



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 20 923 T2** 2008.03.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 416 917 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 20 923.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/03583**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 745 697.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/013472**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.08.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.02.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.05.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **27.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.03.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/10** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0119081 **06.08.2001** **GB**

0212463 **30.05.2002** **GB**

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(72) Erfinder:

SKANTZE, Pia Margaretha, S-431 83 Molndal, SE;
SKANTZE, Tommy Urban, S-431 83 Molndal, SE;
VON CORSWANT, Lars Christian, S-431 83 Molndal, SE;
ZZACKRISSON SCHANTZ, Anna Elisabeth Fy, S-412 96 Göteborg, SE;
LINDFORS, Per Lennart, S-431 83 Molndal, SE;
OLSSON, Ulf, S-240 12 Torna Hällestad, SE

(54) Bezeichnung: **WÄSSRIGE DISPERSION STABILER NANOPARTIKEL EINES WASSERUNLÖSLICHEN WIRKSTOFFS UND EIN HILFSSTOFF WIE MITTELKETTIGE TRIGLYCERIDE (MCT)**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen Dispersion von Teilchen, insbesondere Teilchen im Submikrometerbereich, in einem wässrigen Medium, und eine stabile Dispersion von Teilchen in einem flüssigen Medium, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Teilchen, welche eine im Wesentlichen in Wasser unlösliche pharmakologisch aktive Verbindung in einem wässrigen Medium umfasst, dessen Teilchen im Wesentlichen keine Zunahme in der Größe bei der Lagerung in einem wässrigen Medium zeigen, insbesondere wässrige Dispersionen von Teilchen, welche im Wesentlichen kein Teilchenwachstum, das durch die Ostwald-Reifung vermittelt ist, zeigen.

[0002] Dispersionen von einem festen Material in einem flüssigen Medium, sind für eine Vielzahl von unterschiedlichen Anwendungen, einschließlich Anstrichen, Tinten, Dispersionen von Pestiziden und anderen Agrochemikalien, Dispersionen von Bioziden und Dispersionen von pharmakologisch aktiven Verbindungen, erforderlich. Im pharmazeutischen Bereich besitzen viele pharmakologisch aktive Verbindungen eine sehr niedrige Wasserlöslichkeit, was zu einer niedrigen Bioverfügbarkeit führen kann, wenn solche Verbindungen einem Patienten verabreicht werden. Die Bioverfügbarkeit von solchen Verbindungen kann verbessert werden, indem die Teilchengröße der Verbindung, insbesondere zu einer Größe im Submikrometerbereich, gesenkt wird, da dies die Auflösungsrate und somit die Absorption der Verbindung verbessert.

[0003] Die Formulierung einer pharmakologisch aktiven Verbindung als eine wässrige Suspension, insbesondere einer Suspension mit einer Teilchengröße im Submikrometerbereich, ermöglicht es, dass die Verbindung intravenös verabreicht wird, wodurch ein alternativer Weg der Verabreichung bereitgestellt wird, welcher im Vergleich zur oralen Verabreichung die Bioverfügbarkeit erhöhen könnte.

[0004] Im Allgemeinen jedoch, wenn es einen Bereich von Teilchengrößen gibt, die in einem Medium dispergiert sind, gibt es eine unterschiedliche Auflösungsgeschwindigkeit der Teilchen in dem Medium. Die unterschiedliche Auflösung führt zu kleineren Teilchen, welche im Vergleich zu den größeren Teilchen thermodynamisch instabil sind, und dies führt zu einem Materialfluss von den kleineren Teilchen zu den größeren Teilchen. Der Effekt davon ist der, dass sich die kleineren Teilchen in dem Medium auflösen, während Material auf den größeren Teilchen abgeschieden wird, was zu einer Zunahme in der Teilchengröße führt. Ein solcher Mechanismus für das Teilchenwachstum ist als Ostwald-Reifung bekannt (Ostwald, Z Phys. Chem. (34), 1900, 495-503).

[0005] Das Wachstum von Teilchen in einer Dispersion kann zu Instabilität der Dispersion während der Lagerung führen, was zu einer Sedimentation von Teilchen aus der Dispersion führt. Es ist insbesondere wichtig, dass die Teilchengröße in einer Dispersion einer pharmakologisch aktiven Verbindung konstant bleibt, da eine Änderung in der Teilchengröße wahrscheinlich die Bioverfügbarkeit beeinflusst und somit die Wirksamkeit der Verbindung. Wenn ferner die Dispersion für eine intravenöse Verabreichung erforderlich ist, kann das Wachstum der Teilchen in der Dispersion die Dispersion für diesen Zweck ungeeignet machen, was möglicherweise zu nachteiligen oder gefährlichen Nebeneffekten führt.

[0006] Theoretisch würde das Teilchenwachstum, was aus der Ostwald-Reifung resultiert, eliminiert werden, wenn alle Teilchen in der Dispersion die gleiche Größe hätten. Gleichwohl ist es in der Praxis nicht möglich, eine vollständig einheitliche Teilchengröße zu erreichen, und selbst kleine Unterschiede in Teilchengrößen können zu einem Teilchenwachstum führen.

[0007] Wässrige Suspensionen eines festen Materials können durch mechanische Fragmentierung hergestellt werden, zum Beispiel durch Mahlen. Die US 5 145 648 beschreibt das Nassmahlen einer Suspension einer kaum löslichen Verbindung in einem wässrigen Medium. Gleichwohl führt die mechanische Fragmentierung eines Materials, zum Beispiel durch Mahlen, im Allgemeinen zu einer breiten Verteilung von Teilchengrößen. Ferner ist die mechanische Fragmentierung weniger effizient im Hinblick auf die Teilchengrößenverringering, wenn sie bei nicht kristallinem Ausgangsmaterial angewendet wird.

[0008] Die US 4 826 689 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Teilchen mit einheitlicher Größe eines Feststoffes durch Einspritzen einer wässrigen präzipitierenden Flüssigkeit in eine Lösung des Feststoffes in einer organischen Flüssigkeit unter kontrollierten Bedingungen der Temperatur und Infusionsrate, wodurch die Teilchengröße kontrolliert bzw. reguliert wird. Die US 4 997 454 beschreibt ein ähnliches Verfahren, bei dem die präzipitierende Flüssigkeit nicht wässrig ist. Wenn jedoch die Teilchen eine kleine, jedoch beschränkte Löslichkeit in dem präzipitierenden Medium aufweisen, wird ein Teilchengrößenwachstum festgestellt, nachdem die Teilchen präzipitiert worden sind. Um eine bestimmte Teilchengröße unter Anwendung dieser Verfahren

aufrecht zu erhalten, ist es notwendig, die Teilchen zu isolieren, sobald sie präzipitiert worden sind, um das Teilchenwachstum zu minimieren. Deshalb können Teilchen, die gemäß diesen Verfahren hergestellt worden sind, nicht in einem flüssigen Medium als eine Dispersion gelagert werden. Ferner ist für einige Materialien, die Rate bzw. Geschwindigkeit der Ostwald-Reifung so groß, dass es nicht praktisch ist, kleine Teilchen (insbesondere Nanoteilchen) von der Suspension zu isolieren.

[0009] W. J. Higuchi und J. Misra (J. Pharm. Sci., 51 (1962) 459) beschreiben ein Verfahren zur Inhibierung des Wachstums der Öltröpfchen in Öl-in-Wasser-Emulsionen, in dem eine hydrophobe Verbindung (wie Hexadecan) zu der Ölphase der Emulsion hinzugegeben wird. Die US 6 074 986 (WO 95/07614) beschreibt die Zugabe eines polymeren Materials mit einem Molekulargewicht von bis zu 10 000 zu der dispergierten Ölphase in einer Öl-in-Wasser-Emulsion, um die Ostwald-Reifung zu inhibieren. Welin-Berger et al. (Int. Jour. of Pharmaceutics 200 (2000), S. 249-260) beschreiben die Zugabe eines hydrophoben Materials zu der Ölphase einer Öl-in-Wasser-Emulsion, um die Ostwald-Reifung der Tröpfchen in der Emulsion zu inhibieren. In diesen letzteren drei Referenzen wird das der Ölphase zugesetzte Material in der Ölphase gelöst, um ein einzelphasiges Öl zu erhalten, das in dem wässrigen kontinuierlichen Medium dispergiert ist.

[0010] EP 589 838 beschreibt die Zugabe eines polymeren Stabilisators, um eine Öl-in-Wasser-Emulsion zu stabilisieren, wobei die disperse Phase ein hydrophobes Pestizid ist, welches in einem hydrophoben Lösemittel gelöst ist.

[0011] Die US 4 348 385 beschreibt eine Dispersion eines festen Pestizids in einem organischen Lösemittel, zu welchem ein ionisches Dispergiermittel hinzugesetzt wird, um die Ostwald-Reifung zu regulieren.

[0012] Die WO 99/04766 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von vesikulären Nanokapseln durch die Bildung einer Öl-in-Wasser-Emulsion, wobei die dispergierte Ölphase ein Material, das zur Bildung einer Nanokapsel-Umhüllung ausgelegt ist, ein organisches Lösemittel und gegebenenfalls einen aktiven Bestandteil umfasst. Nach der Bildung einer stabilen Emulsion wird das Lösemittel extrahiert, wobei eine Dispersion von Nanokapseln zurückbleibt.

[0013] Die US 5 100 591 beschreibt ein Verfahren, bei welchem Teilchen, die einen Komplex zwischen einer in Wasser unlöslichen Substanz und einem Phospholipid umfassen, durch Co-Präzipitation von der Substanz und dem Phospholipid in einem wässrigen Medium hergestellt werden. Im Allgemeinen beträgt das Molverhältnis von Phospholipid zur Substanz 1:1, um sicherzustellen, dass ein Komplex gebildet wird.

[0014] Die US 4 610 868 beschreibt Lipidmatrixträger, in welchen Teilchen einer Substanz in einer Lipidmatrix dispergiert sind. Die Hauptphase des Lipidmatrixträgers umfasst ein hydrophobes Lipidmaterial wie Phospholipid.

[0015] Wir haben überraschenderweise herausgefunden, dass stabile Dispersionen von festen Teilchen in einem wässrigen Medium unter Verwendung eines Präzipitationsverfahrens hergestellt werden können, und zwar ohne dem Anfordernis nach mit Wasser unmischbaren Lösemitteln oder der Bildung einer Emulsion. Die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Dispersionen zeigen nur ein geringes oder gar kein Teilchenwachstum nach der Präzipitation, das durch Ostwald-Reifung vermittelt wird.

[0016] Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen Dispersion von festen Teilchen in einem wässrigen Medium bereitgestellt, umfassend:

das Kombinieren (a) einer ersten Lösung, die eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml, ein in Wasser mischbares organisches Lösemittel und einen Inhibitor umfasst, mit (b) einer wässrigen Phase, die Wasser und gegebenenfalls einen Stabilisator umfasst, wodurch feste Teilchen präzipitieren, welche den Inhibitor und die pharmakologische aktive Substanz umfassen; und gegebenenfalls das Entfernen des in Wasser mischbaren organischen Lösemittels;

worin:

- (i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist, welche in Wasser im Wesentlichen unlöslich ist;
- (ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist;
- (iii) der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist und (iv) der Inhibitor ausreichend mit der pharmakologisch aktiven Substanz mischbar ist, um die Teilchen in der Dispersion zu bilden, umfassend eine im Wesentlichen einzelphasige Mischung aus der Substanz und dem Inhibitor.

[0017] Das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung macht es möglich, dass stabile Dispersionen mit

sehr kleinen Teilchen, insbesondere Nanoteilchen, in hoher Konzentration hergestellt werden, ohne der Notwendigkeit, die Teilchen aus dem flüssigen Medium, in welchem sie präzipitiert worden sind, schnell zu isolieren, um ein Teilchenwachstum zu verhindern.

[0018] Die Dispersion gemäß der vorliegenden Erfindung ist stabil, womit wir meinen, dass die festen Teilchen in der Dispersion ein durch die Ostwald-Reifung vermitteltes verringertes oder im Wesentlichen gar kein Teilchenwachstum zeigen. Mit dem Ausdruck "verringertes Teilchenwachstum" ist gemeint, dass die Rate des durch die Ostwald-Reifung vermittelten Teilchenwachstums im Vergleich zu Teilchen gesenkt ist, die ohne die Verwendung eines Inhibitors hergestellt werden. Mit dem Ausdruck "im Wesentlichen kein Teilchenwachstum" ist gemeint, dass die mittlere Teilchengröße der Teilchen in dem wässrigen Medium um nicht mehr als 10 % (stärker bevorzugt um nicht mehr als 5 %) über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 20 °C nach der Präzipitation in der wässrigen Phase bei der vorliegenden Erfindung steigt. Vorzugsweise zeigen die Teilchen im Wesentlichen kein Teilchenwachstum.

[0019] Es versteht sich, dass in diesen Fällen, bei denen die festen Teilchen in einer amorphen Form präzipitiert werden, sich die resultierenden Teilchen im Allgemeinen schließlich zu einer thermodynamisch stabilen kristallinen Form bei der Lagerung als einer wässrigen Dispersion umwandeln. Die Zeit, der es bedarf, bis sich solche Dispersionen umkristallisiert haben, hängt von der Substanz ab und kann von einigen wenigen Stunden bis zu einer Vielzahl von Tagen variieren. Im Allgemeinen wird eine solche Umkristallisation zu einem Teilchenwachstum und der Bildung von großen kristallinen Teilchen führen, welche einer Sedimentation aus der Dispersion zugänglich sind. Es versteht sich, dass die vorliegende Erfindung eine Umwandlung von amorphen Teilchen in der Suspension zu einem kristallinen Zustand nicht verhindert. Die Anwesenheit des Inhibitors in den Teilchen gemäß der vorliegenden Erfindung senkt in signifikanter Weise das durch die Ostwald-Reifung vermittelte Teilchenwachstum oder eliminiert dieses sogar, wie bereits vorstehend beschrieben. Die Teilchen sind deshalb gegenüber einer Ostwald-Reifung stabil, und der hierin verwendete Ausdruck "stabil" ist dementsprechend auszulegen.

[0020] Die festen Teilchen in der Dispersion besitzen vorzugsweise eine mittlere Teilchengröße von weniger als 10 µm, stärker bevorzugt weniger als 5 µm, noch stärker bevorzugt weniger als 1 µm und insbesondere weniger als 500 nm. Es ist besonders bevorzugt, dass die Teilchen in der Dispersion eine mittlere Teilchengröße von 10 bis 500 nm, stärker bevorzugt von 50 bis 300 nm und insbesondere von 100 bis 200 nm aufweisen. Die mittlere Teilchengröße der Teilchen in der Dispersion kann unter Verwendung von herkömmlichen Techniken gemessen werden, zum Beispiel durch die dynamische Lichtstreuung, um die intensitätsgemittelte Teilchengröße zu messen.

[0021] Im Allgemeinen zeigen die festen Teilchen in der gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Dispersion eine enge unimodale Teilchengrößenverteilung.

[0022] Die festen Teilchen können kristallin, halbkristallin oder amorph sein. In einer Ausführungsform umfassen die festen Teilchen eine pharmakologisch aktive Substanz in einer im Wesentlichen amorphen Form. Dies kann vorteilhaft sein, da viele pharmakologische Verbindungen eine erhöhte Bioverfügbarkeit in amorpher Form im Vergleich zu ihren kristallinen halbkristallinen Formen zeigen. Die genaue Form der erhaltenen Teilchen wird von den Bedingungen abhängen, die während des Herstellungsschrittes des Verfahrens zur Anwendung kommen. Im Allgemeinen führt das vorliegende Verfahren zu einer schnellen Präzipitation der Substanz und der Bildung von im Wesentlichen amorphen Teilchen.

[0023] Die pharmakologische aktive Substanz in der ersten Lösung besitzt eine Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml, vorzugsweise von weniger als 0,1 mg/ml und insbesondere von weniger als 0,05 mg/ml.

[0024] Der größte Effekt der Teilchenwachstumshemmung wird festgestellt, wenn die Substanz eine Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von mehr als 0,05 µg/ml besitzt. In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Substanz eine Löslichkeit im Bereich von 0,05 µg/ml bis 0,5 mg/ml, zum Beispiel von 0,05 µg/ml bis 0,05 mg/ml, auf.

[0025] Die Löslichkeit der Substanz in Wasser kann unter Verwendung einer herkömmlichen Technik gemessen werden. Zum Beispiel wird eine gesättigte Lösung der Substanz hergestellt, indem eine überschüssige Menge der Substanz Wasser bei 25 °C hinzugesetzt wird und der Lösung ermöglicht wird, 48 Stunden lang zu equilibrieren. Überschüssige Feststoffe werden durch Zentrifugation oder Filtration entfernt, und die Konzentration der Substanz in Wasser wird durch eine geeignete analytische Technik wie HPLC bestimmt.

[0026] Zahlreiche Klassen von pharmakologisch aktiven Verbindungen sind zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, Antikrebsmittel (zum Beispiel Bicalutamid), Steroiden, vorzugsweise Glucocorticosteroiden (insbesondere gegen Entzündung wirkende Glucocorticosteroide, zum Beispiel Budesonid), gegen Bluthochdruck wirkende Mittel (zum Beispiel Felodipin oder Prazosin), Betablocker (zum Beispiel Pindolol oder Propranolol), hypolipidämische Mittel, Antikoagulantien, Antithrombotika, Antipilzmittel (zum Beispiel Griseofluvin), antivirale Mittel, Antibiotika, antibakterielle Mittel (zum Beispiel Ciprofloxacin), antipsychotische Mittel, Antidepressiva, Sedativa, Anästhetika, entzündungshemmende Mittel (einschließlich Verbindungen für die Behandlung von gastrointestinalen Entzündungserkrankungen, zum Beispiel Verbindungen, die in der WO 99/55706 beschrieben sind, und andere entzündungshemmende Verbindungen, zum Beispiel Ketoprofen), Antihistaminika, Hormone (zum Beispiel Testosteron), Immunomodifiziermittel oder Kontrazeptionsmittel. Die Substanz kann eine einzelne Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml oder eine Kombination von zwei oder mehreren solcher Substanzen umfassen.

Inhibitor

[0027] Der Inhibitor ist eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung, welche in Wasser weniger löslich als die in der ersten Lösung vorhandene pharmakologisch aktive Substanz ist, und wobei der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist. Geeignete Inhibitoren besitzen eine Wasserlöslichkeit bei 25 °C von weniger als 0,1 mg/l, stärker bevorzugt von weniger als 0,01 mg/l. In einer Ausführungsform der Erfindung hat der Inhibitor eine Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,05 µg/ml, zum Beispiel von 0,1 ng/ml bis 0,05 µg/ml.

[0028] In einer Ausführungsform der Erfindung besitzt der Inhibitor ein Molekulargewicht von weniger als 2 000, wie weniger als 500, zum Beispiel weniger als 400. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung weist der Inhibitor ein Molekulargewicht von weniger als 1 000, zum Beispiel von weniger als 600 auf. Zum Beispiel kann der Inhibitor ein Molekulargewicht im Bereich von 200 bis 2 000, vorzugsweise ein Molekulargewicht im Bereich von 400 bis 1 000, stärker bevorzugt von 400 bis 600, aufweisen.

[0029] 600. Geeignete Inhibitoren schließen einen Inhibitor ein, der aus den Klassen (i) bis (vi) oder einer Kombination von zwei oder mehreren solcher Inhibitoren gewählt wird:

(i) einem Mono-, Di- oder (stärker bevorzugt) einem Triglycerid einer Fettsäure. Geeignete Fettsäuren schließen Fettsäuren mit mittlerer Kettenlänge, die 8 bis 12, stärker bevorzugt 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten, oder Fettsäuren mit langer Kette, die mehr als 12 Kohlenstoffatome, zum Beispiel 14 bis 20 Kohlenstoffatome, stärker bevorzugt 14 bis 18 Kohlenstoffatome, enthalten, ein. Die Fettsäure kann gesättigt, ungesättigt oder eine Mischung von gesättigten und ungesättigten Säuren sein. Die Fettsäure kann gegebenenfalls eine oder mehrere Hydroxylgruppen, zum Beispiel Ricinolsäure, enthalten. Das Glycerid kann durch allgemein bekannte Techniken hergestellt werden, zum Beispiel durch Veresterung von Glycerol mit einer oder mehreren Fettsäuren mit langer oder mittlerer Kette. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Inhibitor eine Mischung von Triglyceriden, die durch Verestern von Glycerol mit einer Mischung von Fettsäuren mit langer, oder bevorzugt mittlerer Kettenlänge erhalten werden. Mischungen von Fettsäuren können erhalten werden durch Extraktion aus natürlichen Produkten, zum Beispiel aus einem natürlichen Öl wie Palmöl. Aus Palmöl extrahierte Fettsäuren enthalten etwa 50 bis 80 Gew.-% Decansäure und 20 bis 50 Gew.-% Octansäure. Die Verwendung einer Mischung von Fettsäuren, um Glycerol zu verestern, ergibt eine Mischung von Glyceriden, die eine Mischung von unterschiedlichen Acylkettenlängen enthalten. Triglyceride mit langer und mittlerer Kette sind im Handel verfügbar. Zum Beispiel wird ein bevorzugtes Triglycerid mit mittlerer Kette (MCT), das Acylgruppen mit 8 bis 12, stärker bevorzugt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, enthält, durch Verestern von Glycerol mit Fettsäuren, die aus Palmöl extrahiert werden, hergestellt, wodurch eine Mischung von Triglyceriden erhalten wird, die Acylgruppen mit 8 bis 12, stärker bevorzugt 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten. Dieses MCT ist im Handel als Miglyol 812N (Huls, Deutschland) verfügbar. Andere im Handel verfügbare MCT's schließen Miglyol 810 und Miglyol 818 (Huls, Deutschland) ein. Ein weiteres geeignetes Triglycerid mit mittlerer Kette ist Trilaurin (Glyceroltrilaurat). Im Handel verfügbare Triglyceride mit langer Kette schließen Sojabohnenöl, Sesamöl, Sonnenblumenöl, Castoröl und Rapssamenöl ein. Mono- und Diglyceride können durch partielle Veresterung von Glycerol mit einer geeigneten Fettsäure oder einer Mischung von Fettsäuren erhalten werden. Sofern erforderlich, können die Mono- und Diglyceride unter Verwendung von herkömmlichen Techniken aufgetrennt und gereinigt werden, zum Beispiel durch Extraktion aus einer Reaktionsmischung nach der Veresterung. Wenn ein Monoglycerid verwendet wird, ist es vorzugsweise ein langkettiges Monoglycerid, zum Beispiel ein Monoglycerid, welches durch Veresterung von Glycerol mit einer 18 Kohlenstoffatome enthaltenden Fettsäure gebildet wird;

(ii) ein Fettsäure-Mono- oder (vorzugsweise) Diester eines C₂₋₁₀-Diols. Vorzugsweise ist das Diol ein aliphatisches Diol, welches gesättigt oder ungesättigt sein kann, zum Beispiel ein C₂₋₁₀-Alkandiol, welches ein ge-

radkettiges oder verzweigtkettiges Diol sein kann. Stärker bevorzugt ist das Diol ein C_{2-6} -Alkandiol, welches geradkettig oder verzweigtkettig sein kann, zum Beispiel Ethylenglykol oder Propylenglykol. Geeignete Fettsäuren schließen Fettsäuren mit mittlerer und langer Kette ein, wie sie oben im Zusammenhang mit den Glyceriden beschrieben sind. Bevorzugte Ester sind Diester von Propylenglykol mit einer oder mehreren Fettsäuren, die 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten, zum Beispiel Miglyol 840 (Huls, Deutschland);

(iii) ein Fettsäureester eines Alkanols oder eines Cycloalkanols. Geeignete Alkanole schließen C_{1-10} -Alkanole, stärker bevorzugt C_{2-6} -Alkanole ein, welche geradkettig oder verzweigtkettig sein können, zum Beispiel Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sec-Butanol oder tert-Butanol. Geeignete Cycloalkanole schließen C_{3-6} -Cycloalkanole, zum Beispiel Cyclohexanol, ein. Geeignete Fettsäuren schließen Fettsäuren mit mittlerer und langer Kette, wie sie oben in Bezug auf die Glyceride beschrieben worden sind, ein. Bevorzugte Ester sind Ester von einem C_{2-6} -Alkanol mit einer oder mehreren Fettsäuren, die 8 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, oder stärker bevorzugt 12 bis 29 Kohlenstoffatome, wobei die Fettsäure gesättigt oder ungesättigt sein kann. Geeignete Ester schließen zum Beispiel Isopropylmyristat oder Ethyloleat ein;

(iv) ein Wachs. Geeignete Wachse schließen Ester von einer langkettigen Fettsäure mit einem mindestens 12 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkohol ein. Der Alkohol kann ein aliphatischer Alkohol, ein aromatischer Alkohol, ein aliphatische und aromatische Gruppen enthaltender Alkohol oder eine Mischung von zwei oder mehreren solcher Alkohole sein. Wenn der Alkohol ein aliphatischer Alkohol ist, kann er gesättigt oder ungesättigt sein. Der aliphatische Alkohol kann geradkettig, verzweigtkettig oder cyclisch sein. Geeignete aliphatische Alkohole schließen diese ein, welche mehr als 12 Kohlenstoffatome enthalten, stärker bevorzugt mehr als 14 Kohlenstoffatome, insbesondere mehr als 18 Kohlenstoffatome, zum Beispiel 12 bis 40, stärker bevorzugt 14 bis 36, und insbesondere 18 bis 34 Kohlenstoffatome. Geeignete langkettige Fettsäuren schließen jene, die oben in Bezug auf die Glyceride beschrieben sind, vorzugsweise jene, die mehr als 14 Kohlenstoffatome, insbesondere mehr als 18 Kohlenstoffatome, zum Beispiel 14 bis 40, stärker bevorzugt 14 bis 36 und insbesondere 18 bis 34 Kohlenstoffatome, enthalten. Das Wachs kann ein natürliches Wachs sein, zum Beispiel Bienenwachs, ein von Pflanzenmaterial abgeleitetes Wachs, oder ein synthetisches Wachs, welches durch Veresterung von einer Fettsäure und einem langkettigen Alkohol hergestellt wird. Andere geeignete Wachse schließen Petroleumwachse wie ein Paraffinwachs ein;

(v) ein langkettiger aliphatischer Alkohol. Geeignete Alkohole schließen jene mit 6 oder mehr Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt 8 oder mehr Kohlenstoffatomen, wie 12 oder mehr Kohlenstoffatome, zum Beispiel 12 bis 30, zum Beispiel 14 bis 20 Kohlenstoffatome, ein. Es ist besonders bevorzugt, dass der langkettige aliphatische Alkohol 6 bis 20, stärker bevorzugt 6 bis 14 Kohlenstoffatome, zum Beispiel 8 bis 12 Kohlenstoffatome aufweist. Der Alkohol kann geradkettig, verzweigtkettig, gesättigt oder ungesättigt sein. Beispiele für geeignete langkettige Alkohole schließen 1-Hexanol, 1-Decanol, 1-Hexadecanol, 1-Octadecanol oder 1-Heptadecanol (stärker bevorzugt 1-Decanol) ein; oder

(vi) ein hydriertes Pflanzenöl, zum Beispiel hydriertes Castoröl.

[0030] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Inhibitor aus einem Triglycerid mit mittlerer Kettenlänge und einem langkettigen aliphatischen Alkohol mit 6 bis 12, vorzugsweise 10 bis 20 Kohlenstoffatomen, gewählt. Bevorzugte Triglyceride mit mittlerer Kettenlänge und langkettige aliphatische Alkohole sind wie jene oben erwähnten. In einer bevorzugten Ausführungsform wird der Inhibitor aus einem Triglycerid mittlerer Kettenlänge, das Acylgruppen mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen enthält, oder einer Mischung von solchen Triglyceriden (vorzugsweise Miglyol 812N) und einem aliphatischen Alkohol, der 10 bis 14 Kohlenstoffatome enthält, (vorzugsweise 1-Decanol) oder einer Mischung davon (zum Beispiel einer Miglyol 812N und 1-Decanol umfassenden Mischung) gewählt.

[0031] Geeigneterweise ist der Inhibitor eine Flüssigkeit bei der Temperatur, bei der die Dispersion hergestellt wird. Vorzugsweise ist der Inhibitor eine Flüssigkeit bei Umgebungstemperatur (25 °C).

[0032] Der Inhibitor ist vorzugsweise ein pharmazeutisch inertes Material.

[0033] Der Inhibitor liegt in den Teilchen in einer Menge vor, die ausreicht, um die Ostwald-Reifung der Teilchen in der Suspension zu verhindern. Vorzugsweise ist der Inhibitor die Nebenkomponente in den festen Teilchen, die in dem vorliegenden Verfahren gebildet werden, welche den Inhibitor und die pharmakologisch aktive Substanz umfassen. Vorzugsweise liegt deshalb der Inhibitor in einer Menge vor, die gerade ausreicht, um eine Ostwald-Reifung der Teilchen in der Dispersion zu verhindern, wodurch die Menge an in dem Teilchen vorliegenden Inhibitor minimiert wird.

[0034] In Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beträgt der Gewichtsanteil an Inhibitor in Bezug auf das Gesamtgewicht an Inhibitor und pharmakologisch aktiver Substanz (d. h. Gewicht von Inhibitor/Gewicht von Inhibitor + Gewicht von pharmakologisch aktiver Substanz) von 0,01 bis 0,99, vorzugsweise von 0,01 bis

0,5, insbesondere von 0,05 bis 0,3 und ganz speziell von 0,06 bis 0,25. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der Gewichtsanteil an Inhibitor in Bezug auf das Gesamtgewicht von Inhibitor und pharmakologisch aktiver Substanz weniger als 0,5, stärker bevorzugt 0,3 oder weniger, zum Beispiel 0,05 bis 0,3, wie von 0,06 bis 0,25, zum Beispiel etwa 0,2. Dies ist besonders bevorzugt für eine pharmazeutisch aktive Substanz, da ein hoher Anteil an Inhibitor (z. B. ein Gewichtsanteil von über 0,5) zu unerwünschten Nebenwirkungen führen könnte und/oder die Auflösungsrate/Bioverfügbarkeit der pharmakologisch aktiven Substanz beeinflussen könnte, wenn sie in vivo verabreicht wird.

[0035] Ferner haben wir herausgefunden, dass im Allgemeinen ein niedriges Gewichtsverhältnis von Inhibitor zu dem Inhibitor und der pharmakologisch aktiven Substanz (d. h. weniger als 0,5) ausreichend ist, um das Teilchenwachstum durch Ostwald-Reifung zu verhindern, wodurch ermöglicht wird, dass kleine (vorzugsweise weniger als 1 μm , vorzugsweise weniger als 500 nm) stabile Teilchen hergestellt werden. Eine kleine und konstante Teilchengröße ist oftmals erwünscht, insbesondere wenn die pharmakologisch aktive Substanz verwendet wird, zum Beispiel zur intravenösen Verabreichung.

[0036] Eine Anwendung der durch das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Dispersionen ist die Untersuchung der Toxikologie einer pharmakologisch aktiven Verbindung. Die gemäß des vorliegenden Verfahrens hergestellten Dispersionen können eine verbesserte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Dispersionen zeigen, die unter Anwendung alternativer Verfahren hergestellt wurden, insbesondere wenn die Teilchengröße der Substanz geringer als 0,5 μm ist. Bei dieser Anwendung ist es von Vorteil, die Menge an Inhibitor in Bezug auf die aktive Verbindung zu minimieren, sodass irgendwelche Wirkungen bezüglich der Toxikologie, die mit der Anwesenheit des Inhibitors assoziiert sind, minimiert werden.

[0037] Wenn die pharmakologisch aktive Substanz eine merkliche Löslichkeit in dem Inhibitor aufweist, sollte das Gewichtsverhältnis von Inhibitor zur pharmakologisch aktiven Substanz so gewählt werden, dass sichergestellt wird, dass die Menge an pharmakologisch aktiver Substanz jene übersteigt, die erforderlich ist, um eine gesättigte Lösung der pharmakologisch aktiven Substanz in dem Inhibitor zu bilden. Dies stellt sicher, dass feste Teilchen der pharmakologisch aktiven Substanz in der Dispersion gebildet werden. Dies ist wichtig, wenn der Inhibitor eine Flüssigkeit bei der Temperatur ist, bei der die Dispersion hergestellt wird (zum Beispiel Umgebungstemperatur), um sicherzustellen, dass das Verfahren nicht zur Bildung von flüssigen Tröpfchen, die eine Lösung der pharmakologisch aktiven Substanz in dem Inhibitor umfassen, oder eines Zweiphasensystems, das die feste Substanz und große Bereiche des flüssigen Inhibitors umfasst, führt.

[0038] Ohne dass man an eine Theorie gebunden sein möchte, glauben wir, dass Systeme, in welchen es eine Phasentrennung zwischen der Substanz und dem Inhibitor in den Teilchen gibt, eher einer Ostwald-Reifung unterliegen, als jene, in welchen die festen Teilchen ein im Wesentlichen einzelphasiges System bilden. Demzufolge ist in einer bevorzugten Ausführungsform der Inhibitor in ausreichendem Maße in dem pharmakologisch aktiven Material mischbar, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, umfassend eine im Wesentlichen einzelphasige Mischung der Substanz und des Inhibitors. Die Zusammensetzung der Teilchen, die gemäß der vorliegenden Erfindung gebildet wird, kann unter Verwendung von herkömmlichen Techniken analysiert werden, zum Beispiel der Analyse der (thermodynamischen) Löslichkeit der pharmakologisch aktiven Substanz in dem Inhibitor, der Schmelzentropie und der Schmelzpunkte, die unter Verwendung der routinemäßigen Differenzialscanningcalorimetrie (DSC)-Techniken erhalten werden, um dadurch eine Phasentrennung in den festen Teilchen nachzuweisen. Ferner können Untersuchungen von Nanosuspensionen unter Verwendung der magnetischen Kernresonanz (NMR) (z. B. Linienverbreiterung von jedweder Komponente in den Teilchen) verwendet werden, um eine Phasentrennung in den Teilchen nachzuweisen.

[0039] Im Allgemeinen sollte der Inhibitor eine ausreichende Mischbarkeit mit der Substanz aufweisen, um ein im Wesentlichen einzelphasiges Teilchen zu bilden, womit gemeint ist, dass der Inhibitor in molekularer Weise in dem festen Teilchen dispergiert ist oder in kleinen Domänen des Inhibitors, dispergiert innerhalb des festen Teilchen, vorliegt. Es wird angenommen, dass für viele Substanzen die Substanz-/Inhibitor-Mischung eine nicht-ideale Mischung ist, womit gemeint ist, dass das Mischen von zwei Komponenten durch eine Nicht-Null-Enthalpieänderung begleitet wird.

[0040] Ein Hinweis auf die Substanz/Inhibitor-Mischbarkeit in den festen Teilchen wird durch den Wechselwirkungsparameter χ für die Substanz-Inhibitor-Mischung bereitgestellt. Der χ -Parameter kann von den allgemein bekannten Bragg-Williams-, Flory-Huggins- oder den "reguläre Lösung"-Theorien (siehe z. B. Jönsson, B. Lindman, K. Holmberg, B. Kronberg, "Surfactants and Polymers in Solution", John Wiley & Sons, 1998, und Neau et al., Pharmaceutical Research, 14, 601, 1997) abgeleitet werden. In einer idealen Mischung ist χ 0, und gemäß der Bragg-Williams-Theorie wird eine Zwei-Komponenten-Mischung nicht phasengetreunt unter der

Maßgabe, dass $\chi < 2$ ist. Wir glauben, dass in vielen Teilchen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, die Substanz und der Inhibitor nicht ideale Mischungen sind und deshalb der χ -Wert nicht null ist.

[0041] Wir haben überraschenderweise gefunden, dass, wenn $\chi < 2,5$ ist, die gemäß der Erfindung hergestellten festen Teilchen nur eine geringe oder gar keine Ostwald-Reifung zeigen. Diese Systeme, in welchen $\chi > 2,5$ ist, sind für eine Phasentrennung anfällig und gegenüber einer Ostwald-Reifung weniger stabil. Geeigneterweise ist der χ -Wert der Substanz-Inhibitor-Mischung 2 oder weniger, zum Beispiel 0 bis 2, vorzugsweise 0,1 bis 2, wie 0,2 bis 1,8.

[0042] Viele organische Substanzen mit kleinem Molekül ($M_w < 1\ 000$) sind in einer kristallinen Form erhältlich oder können in kristalliner Form unter Verwendung herkömmlicher Techniken (zum Beispiel durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösemittelsystem) hergestellt werden. In solchen Fällen wird der χ -Parameter der Substanz und Inhibitormischung leicht durch die Gleichung 1 bestimmt:

$$\chi = \frac{-\Delta S_m \ln(T_m/T)R - \ln x_1^s}{(1-x_1)^2}$$

worin:

ΔS_m die Schmelzentropie der kristallinen pharmakologisch aktiven Substanz ist (gemessen unter Verwendung einer herkömmlichen Technik, wie der DSC-Messung);

T_m der Schmelzpunkt (K) der kristallinen pharmakologisch aktiven Substanz ist (gemessen unter Verwendung einer herkömmlichen Technik, wie der DSC-Messung);

T die Temperatur der Dispersion ist (K);

R die Gaskonstante ist; und

x_1^s der Löslichkeitsmolenbruch der kristallinen pharmakologisch aktiven Substanz in dem Inhibitor ist (gemessen unter Verwendung von herkömmlichen Techniken zur Bestimmung der Löslichkeit, wie zum Beispiel vorstehend beschrieben). In der obigen Gleichung beziehen sich T_m und ΔS_m auf den Schmelzpunkt der kristallinen Form des Materials. In jenen Fällen, bei denen die Substanz in der Form von unterschiedlichen polymorphen Typen existieren kann, werden T_m und ΔS_m für die polymorphe Form der Substanz bestimmt, die bei der Temperatur der Dispersion am meisten stabil ist. Wie sich versteht, wird die Messung von ΔS_m und x_1^s bezüglich der kristallinen pharmakologisch aktiven Substanz vor der Bildung der Dispersion gemäß der Erfindung durchgeführt, und das ermöglicht, dass ein bevorzugter Inhibitor für das pharmakologisch aktive Material gewählt werden kann, indem einfache Messungen bezüglich der kristallinen Materialmasse durchgeführt werden.

[0043] Der Löslichkeitsmolenbruch der kristallinen pharmakologisch aktiven Substanz in dem Inhibitor (x_1^s) ist einfach die Anzahl von Molen an Substanz pro Mol an Inhibitor, vorliegend in einer gesättigten Lösung der Substanz in dem Inhibitor. Wie zu erkennen ist, wird die obige Gleichung für ein Zwei-Komponenten-System einer Substanz und eines Inhibitors abgeleitet. In diesen Systemen, bei denen der Inhibitor mehr als eine Verbindung enthält (zum Beispiel im Fall eines Triglycerids mittlerer Kettenlänge, das eine Mischung von Triglyceriden umfasst, wie Miglyol 812N, oder wenn eine Mischung von Inhibitoren verwendet wird), ist es ausreichend, x_1^s hinsichtlich der "apparenten Molarität" der Mischung von Inhibitoren zu berechnen. Die apparente Molarität einer solchen Mischung wird für eine Mischung von n-Inhibitor-Komponenten wie folgt berechnet:

$$\text{Apparente Molarität} = (\text{Masse von 1 Liter Inhibitormischung}) * [(a/M_wa) + (b/M_wb) + \dots (n/M_wn)]$$

wobei: a, b .. n die Gewichtsfraktion jeder Komponente in der Inhibitormischung sind (zum Beispiel für die Komponente a ist dies % w/w Komponente a/100); und $M_wa \dots M_wn$ ist das Molekulargewicht jeder Komponente a .. n in der Mischung.

[0044] x_1^s wird als:

$$x_1^s = \frac{\text{Molare Löslichkeit der kristallinen Substanz in der Inhibitormischung (Mol/l)}}{\text{Apparente Molarität der Inhibitormischung (Mol/l)}}$$

[0045] Wenn der Inhibitor bei der Temperatur, bei welcher die Dispersion hergestellt wird, fest ist, kann der Löslichkeitsmolenbruch, x_1^s , abgestützt werden, indem die Molenbruchlöslichkeit bei einer Reihe von Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes des Inhibitors gemessen wird und die Löslichkeit auf die gewünschte Temperatur zurückextrapoliert wird. Gleichwohl ist es, wie vorstehend erwähnt, bevorzugt, dass der Inhibitor bei der Temperatur, bei welcher die Dispersion hergestellt wird, eine Flüssigkeit ist. Dies ist vorteilhaft, da neben anderen Dingen die Verwendung eines flüssigen Inhibitors es ermöglicht, dass der Wert von x_1^s direkt ge-

messen wird.

[0046] In bestimmten Fällen mag es nicht möglich sein, das pharmakologisch aktive Material in einer kristallinen Form zu erhalten, insbesondere im Fall von großen organischen Molekülen, welche häufig amorph sind. In solchen Fällen sind bevorzugte Inhibitoren jene, welche mit dem pharmakologisch aktiven Material ausreichend mischbar sind, wodurch eine im Wesentlichen einzelphasige Mischung gebildet wird, pharmakologisch aktives Material kann unter Verwendung von routinemäßigen Versuchen bestimmt werden. Zum Beispiel können die Substanz und der Inhibitor in einem geeigneten organischen Lösemittel gelöst werden, gefolgt von einer Entfernung des Lösemittels, wodurch eine Mischung der Substanz und des Inhibitors zurückbleibt. Die resultierende Mischung kann dann unter Anwendung einer routinemäßigen Technik wie DSC-Charakterisierung charakterisiert werden, wodurch bestimmt wird, ob die Mischung ein einzelphasiges System ist oder nicht. Dieses empirische Verfahren ermöglicht es, dass bevorzugte Inhibitoren für eine bestimmte Substanz gewählt werden, und es wird zu im Wesentlichen einzelphasigen festen Teilchen in der Dispersion, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, führen.

[0047] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die Mischbarkeit der Substanz und des Inhibitors durch Zugabe eines geeigneten Co-Inhibitors zu der ersten Lösung in dem vorliegenden Verfahren erhöht werden. Die Anwesenheit des Co-Inhibitors erhöht die Mischbarkeit der Substanz und der Inhibitor Mischung, wodurch der χ -Wert reduziert wird, und ferner die Ostwald-Reifung reduziert oder verhindert wird. Geeignete Co-Inhibitoren schließen einen Inhibitor ein, wie er vorstehend definiert wurde, vorzugsweise einen Inhibitor, der aus den Klassen (i) bis (vi), die vorstehend aufgelistet wurden, gewählt ist. In einer bevorzugten Ausführungsform, wenn der Inhibitor ein Triglycerid mittlerer Kettenlänge mit Acylgruppen mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen (oder eine Mischung von solchen Triglyceriden wie Miglyol 812N) ist, ist ein bevorzugter Co-Inhibitor ein langkettiger aliphatischer Alkohol mit 6 oder mehr Kohlenstoffatomen (vorzugsweise 6 bis 14 Kohlenstoffatomen), zum Beispiel 1-Hexanol oder stärker bevorzugt 1-Decanol. Das Gewichtsverhältnis von Inhibitor/Co-Inhibitor wird so gewählt, dass der gewünschte χ -Wert der Substanz-/Inhibitor/Co-Inhibitor-Mischung erhalten wird, und es kann über weite Grenzen variieren, zum Beispiel von 10:1 bis 1:10, wie etwa 1:1. Bevorzugte Werte für χ sind wie vorstehend definiert.

[0048] Der Inhibitor in der vorliegenden Erfindung ist nicht ein Phospholipid. Solche Lipide besitzen hydrophile, Phosphor enthaltende "Kopf"-Gruppen und eine oder mehrere lipophile "Schwanz"-Gruppen. Solche Phospholipide sind in der Lage, Lipid-Doppelschichten zu bilden und zeigen oberflächenaktive Wirkungen. Beispiele für Phospholipide, die von der vorliegenden Erfindung ausgeschlossen sind, schließen zum Beispiel die in der US 5 100 591 beschriebenen Phospholipide ein.

In Wasser mischbares organisches Lösemittel

[0049] Das in Wasser mischbare organische Lösemittel in der ersten Phase ist vorzugsweise mit Wasser mit allen Verhältnissen mischbar. Das in Wasser mischbare organische Lösemittel sollte ebenfalls ein Lösemittel für sowohl die pharmakologische aktive Substanz als auch für den Inhibitor sein. Das in Wasser mischbare organische Lösemittel wird so gewählt, dass der Inhibitor und die pharmakologisch aktive Substanz jeweils eine ausreichende Löslichkeit in dem in Wasser mischbaren organischen Lösemittel aufweist, um es zu ermöglichen, dass ein Präzipitat der pharmakologisch aktiven Substanz gebildet wird, wenn die erste Lösung mit der wässrigen Phase vereinigt wird. Geeigneterweise besitzen der Inhibitor und die pharmakologisch aktive Substanz jeweils eine Löslichkeit von 10 mg/ml oder mehr in dem in Wasser mischbaren organischen Lösemittel.

[0050] Im Allgemeinen ist es bevorzugt, dass die Konzentration der pharmakologisch aktiven Substanz in dem in Wasser mischbaren organischen Lösemittel so hoch wie möglich ist, um eine effiziente Präzipitation zu unterstützen. Die obere Konzentration der pharmakologisch aktiven Substanz in dem in Wasser mischbaren organischen Lösemittel wird durch die Löslichkeit der Substanz in dem Lösemittel bestimmt. Gleichwohl haben wir herausgefunden, dass ein breiter Bereich von Konzentrationen in dem vorliegenden Verfahren zur Anwendung kommen kann. Typischerweise ist eine Konzentration von pharmakologisch aktiver Substanz von 1 Gew.-% oder mehr in dem organischen Lösemittel ausreichend.

[0051] In der ersten Lösung sollten der Inhibitor und/oder die pharmakologisch aktive Substanz in dem in Wasser mischbaren organischen Lösemittel vollständig gelöst werden. Die Anwesenheit von Teilchen des Inhibitors und/oder der pharmakologischen aktiven Substanz in der ersten Lösung kann zur schlechten Kontrolle der Teilchengrößenverteilung in der Dispersion führen.

[0052] Sofern erforderlich, kann die Löslichkeit des Inhibitors und/oder der pharmakologisch aktiven Sub-

stanz in dem in Wasser mischbaren organischen Lösemittel durch Erhitzen einer Mischung des Inhibitors, der pharmakologisch aktiven Substanz und des in Wasser mischbaren organischen Lösemittels erhöht werden, um eine Lösung bereitzustellen. Die Lösung wird dann bei erhöhter Temperatur gehalten, bis sie mit der wässrigen Phase in dem Verfahren vereinigt wird.

[0053] Wie anerkannt werden wird, hängt die Auswahl von in Wasser mischbarem organischen Lösemittel von der Natur der pharmakologisch aktiven Substanz ab. Wenn die pharmakologisch aktive Substanz eine organische Verbindung ist, sollte das wasserlösliche organische Lösemittel eine ausreichende niedrige dielektrische Konstante aufweisen, damit es in der Lage ist, die pharmakologisch aktive Substanz und den Inhibitor zu lösen. Geeignete in Wasser mischbare Lösemittel zum Auflösen einer pharmakologisch aktiven organischen Substanz schließen einen in Wasser mischbaren Alkohol, zum Beispiel Methanol, Ethanol, n-Propylalkohol, Isopropylalkohol, tert.-Butylalkohol, Ethylenglykol oder Propylenglykol; Dimethylsulfoxid; Dimethylformamid; einen in Wasser mischbaren Ether, zum Beispiel Tetrahydrofuran; ein in Wasser mischbares Nitril, zum Beispiel Acetonitril; ein in Wasser mischbares Keton, zum Beispiel Aceton oder Methylethylketon; ein Amid, zum Beispiel Dimethylacetamid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der oben erwähnten in Wasser mischbaren organischen Lösemittel. Ein bevorzugtes in Wasser mischbares organisches Lösemittel ist Dimethylacetamid (DMA).

Präzipitation

[0054] In dem vorliegenden Verfahren können die erste Lösung und die wässrige Phase durch Zugabe der ersten Lösung zu der wässrigen Phase kombiniert bzw. vereinigt werden. Alternativ kann die wässrige Phase zu der ersten Lösung hinzugesetzt werden. Während der Vereinigung der ersten Lösung der wässrigen Phase werden die Bedingungen so reguliert, dass präzipitierte feste Teilchen der erforderlichen Teilchengröße erhalten werden. Die Teilchengröße, die aus dem Vereinigen der ersten Lösung und der wässrigen Phase resultieren, wird durch eine Vielzahl von Faktoren bestimmt, einschließlich der Rührgeschwindigkeit während des Vereinigens der ersten Lösung und der wässrigen Phase, der Temperatur während des Vereinigens und der Geschwindigkeit, mit welcher die Vereinigung stattfindet. Wie es ersichtlich ist, wird ausreichend wässrige Phase während des Vereinigens verwendet, um ausreichend in Wasser mischbares organisches Lösemittel aus der ersten Lösung zu extrahieren, damit eine Präzipitation der festen Teilchen aus der ersten Lösung verursacht wird.

[0055] Geeignete Bedingungen für die Zugabe der wässrigen Phase zu der ersten Lösung zur Bildung von Teilchen im Submikrometerbereich werden in der US 4 826 689 beschrieben, welche hierin durch den Bezug darauf einbezogen ist, wobei eine wässrige Phase in eine gerührte Phase, die die Substanz gelöst in einem organischen Lösemittel enthält, injiziert ist. Geeignete Zugaberaten liegen üblicherweise bei 100 ml/min bis 1 000 ml/min pro 50 ml der ersten Lösung. Eine geeignete Temperatur zur Zugabe beläuft sich auf 0 bis 100 °C, stärker bevorzugt auf 5 bis 50 °C.

[0056] Die Zugabe der wässrigen Phase zu der ersten Lösung kann erreicht werden durch Anwendung einer Vielzahl von Techniken, zum Beispiel durch Injizieren der wässrigen Phase direkt in die erste Lösung (zum Beispiel mittels einer Spritze) oder durch tropfenweises Zugeben der wässrigen Phase zu der ersten Lösung. Für eine Herstellung im größeren Maßstab kann die wässrige Phase der ersten Lösung unter Verwendung eines Flussmischers hinzugesetzt werden. Vorzugsweise wird die erste Lösung während der Zugabe der wässrigen Phase durch zum Beispiel Rühren, vorzugsweise bei einer Rate, die ausreichend ist, um einen hohen Grad an Turbulenz in der ersten Lösung zu induzieren und somit eine sehr schnelle Präzipitation und Verteilung von Teilchen in dem flüssigen Medium der Dispersion bewegt.

[0057] Alternativ kann die erste Lösung durch Ultraschall in einem Ultraschallbad bewegt werden.

[0058] Wenn die erste Lösung zu der wässrigen Phase hinzugesetzt wird, wird die wässrige Phase vorzugsweise so bewegt, wie es oben beschrieben wurde, wodurch die Extraktion von dem in Wasser mischbaren Lösemittel aus der ersten Lösung gesteigert wird, wodurch man kleine Teilchen und eine gute Dispergierung der Teilchen in dem flüssigen Medium erhält. Geeignete Raten und Verfahren der Zugabe, Temperatur und Grad der Bewegung sind analog zu jenen oben für die Zugabe der wässrigen Phase zu der ersten Lösung beschrieben.

[0059] Einige Teilchen präzipitieren und bilden eine einheitliche Dispersion ohne des Anfordernisses nach einem Stabilisator in der wässrigen Phase. Gleichwohl haben wir herausgefunden, dass viele Teilchen dazu neigen, bei der Präzipitation zu aggregieren, wenn nicht ein Stabilisator in der wässrigen Phase vorliegt.

[0060] Stabilisatoren, die zur Verhinderung einer Teilchenaggregation in Dispersionen geeignet sind, sind jenen Fachleuten im Fachbereich allgemein bekannt. Geeignete Stabilisatoren schließen Dispergiemittel und Surfactantien (welche anionisch, kationisch oder nichtionisch sein können) oder eine Kombination davon ein. Geeignete Dispergiemittel schließen ein polymeres Dispergiemittel, zum Beispiel ein Polyvinylpyrrolidon, ein Polyvinylalkohol oder ein Cellulosederivat, zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose oder Carboxymethylcellulose ein. Geeignete anionische Surfactantien schließen Alkyl- und Arylsulfonate, -sulfate oder -carboxylate, wie ein Alkalimetallalkyl- und -arylsulfonat oder -sulfat, zum Beispiel Natriumdodecylsulfat ein. Geeignete kationische Surfactantien schließen quaternäre Ammoniumverbindungen und Fettsäureamine ein. Geeignete nicht-ionische Surfactantien schließen Monoester von Sorbitan, welche einen Polyoxyethylenrest enthalten können oder nicht, Ether, gebildet zwischen Fettalkoholen und Polyoxyethylenglykolen, Polyoxyethylen-polypropylen-glykole, ein ethoxyliertes Castoröl (zum Beispiel Cremophor EL), ethoxyliertes hydriertes Castoröl, ethoxylierte 120H-Stearinsäure (zum Beispiel Solutol HS15) ein. Die wässrige Phase kann einen einzelnen Stabilisator oder eine Mischung von zwei oder mehreren Stabilisatoren enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die wässrige Phase ein polymeres Dispergiemittel und ein Surfactant (vorzugsweise ein anionisches Surfactant), zum Beispiel ein Polyvinylpyrrolidon und Natriumdodecylsulfat. Wenn das pharmakologisch aktive Material eine pharmakologisch aktive Verbindung ist, ist es bevorzugt, dass der Stabilisator ein pharmazeutisch annehmbares Material ist.

[0061] Im Allgemeinen wird die wässrige Phase 0,01 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 0,5 Gew.-% und insbesondere 0,1 bis 0,2 Gew.-% Stabilisator enthalten. Wir haben herausgefunden, dass die gemäß dem vorliegenden Verfahren hergestellten Dispersionen niedrigere Anteile an Stabilisatoren (wie Surfactantien) im Vergleich zu Präzipitationsverfahren, welche keinen Inhibitor verwenden, erfordern.

[0062] Gegebenenfalls können zusätzlicher Stabilisator zu der Dispersion nach der Präzipitation der Teilchen der wässrigen Phase hinzugegeben werden, um eine zusätzliche Inhibition einer Teilchenaggregation in der Dispersion bereitzustellen.

[0063] Die Kombination der ersten Lösung und der wässrigen Phase in dem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung führt zu einer sehr schnellen, im Wesentlichen sofortigen Präzipitation von Teilchen des Inhibitors und des pharmakologisch aktiven Materials, wodurch man Teilchen der gewünschten Größe mit einer engen Teilchengrößenverteilung erhält. Die Präzipitation vermeidet das Anfordern, eine Emulsion vor der Extraktion des mit Wasser mischbaren organischen Lösemittels zu bilden, und vereinfacht dadurch in beträchtlicher Weise die Herstellung einer Dispersion von festen Teilchen im Vergleich zu auf Emulsion basierenden Verfahren.

[0064] Gegebenenfalls kann das mit Wasser mischbare organische Lösemittel aus der Dispersion nach der Präzipitation entfernt werden. Geeignete Verfahren zur Entfernung des mit Wasser mischbaren organischen Lösemittels schließen die Verdampfung ein, zum Beispiel durch Erhitzen der Dispersion unter Vakuum, der Umkehrosmose, Dialyse, Ultrafiltration oder Quer-Fluss-Filtration. Die Dispersion kann nach dem Präzipitieren der Teilchen konzentriert werden, durch die Entfernung von überschüssigem Wasser aus der Dispersion, zum Beispiel durch Verdampfung, Sprühtrocknung oder Lyophilisation.

[0065] Gegebenenfalls können zusätzliche Komponenten der Dispersion hinzugegeben werden, zum Beispiel die Viskosität modifizierende Mittel, Puffer, den Geschmack maskierende Mittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel oder Färbemittel. Die zusätzlichen Komponenten können vor oder stärker bevorzugt nach der Präzipitation der Teilchen hinzugesetzt werden.

[0066] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen Dispersion von festen Teilchen einer pharmakologisch aktiven Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml in einem wässrigen Medium bereitgestellt, umfassend: das Kombinieren (a) einer ersten Lösung, die die pharmakologisch aktive Substanz, ein mit Wasser mischbares organisches Lösemittel und einen Inhibitor umfasst, mit (b) einer wässrigen Phase, die Wasser und gegebenenfalls einen Stabilisator umfasst, wodurch feste Teilchen präzipitiert werden, die den Inhibitor und die pharmakologisch aktive Substanz umfassen; und gegebenenfalls das Entfernen des mit Wasser mischbaren organischen Lösemittels:

wobei der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist, wobei der Inhibitor aus einem oder mehreren von folgenden gewählt wird:

- (i) einem Mono-, Di- oder (stärker bevorzugt) einen Tri-Glycerid einer Fettsäure;
- (ii) einem Fettsäuremono- oder (bevorzugt)-di-ester eines C₂₋₁₀-Diols;
- (iii) einem Fettsäureester eines Alkanols oder eines Cycloalkanols;

- (iv) einem Wachs;
- (v) einem langkettigen aliphatischen Alkohol (vorzugsweise enthaltend 6 oder mehrere Kohlenstoffatome, zum Beispiel 8 bis 12 Kohlenstoffatome); und
- (vi) einem hydrierten Pflanzenöl.

[0067] Diese Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sieht stabile Dispersionen von Teilchen einer festen pharmakologisch aktiven Substanz in einem wässrigen Medium vor. Die Dispersionen, die gemäß dieser Ausführungsform hergestellt werden, zeigen nur ein geringes oder gar kein Wachstum bezüglich der Teilchengröße während der Lagerung (die aus der Ostwald-Reifung resultiert).

[0068] In dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, dass die Mischbarkeit der pharmakologisch aktiven Substanz und des Inhibitors ausreichend ist, um im Wesentlichen einzelphasige feste Teilchen in der Dispersion zu erhalten, stärker bevorzugt besitzt die Inhibitor/-Substanz-Mischung einen χ -Wert von $< 2,5$, stärker bevorzugt von 2 oder weniger, zum Beispiel von 0 bis 2, stärker bevorzugt von 0,1 bis 2, wobei der χ -Wert wie vorstehend definiert ist.

[0069] In dieser Ausführungsform ist der Inhibitor vorzugsweise ein Triglycerid mit mittlerer Kettenlänge (MCT), das Acylgruppen mit 8 bis 12 (stärker bevorzugt 8 bis 10) Kohlenstoffatomen enthält, oder eine Mischung davon, zum Beispiel Miglyol 812N. Die Mischbarkeit des Inhibitors mit der Substanz kann erhöht werden, indem ein Co-Inhibitor, wie er vorstehend beschrieben worden ist, verwendet wird. Zum Beispiel umfasst ein geeigneter Inhibitor/Co-Inhibitor in dieser Ausführungsform ein Triglycerid mit mittlerer Kettenlänge (MCT), wie es oben definiert wurde, und einen langkettigen aliphatischen Alkohol mit 6 bis 12 (stärker bevorzugt 8 bis 12, zum Beispiel 10) Kohlenstoffatomen, oder eine Mischung, die zwei oder mehrere solcher Inhibitoren umfasst (zum Beispiel 1-Hexanol oder (stärker bevorzugt) 1-Deeaaol). Ein bevorzugter Inhibitor/Co-Inhibitor für die Verwendung in dieser Ausführungsform ist eine Mischung von Miglyol 812N und 1-Decanol).

[0070] Sofern erforderlich, können die Teilchen, welche in der Dispersion vorliegen, welche gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, aus dem wässrigen Medium nach der Präzipitation isoliert werden (oder der Entfernung des mit Wasser mischbaren organischen Lösemittels, sofern verwendet). Die Teilchen können unter Verwendung von herkömmlichen Techniken, zum Beispiel durch Zentrifugation, Umkehrosmose, Membranfiltration, Lyophilisation oder Sprühtrocknung, abgetrennt werden. Die Isolation der Teilchen ist brauchbar, wenn die Teilchen eine pharmakologisch aktive Verbindung mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml umfassen, da es dadurch den Teilchen ermöglicht wird, gewaschen zu werden und in einem sterilen wässrigen Medium erneut suspendiert zu werden, wodurch eine Suspension erhalten wird, die für eine Verabreichung an warmblütige Säuger (insbesondere einem Menschen) zum Beispiel durch orale oder parenterale (z. B. intravenöse) Verabreichung, geeignet ist.

[0071] In dieser Ausführungsform kann ein Mittel der Suspension vor der Isolation der Teilchen hinzugesetzt werden, um eine Agglomeration der festen Teilchen während der Isolation zu verhindern (zum Beispiel Sprühtrocknung oder Lyophilisation). Geeignete Mittel schließen zum Beispiel einen Zucker wie Mannitol ein. Die Isolation der Teilchen aus der Suspension ist ebenfalls brauchbar, wenn es erwünscht ist, die Teilchen als ein Pulver zu lagern. Das Pulver kann dann erneut in einem wässrigen Medium vor der Verwendung suspendiert werden. Dies ist besonders für die pharmakologisch aktive Substanz nützlich. Die isolierten Teilchen der Substanz können dann als ein Pulver in zum Beispiel einem Gefäß gelagert werden und anschließend in einem geeigneten flüssigen Medium zur Verabreichung an einen Patienten, wie oben beschrieben, erneut suspendiert werden.

[0072] Alternativ können die isolierten Teilchen verwendet werden, um feste Formulierungen herzustellen, zum Beispiel durch Mischen der Teilchen mit geeigneten Exzipienten/Trägern und Granulierung oder Kompression der resultierenden Mischung unter Bildung einer Tablette oder von Granulat, die zur oralen Verabreichung geeignet sind. Alternativ können die Teilchen in einem geeigneten Matrixsystem, zum Beispiel einer biokompatiblen polymeren Matrix, zum Beispiel einer Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Poly(lactid)-Glycolid-Polymer, suspendiert, dispergiert oder eingekapselt werden, wodurch eine Formulierung mit regulierter oder aufrechterhaltender Freisetzung erhalten wird.

[0073] In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Verfahren unter aseptischen Bedingungen durchgeführt, wodurch direkt eine sterile Dispersion bereitgestellt wird, welche einem warmblütigen Säuger verabreicht werden kann, wie es oben beschrieben ist, ohne dem Anfordernis nach zusätzlichen Reinigungs- oder Sterilisationsschritten. Alternativ kann die Dispersion steril filtriert werden nach der Präzipitation und einer wahlweisen Entfernung des in Wasser mischbaren organischen Lösemittels, wodurch man

eine sterile Suspension erhält.

[0074] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine stabile wässrige Dispersion bereitgestellt, die eine kontinuierliche wässrige Phase umfasst, in welcher feste Teilchen dispergiert sind, die einen Inhibitor und eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml umfasst, wobei die Dispersion durch das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung erhalten wird; und worin:

- (i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist
- (ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist; und
- (iii) der Inhibitor kein Phospholipid ist, und
- (iv) der Inhibitor mit der pharmakologisch aktiven Substanz ausreichend mischbar ist, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, die eine im Wesentlichen einphasige Mischung der Substanz und des Inhibitors umfasst.

[0075] Die Dispersion gemäß diesem Aspekt der vorliegenden Erfindung zeigt nur ein geringes oder gar kein Teilchenwachstum bei der Lagerung, das durch die Ostwald-Reifung vermittelt ist (d. h. die Dispersion ist eine stabile Dispersion, wie sie oben in Bezug auf den ersten Aspekt der Erfindung definiert wurde).

[0076] Die Teilchen besitzen vorzugsweise einen mittleren Durchmesser von weniger als 1 µm und vorzugsweise weniger als 500 nm. Es ist besonders bevorzugt, dass die Teilchen in der Dispersion eine mittlere Teilchengröße von 10 bis 500 nm, insbesondere von 50 bis 300 nm und noch spezieller von 100 bis 200 nm aufweisen.

[0077] Der Gewichtsanteil an Inhibitor in den Teilchen beträgt vorzugsweise weniger als 0,5, stärker bevorzugt 0,3 oder weniger, zum Beispiel 0,05 bis 0,3, vorzugsweise 0,06 bis 0,25.

[0078] In dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, dass die Mischbarkeit des pharmakologisch aktiven Materials und Inhibitors ausreichend ist, um im Wesentlichen einphasige feste Teilchen zu erhalten, stärker bevorzugt weist die Inhibitor/Substanz-Mischung einen χ -Wert von $< 2,5$, stärker bevorzugt von 2 oder weniger, zum Beispiel von 0 bis 2, vorzugsweise von 0,1 bis 2, auf, wobei der χ -Wert wie vorstehend definiert ist.

[0079] Die Teilchen können eine einzelne pharmakologisch aktive Substanz oder zwei von solchen Substanzen enthalten. Die Teilchen können einen einzelnen Inhibitor oder eine Kombination von einem Inhibitor und einem oder mehreren Co-Inhibitoren, wie vorstehend beschrieben, enthalten.

[0080] Die Dispersionen gemäß der vorliegenden Erfindung können warmblütigen Säugern (insbesondere einem Menschen), zum Beispiel durch orale oder parenterale (z. B. intravenöse) Verabreichung verabreicht werden. In einer alternativen Ausführungsform kann die Dispersion als eine Granulationsflüssigkeit in einem Nass-Granulations-Verfahren verwendet werden, um Granulate herzustellen, die das pharmakologisch aktive Material mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml und einem oder mehreren Exzipienten (gegebenenfalls nach der vorausgehenden Konzentrierung der Dispersion durch Entfernung von überschüssigen wässrigem Medium) umfassen. Die resultierenden Granulate können dann direkt verwendet werden, zum Beispiel durch das Einfüllen in Kapseln, um eine Einheitsdosierung bereitzustellen, welche die Granulate enthält. Alternativ können die Granulate gegebenenfalls mit weiteren Exzipienten, zerfallsfördernden Stoffen, Bindemitteln, Gleitmitteln etc. gemischt und zu einer Tablette, die zur oralen Verabreichung geeignet ist, gepresst werden. Sofern erforderlich, kann die Tablette beschichtet werden, um eine Kontrolle über die Freisetzungseigenschaften der Tablette bereitzustellen oder sie gegen einen Abbau, zum Beispiel durch das Ausgesetztsein an Licht und/oder Feuchtigkeit, zu schützen. Nass-Granulations-Techniken und Exzipienten, die für die Verwendung in Tablettenformulierungen geeignet sind, sind im Fachbereich allgemein bekannt.

[0081] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein festes Teilchen bereitgestellt, welches einen Inhibitor und eine pharmakologisch aktive Substanz umfasst, erhältlich durch das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung, wobei die Substanz und der Inhibitor wie vorstehend definiert sind, und zwar in Bezug auf den ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0082] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein festes Teilchen bereitgestellt, welches einen Inhibitor und eine pharmakologisch aktive Substanz umfasst, erhältlich durch das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung, und zwar zur Verwendung als ein Medikament, wobei die Substanz und der Inhibitor so sind, wie es vorstehend in Bezug auf den ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung definiert ist.

[0083] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel in Assoziation mit einem festen Teilchen, das einen Inhibitor und eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml umfasst, erhältlich durch das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0084] Geeignete pharmazeutisch annehmbare Träger oder Verdünnungsmittel sind allgemein bekannte Exzipienten, die bei der Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, zum Beispiel Füllstoffen, Bindemitteln, Gleitmitteln, zerfallsfördernden Stoffen und/oder die Freisetzung kontrollierenden/modifizierenden Exzipienten.

[0085] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Inhibierung der Ostwald-Reifung in einer Dispersion aus festen pharmakologisch aktiven Teilchen mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml in einem wässrigen Medium bereitgestellt, umfassend:

das Kombinieren (a) einer ersten Lösung, die eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml, ein mit Wasser mischbares organisches Lösemittel und einen Inhibitor umfasst, mit (b) einer wässrigen Phase, die Wasser und gegebenenfalls einen Stabilisator umfasst, wodurch feste Teilchen präzipitiert werden, die den Inhibitor und die pharmakologische aktive Substanz umfassen, um eine Dispersion der festen pharmakologisch aktiven Teilchen in einem wässrigen Medium zu erhalten; und gegebenenfalls das Entfernen des mit Wasser mischbaren organischen Lösemittels von der Dispersion;

worin:

- (i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist
- (ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist; und
- (iii) der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist, und
- (iv) der Inhibitor ausreichend mischbar mit der pharmakologisch aktiven Substanz ist, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, umfassend eine im Wesentlichen einphasige Mischung der Substanz und des Inhibitors.

[0086] Bevorzugte Inhibitoren und pharmakologisch aktive Substanzen zur Verwendung in dieser Ausführungsform sind so, wie vorstehend in Bezug auf den ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung definiert.

[0087] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung eines Inhibitors bereitgestellt, um eine Ostwald-Reifung in einer Dispersion von fester pharmakologisch aktiver Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml in einem wässrigen Medium zu inhibieren, wobei:

- (i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist;
- (ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich ist, als die pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml; und
- (iii) der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist und
- (iv) der Inhibitor ausreichend mit der pharmakologisch aktiven Substanz mischbar ist, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, die eine im Wesentlichen einphasige Mischung der Substanz und des Inhibitors umfasst.

[0088] Bevorzugte Inhibitoren und pharmakologisch aktive Substanzen zur Verwendung in dieser Ausführungsform sind so, wie es vorstehend in Bezug auf den ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung definiert wurde.

[0089] Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, wobei alle Teile Gewichtsteile sind, wenn nicht anders angegeben.

[0090] Teilchengrößen werden als Intensitäts-gemittelte Teilchengröße angegeben, bestimmt durch die dynamische Lichtstreuung unter Verwendung eines Coulter-N4MD.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0091] Die [Fig. 1](#) ist ein Graph des (mittleren Teilchendurchmessers)³ (nm³) gegen die Zeit (Minuten) für Teilchen von Felodipin, die mit und ohne der Verwendung eines Inhibitors (Miglyol 812N) hergestellt wurden. Die offenen Kreise in der [Fig. 1](#) stellen die Felodipinteilchen dar, die mit dem Inhibitor (Miglyol 812N) hergestellt wurden, und die ausgefüllten Kreise stellen deutlich Felodipinteilchen dar, die ohne einen Inhibitor hergestellt wurden. Die [Fig. 1](#) zeigt deutlich, dass die Anwesenheit des Inhibitors die Ostwald-Reifung in den Felodipin-

teilchen eliminiert und die Teilchengröße konstant bleibt. Wohingegen die Felodipinteilchen, die ohne einen Inhibitor hergestellt wurden, mit der Zeit schnell wachsen.

Beispiel 1:

Felodipin/Miglyol 812 N (4:1 w/w)-Dispersion

[0092] Eine Lösung von 91 mM Felodipin und 8,7 mg/ml Miglyol 812N in Dimethylacetamid (DMA) wurde hergestellt. 0,01 ml dieser Lösung wurde schnell zu 0,9 ml einer wässrigen Lösung hinzugesetzt, die 0,2 % w/w Polyvinylpyrrolidon (PVP) und 0,25 mM Natriumdodecylsulfat (SDS) enthielt. Die wässrige Lösung wurde während der Zugabe der organischen Lösung unter Verwendung eines Ultraschallbades ultrabeschallt. Dies führte zur Präzipitation von Teilchen mit einer mittleren Größe von 100 nm, wie durch dynamische Lichtstreuung unter Verwendung eines Coulter N4MD gemessen. Es wurde keine Zunahme in der Teilchengröße im Zeitverlauf von 2 Stunden bei 20 °C festgestellt. Der Felodipin/Inhibitor- χ -Parameter wurde nach der hierin beschriebenen Gleichung 1 berechnet, und es ergab sich ein Wert von 0,4.

[0093] T_m und ΔS_m wurden mittels DSC-Analyse bezüglich einer Probe von kristallinem Felodigin unter Verwendung eines Mettler-Toledo DSC 820 unter Einsatz einer Konfiguration mit offenem Gefäß und einer Scangeschwindigkeit von 10 K/min bestimmt, wodurch man die Schmelzentropie, $\Delta S_m = 72 \text{ J/mol, K}$, und den Schmelzpunkt $T_m = 417 \text{ K}$ erhielt.

[0094] Die Molenbruchlöslichkeit von dem Felodigin/-Miglyol 812N (x_1^s , in der Gleichung 1) wurde durch magnetisches Rühren eines Überschusses von kristallinem Felodigin (etwa dem 2- bis 5-Fachen, das für eine gesättigte Lösung erforderlich ist) in Miglyol 812N (5-25 ml) bei 350 U/min (geschützt vor Licht und verschlossen unter einer Stickstoffatmosphäre) 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Mischung wurde unter Entfernung von Feststoffen (0,2- μm -Filter) filtriert und unter Verwendung von HPLC analysiert, um die Menge an Felodigin zu bestimmen, die sich dem Miglyol 812N gelöst hatte. Die Löslichkeit von Felodigin in Miglyol 812N betrug 69 mM, was zu einer Molenbruchlöslichkeit von $0,069/1,9 = 0,036$ führt, wobei 1,9 die apparente Molarität von Miglyol 812N ist. Miglyol 812N ist eine Mischung von etwa 60 % C8-Triglycerid (Mw 471) und 40 % C10-Triglycerid (Mw 555) und besitzt eine Dichte von etwa $0,945 \text{ g/cm}^3$. Somit beträgt die apparente Molarität von Miglyol 812N $945/(0,6 \cdot 471 + 0,4 \cdot 555) = 1,9$.

Vergleichsbeispiel 1

[0095] Das Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch unter Verwendung von Miglyol 812N. Das Verfahren erzeugte Teilchen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von etwa 170 nm. Die Teilchengröße stieg schnell über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 20 °C von 170 bis 250 nm, und hatte sich nach 2 Stunden auf 370 nm erhöht.

[0096] Die [Fig. 1](#) zeigt die Kubikwurzel des mittleren Teilchendurchmessers gegen die Zeit für die Teilchen, die gemäß Beispiel 1 (mit einem Inhibitor) hergestellt wurden, und diejenigen, die gemäß des Vergleichsbeispiels (kein Inhibitor) hergestellt wurden. Es ist aus der [Fig. 1](#) ersichtlich, dass die Dispersion gemäß der vorliegenden Erfindung keine Teilchengrößenzunahme zeigt, wohingegen die Dispersion, die ohne die Verwendung eines Inhibitors hergestellt wurde, eine schnelle Zunahme in der Teilchengröße als ein Ergebnis der Ostwald-Reifung zeigt.

Beispiel 2: Felodipin/Miglyol 812 N (10:1 w/w)-Dispersion

[0097] Eine Lösung von 100 mM Felodipin und 3,85 mg/ml Miglyol 812 N in Dimethylacetamid (DMA) wurde hergestellt. 0,01 ml dieser Lösung wurde schnell zu 0,99 ml einer wässrigen Lösung hinzugesetzt, die 0,2 % w/w Polyvinylpyrrolidon (PVP) und 0,25 mM Natriumdodecylsulfat (SDS) enthielt, wie in Beispiel 1 beschrieben. Dies führte zur Präzipitation von Teilchen mit einer mittleren Größe von 1,20 nm. Es wurde kein weiteres Wachstum nach 1 Stunde bei 20 °C festgestellt. Der Felodipin/Inhibitor- χ -Parameter wurde unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens berechnet, und er lag bei 0,4.

Vergleichsbeispiel 2

[0098] Das Beispiel 2 wurde wiederholt, jedoch ohne Verwendung des Inhibitors (Miglyol 812N). Die Teilchengröße stieg schnell während eines Zeitraums von 1 Stunde bei 20 °C von 170 auf 250 nm an, und nach 2 Stunden betrug die Größe 370 nm.

Beispiel 3: Felodipin/Trilaurin (8:1 w/w)-Dispersion

[0099] Eine Lösung von 100 mM Felodipin und 4,8 mg/ml Trilaurin in Dimethylacetamid (DMA) wurde hergestellt. 0,01 ml dieser Lösung wurde schnell zu 0,99 ml einer wässrigen Lösung hinzugesetzt, die 0,2 % w/w Polyvinylpyrrolidon (PVP) und 0,25 mM Natriumdodecylsulfat (SDS) enthielt, wie in Beispiel 1 beschrieben. Dies führte zur Präzipitation von Teilchen mit einer Teilchengröße von 160 nm. Es wurde kein weiteres Wachstum nach 1 Stunde bei 20 °C festgestellt.

Vergleichsbeispiel 3

[0100] Das Beispiel 3 wurde wiederholt, jedoch ohne Verwendung des Inhibitors (Trilaurin). Die Teilchengröße stieg schnell über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 20 °C von 170 bis 250 nm an, und nach 2 Stunden betrug die Größe 370 nm.

Beispiel 4: Bicalutamid/Miglyol 812 N (4:1 w/w)-Dispersion

[0101] Eine Lösung von 100 mM Bicalutamid und 10,8 mg/ml Miglyol 812N in Dimethylacetamid (DMA) wurde hergestellt. 0,01 ml dieser Lösung wurde schnell zu 0,99 ml einer wässrigen Lösung hinzugesetzt, die 0,2 % w/w Polyvinylpyrrolidon (PVP), wie in Beispiel 1 beschrieben, enthielt. Dies führte zur Präzipitation von Teilchen mit einer mittleren Größe von 270 nm. Es wurde keine Ostwald-Reifung nach 1 Stunde bei 20 °C festgestellt. Der Bicalutamid/Inhibitor- χ -Parameter wurde unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens berechnet, und er betrug 1,4.

Vergleichsbeispiel 4

[0102] Das Beispiel 4 wurde ohne Verwendung des Inhibitors (Miglyol 812N) wiederholt. Die Teilchengröße stieg schnell während eines Zeitraumes von 20 Minuten bei 20 °C von 210 auf 700 nm an.

Beispiel 5: Nifedipin/Miglyol 812N (4:1 w/w)-Dispersion

[0103] Eine Lösung von 100 mM Nifedipin und 8,6 mg/ml Miglyol 812N in Dimethylacetamid (DMA) wurde hergestellt. 0,055 ml dieser Lösung wurde schnell zu 0,945 ml einer wässrigen Lösung hinzugesetzt, die 0,2 % w/w Polyvinylpyrrolidon (PVP) und 0,25 mM Natriumdodecylsulfat (SDS) enthielt, wie in Beispiel 1 beschrieben. Dies führte zur Präzipitation von Teilchen mit einer mittleren Größe von 120 nm, und es wurde kein weiteres Wachstum nach 1 Stunde bei 20 °C festgestellt. Der Nifedipin/Inhibitor- χ -Parameter wurde mittels des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens bestimmt, und er betrug 1,2.

Vergleichsbeispiel 5

[0104] Das Beispiel 5 wurde ohne Verwendung des Inhibitors (Miglyol 812N) wiederholt. Die Teilchengröße stieg schnell während eines Zeitraumes von 60 Minuten bei 20 °C von 220 auf 1 100 nm an.

Beispiel 6

8-[(2-Ethyl-6-methylbenzyl)amino]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid/Miglyol 812 N/1-Decanol
(8:1:1 w/w)-Dispersion

[0105] Eine Lösung von 100 mM 8-[(2-Ethyl-6-methylbenzyl)amino]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid (beschrieben in der WO 99/55706), 4,2 mg/ml Miglyol 812N (Inhibitor) und 4,2 mg/ml 1-Decanol (Co-Inhibitor) in Dimethylacetamid (DMA) wurde hergestellt. 0,01 ml dieser Lösung wurde schnell zu 0,99 ml einer wässrigen Lösung hinzugesetzt, die 0,2 % w/w Polyvinylpyrrolidon (FVP) und 0,25 mM Natriumdodecylsulfat (SDS), wie in Beispiel 1 beschrieben, enthielt. Dies führte zur Präzipitation von Teilchen mit einer mittleren Größe von 220 nm, und es wurde kein weiteres Wachstum nach 1 Stunde bei 20 °C festgestellt. Der Arzneistoff/Inhibitor- χ -Parameter wurde mittels des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens bestimmt, und er belief sich auf 0,6, und zwar durch Messen der Löslichkeit der Verbindung in einer 1:1-Mischung, bezogen auf das Gewicht, von dem Miglyol 812N und 1-Decanol. In diesem System, $\Delta S_m = 66 \text{ J/Mol}$, K , $T_m = 491 \text{ K}$ betrug die Löslichkeit der Substanz in der Miglyol 812N/1-Decanol-Mischung 37 mM, die Molenbruchlöslichkeit = 0,037/3,6 = 0,0103, wobei 3,6 die apparente Molarität der 1:1-Mischung aus Miglyol 812N und 1-Decanol ist.

[0106] In einem anderen Experiment, bei dem 1-Decanol durch Miglyol 812N ersetzt worden war, erhöhte sich

die Teilchengröße langsam während eines Zeitraumes von 100 Minuten bei 20 °C von 210 auf 280 nm. Der Arzneistoff/Inhibitor- χ -Parameter für dieses letztere System wurde zu 2,8 bestimmt, wie in Beispiel 1 beschrieben ($\Delta S_m = 66 \text{ J/Mol}$, K , $T_m = 491 \text{ K}$, die Löslichkeit der Substanz in dem Miglyol betrug 2,2 mM, und die Molenbruchlöslichkeit betrug $0,0022/1,9 = 0,00116$, wobei 1,9 die apparente Molarität von Miglyol 812N ist).

[0107] Dieses Beispiel veranschaulicht, dass für den bevorzugten Inhibitor (χ -Parameter $< 2,5$) die Ostwald-Reifung eliminiert wird, während für jene Systeme, in welchen der χ -Parameter höher ist, die Ostwald-Reifung gesenkt wird, jedoch nicht vollständig eliminiert sein kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer stabilen Dispersion von festen Teilchen in einem wässrigen Medium, umfassend:

das Kombinieren (a) einer ersten Lösung, die eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml, ein in Wasser mischbares organisches Lösungsmittel und einen Inhibitor umfasst, mit (b) einer wässrigen Phase, die Wasser und gegebenenfalls einen Stabilisator umfasst, wodurch feste Teilchen präzipitieren, welche den Inhibitor und die pharmakologisch aktive Substanz umfassen; und gegebenenfalls das Entfernen des in Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels; worin:

(i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist;

(ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist;

(iii) der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist; und

(iv) der Inhibitor ausreichend mit der pharmakologisch aktiven Substanz mischbar ist, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, umfassend eine im Wesentlichen einzelphasige Mischung aus der Substanz und dem Inhibitor.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei der Inhibitor eine Mischung aus Triglyceriden ist, erhältlich durch Verestern von Glycerol mit einer Mischung von Fettsäuren mit mittlerer Kettenlänge.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei der Inhibitor eine Mischung von Triglyceriden, enthaltend Acylgruppen mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen, ist.

4. Verfahren gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Inhibitor ferner einen Co-Inhibitor umfasst, der aus einem langkettigen aliphatischen Alkohol, welcher 6 oder mehr Kohlenstoffatome enthält, gewählt ist.

5. Verfahren gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mischbarkeit des Inhibitors und der pharmakologisch aktiven Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml ausreichend ist, um einen Wechselwirkungsparameter, χ , von weniger als 2,5 zu erhalten.

6. Verfahren gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die wässrige Phase einen Stabilisator enthält.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6 wobei der Stabilisator ein polymeres Dispergiemittel und ein Surfactant umfasst.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer stabilen Dispersion von festen Teilchen einer pharmakologisch aktiven Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25°C von weniger als 0,5 mg/ml in einem wässrigen Medium, umfassend:

das Kombinieren (a) einer ersten Lösung, die die pharmakologisch aktive Substanz, ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel und einen Inhibitor umfasst, mit (b) einer wässrigen Phase, die Wasser und gegebenenfalls einen Stabilisator umfasst, wodurch feste Teilchen präzipitiert werden, die den Inhibitor und die pharmakologisch aktive Substanz umfassen; und gegebenenfalls das Entfernen des mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels:

wobei der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist, wobei der Inhibitor aus einem oder mehreren von folgenden gewählt wird:

(i) einem Mono-, Di- oder einem Tri-Glycerid einer Fettsäure;

(ii) einem Fettsäuremono- oder -di-ester eines C2-10-Diols;

(iii) einem Fettsäureester eines Alkanols oder eines Cycloalkanols;

(iv) einem Wachs;

(v) einem langkettigen aliphatischen Alkohol; und

(vi) einem hydrierten Pflanzenöl.

9. Verfahren gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die mittlere Teilchengröße der festen Teilchen geringer als 1 µm ist.

10. Verfahren gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, ferner umfassend den Schritt des Isolierens der festen Teilchen von der Dispersion.

11. Stabile wässrige Dispersion, umfassend eine kontinuierliche wässrige Phase, in welcher feste Teilchen dispergiert sind, umfassend einen Inhibitor und eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml, erhältlich durch das Verfahren gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, worin:

- (i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist;
- (ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist;
- (iii) der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist; und
- (iv) der Inhibitor ausreichend mit der pharmakologisch aktiven Substanz mischbar ist, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, umfassend eine im Wesentlichen einzelphasige Mischung aus der Substanz und dem Inhibitor.

12. Festes Teilchen, umfassend einen Inhibitor und eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml, erhältlich durch das Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10.

13. Festes Teilchen gemäß Anspruch 12 zur Verwendung als ein Medikament.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein festes Teilchen gemäß Anspruch 12 in Assoziation mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

15. Verfahren zur Inhibierung der Ostwald-Reifung in einer Dispersion von festen, pharmakologisch aktiven Teilchen mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml in einem wässrigen Medium, umfassend:

das Kombinieren (a) einer ersten Lösung, die eine pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25°C von weniger als 0,5 mg/ml, ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel und einen Inhibitor umfasst, mit (b) einer wässrigen Phase, die Wasser und gegebenenfalls einen Stabilisator umfasst, wodurch feste Teilchen präzipitiert werden, die den Inhibitor und die pharmakologisch aktive Substanz umfassen, um eine Dispersion der festen, pharmakologisch aktiven Teilchen in einem wässrigen Medium zu erhalten; und gegebenenfalls das Entfernen des mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels von der Dispersion;

worin

- (i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist;
- (ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz ist;
- (iii) der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist; und
- (iv) der Inhibitor ausreichend mit der pharmakologisch aktiven Substanz mischbar ist, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, umfassend eine im Wesentlichen einzelphasige Mischung aus der Substanz und dem Inhibitor.

16. Verwendung eines Inhibitors, um die Ostwald-Reifung in einer Dispersion von festen, pharmakologisch aktiven Teilchen mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml in einem wässrigen Medium zu verhindern oder zu inhibieren, worin:

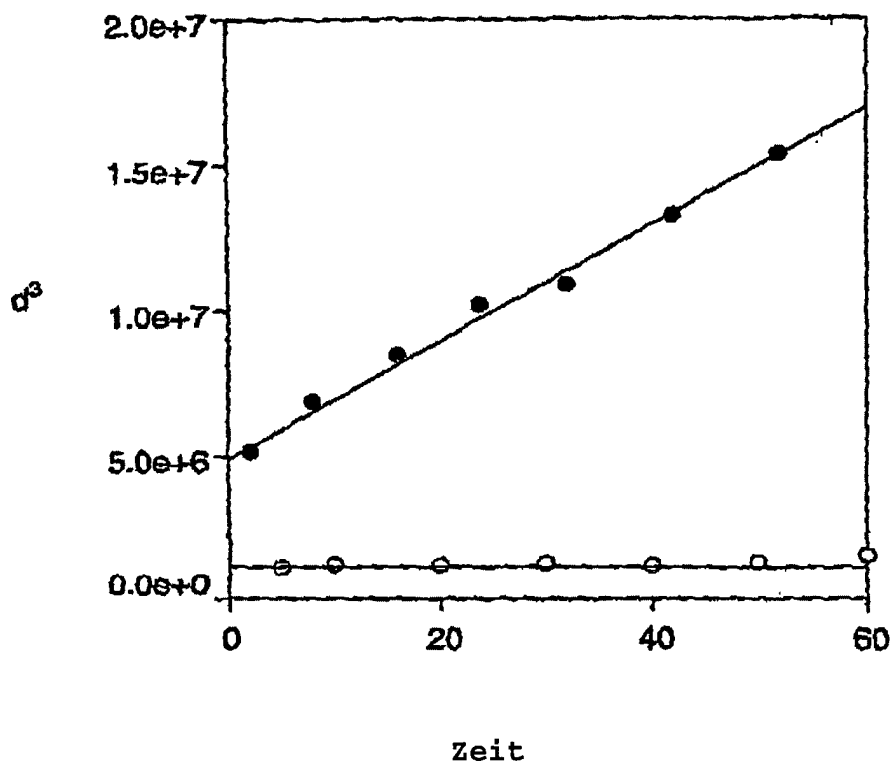
- (i) der Inhibitor eine nicht-polymere hydrophobe organische Verbindung ist;
- (ii) der Inhibitor in Wasser weniger löslich als die pharmakologisch aktive Substanz mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,5 mg/ml ist; und
- (iii) der Inhibitor nicht ein Phospholipid ist; und
- (iv) der Inhibitor ausreichend mit der pharmakologisch aktiven Substanz mischbar ist, um feste Teilchen in der Dispersion zu bilden, umfassend eine im Wesentlichen einzelphasige Mischung aus der Substanz und dem Inhibitor.

17. Jedweder der Ansprüche 1-16, worin die pharmakologisch aktive Substanz eine Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,1 mg/ml besitzt.

18. Jedweder der Ansprüche 1-16, worin die pharmakologisch aktive Substanz eine Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 0,05 mg/ml besitzt.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1