden können. Sie sind im Anwendungsbereich stets kostengünstig mit den erforderlichen Verschlüssen verfügbar, und das Personal hat Übung im Umgang damit.

[0007] Nach dem Entfernen des Spritzenkolbens wird die zu applizierende Tablette in eine Einmalspritze gefüllt. Der Spritzenkolben wird in der Regel anschließend wieder eingesetzt und die Spritze entlüftet, d.h. der Kolben wird so weit eingeschoben, wie es die Größe des Arzneimittels gestattet. Die Menge der eingeschlossenen Luft wird so vermindert (Verminderung von Oxydation und Luftfeuchtigkeit). Die Spritze wird mit einem handelsüblichen Kombistopfen verschlossen. Sie kann dann problemlos für längere Zeit gelagert werden, beispielsweise für den Tages- oder Wochenbedarf ("Arzneimittelstellen"). Physikalische oder chemische Eigenschaften des Arzneimittels können berücksichtigt werden, zum Beispiel Lagerung bis zur Anwendung unter Licht- oder Luftausschluss (Schutzgas). Die Spritzen können patientenspezifisch oder arzneimittelspezifisch gekennzeichnet werden.

[0008] Zur Vorbereitung der Suspensionsherstellung wird der Spritzenkolben entfernt und der Kombistopfen durch einen Dornstopfen ersetzt. Dieser besteht aus einem handelsüblichen Kombistopfen, in den ein Edelstahldorn eingesetzt ist, dessen Boden denselben Durchmesser hat wie der Innendurchmesser der Kombistopfenöffnung. Der Edelstahldorn hat den Durchmesser der Spritzenöffnung und ragt je nach Fabrikat etwa 5 mm in den Spritzenraum hinein. Der hineinragende Teil ist kantig ausgebildet und wirkt als mechanische Prallfläche, die den Zerkleinerungsvorgang verbessert und beschleunigt. Der Dorn kann auch als Mittel verwendet werden, das die Ultraschallschwingung in den Spritzenraum einkoppelt. Der Dorn schließt die Spritzenöffnung gegenüber dem Spritzenraum ab und verhindert so eine Sedimentierung des Arzneimittels in der Spritzenöffnung.

[0009] Nach dem Einsetzen des Dornstopfens wird die Spritze zu 30 bis 50% mit Applikationsflüssigkeit gefüllt und mit dem Spritzenkolben verschlossen. Das vollständige Füllen ist möglich, aber unzweckmäßig, damit die sich ergebende Suspension aufgeschüttelt werden kann. Das Arzneimittel sollte mindestens bedeckt sein. Die Applikationsflüssigkeit ist meist Wasser, kann aber beispielsweise auch künstlicher Magen- oder Darmsaft sein. Der pH-Wert kann je nach Applikationsort oder Arzneimittel eingestellt werden.

[0010] Die Spritze wird sodann in ein Ultraschallbad getaucht. Handelsübliche Geräte mit Wasser sind verwendbar. Das bestgeeignete kann leicht durch Probieren ermittelt werden. Erfolgreich verwendet wurde ein handelsübliches Gerät mit einer Frequenz von 25 kHz, wie es auch von Optikern zum Reinigen von Brillen verwendet wird. Der Wasserspiegel des Geräts soll höher sein als der vom Arzneimittel in der Spritze eingenommene Bereich, damit dies voll von der vom Ultraschallbad übertragenen Schwingung erfasst wird. Im Allgemeinen bedeutet dies, dass der Wasserspiegel im Gerät mindestens ebenso hoch ist wie der Flüssigkeitsstand in der Spritze, besser höher als dieser.

[0011] Zum Halten der Spritze oder mehrerer Spritzen im Ultraschallbad verwendet man zweckmäßigerweise eine Haltevorrichtung. Diese kann von dem Deckel des Ultraschallbads gebildet sein, der zur Aufnahme einer Anzahl von Spritzen eine entsprechende Anzahl von Bohrungen aufweist, deren Durchmesser wenig größer ist als derjenige der Spritzen, so dass diese geführt sind. Die Bohrungen sind nach der Erfindung geneigt gegenüber der Vertikalrichtung, sinnvollerweise mit einem Neigungswinkel von 25 - 40°, insb. 30°. Dadurch verkanten sich die Spritzen in den Bohrungen und schwimmen nicht auf. Der Deckel ist in geeigneter Weise im Verhältnis zum Gefäß des Ultraschallbads arretiert.

[0012] Durch die Inbetriebnahme des Ultraschallgeräts wird eine schonende Nassmahlung durchgeführt. Eine eventuelle Zweitmahlung ist ohne Umfüllen möglich. Nach Beendigung des Mahlvorgangs wird die Spritze aus der Haltevorrichtung entnommen und kräftig aufgeschüttelt. Die gewonnene Suspension kann nun nach Abnahme des Stopfens direkt in die Nahrungssonde appliziert werden. Alternativ kann die Suspension in ein Einnahmeglas gefüllt werden. Die Spritze wird nochmals mit Flüssigkeit gespült, um etwaige Reste des Arzneimittels quantitativ zu entfernen und diese ebenfalls zu applizieren. Dabei wird gleichzeitig die Nahrungssonde gespült.

[0013] Das erfindungsgemäße Verfahren hat entscheidende Vorteile: Die Herstellung der Suspension erfolgt direkt im Dispersionsmittel. Die mechanische und thermische Belastung für den Arzneistoff ist gering. Eine quantitative Applikation ist möglich. Verunreinigung durch andere Arzneimittel findet nicht statt. Mikropellets bleiben erhalten. Die Mahlung erfolgt im geschlossenen System ohne Gefährdung des Pflegepersonals. Die Galenik des Fertigarzneimittels spielt keine Rolle (Ausnahme Weichgelatine kapsel). Das Dispersionsmittel kann

frei gewählt werden. Physikalische und chemische Eigenschaften des Arzneimittels können berücksichtigt werden. Da die Spritzenöffnung im Durchmesser wesentlich kleiner ist als die Ernährungssonde, kann letztere nicht verstopfen. Das Verfahren ist einfach und kann auch von Laien durchgeführt werden. Es ist wesentlich wirtschaftlicher als das herkömmliche; die benötigte Arbeitszeit wird mindestens halbiert.

[0014] Die beigefügte Zeichnung zeigt schematisch einen Schnitt durch ein Ultraschallgerät mit Deckel und eingesetzter Spritze.

[0015] Das Gerät 1 bildet ein Gefäß für ein Wasserbad 2, dessen Wand mit einer nicht gezeigten Ultraschall-Sonotrode ausgerüstet ist. Das Bad ist mit einem abnehmbaren Deckel 3 verschlossen, der durch eine in den Rand des Bades fassende Randleiste 4 fixiert ist. Er enthält eine Reihe von Bohrungen 5, die unter einem Winkel von 30° gegenüber der Vertikalrichtung geneigt sind und deren Durchmesser dem Außendurchmesser der von ihnen aufzunehmenden Spritzen angepasst ist. In einer der Bohrungen ist eine Spritze gezeigt, die durch die Neigung gegen Aufschwimmen in dem Wasserbad gesichert ist. Sie umfasst einen Spritzenkörper 6 und einen Kolben 7 und ist von einem Kombistopfen 8 verschlossen, dessen Öffnungskanal durch einen herausnehmbaren Stift 9 ausgefüllt ist, dessen kantiges Ende in den Innenraum der Spritze ragt. Eine Tablette 10 befindet sich zusammen mit einer Applikationsflüssigkeit 11 in dem Innenraum der Spritze. Der Wasserspiegel des Bades 2 ist höher als der im Innenraum der Spritze. Sobald die Ultraschallerzeugung eingeschaltet ist, gelangen Ultraschallwellen zu dem Spritzeninhalt, zerstören den Zusammenhalt der die Tablette bildenden Partikeln und dispergieren sie.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelsuspensionen zur oralen Einnahme oder zur Sondenapplikation, bei dem das Arzneimittel in einem Behälter zerkleinert und in einer Applikationsflüssigkeit dispergiert wird, **dadurch gekennzeichnet, dass** der das Arzneimittel und wenigstens einen Teil der Applikationsflüssigkeit enthaltende Behälter, dessen Wände für Ultraschall durchlässig sind, einem Ultraschallbad ausgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Behälter eine Spritze ist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Luer-Lock-Spritze verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Einmalspritze mit einem Volumen von 10 bis 20 ml verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das feste Arzneimittel in dem Behälter gelagert wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Spritze vor dem Verschließen ganz oder teilweise entlüftet wird. 5
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Behälter bzw. die Spritze zu 30 bis 50 % des Spritzenvolumens mit Applikationsflüssigkeit aufgefüllt wird. 10
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Spiegel des Ultraschallbades höher ist als der im Behälter. 15
9. Spritze für die Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche, 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Wandung des Spritzenkörpers (6) für den Durchlass der Ultraschallwellen biege- 20
weich ist.
10. Spritze nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Spritze einen Prallkörper (9) enthält. 25
11. Spritze nach Anspruch 8 oder 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Spritzenverschluss einen Stift (9) aus hartem Material als Schwingungskoppler zwischen einem ultraschallbewegten Teil der Bad- 30
wandung und dem Inneren der Spritze enthält.
12. Spritze nach Anspruch 9 und 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Stift (9) als Prallkörper ausgebil- 35
det ist.
13. Gefäß für ein Ultraschallbad zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 - 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** es einen Deckel (3) mit einer Vielzahl von Einstecklöchern (5) für Sprit- 40
zen enthält.
14. Gefäß nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Einstecklöcher (5) als geneigt zur Ver- 45
tikalen stehende Führungen ausgebildet sind.

Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 137(2) EPÜ.

1. Verfahren zum oralen Zuführen eines Arzneimittels, bei dem das Arzneimittel in einem Behälter zer- 50
kleinert und in einer Applikationsflüssigkeit disper-
giert wird, indem das Arzneimittel und wenigstens
einen Teil der Applikationsflüssigkeit enthaltende
Behälter, dessen Wände für Ultraschall durchlässig
sind, einem Ultraschallbad ausgesetzt wird, **da-
durch gekennzeichnet, daß** der Behälter eine

Spritze ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekenn-
zeichnet, daß** eine Luer-Lock-Spritze verwendet
wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch ge-
kennzeichnet, daß** eine Einmalspritze mit einem
Volumen von 10 bis 20 ml verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **da-
durch gekennzeichnet, daß** das feste Arzneimittel
in der Spritze gelagert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekenn-
zeichnet, daß** die Spritze vor dem Verschließen
ganz oder teilweise entlüftet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **da-
durch gekennzeichnet, daß** die spritze zu 30 bis
50 % des Spritzenvolumens mit Applikationsflüssig-
keit aufgefüllt wird.

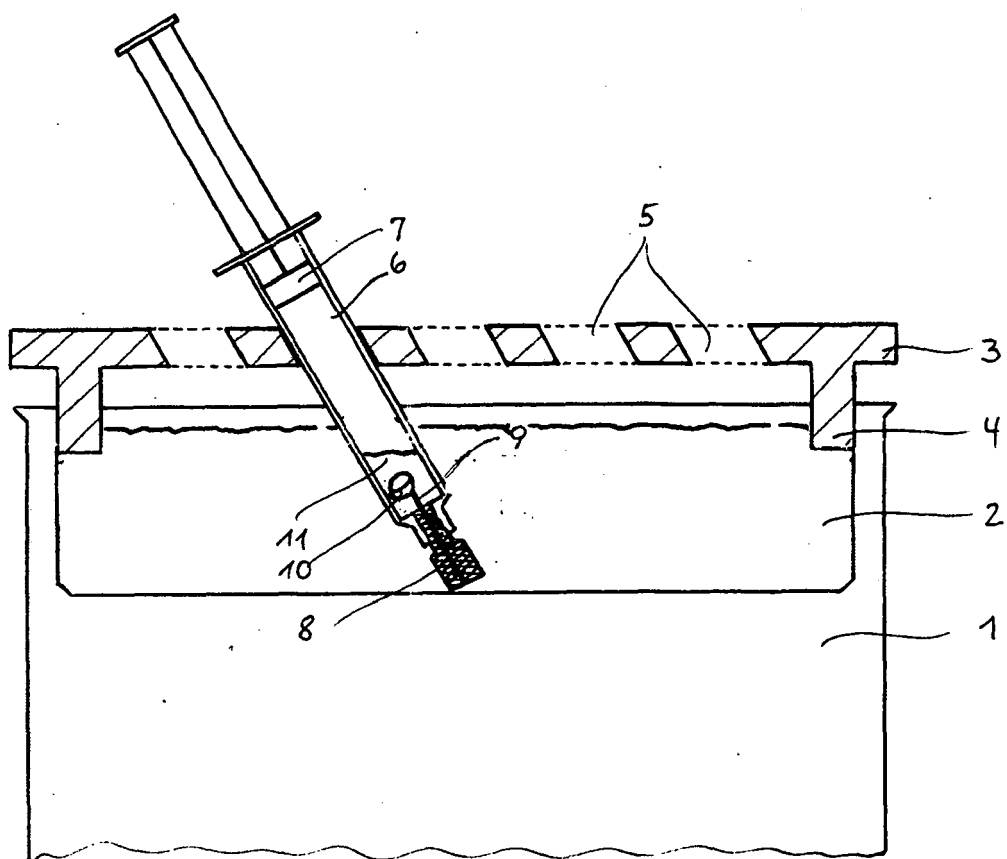
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **da-
durch gekennzeichnet, daß** der Spiegel des Ultra-
schallbades höher ist als der in der Spritze.

8. Spritze mit einer biegeweichen Wandung für die
Durchführung des Verfahrens nach einem der An-
sprüche 1 bis 7, **gekennzeichnet, daß** die Spritze
einen Prallkörper (9) enthält.

9. Spritze mit einer biegeweichen Wandung für die
Durchführung des Verfahrens nach einem der An-
sprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** der
Spritzenverschluß einen Stift (9) aus hartem Material
als Schwingungskoppler zwischen einem ultra-
schallbewegten Teil der Badwandung und dem In-
neren der Spritze enthält.

10. Spritze nach Anspruch 8 oder 9, **dadurch ge-
kennzeichnet, daß** der Stift (9) als Prallkörper aus-
gebildet ist.

11. Gefäß für ein Ultraschallbad zur Durchführung
des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 - 7,
dadurch gekennzeichnet, daß es einen Deckel (3)
mit einer Vielzahl von Einstecklöchern (5) für Sprit-
zen enthält die als geneigt zur Vertikalen stehende
Führungen ausgebildet sind.





EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 08 01 1309

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2004/191275 A1 (MILNER HENRY [US]) 30. September 2004 (2004-09-30) * Absätze [0001] - [0009], [0024], [0025], [0027], [0030], [0031], [0037], [0046], [0050], [0051], [0065], [0069], [0076], [0088] * * Zusammenfassung; Abbildungen 1-7 *	1-14	INV. B01F1/00 B01F3/12 B01F11/02 B01J19/10
A	US 2004/054286 A1 (AUDAIN VAUGHN A [US] ET AL) 18. März 2004 (2004-03-18) * Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 *	1-14	
A	US 2003/195491 A1 (SCHNEIDER MICHEL [CH] ET AL) 16. Oktober 2003 (2003-10-16) * Zusammenfassung; Abbildungen 1,4a,4b *	1-14	
A	DE 935 726 C (SIEMENS AG) 24. November 1955 (1955-11-24) * Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 14 * * Anspruch 1 *	1-14	
A	US 2004/076545 A1 (WATARI SHIGENORI [JP] ET AL) 22. April 2004 (2004-04-22) * Zusammenfassung; Abbildungen 1-8,11,12 *	1-14	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) B01F B01J
A	JP 2001 242176 A (HITACHI LTD) 7. September 2001 (2001-09-07) * Zusammenfassung; Abbildungen 1,2 *	1-14	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 19. November 2008	Prüfer Brunold, Axel
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 08 01 1309

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

19-11-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004191275 A1	30-09-2004	KEINE	
US 2004054286 A1	18-03-2004	KEINE	
US 2003195491 A1	16-10-2003	US 2004186425 A1	23-09-2004
DE 935726 C	24-11-1955	KEINE	
US 2004076545 A1	22-04-2004	KEINE	
JP 2001242176 A	07-09-2001	JP 3642713 B2	27-04-2005

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

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

- US 5376072 A [0003]