

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

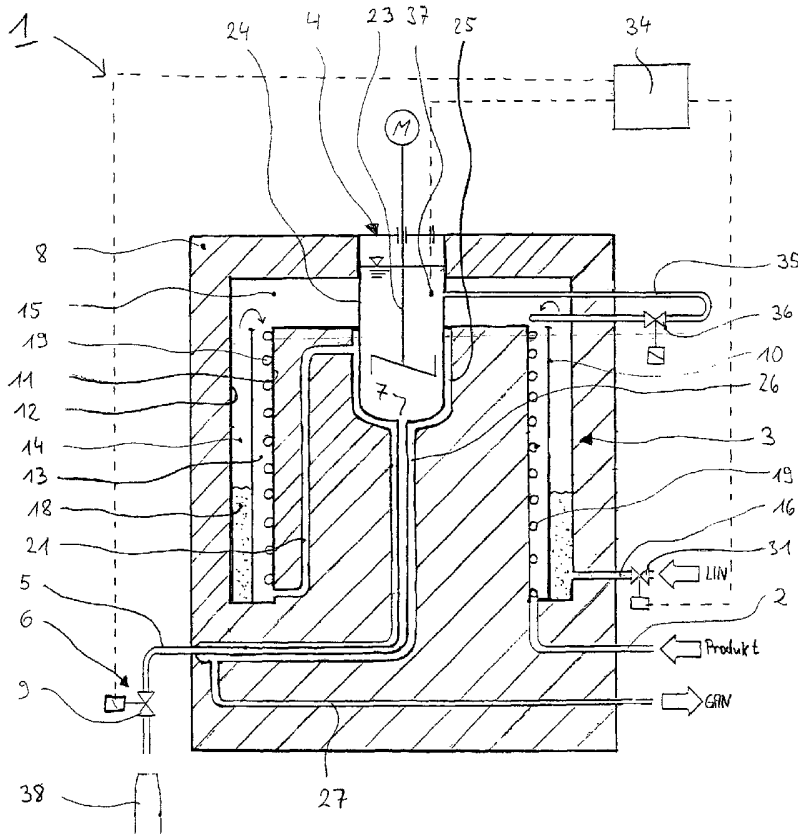
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/060396 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: F25C (71) Anmelder: MESSER GRIESHEIM GMBH [DE/DE]; Fritz-Klatte-Str. 6, 65933 Frankfurt (DE).
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14249 BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173, 55218 Ingelheim am Rhein (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Dezember 2002 (13.12.2002) (72) Erfinder: BITZ, André; Am Stein 6g, 55457 Gensigen (DE). JANKOWSKI, Detlef; Friedrich-Ebert-Strasse 20, 47800 Krefeld (DE). KRAFT, Thomas; Matthias-Grünewald-Str. 3, 55218 Ingelheim (DE). KUTZ, Thomas; Tippheideweg 11, 41379 Brüggen-Born (DE). TERKATZ, Stefan; Franz-Hitze-Str. 28, 47807 Krefeld (DE). WACHLINGER, Frank; Sankt-Martin-Strasse 16, 55593 Rüdesheim (DE).
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität: 101 61 368.7 14. Dezember 2001 (14.12.2001) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR THE CRYOGENIC FILLING OF AEROSOL PRODUCT PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM KRYOGENEN ABFÜLLEN VON AEROSOL-PRODUKTANSÄTZEN



(57) Abstract: According to the invention, an evaporation of the propellant on filling an aerosol formulation with a volatile propellant without pressure may be avoided, whereby the product for filling is cooled before introduction to a dosing device. Fluorochlorohydrocarbons such as R11 for example, were used as refrigerants for the above, the use of which is no longer permitted in Germany and other countries. An evaporator is thus provided in series before the heat exchanger used to cool the aerosol product preparation, in which a liquid refrigerant is evaporated and which is brought to the temperature suitable for the cooling of the aerosol product preparation by means of a regulator device. The invention permits the application of environmentally-friendly refrigerants, such as nitrogen, without the risk of freezing the aerosol formulation on cooling. The temperature of the refrigerant may thus be freely set over a wide temperature range.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/060396 A2



(81) **Bestimmungsstaaten** (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Um beim drucklosen Abfüllen eines mit einem leicht flüchtigen Treibmittel versehenen Aerosol-Formulierung ein Verdampfen des Treibmittels zu vermeiden, wird das abzufüllende Produkt vor der Zuführung an eine Dosiereinrichtung gekühlt. Als Kältemittel wurden dabei bisher Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise R11 benutzt, deren Einsatz jedoch in Deutschland und anderen Staaten nicht mehr erlaubt ist. Erfindungsgemäss wird daher vorgeschlagen, dem zur Abkühlung des Aerosol-Produktansatzes eingesetzten Wärmetauscher ein Verdampfer vorzuschalten, in dem ein flüssiges Kältemittel verdampft and mittels einer Regeleinrichtung auf die zur Abkühlung des Aerosol-Produktansatzes gewünschte Temperatur gebracht wird. Die Erfindung ermöglicht den Einsatz umweltfreundlicher Kältemittel, wie Stickstoff, ohne dass die Gefahr besteht, dass die Aerosol-Formulierung bei der Abkühlung einfriert. Die Erfindung ermöglicht dabei die freie Einstellbarkeit der Temperatur des Kältemittels in einem weiten Temperaturbereich.

Vorrichtung und Verfahren zum kryogenen Abfüllen von Aerosol-Produktansätzen

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Kühlen von verflüssigten Aerosol-Produktansätzen, die mittels eines Treibgases vernebelt werden sollen, insbesondere pharmazeutischen Formulierungen sowie eine Vorrichtung und ein Verfahren zu deren Abfüllung.

Pharmazeutische Aerosol-Formulierungen bestehen aus einem suspendierten oder gelösten Wirkstoff in einem Treibgas. Als Treibgas kommen beispielsweise FCKW, FKW, Alkane wie Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CO₂ oder Stickstoff oder Mischungen hieraus zum Einsatz. Besonders bevorzugt sind FKW. Die Lagerung derartiger Aerosol-Formulierungen erfolgt in druckfesten Vorratsbehältern bei Umgebungstemperatur, wobei durch Verdampfung des leicht flüchtigen Treibgases ein Dampfdruck von 3 bis 4bar aufgebaut wird. Um bei der Abfüllung in Aerosol-Behälter, wie Spraydosen oder Inhalator-Fläschchen, ein Verdampfen des Treibgases zu vermeiden, wird das Produkt entweder unter Druck abgefüllt (Druckbefüllung), oder das Produkt wird vor dem eigentlichen Befüllvorgang abgekühlt um den Dampfdruck des Treibgases zu erniedrigen (Kaltbefüllung).

Bei den vorgenannten Treibgasen wird bei der Kaltbefüllung üblicherweise eine Abkühlung auf ca. minus 45°C vorgenommen. Auch tiefere Temperaturen sind möglich. Die Abkühlung erfolgt dabei in einem Wärmetauscher, der bislang über einen mit Trichlorfluormethan (R11) betriebenen Sekundärkreislauf mittels einer Kältemaschine gekühlt wurde. R11 ist jedoch in der Bundesrepublik Deutschland sowie in einer Reihe weiterer Staaten wegen seiner umweltgefährdenden Wirkung als Kühlmittel nicht mehr zugelassen.

Der Betrieb umweltschonender Kältemittel, wie beispielsweise flüssiger Stickstoff, scheiterte bislang jedoch daran, dass der niedrige Siedepunkt zu einem zumindest teilweisen Einfrieren des abzufüllenden Produkts führte.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist demnach, eine Möglichkeit zur Kühlung und zur Abfüllung von Aerosol-Formulierungen zu schaffen, die ohne den Einsatz

von Fluorchlorkohlenwasserstoffen oder vergleichbarer umweltgefährdender Substanzen auskommt.

Gelöst ist diese Aufgabe durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des

5 Patentanspruchs 1.

Erfindungsgemäß wird eine Vorrichtung zum kryogenen Kühlen von Aerosol-
Formulierungen, ein Verdampfer für ein flüssiges Kältemittel, ein mit dem
Verdampfer strömungsverbundener Wärmetauscher zur thermischen

10 Kontaktierung des verdampften Kältemittels mit einer Aerosol-Formulierung sowie
eine Regeleinrichtung zur Regulierung der Kälteleistung des Wärmetauschers
beansprucht. Die Aerosol-Formulierung kommt bei dem erfindungsgemäßen
Verfahren mit dem Kältemittel nicht direkt in Kontakt, denn das Kältemedium
15 befindet sich in einem separaten Kreislauf. Die Kälteübertragung erfolgt durch die
Oberfläche des Wärmetauschers, welche ein Edelstahl sein kann. Die Kühlung
selbst erfolgt mit einem gasförmigen Kältemittel, das zuvor durch Verdampfen
eines flüssigen Kältemittels erzeugt und mittels der Regulierungseinrichtung auf
einen Temperaturwert gehalten wird, der oberhalb der Siedetemperatur des
Kältemittels liegt. Auf diese Weise gelingt auch der Einsatz von
20 umweltfreundlichen Kältemitteln wie beispielsweise Stickstoff, ohne dass beim
Kühlvorgang die Gefahr eines Einfrierens des Treibmittels oder des Produkts
besteht. Zugleich ermöglicht die erfindungsgemäße Abfüllvorrichtung
Solltemperaturen des zu kühlenden Stoffes, die unterhalb der Temperaturen
liegen, die bislang mit dem Kältemittel R11 erreichbar waren.

25

Dazu ist es vorteilhaft, der Regeleinrichtung Mittel zur Regulierung des Zustroms
flüssigen Kältemittels an den Verdampfer zuzuordnen. Hierdurch kann die
Kälteleistung des Wärmetausches besonders effizient den jeweiligen
Erfordernissen angepasst werden.

30

Eine bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung umfasst eine elektronische
Steuerung, die in Abhängigkeit von einem vorgegebenen Sollwert der Temperatur
oder einem vorgegebenen Soll-Temperaturverlauf die Regulierungsmittel zur

Temperierung des Kältemittels und/oder zur Regulierung des Zustroms für flüssiges Kältemittel ansteuert.

Besonders vorteilhaft erweist sich der Einbau einer erfindungsgemäßen

- 5 Kühleinrichtung in eine Abfüllvorrichtung für eine pharmazeutische Aerosol-Formulierung. Diese ist mit einer Zuführleitung zum Entnehmen einer Aerosol-Formulierung aus einem Druckbehälter sowie einer Produktausleitung zum Zuführen der Aerosol-Formulierung an eine Dosiereinrichtung versehen. Der Dosiereinrichtung ist eine Kühleinrichtung der vorgenannten Art vorgeschaltet.

10

Um die abzufüllenden Aerosol-Formulierung zu homogenisieren, ist in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung vorgesehen, dass die Zuführleitung mit einem Pufferbehälter strömungsverbunden ist. Um die Homogenität der Aerosol-Formulierung weiter zu verbessern, ist der Pufferbehälter dabei

- 15 vorzugsweise mit einem Rührwerk versehen.

Der vorgenannte Pufferbehälter ist bevorzugt, zwecks Kühlung des im Pufferbehälter aufgenommenen Stoffes, zumindest teilweise mit einer Doppelwandung versehen und ein zwischen den Wänden der Doppelwandung
20 bestehender Hohlraum ist von einem Kältemittel durchströmbar. Ein solcher Aufbau bewirkt eine besonders effiziente Kühlung des Stoffes auch im Pufferbehälter. Als Kältemittel wird zweckmäßigerweise das gleiche Kältemittel wie für den Wärmetauscher eingesetzt.

- 25 Alternativ kann zur Kühlung des Ansatzes eine mobile Kühlschlange eingesetzt werden, die z.B. an einem Deckel des Pufferbehälters befestigt ist und in den Ansatz taucht. Das Kühlmedium kann Wasser sein.

- In diesem – wie auch in anderen Ausführungsformen – ist es nicht zwingend, daß
30 der Pufferbehälter doppelwandig ist. Er kann auch einwandig sein.

Vorteilhafterweise umfasst die Kühleinrichtung einen dem Pufferbehälter strömungstechnisch vorgeschalteten Vorkühler. Hierdurch wird der abzufüllende Stoff bereits im kalten Zustand dem Pufferbehälter zugeführt.

Eine vorteilhafte Weiterbildung der Erfindung sieht vor, dass der Zuführleitung und/oder der Produktausleitung eine Einrichtung zur Reduzierung des Drucks auf Umgebungsdruck zugeordnet ist, die dem Vorkühler strömungstechnisch nachgeschaltet ist. Die Abfüllung des Stoffes erfolgt also drucklos. Durch die Druckreduzierung im abgekühlten Zustand werden insbesondere unkontrollierte Druckschwankungen vermieden, die bei der Druckreduzierung im noch warmen Zustand unvermeidlich auftreten würden.

- 5
10 Die gestellte Aufgabe wird auch durch ein Verfahren zum Abfüllen von Aerosol-Formulierungen mit den in Patentanspruch 9 genannten Merkmalen gelöst.

Dabei wird eine Aerosol-Formulierung in einem Wärmetauscher durch thermischen Kontakt mit einem Kältemittel abgekühlt und im kalten Zustand einer Dosiereinrichtung zur Abfüllung in Aerosol-Behälter zugeführt, wobei als Kältemittel ein Flüssiggas zum Einsatz kommt, das vor dem thermischen Kontakt mit dem Aerosol-Produktansatz verdampft wird. Hierdurch können auch Kältemittel eingesetzt werden, deren Siedetemperatur weit unterhalb der Gefriertemperatur des Aerosol-Produktansatzes liegt.

15
20

Vorteilhafterweise wird die Temperatur des verdampften Flüssiggases durch die Zufuhr flüssigen Flüssiggases geregelt. Die Erfindung ermöglicht so die freie Einstellbarkeit der Temperatur des Kältemittels in einem weiten Temperaturbereich oberhalb der Schmelztemperatur des Kältemittels.

25

Als besonders umweltfreundliches und kostengünstiges Kältemittel erweist sich Stickstoff.

- In besonders vorteilhafter Weise kann die erfindungsgemäße Kühl- bzw. Abfüllvorrichtung oder das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Dosier-Aerosolen eingesetzt werden. Die Wirkstoffe müssen inhalativ appliziert werden können und in einem Treibmittel formuliert werden können. Zu den bevorzugten Wirkstoffen zählen Beclometason 17, 21 dipropionat, Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz, Dexamethason-21-isonicotinat,

Fenoterol-HBr, Flunisolid $\frac{1}{2}$ H₂O, Ipratropiumbromid, Orciprenalinsulfat, Oxitropiumbromid, Reproterol-HCl, Salbutamol, Salbutamolsulfat und/oder Kombinationen daraus.

- 5 Zu den bevorzugten Produkten zählen:
Atrovent® Dosieraerosol, Berodual® Dosieraerosol, Combivent® Dosieraerosol, Ditec® Dosieraerosol, Tersigan® Dosieraerosol, Ventilator® Dosieraerosol, Auxiloson® Dosier-Aerosol, Berotec® Dosier- Aerosol, Inhacort® Dosier-Aerosol, Alupent® Dosier-Aerosol.

10

Dabei enthalten die genannten Produkte die folgenden Wirkstoffe:

Atrovent®: Ipratropiumbromid

Berodual®: Ipratropiumbromid in Kombination mit Fenoterol-HBr

Combivent®: Salbutamol bzw. Salbutamolsulfat jeweils in Kombination mit

15

Ipratropiumbromid

Ditec®: Fenoterol-HBr in Kombination mit Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz

Tersigan®: Oxitropiumbromid

Ventilat®: Oxitropiumbromid

20 Auxiloson®: Dexamethason-21-isonicotinat

Berotec®: Fenoterol-HBr

Inhacort®: Flunisolid $\frac{1}{2}$ H₂O

Alupent® : Orciprenalinsulfat

- 25 Als Treibgase für die pharmazeutischen Produkte kommen FCKW (Fluorchlorkohlenwasserstoffe) und FKW (Fluorkohlenwasserstoffe) in Frage, wie beispielsweise TG 134a, TG 227, TG 11, TG 12, TG 114, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Alkane wie Butan, Propan und/oder Kombinationen aus den genannten Treibgasen.

30

Als Hilfsstoffe können alle pharmazeutisch akzeptablen und aus dem Stand der Technik bekannten Hilfsstoffe zugesetzt werden. Dazu zählen Surfactants wie C₅₋₂₀-Fettalkohole, C₅₋₂₀-Fettsäuren, C₅₋₂₀-Fettsäureester, Lecithin, Glyceride,

- Propyleneglycolester, Polyoxyethylene, Polysorbate, Sorbitanester und/oder Kohlenhydrate. Bevorzugt sind C₅₋₂₀-Fettsäuren, Propylenglyoldiester und/oder Triglyceride und/oder Sorbitane der C₅₋₂₀-Fettsäuren, besonders bevorzugt sind Ölsäure und Sorbitan-mono-, -di- oder -trioleate. Alternativ können auch
- 5 toxisch und pharmazeutisch unbedenkliche Polymer und Blockpolymer als Suspensions-stabilisierenden Agentien verwendet werden. Die verwendeten oberflächenaktiven Mittel sind entweder nicht, teilweise oder vollständig fluoriert, wobei unter fluoriert der Austausch von an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffradikalen gegen Fluorradikale verstanden wird.
- 10 Weitere Hilfsstoffe umfassen Co-Solventien wie pharmakologisch verträgliche Alkohole, wie Ethanol, Ester oder Wasser oder Gemische davon. Bevorzugtes Co-Solvens ist Ethanol.
- 15 Weitere Hilfsstoffe umfassen Säuren und/oder deren Salze. Besonders geeignete sind Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure und deren Salze.
- Als Konservierungsmittel können beispielsweise Benzalkoniumchlorid oder
- 20 Ethylendiamintetraacetat eingesetzt werden.
- Im Folgenden werden Formulierungsbeispiele genannt:
- Beispiel 1:** Ipratropiumbromid, Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, 1,1,2,2-
- 25 Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Soja-Lecithin.
- Beispiel 2:** Ipratropiumbromid, Fenoterol-HBr, Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Sorbitantrioleat.
- 30 **Beispiel 3:** Fenoterol-HBr, Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (DNCG), Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Sorbitantrioleat.

Beispiel 4: Oxitropiumbromid, Trichlorfluormethan, Dichlordifluormethan, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Soja-Lecithin.

Beispiel 5 Dexamethason-21-isonicotinat, Dichlordifluormethan, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Trichlorfluormethan, Sorbitantrioleat.

Beispiel 6: Fenoterol-HBr, Tetrafluorethan (TG 134a), Citronensäure, Ethanol, Wasser.

10 **Beispiel 7:** Flunisolid $\frac{1}{2}$ H₂O, Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Sorbitantrioleat.

Beispiel 8: Orciprenalinsulfat, Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan, Soja-Lecithin.

15

Beispiel 9: Reproterol-HCl, Saccharin-Natrium, Sorbitantrioleat, Dentomint PH 799959 (Aromastoff), Trichlorfluormethan, Dichlordifluormethan, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethan.

20 **Beispiel 10:** Beclometasondipropionat, Trichlorfluormethan, Dichlordifluormethan, Ölsäure.

Beispiel 11: Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz; Cryofluoran, Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Sorbitantrioleat.

25

Beispiel 12: Salbutamolsulfat, Norfluran.

Beispiel 13: Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz, Reproterol-HCl, Tg 227, Macrogol-25-Glyceroltrioleat, Ethanol, Saccharin-Natrium, Dentomint PH 799959

30 (Aromastoff).

Anhand der Zeichnung soll nachfolgend ein Ausführungsbeispiel der Erfindung näher erläutert werden.

Die einzige Zeichnung (Fig.) zeigt schematisch den Aufbau einer
5 erfindungsgemäßen Abfüllvorrichtung.

Die Vorrichtung 1 dient insbesondere zur Abfüllung von Aerosol-Formulierung, bei denen es sich um Lösungen oder insbesondere um Suspensionen aus einem zu zerstäubenden Wirkstoff, etwa ein Arzneimittel, und einem leicht flüchtigen
10 Treibmittel, wie FCKW, FKW, Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CO₂ oder Stickstoff, Frigen oder einer Mischung hieraus handelt. Bevorzugt sind TG 227 und TG 134a als FKW. Derartige Aerosol-Formulierung werden nach ihrer Herstellung und vor ihrer Abfüllung in Kleinbehälter in Druck-Vorratsbehältern
15 gelagert, in denen es aufgrund des hohen Dampfdrucks des Treibgases zu einem allmählichen Druckaufbau bis zu mehr als 5 bar kommen kann. Zur Abfüllung in Aerosol-Behälter, beispielsweise Spraydosen, Inhalator-Fläschchen u. dergl. wird der Druck auf Umgebungsdruck reduziert. Um bei der drucklosen Abfüllung die teilweise oder völlige Verdampfung des Treibgases zu vermeiden, wird die Aerosol-Formulierung auf eine niedrige Temperatur gebracht, bei der der
20 Gasdruck des Treibgases entsprechend reduziert ist.

Bei der Vorrichtung 1 strömt das abzufüllende Produkt aus dem hier nicht gezeigten Druck-Vorratsbehälter über eine Zuführleitung 2 sowie eine Kühleinrichtung 3 in einen Pufferbehälter 4. Der Pufferbehälter 4 ist über eine
25 Produktausleitung 5, die sich an eine Austrittsöffnung 7 des Pufferbehälters anschließt, mit einer Dosiereinrichtung 6 strömungsverbunden. Die Dosiereinrichtung 6 umfasst ein Dosierventil 9, mittels dessen das gekühlte Produkt den Erfordernissen entsprechend in bekannter Weise dosiert abgefüllt werden kann. Die Zuführleitung 2, die Kühleinrichtung 3, der Pufferbehälter 4
30 sowie die Produktausleitung 5 sind zumindest überwiegend mit einem Isoliermantel 8 versehen.

Die Kühleinrichtung 3 ist von einer zylindrischen Innenwand 11 und von einer gleichfalls zylindrischen äußeren Wand 12, die radial beabstandet zur Innenwand

11 angeordnet ist, begrenzt. Die Kühleinrichtung 3 ist durch eine Trennwand 10 in zwei ringförmige Bereiche 13,14 aufgeteilt, die in einem - geodätisch gesehen - oberen Abschnitt 15 miteinander verbunden sind. Die Trennwand 10 besteht aus einem Material mit guter Wärmeleitfähigkeit, während die Innenwand 11 und die
5 äußere Wand 12 durch den Isoliermantel 8 wärmeisoliert sind.

Der radial außenseitig gelegene Verdampferbereich 14 dient zur Verdampfung eines flüssiges Kühlmittels. Hierzu ist der Verdampferbereich 14 über eine Kältemittelzuleitung 16 mit einem hier nicht gezeigten Vorratsbehälter für ein
10 flüssiges Kühlmittel 18, beispielsweise mit einem Tank für flüssigen Stickstoff, strömungsverbunden. Im radial innenseitig gelegenen Wärmetauscherbereich 13, der zur Aufnahme eines gasförmigen Kältemittels bestimmt ist, ist eine mit der Zuführleitung 2 strömungsverbundene Kühlschlange 19 aufgenommen. Die
15 Kühlschlange 19 ist aus einem gut leitenden Material gefertigt und steht bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der Vorrichtung 1 mit einem den Wärmetauscherbereich 13 durchströmenden gasförmigem Kühlmittel in Wärmeaustausch. Das gasförmige Kühlmittel wird dabei im Verdampferbereich 14 durch Verdampfen des flüssigen Kühlmittels 18 erzeugt, strömt über den
20 Abschnitt 15 in den Wärmetauscherbereich 13 ein und verlässt diesen durch eine Gasleitung 21.

Der Pufferbehälter 4, der zur Erzeugung einer hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften möglichst homogenen Suspension mit einem motorgetriebenen Rührwerk 23 ausgerüstet ist, steht gleichfalls mit dem Kühlmittel
25 in Wärmekontakt, ebenso die Produktausleitung 5. Zur thermischen Kontaktierung des Pufferbehälters 4 grenzt dieser zum einen an Mittelabschnitten 24 seiner Seitenwände an den von gasförmigem Kühlmittel durchströmten Abschnitt 15 an, wobei in diesem Bereich keine thermische Isolation an den Seitenwänden des Pufferbehälters 4 vorgesehen ist, zum anderen ist der Pufferbehälter 4 in seinem
30 unteren Abschnitt mit einer Doppelwand 25 versehen, deren Begrenzungswände einen mit der Gasleitung 21 in Strömungsverbindung stehenden Hohlraum umschließen.

Zur thermischen Kontaktierung der Produktausleitung 5 weist diese einen Doppelmantel 26 auf, der einen Ringspalt umschließt. Der Ringspalt des Doppelmantels 26 mündet im Bereich der Austrittsöffnung 7 des Pufferbehälters 4 in den Hohlraum des Doppelwand 25 ein. An seinem der Austrittsöffnung 7 strömungstechnisch gesehen entgegengesetzten Ende ist der Ringspalt des Doppelmantels 26 mit einer Gasausleitung 27 verbunden.

Die Kältemittelzuleitung 16 ist mit einem regelbaren Ventil 31 versehen, die außerhalb des Isoliermantels 8 angeordnet ist. Das Ventil 31 kann ebenso wie das Dosierventil 9 von einer elektronischen Steuereinheit 34 angesteuert und so die Zu- und Abflüsse durch die Kältemittelzuleitung 16, die Gasausleitung 27 sowie die Produktausleitung 5 geregelt werden. Ebenso kann der Zustrom des Produktes in hier nicht gezeigter Weise gesteuert werden.

Beim Betrieb der Vorrichtung 1 fließt das Produkt über die Zuführleitung 2 in die als Vorkühler fungierende Kühlschlange 19 und tritt dort in Wärmekontakt mit dem im Wärmetauscherbereich 13 befindlichen gasförmigen Kältemittel. Durch eine Regulierung des Zustroms an flüssigem Kältemittel am Ventil 31, kann die Temperatur des gasförmigen Kältemittels in Wärmetauscherbereich 13 und damit die Kälteleistung des Wärmetauschers in einem beträchtlichen Temperaturbereich frei gewählt werden. Das Ventil 31 könnte in einem Regelkreis eingebunden werden, und in Abhängigkeit beispielsweise von der Temperatur oder eines anderen physikalischen oder chemischen Parameters, der an einem im Pufferbehälter 4 angeordneten Messfühler 37 erfasst wird, von der elektronischen Steuerung 34 geregelt werden.

Nach Durchlaufen der Kühlschlange 19 strömt das Produkt durch die Zuleitung 35 zum Pufferbehälter 4. Dabei erfolgt an einem in der Zuleitung 35 integrierten Reduzierventil 36 eine Absenkung des Drucks des Produkts auf Umgebungsdruck. Das Produkt gelangt somit im wesentlichen drucklos in den Pufferbehälter 4.

Im Pufferbehälter 4 wird eine Erwärmung des Produkts durch fortgesetzten Wärmekontakt mit dem gasförmigen Kältemittel verhindert. Dieser Wärmekontakt

erfolgt zum einen über den Mittelabschnitt 24 der Pufferbehälter-Seitenwand, der unmittelbar und ohne isolierende Zwischenschicht an den mit kaltem, gasförmigem Kältemittel gefüllten Abschnitt 15 angrenzt. Zum anderen erfolgt der Wärmekontakt über die Doppelwand 25, deren Hohlraum vom aus der Gasleitung
5 21 herangeführten gasförmigen Kältemittel durchströmt wird.

Das im Pufferbehälter 4 mittels des Rührwerks 23 hinsichtlich seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften homogenisierte Produkt strömt über die Produktausleitung 5 zur Dosiereinrichtung 6, wo die Abfüllung in Aerosol-Behälter,
10 etwa Inhalator-Fläschchen 38, erfolgt. Das Produkt wird dabei weiter durch das aus dem Hohlraum der Doppelwand 25 in den Ringspalt des Doppelmantels 26 der Produktausleitung 5 strömende Kältemittel gekühlt. Das Kältemittel strömt anschließend über die Gasableitung 27 ab und kann einer Wieder- oder Weiterverwertung zugeführt werden.

15

Nach einem Abfüll - Batch kann die Vorrichtung 1 schnell und einfach wieder auf Umgebungstemperatur angewärmt werden, indem die Kältemittelwege 16,14,15,13,25,26,27 mit warmem gasförmigem Kältemittel, etwa Stickstoff durchströmt werden.

20

Die erfindungsgemäße Vorrichtung 1 ermöglicht den Einsatz von preiswerten und umweltschonenden Kältemitteln, wie flüssiger Stickstoff, ohne dass hierbei die Gefahr bestünde, dass das Produkt beim Kühlvorgang ganz oder teilweise einfriert. Durch den Einsatz von Kältemitteln mit sehr niedrigen
25 Siedetemperaturen, wie Helium oder Stickstoff können auch Produkttemperaturen erreicht werden, die mit Fluorchlorkohlenwasserstoffen als Kälte-träger nicht erreichbar sind. Durch die kontrollierte Zufuhr des gasförmigen Kältemittels kann zudem die Kälteleistung der Kühleinrichtung 3 fast beliebig eingestellt und somit die Temperatur des Stoffes in hoher Genauigkeit auf einem vorgegebenen Wert
30 gehalten oder entlang einer vorgegebenen Verlaufskurve geführt werden.

Herstellungsbeispiel für pharmazeutische Formulierungen

Berodual® Dosieraerosol

1. Herstellung des Konzentrates (allgemein)

In einem geeigneten Gefäß werden die Formulierungsbestandteile der pharmazeutischen Zubereitung ggf. mit Teilmengen des Treibmittels unter Rühren vermischt und anschließend ggf. homogenisiert. Anschließend wird mit einem Teil
5 des Treibmittels aufgefüllt und ggf. nochmals kurz homogenisiert.

2. Herstellung des Produktes (allgemein)

Das Konzentrat aus 1. wird mit dem zu verwendenden Treibgasgemisch in der den Herstellungsvorschriften entsprechenden Mengen in den Druckkessel
10 gegeben. Das Produkt wird durch den eingebauten Mischer homogenisiert und anschließend portionsweise unter Kühlung in das Abfüllgefäß gedrückt.

3. Abfüllung des Produktes

Unmittelbar nach Füllung des Abfüllgefäßes wird das Produkt bei einer
15 Temperatur von -45 (-40 bis -55) °C in der gewünschten Sollmenge in saubere und trockene Aerosolbehälter abgefüllt und der Behälter wird verschlossen.

Bezugszeichenliste

- | | | |
|----|-----|--------------------------------------|
| | 1. | Vorrichtung |
| | 2. | Zuführleitung |
| 5 | 3. | Kühleinrichtung |
| | 4. | Pufferbehälter |
| | 5. | Produktausleitung |
| | 6. | Dosiereinrichtung |
| | 7. | Austrittsöffnung |
| 10 | 8. | thermische Isolierung |
| | 9. | Dosierventil |
| | 10. | Trennwand |
| | 11. | Innenwand |
| | 12. | äußere Wand |
| 15 | 13. | Wärmetauscherbereich |
| | 14. | Verdampferbereich |
| | 15. | Abschnitt |
| | 16. | Kältemittelzuleitung |
| | 17. | - |
| 20 | 18. | flüssiges Kühlmittel |
| | 19. | Kühlschlange |
| | 20. | - |
| | 21. | Gasleitung |
| | 22. | - |
| 25 | 23. | Rührwerk |
| | 24. | Mittelabschnitt |
| | 25. | Doppelwand (des Pufferbehälters) |
| | 26. | Doppelmantel (der Produktausleitung) |
| | 27. | Gasausleitung |
| 30 | 28. | - |
| | 29. | - |
| | 30. | - |
| | 31. | Ventil |
| | 32. | - |
| 35 | 33. | - |
| | 34. | elektronische Steuerung |
| | 35. | Zuleitung |
| | 36. | Reduzierventil |
| | 37. | Messfühler |
| 40 | 38. | Inhalator-Fläschchen |

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum kryogenen Kühlen von in Treibgasen verflüssigten Aerosol-Produktansatz, mit einem Verdampfer (14) für ein flüssiges Kältemittel (18), einem mit dem Verdampfer (14) strömungsverbundenen Wärmetauscher (13) zur thermischen Kontaktierung des verdampften Kältemittels, mit einem Aerosol-Produktansatz, sowie mit einer Regeleinrichtung (34) zur Regulierung der Kälteleistung des Wärmetauschers.
5
- 10 2. Kühleinrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Regeleinrichtung (34) Mittel (31) zur Regulierung des Zustroms des flüssigen Kältemittels an den Verdampfer zugeordnet sind.
- 15 3. Kühleinrichtung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine elektronische Steuerung (34), die in Abhängigkeit von einem vorgegebenen Sollwert der Temperatur oder einem vorgegebenen Soll-Temperaturverlauf die Regulierungsmittel (31) zur Regulierung des Zustroms für flüssiges Kältemittel ansteuert.
20
4. Abfüllvorrichtung für Aerosol-Produktansätze mit einer Zuführleitung (16) zum Entnehmen einer Aerosol-Formulierung aus einem Druckbehälter, einer Produktausleitung (5) zum Zuführen des Aerosol-Produktansatzes an eine Dosiereinrichtung (6),
25 sowie mit einer der Dosiereinrichtung (6) vorgeschalteten Kühleinrichtung (3) nach einer der vorhergehenden Ansprüche.
5. Abfüllvorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Zuführleitung (2) mit einem - vorzugsweise mit einem Rührwerk (23) versehenen- Pufferbehälter (4) strömungsverbunden ist.
30
6. Abfüllvorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Pufferbehälter (4), zwecks Kühlung des im Pufferbehälter (4) aufgenommenen Stoffes, zumindest teilweise mit einer Doppelwandung

(25) versehen und ein zwischen den Wänden der Doppelwandung (25) bestehender Hohlraum von einem Kältemittel durchströmbar ist.

7. Abfüllvorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch
5 gekennzeichnet, dass die Kühleinrichtung (3) einen dem Pufferbehälter (4) strömungstechnisch vorgeschalteten Vorkühler (19) umfasst.
8. Abfüllvorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der
10 Zuführleitung (2) und/oder der Produktausleitung (5) eine Einrichtung (34) zur Reduzierung des Drucks auf Umgebungsdruck zugeordnet ist, die dem Vorkühler (19) strömungstechnisch nachgeschaltet ist.
9. Verfahren zum Abfüllen von Aerosol-Produktansätzen, bei dem ein
15 Aerosol-Produktansatz in einer Kühleinrichtung (3) durch thermischen Kontakt mit einem Kältemittel abgekühlt und im kalten Zustand einer Dosiereinrichtung (6) zur Abfüllung in Aerosol-Behälter (38) zugeführt wird, dadurch gekennzeichnet,
dass als Kältemittel ein Flüssiggas zum Einsatz kommt, das vor dem thermischen Kontakt mit dem Aerosol-Produktansatz verdampft wird.
20
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des verdampften Flüssiggases durch Druckregelung und/oder durch Zufuhr flüssigen Flüssiggases geregelt wird.
- 25 11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Kältemittel Stickstoff eingesetzt wird.
12. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder des
30 Verfahrens nach einem der Ansprüche 9 bis 11 zur Herstellung von Dosieraerosolen enthaltend ein Treibgas ausgewählt aus der Gruppe TG 134a, TG 227, TG 11, TG 12, TG 114, 1,1,2,2-Tetrafluoro-1,2-dichloroethane, Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Butan und/oder Propan und Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe Beclometason 17, 21 dipropionat, Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz, Dexamethason-21-

isonicotinat, Fenoterol-HBr, Flunisolid $\frac{1}{2}$ H₂O, Ipratropiumbromid, Orciprenalinsulfat, Oxitropiumbromid, Reproterol-HCl, Salbutamol, Salbutamolsulfat und/oder Kombinationen daraus.

- 5 13. Verwendung nach Anspruch 12 zur Herstellung von Atrovent® Dosieraerosol, Berodual® Dosieraerosol, Combivent® Dosieraerosol, Ditec® Dosieraerosol, Tersigan® Dosieraerosol, Ventilat® Dosieraerosol, Auxiloson® Dosier-Aerosol, Berotec® Dosier- Aerosol, Inhacort® Dosier-Aerosol oder Alupent® Dosier-Aerosol.

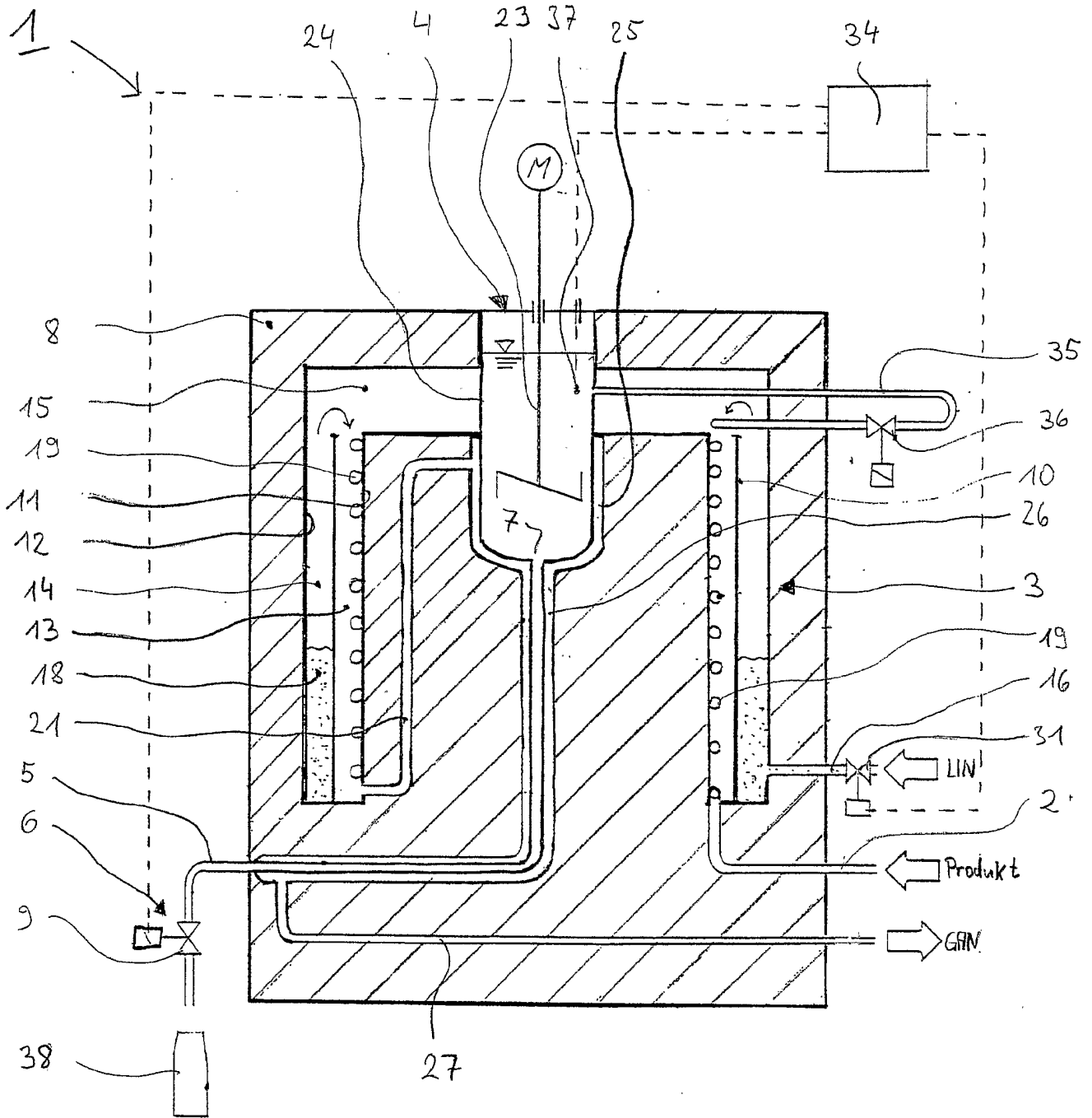


Fig.