(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 14 441 T2** 2008.02.21

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 558 931 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 14 441.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/35094**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 779 464.1**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/041202**
(86) PCT-Anmeldetag: **04.11.2003**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **21.05.2004**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.08.2005**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **13.06.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.02.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***G01N 33/53*** (2006.01)
G01N 33/15 (2006.01)
G01N 33/26 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

423366 P	**04.11.2002**	**US**
423365 P	**04.11.2002**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(73) Patentinhaber:
Transform Pharmaceuticals, Inc., Lexington, Mass., US

(74) Vertreter:
Rechts- und Patentanwälte Weber & Seidel, 69120 Heidelberg

(72) Erfinder:
CHEN, Hong Ming, Acton, MA 01720, US;
GUZMAN, Hector, Jamaica Plain, MA 02130, US;
GARDNER, Colin, Concord, MA 01742, US

(54) Bezeichnung: **ANALYSE PHARMAZEUTISCHER LÖSLICHKEIT UND STABILITÄT**

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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Diese Erfindung ist auf Verfahren, Systeme und Vorrichtungen zum Screenen von Formulierungen hinsichtlich Löslichkeit und Stabilität gerichtet. Spezielle Ausführungsformen der Erfindung sind insbesondere zur Herstellung und Analyse von Formulierungen geeignet, die eine hohe Viskosität und hohe Konzentrationen einer in Untersuchung befindlichen Verbindung aufweisen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Es ist gut dokumentiert, dass physikalische und chemische Eigenschaften, wie z.B. Stabilität, Löslichkeit, Auflösung, Permeabilität und Aufteilung der meisten aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffe (APIs), von den pharmazeutischen Zusammensetzungen, in denen sie enthalten sind, beeinflusst werden. Die Absorption, die biologische Verfügbarkeit, das Stoffwechselprofil, die Toxizität und die Wirksamkeit eines API einer pharmazeutischen Zusammensetzung können beispielsweise von physikalischen und/oder chemischen Wechselwirkungen, die dieser mit Arzneimittelträgern innerhalb der Zusammensetzung haben kann, beeinflusst werden. Die pharmakologischen Wirkungen eines API können auch vom Verhalten der Arzneimittelträger beeinflusst werden, wenn diese mit biologischen Umgebungen in Kontakt kommen. Das saure Milieu des Magens kann beispielsweise eine Wirkung auf bestimmte Arzneimittelträger haben, welche die biologische Verfügbarkeit des API, mit dem sie verabreicht werden, fördern oder vermindern können.

[0003] Die Arzneimittelträger, die bei Kombination mit einem API eine pharmazeutische Zusammensetzung bilden, können ebenso eine Auswirkung auf die Herstellung der Zusammensetzung sowie auf deren Haltbarkeit haben. Bestimmte Arzneimittelträger können beispielsweise reagieren oder zerfallen, um Produkte zu bilden, die, wenn sie bestimmten Bedingungen, wie z.B. Feuchtigkeit oder erhöhter Temperatur, ausgesetzt werden, mit einem API reagieren. Aus Gründen wie diesen ist die Entwicklung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, nicht nur von APIs selbst, ein wichtiger Teil der pharmazeutischen Entwicklung und Forschung. Ein Ziel der Formulierungsentwicklung ist weiters die Entdeckung von Formulierungen, welche erwünschte Eigenschaften einer interessierenden Verbindung, wie z.B. Stabilität, Löslichkeit und biologische Verfügbarkeit, unter Lagerungs- und Verabreichungsbedingungen optimieren.

[0004] Die Entdeckung von solchen Formulierungen ist ein mühsamer Prozess und umfasst typischerweise die Bewertung zahlreicher Arzneimittelträger, Arzneimittelträgerkombinationen und physikalischer Zustände. Obwohl einige allgemeine Regeln existieren, ist die Wirkung von Arzneimittelträgern und Kombinationen von Arzneimittelträgern auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften einer interessierenden Verbindung tatsächlich nicht einfach vorherzusagen. Zudem stehen beim Entwickeln einer pharmazeutischen Zusammensetzung über 3.000 Arzneimittelträger zur Auswahl, von denen jeder mit anderen Arzneimittelträgern und interessierenden Verbindungen unterschiedlich interagiert. Aufgrund der vielen Variablen, die beteiligt sind, hat die Industrie nicht die Zeit oder die Ressourcen, um Wechselwirkungen zwischen Arzneimittelträgern und Pharmazeutika zu identifizieren, zu messen oder auszunutzen, und kann daher nicht ohne weiteres optimierte pharmazeutische Formulierungen bereitstellen.

[0005] Zusätzliche Faktoren, welche die Entwicklung einer pharmazeutischen Zusammensetzung verlangsamen, umfassen Schwierigkeiten, die auf die Handhabung von manchen Arzneimittelträgern und interessierenden Verbindungen zurückzuführen sind, ohne darauf beschränkt zu sein. Zum Beispiel kann das exakte Hantieren mit feinen Pulvern nach Gewicht oder Volumen und das exakte Pipettieren oder Aliquotieren von viskosen Flüssigkeiten die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zu einer schwierigen und zeitaufwendigen Aufgabe machen. Diese Probleme werden sogar noch größer, wenn eine interessierende Verbindung nur in kleinen Mengen verfügbar ist. Zur Veranschaulichung können nichtwässrige Formulierungen, wie z.B. Gelkappen, hohe Konzentrationen an interessierenden Verbindungen, in manchen Arzneimittelträgern typischerweise über 100 mg/ml, enthalten. Da viele derartige Arzneimittelträger bei Raumtemperatur jedoch hochviskos sind, ist es schwierig, sie in kleinen Volumen exakt zu verteilen. Die Verwendung von großen Volumen, die notwendig sein könnten, um verlässliche Konzentrationsdaten zu liefern, erfordert überdies die Verwendung von wesentlich mehr interessierender Verbindung als für die Entwicklung von weniger konzentrierten pharmazeutischen Zusammensetzungen erforderlich wäre. Aus Gründen wie diesem werden viele interessierende Verbindungen in standardmäßigen Formulierungen verteilt und verabreicht, die nicht optimiert werden, um die erstrebenswertesten Lagerungs- und Verwendungseigenschaften zu liefern. Siehe z.B. Allen's Compounded Formulations: U.S. Pharmacists Collection 1995 to 1998, Hrsg. Lloyd Allen.

[0006] Versuche, die zum Testen von Zusammensetzungen mit geringen Mengen an interessierenden Verbindungen eingesetzt werden, wurden bisher manuell und in geringer Zahl durchgeführt. Dies verhinderte in wirksamer Weise die Herstellung und Untersuchung einer großen Anzahl von Arzneimittelträgerkombinationen, die unerwartete Vorteile bieten könnten, wenn sie zur Herstellung, Lagerung oder Verabreichung einer interessierenden Verbindung eingesetzt würden. Daher besteht ein Bedarf an Verfahren zur Herstellung und Untersuchung von Zusammensetzungen, die konzentrierte Mengen an interessierenden Verbindungen enthalten. Es besteht ein besonderer Bedarf an Verfahren und Systemen, die eingesetzt werden können, um Formulierungen von interessierenden Verbindungen, die hochviskose Arzneimittelträger umfassen, herzustellen.

KURZFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Diese Erfindung beruht teilweise auf der Entdeckung von Verfahren, die eingesetzt werden können, um rasch Informationen über Kombinationen verschiedener Arzneimittelträger zu erhalten, und darauf, dass solche Informationen verwendet werden können, um Formulierungen von interessierenden Verbindungen zu entwickeln, die wünschenswerte Eigenschaften besitzen. Wenn eine interessierende Verbindung ein API ist, können gewünschte Formulierungen, die diesen enthalten, beispielsweise lange Haltbarkeiten aufweisen, die interessierende Verbindung in einer biologisch verfügbaren Form abgeben und/oder die interessierende Verbindung mit einer kontrollierten Geschwindigkeit abgeben.

[0008] Eine Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Verfahren zur raschen und effizienten Herstellung von Probenformulierungen, die aus einer interessierenden Verbindung und einem oder mehreren flüssigen Arzneimittelträgern zusammengesetzt sind, das Bestimmen, ob die interessierende Verbindung im Arzneimittelträger bzw. in den Arzneimittelträgern löslich ist, und gegebenenfalls das Screenen oder Einstufen der Proben, die löslich sind, basierend auf einem oder mehreren Kriterien. Beispiele solcher optionaler Kriterien umfassen die Art der Reaktionen der Proben auf pH-Wert, Ionenkonzentration, Lösungsmittel, Temperatur und Licht, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0009] Spezifische Verfahren der Erfindung sind besonders nützlich zum Herstellen und Screenen von im Wesentlichen nichtwässrigen Formulierungen. Andere sind besonders geeignet zum Herstellen und Screenen von Formulierungen, die hohe Konzentrationen einer interessierenden Verbindung enthalten. Wiederum andere ermöglichen die Herstellung von Formulierungen unter Verwendung von hochviskosen Verbindungen (z.B. Arzneimittelträgern).

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt Verfahren zum Untersuchen einer geringen Menge (Mikrogramm) oder eines kleinen Volumens (Mikroliter) einer im Wesentlichen nichtwässrigen Formulierung bereit, welche eine hohe Konzentration einer interessierenden Verbindung aufweist und von ihrer Art hochviskos ist. Die Verfahren ermöglichen Messungen der Löslichkeit einer Formulierung bei verschiedenen pH-Pegeln, Innenkonzentrationen, Temperaturen sowie in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Lichtbedingungen.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0011] Spezifische Ausführungsformen der Erfindung sind unter Bezugnahme auf die beigefügten Figuren zu verstehen.

[0012] Fig. 1 ist eine allgemeine schematische Darstellung einer Ausführungsform der Erfindung.

[0013] Fig. 2 liefert eine detailliertere Darstellung einer spezifischen Ausführungsform der Erfindung.

[0014] Fig. 3 zeigt die Beständigkeit, mit der ein erfindungsgemäßer Apparat 0,5 Mikroliter einer Flüssigkeit mit einer Viskosität von etwa 400 Centipoise abgeben kann.

[0015] Fig. 4 stellt Ansichten einer Bildstation dar, die verwendet werden kann, um Proben zu erkennen, die keinen Feststoff enthalten.

[0016] Fig. 5 zeigt eine Reihe von 10 Proben in optisch transparenten Mulden, wobei jede eine interessierende Verbindung und einen anderen flüssigen Arzneimittelträger umfasst. Die Proben, die eine feste (d.h., nicht vollständig gelöste) interessierende Verbindung enthalten, erscheinen verstopft.

DEFINITIONEN

[0017] Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, bezeichnet der Begriff „Reihe", wenn er in Bezug auf eine Mehrzahl von Objekten (z.B. Proben) verwendet wird, eine Mehrzahl von Objekten, die physisch organisiert oder in irgendeiner Art und Weise eingeteilt sind (z.B. mit einer physikalischen Karte oder im Speicher eines Computers), welche eine leichte Verfolgung und Identifizierung von spezifischen Elementen der Mehrzahl ermöglicht. Typische Reihen von Proben umfassen mindestens 6, 12, 24, 94, 96, 380, 384, 1530 oder 1536 Proben.

[0018] Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff „kontrollierte Menge" auf eine Menge einer Verbindung, die in einer Art und Weise gewogen, aliquotiert oder anderweitig abgegeben wird, welche danach trachtet, die Menge der Verbindung zu kontrollieren. Eine kontrollierte Menge einer Verbindung unterscheidet sich von einer vorgegebenen Menge vorzugsweise um weniger als etwa 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 oder 1 Prozent der vorgegebenen Menge. Wenn zum Beispiel 100 Mikrogramm einer interessierenden Verbindung abzugeben, handzuhaben oder anderweitig zu verwenden sind, würde eine kontrollierte Menge dieser interessierenden Verbindung vorzugsweise etwa 85 Mikrogramm bis etwa 115 Mikrogramm, etwa 90 Mikrogramm bis etwa 110 Mikrogramm, etwa 95 Mikrogramm bis etwa 105 Mikrogramm oder etwa 99 Mikrogramm bis etwa 101 Mikrogramm wiegen. Die präzise Masse der kontrollierten Menge wird typischerweise nach dem Abgeben bestimmt.

[0019] Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, bedeutet der Begriff „Einstufen", dass Elemente einer Reihe hinsichtlich einer spezifischen Eigenschaft organisiert, eingeteilt oder anderweitig differenziert werden. Das Einstufen kann auf qualitativen oder quantitativen Bestimmungen beruhen und erfordert nicht, dass jedes Element der Reihe einer spezifischen Stufe zugeordnet wird. Das Einstufen einer Reihe von Proben hinsichtlich dessen, wie viel von einer festen interessierenden Verbindung in jeder Probe enthalten ist, kann beispielsweise einfach die Identifizierung einer oder mehrerer Proben innerhalb der Reihe bedeuten, die einen Feststoff enthalten oder nicht. Bei einer speziellen Ausführungsform bedeutet das Einstufen einer Reihe von Proben jedoch, dass jeder Probe eine Zahl, eine Kennzahl oder eine andere Darstellung zugeordet wird, welche die Beschaffenheit, Menge oder Qualität einer spezifischen Eigenschaft, die diese Probe in Bezug auf die anderen Proben in der Reihe besitzt, anzeigt. Das Einstufen von zehn Proben hinsichtlich dessen, wie viel von einer festen interessierenden Verbindung in jeder Probe enthalten ist, kann beispielsweise das Zuordnen einer Zahl zu jeder Probe umfassen, wobei die Probe Nummer 1 die größte Menge einer festen interessierenden Verbindung und die Probe Nummer 10 die kleinste Menge der festen interessierenden Verbindung aufweist. Wenn zwei Proben von den zehn dieselbe Menge an Feststoff enthalten, kann ihnen, muss ihnen aber nicht dieselbe Stufe und Wirksamkeit zugeordnet werden.

[0020] Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff „Probe" auf eine isolierte Menge einer Verbindung oder Zusammensetzung. Eine typische Probe umfasst eine kontrollierte Menge einer interessierenden Verbindung und ein Lösungsmittel und/oder einen Arzneimittelträger. Spezifische Proben umfassen eine interessierende Verbindung in einer Menge von weniger als etwa 25 mg, 1 mg, 500 Mikrogramm, 250 Mikrogramm, 100 Mikrogramm, 50 Mikrogramm, 25 Mikrogramm, 10 Mikrogramm, 5 Mikrogramm, 1 Mikrogramm oder 0,5 Mikrogramm. Eine Probe kann in einem Behälter (z.B. einem Gefäß, einer Ampulle oder einer Mulde) enthalten oder an einer Oberfläche abgelagert oder adsorbiert sein. Der Begriff „Probe" inkludiert Wiederholungsversuche, z.B. n = 2, 3, 4, 5, 6 oder mehr.

[0021] Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, umfasst eine Zusammensetzung, die „im Wesentlichen nichtwässrig" ist, weniger als etwa 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 oder 0,5 Gewichts- oder Volumenprozent Wasser. Zusammensetzungen, die im Wesentlichen nichtwässrig sind, umfassen jene, die richtwässrig sind.

[0022] Wie hier verwendet und sofern nicht anders angegeben, hat eine „hochviskose" Mischung oder ein hochviskoser Arzneimittelträger bei Raumtemperatur eine Viskosität, die über etwa 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 oder 4000 Centipoise liegt.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0023] Die Erfindung beruht teilweise auf der Entdeckung, dass Aspekte und Verfahren von Systemen, die als FAST® und CRYSTALMAX™ bezeichnet werden, für die Hochdurchsatz-Herstellung und Analyse von Mischungen einer interessierenden Verbindung und eines Arzneimittelträgers optimiert werden könnten, wie z.B. von im Wesentlichen nichtwässrigen, hochviskosen und hochkonzentrierten Mischungen, ohne darauf be-

schränkt zu sein. Die Verfahren und Systeme, die als FAST® bezeichnet werden, sind in der U.S.-Patentanmeldung Nr. 09/628,667 beschrieben, die durch Bezugnahme zur Gänze hier aufgenommen ist. Die Verfahren und Systeme, die als CRYSTALMAX™ bezeichnet werden, sind in der U.S.-Patentanmeldung Nr. 09/756,092 und in der internationalen Veröffentlichung WO01/51919 beschrieben, die beide durch Bezugnahme zur Gänze hier aufgenommen sind. Die Verfahren und Systeme dieser Erfindung werden als SFINX™ bezeichnet.

[0024] Diese Erfindung umfasst automatisierte Verfahren und Hochdurchsatz-Verfahren zum Herstellen und Screenen von Formulierungen, die im Wesentlichen nichtwässrig sind und/oder einen oder mehrere flüssige oder halbfeste (d.h., mit einem Schmelzpunkt von weniger als 40°C) Arzneimittelträger und eine kontrollierte Menge einer bestimmten Verbindung, die hier als „interessierende Verbindung" bezeichnet wird, umfassen. Interessierende Verbindungen umfassen APIs, ohne darauf beschränkt zu sein. Bei mehreren erfindungsgemäßen Verfabren werden Mischungen einer interessierenden Verbindung und eines oder mehrerer flüssiger Arzneimittelträger hinsichtlich der Löslichkeit der interessierenden Verbindung im flüssigen Arzneimittelträger bzw. in den flüssigen Arzneimittelträgern gescreent. Die Mischungen können weiters hinsichtlich der Wirkung, die Bedingungen, wie zum Beispiel, aber nicht ausschließlich der pH-Wert, die Ionenkonzentration, das Lösungsmittel, die Temperatur und das Licht, auf sie haben, gescreent werden. Auf diese Art und Weise können erfindungsgemäße Verfahren rasch große Informationsmengen abwerfen, die für die wirksame Formulierung von interessierenden Verbindungen direkt relevant sind. Die erfindungsgemäßen Verfahren können beispielsweise bei der Entwicklung von pharmazeutischen Zusammensetzungen eingesetzt werden, welche die biologische Verfügbarkeit, die Haltbarkeit oder andere erwünschte Eigenschaften eines API erhöhen. Die Verfahren der vorliegenden Erfindung sind spezifisch auf geringe Mengen und kleine Volumen von interessierenden Verbindungen und Arzneimittelträgern anwendbar. Eine geringe Menge einer interessierenden Verbindung oder eines Arzneimittelträgers kann etwa 0,5 Mikrogramm, etwa 1 Mikrogramm, etwa 5 Mikrogramm, etwa 10 Mikrogramm, etwa 15 Mikrogramm, etwa 20 Mikrogramm, etwa 25 Mikrogramm, etwa 50 Mikrogramm, etwa 100 Mikrogramm, etwa 250 Mikrogramm, etwa 500 Mikrogramm, etwa 1 mg, etwa 25 mg oder eine dazwischenliegende Menge betragen. Ein kleines Volumen einer interessierenden Verbindung oder eines Arzneimittelträgers kann etwa 0,5 Mikroliter, etwa 1 Mikroliter, etwa 5 Mikroliter, etwa 10 Mikroliter, etwa 25 Mikroliter, etwa 50 Mikroliter, etwa 100 Mikroliter, etwa 250 Mikroliter, etwa 500 Mikroliter oder ein dazwischenliegendes Volumen betragen.

[0025] Demgemäß umfasst eine erste Ausführungsform der Erfindung ein Verfahren zum Screenen von Zusammensetzungen, die eine interessierende Verbindung umfassen, welches Verfahren Folgendes umfasst: (a) das Vorbereiten einer Reihe von im Wesentlichen nichtwässrigen Proben, wobei jede Probe in der Reihe eine kontrollierte Menge der interessierenden Verbindung und einen flüssigen Arzneimittelträger umfasst und wobei sich zumindest zwei der Proben hinsichtlich des flüssigen Arzneimittelträgers, den sie enthalten, und/oder der Konzentration der interessierenden Verbindung unterscheiden; (b) das Identifizieren von Proben in der Reihe, bei denen zumindest etwas von der interessierenden Verbindung im flüssigen Arzneimittelträger gelöst ist; und (c) das Einstufen der identifizierten Proben.

[0026] Eine zweite Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Verfahren zum Screenen von Zusammensetzungen, die eine interessierende Verbindung umfassen, welches Verfahren Folgendes umfasst: (a) das Bereitstellen einer Mehrzahl von flüssigen Arzneimittelträgern und/oder mischbaren Kombinationen von flüssigen Arzneimittelträgern; (b) das Vorbereiten einer Reihe von im Wesentlichen nichtwässrigen Proben, dadurch, dass für jede Probe eine kontrollierte Menge der interessierenden Verbindung mit einem flüssigen Arzneimittelträger oder einer mischbaren Kombination von flüssigen Arzneimittelträgern, die aus der Mehrzahl erhalten wurden, in Kontakt gebracht wird, wobei sich zumindest zwei der Proben hinsichtlich des flüssigen Arzneimittelträgers oder der mischbaren Kombination von flüssigen Arzneimittelträgern, den bzw. die sie enthalten, und/oder der Konzentration der interessierenden Verbindung unterscheiden; (c) das Identifizieren von Proben in der Reihe, bei denen zumindest etwas von der interessierenden Verbindung im flüssigen Arzneimittelträger oder in der Kombination von mischbaren flüssigen Arzneimittelträgern gelöst ist; und (d) das Einstufen der identifizierten Proben.

[0027] Verschiedene Aspekte dieser und anderer Ausführungsformen der Erfindung werden nachstehend besprochen.

INTERESSIERENDE VERBINDUNGEN

[0028] Ausführungsformen dieser Erfindung können zum Entdecken von nützlichen und neuartigen Formulierungen einer breiten Vielfalt von interessierenden Verbindungen verwendet werden. Beispiele für interessierende Verbindungen umfassen die aktiven Komponenten von Pharmazeutika, Nahrungsergänzungsmittel, Al-

ternativmedizinen, Nutrazeutika, sensorische Verbindungen, Agrochemikalien, Verbraucherformulierungen und industrielle Formulierungen, ohne darauf beschränkt zu sein. Bestimmte interessierende Verbindungen sind aktive pharmazeutische Inhaltsstoffe (APIs). Spezielle interessierende Verbindungen haben eine Wasserlöslichkeit, die unter etwa 1 mg/ml, unter etwa 100 Mikrogramm/ml oder unter etwa 10 Mikrogramm/ml liegt.

[0029] Pharmazeutika sind Substanzen, die bei Verabreichung an ein Tier oder einen Menschen eine therapeutische, krankheitsvorbeugende, diagnostische oder prophylaktische Wirkung haben, und umfassen rezeptpflichtige und rezeptfreie Arzneimittel. Einige Beispiele für interessierende Verbindungen sind in den 2000 Med Ad News 19: 56–60 und in The Physicians Desk Reference, 56. Auflage (2002), aufgelistet. Beispiele für tierärztliche Pharmazeutika umfassen Impfstoffe, Antibiotika, wachstumsfördernde Komponenten und Entwurmer, ohne darauf beschränkt zu sein. Andere Beispiele für tierärztliche Pharmazeutika sind in The Merck Veterinary Manual, 8. Auflage, Merck and Co., Inc., Rahway, NJ, 1998; The Encyclopedia of Chemical Technology, 24 Kirk-Othomer (4. Auflage bei 826); und A.L. Shore und R.J. Magee, Veterinary Drugs in ECT, Band 21 (2. Auflage) (American Cyanamid Co.), aufgelistet.

[0030] Nahrungsergänzungsmittel sind kalorienfreie oder geringfügig kalorische Substanzen, die einem Tier oder einem Menschen verabreicht werden, um einen Ernährungsvorteil zu erzeugen, oder kalorienfreie oder geringfügig kalorische Substanzen, die in ein Nahrungsmittel gegeben werden, um dem Nahrungsmittel einen ästhetischen, strukturellen, stabilisierenden oder ernährungsmäßigen Vorteil zu verleihen. Nahrungsergänzungsmittel umfassen Fettbinder, wie z.B. solche, die zum Caduceus gehören; Fischöle; Pflanzenextrakte, wie z.B. Knoblauch- und Pfefferextrakte; Vitamine und Mineralien; Lebensmittelzusätze, wie z.B. Konservierungsmittel, Säuerungsmittel, Anticaking-Komponenten, Antischaum-Komponenten, Antioxidationsmittel, Massebildungskomponenten, färbende Komponenten, Härtungskomponenten, Ballaststoffe, Emulgatoren, Enzyme, härtende Komponenten, Feuchthaltemittel, Gärungskomponenten, Schmierstoffe, Süßungsmittel ohne Nährwert, nahrungsmittelgeeignete Lösungsmittel, Verdickungsmittel; Fettersatzstoffe; Geschmacksverstärker sowie Nahrungshilfsstoffe, wie z.B. Appetitzügler, ohne darauf beschränkt zu sein. Beispiele für Nahrungsergänzungsmittel sind in (1994) The Encyclopedia of Chemical Technology, 11 Kirk-Othomer (4. Auflage bei 805–833) aufgelistet. Beispiele für Vitamine sind in (1998) The Encyclopedia of Chemical Technology, 25 Kirk-Othomer (4. Auflage bei 1) und in Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. Auflage, Joel G. Harman und Lee E. Limbird, Hrsg., McGraw-Rill, 1996, S. 1547, aufgelistet. Beispiele für Mineralien sind in The Encyclopedia of Chemical Technology, 16 Kirk-Othomer (4. Auflage bei 746) und in „Mineral Nutrients" in ECT, 3. Auflage, Band 15, S. 570–603, von C.L. Rollinson und M.G. Enig, University of Maryland, aufgelistet.

[0031] Alternativmedizinen sind Substanzen, vorzugsweise natürliche Substanzen, wie z.B. Heilkräuter oder Heilkräuterextrakte oder -konzentrate, die einer Testperson oder einem Patienten zur Behandlung einer Erkrankung oder für die allgemeine Gesundheit oder das allgemeine Wohlbefinden verabreicht werden, wobei die Substanzen keine Bewilligung durch die FDA benötigen. Beispiele für Alternativmedizinen umfassen Ginkgo biloba, Ginsengwurzel, Baldrianwurzel, Eichenrinde, Kava-Kava, Echinacea, Harpagophyti-Wurzel, ohne darauf beschränkt zu sein. Andere Beispiele sind in The Complete German Commission E. Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicine, Mark Blumenthal et al., Hrsg., Integrative Medicine Communications 1998, aufgelistet.

[0032] Nutrazeutika sind Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelprodukte, die sowohl einen Kalorienwert als auch pharmazeutische oder therapeutische Eigenschaften aufweisen. Beispiele für Nutrazeutika umfassen Knoblauch, Pfeffer, Kleie und Fasern sowie Gesundheitsgetränke, ohne darauf beschränkt zu sein. Andere Beispiele sind in M.C. Linder, Hrsg., Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications, Elsevier, New York, 1985; Pszczola et al., 1998 Food Technology 52: 30–37 und Shukla et al., 1992 Cereal Fonds World 37: 665–666, aufgelistet.

ARZNEIMITTELTRÄGER

[0033] Arzneimittelträger werden mit einer interessierenden Verbindung kombiniert, um erfindungsgemäße Formulierungen bereitzustellen. Typische Arzneimittelträger sind bei Raumtemperatur Flüssigkeiten oder halbfeste Stoffe, obwohl sie hochviskos sein können. Halbfeste Stoffe werden als Materialien mit einem Schmelzpunkt zwischen Raumtemperatur und 40°C definiert. Wie hier verwendet und sofern nicht anders festgelegt, umfasst der Begriff „Flüssigkeit" jene Materialien, die als halbfeste Stoffe definiert sind. Ein flüssiger Arzneimittelträger umfasst gemäß der vorliegenden Erfindung Arzneimittelträger mit einem Schmelzpunkt unter 40°C. Bestimmte Ausführungsformen dieser Erfindung gewährleisten in der Tat die Herstellung und Analyse von Formulierungen unter Verwendung von Arzneimittelträgern, die bei Raumtemperatur eine Viskosität aufweisen,

die über etwa 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 oder 4000 Centipoise liegt. In einigen Fällen können solche Arzneimittelträger erforderlich sein, um Formulierungen bereitzustellen, die wünschenswerte Konzentrationen an interessierenden Verbindungen enthalten.

[0034] Die Arzneimittelträger können neuartig sein, vorzugsweise werden jedoch handelsübliche Arzneimittelträger, die allgemein als sicher anerkannt sind (GRAS), verwendet. Obwohl bei bestimmten Ausführungsformen der Erfindung Wasser als Arzneimittelträger verwendet wird, sind typische flüssige Arzneimittelträger im Wesentlichen nichtwässrig oder nichtwässrig.

[0035] Beispiele für Arzneimittelträger, die in verschiedenen Ausführungsformen der Erfindung verwendet werden können, umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein: Säuerungsmittel, wie z.B. Milchsäure, Salzsaure und Weinsäure; löslichmachende Komponenten, wie z.B. nichtionische, kationische und anionische Tenside; Absorptionsmittel, wie z.B.

[0036] Bentonit, Cellulose und Kaolin; alkalisierende Komponenten, wie z.B. Diethanolamin, Kaliumcitrat und Natriumbicarbonat; Anticaking-Komponenten, wie z.B. Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilicat und Talk; antimikrobielle Komponenten, wie z.B. Benzoesäure, Sorbinsäure, Benzylalkohol, Benzethoniumchlorid, Bronopol, Alkylparabene, Cetrimid, Phenol, Phenylquecksilberacetat, Thimerosol und Phenoxyethanol; Antioxidationsmittel, wie z.B. Ascorbinsäure, Alpha-Tocopherol, Propylgallat und Natriummetabisulfit; Bindemittel, wie z.B. Akazie, Alginsäure, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose; Dextrin, Gelatine, Guar Gum, Magnesiumaluminiumsilicat, Maltodextrin, Povidon, Stärke, Pflanzenöl und Zein; Pufferkomponenten, wie z.B. Natriumphosphat, Apfelsäure und Kaliumcitrat; chelatbildende Komponenten, wie z.B. EDTA, Apfelsäure und Maltol; beschichtende Komponenten, wie z.B. zusätzlicher Zucker, Cetylalkohol, Polyvinylalkohol, Carnaubawachs, Lactosemaltit, Titandioxid; Vehikel mit kontrollierter Freisetzung, wie z.B. mikrokristallines Wachs, weißes Wachs und gelbes Wachs; Trocknungsmittel, wie z.B. Calciumsulfat; Detergentien, wie z.B. Natriumlaurylsulfat; Verdünnungsmittel, wie z.B. Calciumphosphat, Sorbit, Stärke, Talk, Lactit, Polymethacrylate, Natriumchlorid und Glycerylpalmitostearat; Abbaumittel, wie z.B. kolloidales Siliciumdioxid, Croscarmellosenatrium, Magnesiumaluminiumsilicat, Kaliumpolacrilin und Natriumstärkeglycolat; dispergierende Komponenten, wie z.B. Poloxamer 386 und Polyoxyethylenfettester (Polysorbate); Weichmacher, wie z.B. Cetearylalkohol, Lanolin, Mineralöl, Petrolat, Cholesterin, Isopropylmyristat und Lecithin; emulgierende Komponenten, wie z.B. anionisches Emulgierwachs, Monoethanolamin und Triglyceride von mittlerer Kettenlänge; Geschmackskomponenten, wie z.B. Ethylmaltol, Ethylvanillin, Fumarsäure, Apfelsäure, Maltol und Menthol; Feuchthaltemittel, wie z.B. Glycerin, Propylenglycol, Sorbit und Triacetin; Schmierstoffe, wie z.B. Calciumstearat, Canolaöl, Glycerylpalmitostearat, Magnesiumoxid, Poloxymer, Natriumbenzoat, Stearinsäure und Zinkstearat; Lösungsmittel, wie z.B. Alkohole, Benzylphenylformiat, Pflanzenöle, Diethylphthalat, Ethyloleat, Glycerin, Glycofurol, für Indigocarmin, Polyethylenglycol, für Sonnenuntergangsgelb, für Tartazin, Triacetin; stabilisierende Komponenten, wie z.B. Cyclodextrine, Albumin, Xanthanlösung; und Tonizitätskomponenten, wie z.B. Glycerin, Dextrose, Kaliumchlorid und Natriumchlorid; sowie Mischungen davon. Auch andere Arzneimittelträger, wie z.B. Bindemittel und Füllstoffe, sind dem Durchschnittsfachmann bekannt. Siehe z.B. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, Hrsg. Alfonso Gennaro, Mack Publishing Co. Esston, PA, 1995: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3. Auflage, Hrsg. Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington D.C. 2000.

[0037] Formulierungen können einen oder mehrere Arzneimittelträger umfassen. Eine Formulierung kann zusätzlich zu einer interessierenden Verbindung beispielsweise einen, zwei, drei, vier, fünf oder mehr Arzneimittelträger umfassen. Eine binäre Formulierung umfasst zwei Arzneimittelträger und eine interessierende Verbindung, eine ternäre Formulierung umfasst drei Arzneimittelträger und eine interessierende Verbindung, und so weiter.

[0038] Zusätzliche, nicht einschränkend gedachte Beispiele für Arzneimittelträger umfassen: acetylierte Monoglyceride, C8/C10-Diester von Propylenglykol von Kokosnussöl, Capryl-/Caprintriglycerid, Castoröl, Kokosnussöl, Maiskeimöl, Baumwollsamenöl, diacetylierte Monoglyceride, Ethylenglykol, Gelucir 33/01, Glycerin, Glyceryllinoleat, Glyceryloleat, Glycerylricinoleat, hydriertes Kokosnussöl, Linolsäure, Mineralöl, Mono-/Diglycerid von Kokosnussöl (C8/C10), Monoolein:Propylenglykol (90:10), Myristylalkohol, Oleinsäure, Olivenöl, Palmöl, Erdnussöl, PEG-60-Mandelglyceride, PEG-6-Isostearat, PEG-8-Capryl-/Capringlycerid, Caprylocaproylmacrogol-8-glyceride, Poloxamer 331, PEG 1000, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, Polyglycerin-3-diisostearat, Polyglycerin-6-dioleat, Polyoxyethylenglycerintrioleat, Polyoxyl-30-Castoröl, Polyoxyl-35-Castoröl, Polyoxyl-40-Castoröl, Polyoxyl-40-Stearat, Polypropylenglykol 2000, Polypropylenglykol 725, Polysorbat 20, Polysorbat 40, Polysorbat 60, Polysorbat 80, Propylenglykol, Propylenglykolmonocaprylat, Propylenglykolmonolaurat, Safloröl, Sesamöl, Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonooleat, Sorbitantrioleat, Sojabohnenöl, Sonnenblumensamenöl, Triacetin, Triethanolamin, Trilaurin, Wasser, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Di-

ethylenglykolmonoethylether, Ethylenglykolmonoethylether, Isopropanolamin, Cetearylalkohol, Cetylalkohol, Cetylesterwachs, Essigsäure, Ethanol, Cyclodextrin, Poloxamer 188 und Natriumhydroxid.

[0039] Die vorliegende Erfindung umfasst Formulierungen, die ein Arzneimittel und irgendeinen, zwei, drei, vier, fünf der hier aufgelisteten (z.B. der obenstehenden) Arzneimittelträger umfassen. Jede Kombination ist als einzelne Art der vorliegenden Erfindung inkludiert. Jede Art kann auch von der vorliegenden Erfindung ausgeschlossen werden.

VORBEREITUNG EINER REIHE

[0040] Bei einer typischen Ausführungsform der Erfindung umfasst jede Probe in einer Reihe mindestens zwei Komponenten: eine interessierende Verbindung und einen flüssigen Arzneimittelträger. Die Proben können auch einen oder mehrere feste Arzneimittelträger umfassen. In einer typischen Reihe unterscheiden sich die Proben hinsichtlich der Konzentration der interessierenden Verbindung und/oder des Arzneimittelträgers bzw. der Arzneimittelträger, den bzw. die sie enthalten. Unter bestimmten Umständen unterscheidet sich jede Probe innerhalb einer Reihe von den anderen. Unter anderen Gegebenheiten könnte es wünschenswert sein, innerhalb der Reihe für eine Redundanz zu sorgen, um den Versuchsfehler zu reduzieren.

[0041] Die Proben von spezifischen Reihen umfassen weniger als etwa 25 mg, 1 mg, 500 Mikrogramm, 250 Mikrogramm, 100 Mikrogramm, 50 Mikrogramm, 25 Mikrogramm, 10 Mikrogramm, 5 Mikrogramm, 1 Mikrogramm oder 0,5 Mikrogramm der interessierenden Verbindung. Die Proben von spezifischen Reihen können weniger als etwa 500 Mikroliter, 250 Mikroliter, 100 Mikroliter, 50 Mikroliter, 25 Mikroliter, 10 Mikroliter, 5 Mikroliter, 1 Mikroliter oder 0,5 Mikroliter flüssige(n) Arzneimittelträger umfassen. Bestimmte Reihen umfassen Proben, die hohe Konzentrationen einer interessierenden Verbindung, z.B. Konzentrationen von mehr als etwa 1 mg/ml, etwa 10 mg/ml, etwa 25 mg/ml, etwa 50 mg/ml, etwa 100 mg/ml, etwa 200 mg/ml, etwa 300 mg/ml, etwa 400 mg/ml, etwa 500 mg/ml, oder eine dazwischenliegende Konzentration enthalten. Bei typischen Ausführungsformen der Erfindung werden Behälter, wie z.B. Röhrchen, Ampullen oder Mulden, zum Aufnehmen der Proben verwendet. Außerdem ist bzw. sind einer oder mehrere der Behälter typischerweise als Kontrollen vorgesehen, um das automatisierte Screenen der Reihen zu unterstützen. Typische Kontrollen enthalten keine Probe, enthalten nur die interessierende Verbindung oder enthalten nur den bzw. die Arzneimittelträger.

[0042] Jede der Proben wird vorbereitet, indem eine kontrollierte Menge eines oder mehrerer Feststoffe (z.B. eine interessierende Verbindung und gegebenenfalls feste Arzneimittelträger) zu jedem Behälter hinzugefügt wird (außer vielleicht zu einem oder mehreren, die als Kontrollen verwendet werden), wonach eine kontrollierte Menge einer oder mehrerer Flüssigkeiten (z.B. eines oder mehrerer flüssiger Arzneimittelträger) zu jedem Behälter hinzugefügt wird. Die besondere Reihenfolge, in der die Feststoffe und Flüssigkeiten kombiniert werden, kann natürlich nach Wunsch variiert werden. Zum Beispiel kann bzw. können ein oder mehrere flüssige Arzneimittelträger hinzugefügt werden, bevor die kontrollierte Menge eines oder mehrerer Feststoffe hinzugefügt wird, oder die kontrollierte Menge eines oder mehrerer Feststoffe kann vor dem Kontakt mit einem oder mehreren flüssigen Arzneimittelträgern verteilt werden. Gegebenenfalls können zu jedem Behälter Rührstäbe oder Drehtrommeln hinzugefügt werden, um sicherzustellen, dass seine Inhalte gut vermischt werden. Die Proben können auch erhitzt werden, um dabei zu helfen, dass sich die interessierende Verbindung in jeder Probe im flüssigen Arzneimittelträger bzw. in den flüssigen Arzneimittelträgern im größtmöglichen Ausmaß auflöst. Bei mehreren Ausführungsformen der Erfindung wird die Bildung von Reihen unter Anwendung automatisierter Techniken bewerkstelligt, welche die rasche Vorbereitung von großen Probenreihen ermöglichen.

[0043] Wenn die interessierende Verbindung bei Raumtemperatur eine Flüssigkeit ist, kann sie unter Anwendung herkömmlicher Techniken (z.B. unter Verwendung eines Pipettierers) in die Röhrchen, Mulden oder anderen Behälter, die eine Reihe bilden, übertragen werden. Wenn es sich um eine viskose Flüssigkeit handelt, umfasst ein bevorzugtes Verfahren zum Übertragen derselben in eine Mulde oder ein Röhrchen die Verwendung einer Verdrängerpumpe. Auch andere Pumpentypen können verwendet werden, allerdings wurde festgestellt, dass Verdrängerpumpen beim Abgeben von kleinen Volumen einer viskosen Flüssigkeit eine unerwartet hohe Reproduzierbarkeit haben. Die kontrollierte Übertragung einer viskosen Flüssigkeit kann, während sich diese in der Pumpe befindet und/oder übertragen wird, durch eine Einrichtung zum Erwärmen der Pumpe und der Übertragungsstrecken erleichtert werden. Bei einer Ausführungsform werden die Pumpe und die Übertragungsstrecken unter Verwendung von Heizspiralen erwärmt, die um die Pumpe und die Röhrchen platziert sind, und zwar entlang des Pfads der Flüssigkeit. Zum Beispiel werden mehr als 20 Prozent, 30 Prozent, 40 Prozent, 50 Prozent, 60 Prozent, 70 Prozent, 80 Prozent, 90 Prozent oder mehr als 90 Prozent der Pumpe und der Übertragungsstrecken mit einer Heizeinrichtung in Kontakt gebracht. Einige oder alle Übertragungsstrecken können mit einer Heizeinrichtung in Kontakt gebracht werden. Bei einer weiteren Ausführungsform wird

nach dem Abgeben der gewünschten Flüssigkeitsmenge auf jede Übertragungsstrecke eine kurze Dauer von Unterdruck aufgebracht, welche ausreicht, um einen Großteil der Flüssigkeit oder im Wesentlichen die gesamte Flüssigkeit, die nicht in die Mulde abgegeben wurde (d.h., die von der Außenseite der Übertragungsspitze hängt), in die Übertragungsspitze zurückzuziehen. Dieser Unterdruck bewirkt, dass jegliche Flüssigkeit, die an der Spitze des Spenders verbleibt, in das Innere der Übertragungsspitze zurückkehrt, um ein übermäßiges Abgeben der gewünschten Flüssigkeit zu verhindern. Diese Technik ist beim Hantieren mit Flüssigkeiten mit niedriger Oberflächenspannung (d.h., weniger als etwa 40 Dyn/cm) besonders nützlich. Feste interessierende Verbindungen können unter Anwendung herkömmlicher Verfahren übertragen werden, obwohl in den vorläufigen U.S.-Anmeldungen Nr. 60/423,377, 60/424,001 und 60/430,089, die am 4. November 2002, am 6. November 2002 bzw. am 2. Dezember 2002 eingereicht wurden und die durch Bezugnahme zur Gänze hier aufgenommen sind, bevorzugte Techniken geoffenbart sind.

[0044] Feste und flüssige Arzneimittelträger können unter Anwendung derselben Verfahren und Vorrichtungen, die zum Übertragen der interessierenden Verbindung eingesetzt werden, in die Röhrchen, Mulden oder anderen Behälter, die eine Reihe bilden, übertragen werden. Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine Mehrzahl von Behältern mit flüssigen Arzneimittelträgern gefüllt, bevor die Reihe vorbereitet wird. Die Behälter können auch mit Mischungen von mischbaren Arzneimittelträgern beladen werden. Die Herstellung solcher Mischungen (und die Bestätigung von deren Mischbarkeit) erfolgt vorzugsweise vor dem Vorbereiten der Reihe. Auf diese Art und Weise können Kombinationen, die nicht mischbar sind, festgestellt und von der Verwendung ausgeschlossen werden, ohne die unnötige Verschwendung der interessierenden Verbindung zur Folge zu haben. Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Behälter, von denen festgestellt wurde, dass sie mischbare und anderweitig geeignete Lösungsmittel enthalten, physisch (z.B. vollautomatisch) bewegt, um eine Reihe oder ein Palatum von Lösungsmitteln, die zur Probenreihenvorbereitung verwendet werden können, bereitzustellen.

[0045] Bei einer weiteren Ausführungsform wird jeder Arzneimittelträgerbehälter an einer Pumpe oder einer ähnlichen Vorrichtung angebracht, welche zum Abgeben von kontrollierten Mengen eines Arzneimittelträgers in die Mulden einer Probenreihe verwendet werden kann. Bei einer Ausführungsform wird das Abgeben von Arzneimittelträgern unter Verwendung automatischer Mittel bewerkstelligt, die eine rasche und automatisierte Vorbereitung von Proben ermöglichen.

LÖSLICHKEITSBESTIMMUNG

[0046] Nach dem Vorbereiten von Proben, welche die interessierende Verbindung und einen oder mehrere flüssige Arzneimittelträger enthalten, werden diese analysiert, um die Löslichkeit der interessierenden Verbindung zu bestimmen. Vor dem Durchführen der Löslichkeitsanalyse werden die Proben jedoch vorzugsweise verschlossen und danach gelagert oder inkubiert, und zwar unter Bedingungen, die ausreichen, um sicherzustellen, dass die interessierende Verbindung in jeder Probe eine angemessene Gelegenheit hatte, sich im flüssigen Arzneimittelträger bzw. in den flüssigen Arzneimittelträgern möglichst vollständig aufzulösen. Beispiele für ausreichende Bedingungen umfassen das Bewegen (z.B. das Rühren oder Beschallen) und das Erhitzen für einen angemessenen Zeitraum, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0047] Die Proben innerhalb einer Reihe können nach einer Vielzahl von Methoden hinsichtlich der Löslichkeit gescreent werden. Einige Verfahren sind automatisiert, und bei einem Verfahren wird beispielsweise eine bildgebende Ausrüstung und Software verwendet. Bei einer Ausführungsform dieses Verfahrens sind die Behälter (z.B. die Röhrchen, Ampullen oder Mulden), die jede Probe in einer Reihe enthalten, transparent (d.h., sie blockieren die Übertragung von sichtbarem oder infrarotem Licht nicht vollständig). Nach der Inkubation werden sie in eine Bildgebungsstation geladen, wobei durch jede Probe Licht geleitet und mit Hilfe einer Digitalkamera nachgewiesen wird. Das bei jeder Probe erhaltene Bild wird mit dem eines Kontrollbehälters, der keinen Feststoff enthält, verglichen, und jene, die frei von Feststoff zu sein scheinen, werden identifiziert.

[0048] Auch andere Techniken können eingesetzt werden, um festzustellen, ob eine feste interessierende Verbindung in einem flüssigen Arzneimittelträger gelöst ist oder nicht. Zum Beispiel eignen sich Trübungsmessungen gut für solche Messungen und können leicht automatisiert werden. Auch andere wohlbekannte Verfahren können angewandt werden, um detailliertere Informationen darüber zu liefern, wie viel von einer interessierenden Verbindung in einem Arzneimittelträger gelöst ist. Die Beispiele umfassen die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), UV-Spektroskopie, Fluoreszenzspektroskopie, Gaschromatographie, optische Dichte und Kolorimetrie, ohne darauf beschränkt zu sein. Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die Proben filtriert oder zentrifugiert, um sicherzustellen, dass ihre flüssigen Anteile frei von Feststoffen sind, bevor sie analysiert werden. Zusätzliche Verfahren zur Bestimmung der Löslichkeit und der Natur der

Löslichkeit selbst sind wohlbekannt. Siehe z.B. Streng et al., 1984 J Pharm. Sci. 63:605; Kaplan, Drug Metab. Rev. 1:15 (1972); Remington's Pharmaceutical Sciences, S. 1456–1457 (18. Auflage, 1995); oder Fiese et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, S. 185–188 (3. Auflage, 1986).

SCREENEN UND EINSTUFEN

[0049] Gemäß dieser Erfindung werden die Proben innerhalb einer Reihe zunächst gescreent und eingestuft, und zwar während der Bestimmung, welche von ihnen, falls überhaupt, keinen Feststoff (z.B. keine feste interessierende Verbindung) enthalten. Eine weitere Kennzeichnung der Proben kann eingesetzt werden, um sie vollständiger einzustufen. Insbesondere Proben, die nur Flüssigkeit enthalten, können unter Anwendung von Verfahren, wie zum Beispiel, aber nicht ausschließlich HPLC, Raman-Spektroskopie (z.B. Resonanz-Raman-Spektroskopie) und Absorptions-/Transmissionsspektroskopie, analysiert werden, um zu bestimmen, ob die interessierende Verbindung irgendeinen chemischen Abbau erfahren hat. Gleichzeitig können Proben, die etwas Feststoff enthalten, bearbeitet werden, um ihre festen und flüssigen Anteile zu trennen (z.B. durch Filtrieren oder eine Zentrifuge), und die charakteristischen Eigenschaften des einen oder beider Anteile können zum weiteren Einstufen der Proben verwendet werden. Verfahren wie zum Beispiel, aber nicht ausschließlich HPLC, Kernspinresonanz (NMR) (z.B. ^{1}H und ^{13}C NMR), Raman-Spektroskopie und Absorptions- und Emissionsspektroskopie (z.B. Infrarot-, sichtbare und Ultraviolettabsorption sowie -emission) können eingesetzt werden, um den flüssigen Anteil jeder Probe zu analysieren, beispielsweise um festzustellen, wie viel von der interessierenden Verbindung diese enthält und ob sie irgendeinen chemischen Abbau erfahren hat. Ebenso können Verfahren wie zum Beispiel, aber nicht ausschließlich HPLC, NMR, Raman-Spektroskopie, Röntgenspektroskopie, Pulverröntgendiffraktometrie, Absorptions- und Emissionsspektroskopie, Doppelbrechungsscreening, Differentialscanningkalorimetrie (DSC), thermogravimetrische Analyse (TGA) und Partikelgrößenmessungen eingesetzt werden, um die physikalische und chemische Beschaffenheit der festen Anteile der Proben zu bestimmen.

[0050] Die Proben können auch anhand der Geschwindigkeit, mit der ihre festen Anteile (z.B. eine feste interessierende Verbindung) sich in ihren flüssigen Anteilen (z.B. flüssigen Arzneimittelträgern) auflösen, eingestuft werden. Für diese Informationen werden neue Reihen von Proben unter Bedingungen vorbereitet, welche die kinetische Messung der Löslichkeit ermöglichen. In einem Beispiel wird die Geschwindigkeit, mit der eine feste interessierende Verbindung sich im flüssigen Arzneimittelträger einer bestimmten Probe auflöst, bestimmt, indem eine neue Reihe von Proben, von denen jede eine kontrollierte Menge der interessierenden Verbindung umfasst, vorbereitet wird. Eine kontrollierte Menge des flüssigen Arzneimittelträgers wird zu jeder Probe in der neuen Reihe hinzugefügt, allerdings zu verschiedenen Zeitpunkten. Zum Beispiel wird zum Zeitpunkt 0 Flüssigkeit zur Probe Nummer 1 hinzugefügt; zum Zeitpunkt 1 wird Flüssigkeit zur Probe Nummer 2 hinzugefügt; und so weiter. Zu einem Endzeitpunkt werden die festen – falls vorhanden – und die flüssigen Anteile jeder Probe in der neuen Reihe getrennt (z.B. durch Filtration oder eine Zentrifuge), und die Feststoffmenge wird für jede bestimmt und mit der Zeit korreliert. Durch Schaffung einer solchen neuen Reihe für jede Probe in der ursprünglichen Reihe werden für jeden ihrer flüssigen Arzneimittelträger kinetische Informationen erhalten.

[0051] Bei bestimmten Ausführungsformen der Erfindung werden gelöste Proben eingestuft, indem deren Verhalten beobachtet wird, wenn sie einer oder mehreren Bedingungen ausgesetzt werden, denen eine optimale Formulierung der interessierenden Verbindung ausgesetzt würde. Beispiele für solche Bedingungen umfassen Veränderung des pH-Werts, der Innenkonzentration, der Temperatur, das Ausgesetztsein an bestimmte Lösungsmittel und das Ausgesetztsein an Partikel der interessierenden Verbindung oder anderer Verbindungen, die beispielsweise die Kristallisation der interessierenden Verbindung katalysieren könnten, ohne darauf beschränkt zu sein. Die Proben können zum Beispiel mit einer wässrigen Lösung, die Tenside umfasst und einen pH-Wert ungefähr wie der menschliche Magen (z.B. etwa 1,5) aufweist, in Kontakt gebracht werden, und die Wirkung dieses Kontakts kann bewertet werden. Andere biologische Flüssigkeiten (z.B. Blut und physiologische Kochsalzlösung) können gleichermaßen nachgeahmt werden, wobei im Stand der Technik bekannte Lösungen und Techniken eingesetzt werden, um deren Wirkung auf eine bestimmte Formulierung einer interessierenden Verbindung zu bestimmen. Beispiele für Wirkungen, die zum Einstufen von Proben verwendet werden können, umfassen physikalische Wirkungen (z.B. Fällung, Phasentrennung, Bildung von Emulsionen oder Mizellen) oder chemische Wirkungen (z.B. Abbau) der interessierenden Verbindung, ohne darauf beschränkt zu sein. Proben, die ein Präzipitat liefern, können weiters hinsichtlich der Menge der ausgefällten interessierenden Verbindung, der Geschwindigkeit, mit der die Fällung stattfindet, der Größe der ausgefällten Partikel und der Beschaffenheit solcher Partikel (z.B. amorph oder kristallin, und, falls kristallin, deren Kristallform oder -habitus) eingestuft werden. Solche Informationen sind besonders relevant für die Entwicklung von sicheren und effektiven oralen Dosierungsformen von APIs, sind aber auch für die Formulierung anderer inte-

ressierender Verbindungen relevant.

[0052] Bei verschiedenen Ausführungsformen der Erfindung können pH-Puffer verwendet werden, um eine Vielzahl von verschiedenen Umgebungen zu simulieren, denen eine Formulierung ausgesetzt werden kann. Solche Umgebungen umfassen Verarbeitungsbedingungen, Lagerungsbedingungen und in-vivo-Bedingungen, ohne darauf beschränkt zu sein. Die Beispiele für pH-Puffer haben pH-Werte von etwa 9,0 bis etwa 1,0, von etwa 7,5 bis etwa 5,0 und von etwa 6,8 bis etwa 5,5. Andere Beispiele haben pH-Werte von etwa 6,5 bis etwa 10,0, von etwa 7,5 bis etwa 9,0 und von etwa 9,0 bis etwa 8,5. Ebenso kann ein Ausgesetztsein an UV-, sichtbares und IR-Licht zur Anwendung kommen, um Verarbeitungs- und Lagerungsbedingungen zu simulieren, genauso wie erhöhte Temperaturen (z.B. Temperaturen im Bereich von etwa 25°C bis etwa 60°C, von etwa 30°C bis etwa 50°C und von etwa 35°C bis etwa 45°C).

[0053] Die Proben können auch gescreent und hinsichtlich ihrer chemischen oder physikalischen Stabilität eingestuft werden. Die Proben können beispielsweise danach eingestuft werden, wie viel gegebenenfalls von der interessierenden Verbindung als Funktion der Zeit zerfällt, und zwar entweder mit oder ohne Ausgesetztsein an Bedingungen wie jenen, die obenstehend beschrieben wurden. Die Proben können auch entsprechend ihrer physikalischen Stabilität, z.B. ihrem Widerstand gegenüber einer Phasentrennung oder ihrer Tendenz, ein Präzipitat zu bilden, eingestuft werden. Auf diese Art und Weise können rasch und effizient Informationen erhalten werden, die bei der Entwicklung einer Formulierung, welche eine lange Haltbarkeit aufweist, nützlich sind.

[0054] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung umfasst die Anwendung der erfindungsgemäßen Verfahren, um die Existenz einer synergistischen Wirkung von Arzneimittelträgermischungen auf die Löslichkeit einer interessierenden Verbindung festzustellen. Weiters sind Zusammensetzungen inkludiert, die durch dieselben Verfahren hergestellt wurden. Diese Ausführungsform bietet ein Verfahren zum Bestimmen, welche Arzneimittelträgermischungen eine unerwartet hohe oder geringe Löslichkeit ergeben. Wenn die Löslichkeit einer interessierenden Verbindung im Arzneimittelträger A beispielsweise 5 mg/ml beträgt, die Löslichkeit der interessierenden Verbindung im Arzneimittelträger B 1 mg/ml beträgt und die Löslichkeit der interessierenden Verbindung in einer Mischung der Arzneimittelträger A und B 15 mg/ml beträgt, kann die Entdeckung der A und B umfassenden Mischung bei der Entwicklung einer Formulierung für die interessierende Verbindung nützlich sein. Gleichermaßen kann eine synergistische Wirkung, welche die Löslichkeit vermindert, ebenfalls von besonderer Bedeutung sein. Die Fähigkeit, die Löslichkeit einer interessierenden Verbindung zu verändern, indem einfach die verwendete Arzneimittelträgermischung verändert wird, ist bei der Suche nach verbesserten Formulierungen ein leistungsstarkes Hilfsmittel. Die synergistischen Wirkungen anderer charakteristischer Eigenschaften, wie z.B. der Hygroskopizität, Auflösung und Stabilität, können unter Anwendung der erfindungsgemäßen Verfahren ebenfalls festgestellt werden. Weiters sind in der vorliegenden Erfindung Verfahren und Reihen inkludiert, bei denen ein Arzneimittelträger, der keinen Einfluss auf die Löslichkeit in einer Probe hat, Einfluss auf die Löslichkeit hat, wenn er mit einem zweiten Arzneimittelträger hinzugefügt wird. Bei einer Ausführungsform besteht der Einfluss in einer Erhöhung und bei einer anderen Ausführungsform in einer Verminderung der Löslichkeit. In einer weiteren Ausführungsform sind Verfahren und Reihen inkludiert, bei denen ein Arzneimittelträger die Löslichkeit reduziert, wenn er mit einem ersten Arzneimittelträger kombiniert wird, und die Löslichkeit erhöht, wenn er mit einem zweiten Arzneimittelträger kombiniert wird. Weiters sind Verfahren und Reihen inkludiert, bei denen mindestens zwei, drei, vier oder mehr als vier verschiedene Proben, die mindestens zwei, drei, vier oder mehr als vier Arzneimittelträger umfassen, eine Erhöhung der Löslichkeit aufweisen, und eine weitere Ausführungsform ist jene, bei der mindestens zwei, drei, vier oder mehr als vier Proben einen, zwei, drei, vier oder mehr als vier Arzneimittelträger umfassen, wobei die Kombination die Löslichkeit synergistisch erhöht.

ERLÄUTERUNG DURCH BEISPIELE

Beispiel 1

Vorbereitung und Screening von Reihen

[0055] Die Realisierung einer Ausführungsform der Erfindung ist unter Bezugnahme auf Fig. 1 zu verstehen. Wie durch den Schritt **100** der Figur dargestellt ist, wird ein Versuch entworfen, bei dem Daten verwendet werden, die bezüglich der interessierenden Verbindung und der Arzneimittelträger, die zu verwenden sind, bekannt sind. Insbesondere wird der Versuch unternommen, Arzneimittelträger bereitzustellen, in denen die interessierende Verbindung löslich sein könnte, wodurch Abfall vermieden wird. In Schritt **105** werden die Arzneimittelträger in Behälter gegeben, aus denen sie während der Probenreihenvorbereitung leicht abgegeben

werden können. Wenn Kombinationen von Arzneimittelträgern verwendet werden, werden diese wie in Schritt **110** angegeben abgebildet, um zu bestätigen, dass sie vor ihrer eigentlichen Verwendung mischbar sind. Die Probenreihe wird vorbereitet, indem in jeder Mulde einer Platte mit mehreren Mulden eine kontrollierte Menge einer interessierenden Verbindung deponiert wird (Schritt **120**) und in jeder Mulde eine kontrollierte Menge eines oder mehrerer flüssiger Arzneimittelträger verteilt wird (Schritt **115**). Die Mulden werden dann verschlossen und gemischt (Schritt **125**), wonach sie abgebildet werden, um festzustellen, welche von ihnen die gelöste interessierende Verbindung enthalten (Schritt **130**). Eine Analyse dieser Daten kann zum Vorbereiten neuer Reihen verwendet werden, wenn mehr Informationen gewünscht sind (Schritt **135**). Bei dieser besonderen Ausführungsform wird die Stabilität der interessierenden Verbindung/der Arzneimittelträgerkombinationen bestimmt (Schritt **140**). Gegebenenfalls kann ein Stabilisator oder ein Zusatzstoff (z.B. ein Antioxidationsmittel) hinzugefügt werden, um den chemischen Abbau minimal zu halten (Schritt **145**). Als nächstes werden sie mit einer nachgebildeten biologischen Flüssigkeit in Kontakt gebracht (Schritt **150**). Sobald genügend Daten erhalten wurden, um eine Formulierung mit den gewünschten Eigenschaften (z.B. Konzentration der interessierenden Verbindung, Stabilität und biologische Verfügbarkeit) herzustellen, werden Formulierungen in einem größeren Umfang hergestellt und unter Verwendung von Tiermodellen getestet (Schritt **155**).

[0056] Fig. 2 bietet eine schematische Darstellung eines spezifischen Beispiels der Erfindung. Zuerst wird eine Quellenplatte oder ein Palatum von Arzneimittelträgern (**205**) aus einem Vorrat von Arzneimittelträgern (**200**) hergestellt. Die Quellenplatte umfasst flüssige Arzneimittelträger, die beispielsweise in Glasröhrchen oder -gefäßen enthalten sind, welche in einem Block gehalten werden, der aus einem vorzugsweise wärmeleitenden Material gefertigt ist (z.B. aus einem Metall, wie z.B. Aluminium, ohne darauf beschränkt zu sein). Die Quellenplatte kann weiters mischbare Kombinationen von zwei oder mehreren flüssigen Arzneimittelträgern und einem oder mehreren festen Arzneimittelträgern, die in einem flüssigen Arzneimittelträger gelöst sind, umfassen. In solchen Fällen werden die Mischbarkeit und die Stabilität (z.B. der Widerstand gegenüber einer Trennung oder der Bildung eines Präzipitats) solcher Kombinationen vor Verwendung der Quellenplatte bestimmt.

[0057] In diesem Beispiel wird ein auf Spritze und Pumpe basierender Spender, z.B. ein automatisierter synQUAD™ (Cartesian Technologies, Inc., Irvine, CA) – Liquid-Handler, der gegebenenfalls in einem erhitzten Behältnis eingeschlossen ist, zum Vorbereiten der Quellenplatte verwendet (**205**). Beispiele für andere Spender, die verwendet werden können, umfassen auf Kolben und Pumpe basierende Spender (z.B. von IVEK Corporation, North Springfield, VT) und andere Spender auf Pumpenbasis (z.B. von Oyster Bay Pump Works, Hicksville, NY), ohne darauf beschränkt zu sein. Wie in Fig. 3 gezeigt wird, kann die Verwendung solcher Spender, erhitzter Übertragungsstrecken sowie einer erhitzten Quellenplatte dazu eingesetzt werden, um geringe Mengen viskoser Arzneimittelträger exakt und wiederholt abzugeben.

[0058] Unter Bezugnahme auf Fig. 2 wird, sobald die Quellenplatte vorbereitet wurde, eine Reihe von Proben zum Beispiel in Greiner-384-Mulden-Platten mit klarem Boden vorbereitet. Die Proben werden unter Verwendung eines programmierbaren Mehrkanal-Pipettierers, wie z.B. der vollautomatischen Tecan GenMate™ (Tecan US, Research Triangle, NC)- oder der Hydra™ (Robbins Scientific, Sunnyvale, CA)-Flüssigkeitsübertragungsstation, vorbereitet, welche erhitzt werden kann, um die Übertragung von viskosen Arzneimittelträgern zu unterstützen, um eine kontrollierte Menge (z.B. 5 Mikroliter) an Arzneimittelträger von der Quellenplatte abzugeben (Schritt **210**). Jede Mulde, abgesehen von einer oder mehreren, die als Kontrollen verwendet werden, enthält bereits eine kontrollierte Menge (z.B. 50 Mikrogramm) einer festen interessierenden Verbindung sowie kleine chemisch resistente magnetische Mischdübel oder Mischscheiben (z.B. von V&P Scientific, Inc., San Diego, CA). Die Mulden werden verschlossen, woraufhin die Proben dann vermischt und bei Raumtemperatur oder einer erhöhten Temperatur für einen passenden Zeitraum (z.B. 30–60 Minuten) inkubiert werden (Schritt **215**).

[0059] Egal, ob die Proben in Ampullen, Mulden oder einer anderen Art von Behälter enthalten sind, jede wird nach der Inkubation analysiert. Die Proben können an diesem Punkt analysiert werden, um festzustellen, ob während der Inkubation ein Abbau der interessierenden Verbindung stattgefunden hat (z.B. unter Anwendung einer NMR, einer optischen Absorptions- oder Emissionsspektroskopie oder einer Raman-Spektroskopie). Wenn abgebaute Stoffe vorhanden sind, kann gegebenenfalls ein Stabilisator hinzugefügt werden (Schritt **225**). Zuletzt werden die Proben analysiert, um festzustellen, ob sie einen Feststoff enthalten oder nicht. Dies wird vorzugsweise unter Verwendung einer automatisierten Bildgebungs- oder Bildstation, wie jener, die in Fig. 4 dargestellt ist, bewerkstelligt. Bei dieser Ausführungsform sendet eine Lichtquelle (**410**) Licht (z.B. sichtbares oder infrarotes Licht) durch jeden Probenbehälter. Wenn es sich bei den Behältern um Ampullen handelt, die in einem lichtundurchlässigen Block (**425**) gehalten werden, wird ein Robotermechanismus eingesetzt, um jede Ampulle aus dem Block herauszunehmen und vor der Lichtquelle (**410**) und einer Digitalkamera (**405**)

oder etwas, was Licht aufnimmt und zur Kamera überträgt (z.B. einem faseroptischen Empfangsgerät), zu positionieren. Bei einer speziellen Ausführungsform wird eine mit einem Olympus-Mikroskop verbundene Panasonic-Farbkamera verwendet, um durch die Proben übertragenes Licht nachzuweisen. Wenn die Behälter Mulden sind, ist die Lichtquelle typischerweise unterhalb oder oberhalb jeder Mulde positioniert, und die Kamera oder das Empfangsgerät ist an der gegenüberliegenden Seite der Mulde positioniert. Auf diese Art und Weise können Bilder wie z.B. jene, die in Fig. 5 gezeigt sind, erhalten werden. Unter Verwendung einer Bilderkennungssoftware können solche Bilder durch einen Computer (**415**) ausgewertet werden, und die Probenbehälter, die offensichtlich frei von fester Materie sind, können, falls gewünscht, für ein weiteres Screening identifiziert werden. Unter Bezugnahme auf Fig. 4 erfolgt die Identifizierung typischerweise in Form einer Computerdatenbank (**430**), die Informationen enthält, welche mit einer Probe an einem spezifischen Standort innerhalb des Blocks, der Platte oder eines anderen Behälters, der zum Enthalten der Reihe von Probenbehältern verwendet wird, zusammenhängen.

[0060] Die Probe (**420**) ist typischerweise zwischen der Lichtquelle (**410**) und der Kamera (**405**) positioniert. Wenn die Kamera allerdings anstatt zum Erhalten eines Bildes dazu verwendet wird, um Licht nachzuweisen, das von partikulärer Materie innerhalb der Probe gestreut wird, so ist sie vorzugsweise in einem rechten Winkel zur Lichtquelle positioniert.

[0061] Sobald die Proben, die keinen Feststoff enthalten, identifiziert sind, werden sie gecreent und nach Kriterien eingestuft, die für die vorgesehene Verwendung der Formulierung der interessierenden Verbindung, die entwickelt wird, relevant sind. In diesem Beispiel werden die erhaltenen Daten bei der Entwicklung einer oralen Dosierungsform verwendet, welche einen API in einer biologisch verfügbaren Form bietet.

[0062] Folglich wird ein Mikroliter jeder feststofffreien Probe in ein Röhrchen, das etwa 500 Mikroliter einer die Magensäfte simulierenden Flüssigkeit enthält, übertragen. Die resultierende Reihe von Röhrchen wird hinsichtlich physikalischer Veränderungen, wie z.B. jener, die in Fig. 2 gezeigt sind, analysiert (**220**), und die Proben, die mit jedem einzelnen der Röhrchen übereinstimmen, werden dementsprechend eingestuft. Im Zeitablauf wird auch eine Analyse beendet, um Formulierungseigenschaften wie z.B. die Auflösung und Veränderungen im Lösungszustand (z.B. Fällung, Phasentrennung etc.) zu bestimmen. In diesem Beispiel werden Proben, die klar und frei von Präzipitat bleiben, höher eingestuft als jene, die eine Lösung mit separaten Phasen liefern, oder jene, die ein Präzipitat, eine Suspension oder eine Emulsion enthalten. Proben, die eine Suspension von feinen Partikeln der interessierenden Verbindung bildeten, werden höher eingestuft als jene, die ein Präzipitat enthalten. Proben, die ein Präzipitat bildeten, werden hinsichtlich der Größe der Partikel des Präzipitats eingestuft, wobei jene, welche die größten Partikel lieferten, am niedrigsten eingestuft werden. Die Partikelgrößen werden unter Verwendung eines Zetasizer™ 3000 (Malvern Instruments, Inc., Southborough, MA) abgeschätzt, obwohl andere Verfahren, wie z.B. Laserlichtstreuung, Raman-Spektroskopie oder Pulverröntgendiffraktometrie, ebenfalls eingesetzt werden können. Die amorphe oder kristalline Beschaffenheit der Partikel, die unter Anwendung automatisierter Raman-Spektroskopie-Techniken bestimmt werden kann, kann ebenfalls zum Einstufen der Proben herangezogen werden. Schließlich werden Proben, die eine Lösung enthalten oder bereitstellen, welche die abgebaute interessierende Verbindung enthält, unter jenen eingestuft, die keine abgebauten Stoffe enthalten.

Beispiel 2

Simulierung von in-vivo-Bedingungen

[0063] Bei weiteren Ausführungsformen dieser Erfindung wird eine Probe (z.B. eine Mischung aus einer interessierenden Verbindung und mindestens einem flüssigen Arzneimittelträger) einer Umgebung ausgesetzt, die biologische Bedingungen simuliert. Auf diese Art und Weise kann die Wirkung dieser Bedingungen auf eine bestimmte Formulierung festgestellt und dazu verwendet werden, um Formulierungen zu entwickeln, die so zugeschnitten sind, um sich in bestimmter Weise zu verhalten, wenn sie Patienten über spezifische Wege verabreicht werden. Zusammensetzungen, die biologische Bedingungen nachahmen, sind im Stand der Technik wohlbekannt. Beispiele umfassen die hier geoffenbarten, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0064] Bei einer Ausführungsform wird eine Probe mit einer Flüssigkeit in Kontakt gebracht, welche die Bedingungen im Magen und/oder Dünndarm im genährten und/oder im Fastenzustand simuliert. Im Fastenzustand umfasst die Magenbedingungen simulierende Flüssigkeit Folgendes:

HCl	0,01–0,05N
Triton x 100	1,0 G
NaCl	2,0 G
destilliertes Wasser (q.s.)	1000 ml

[0065] Im genährten Zustand hängt die lumenale Zusammensetzung im Magen stark von der Zusammensetzung der aufgenommenen Mahlzeit ab. Ein geeigneter Ausgangspunkt wäre die Homogenisierung der Mahlzeit, die in den klinischen Studien zu verwenden ist, welche zum Untersuchen einer bestimmten Formulierung einer interessierenden Verbindung mit dem zugleich verabreichten Wasservolumen eingesetzt werden, sowie die Messung des pH-Werts, der Pufferkapazität und der Osmolarität. Die Verwendung von Haltbarmilch und Intralipid® kann ebenfalls eingesetzt werden.

[0066] Bei einer weiteren Ausführungsform wird eine Probe mit einer Flüssigkeit, die intestinale Medien simuliert, in Kontakt gebracht. Die Hauptunterschiede zwischen Magen- und Darmbedingungen bestehen im Vorhandensein von Gallenflüssigkeit und Bauchspeicheldrüsenenzymen und im höheren pH-Wert. Ein Medium, das die Bedingungen des Dünndarms im Fastenzustand simuliert, umfasst Folgendes:

KH_2PO_4	0,029 M
NaOH (q.s.)	pH-Wert von etwa 6,3–6,8 (vorzugsweise 6,5)
Natriumtaurocholat	5 mM
Lecithin	1,5 mM
KCl	0,22 M
destilliertes Wasser (q.s.)	1000 ml

[0067] Bestimmte Medien, welche die Bedingungen des Dünndarms im Fastenzustand simulieren, haben einen pH-Wert von etwa 6,8, eine Osmolarität von etwa 280 bis etwa 310 mOsm und eine Pufferkapazität von etwa 10 ± 2 mEq/1/pH.

[0068] Ein Medium, das die Bedingungen des Zwölffingerdarms im genährten Zustand simuliert, umfasst Folgendes:

Essigsäure	0,144 M
NaOH (q.s.)	pH 5
Natriumtaurocholat	15 mM
Lecithin	4 mM
KCl	0,19 M
destilliertes Wasser (q.s.)	1000 ml

[0069] Bestimmte Medien, welche die Bedingungen des Zwölffingerdarms im genährten Zustand simulieren, haben einen pH-Wert von etwa 5,0, eine Osmolarität von etwa 485 bis etwa 535 mOsm und eine Pufferkapazität von etwa 72 ± 2 mEq/1/pH. Wenn die Formulierung fetthaltige Arzneimittelträger (z.B. weiche Gelatine, die in Kapselformulierungen verwendet wird) enthält und/oder die interessierende Verbindung sehr lipophil ist, könnte es sich auszahlen, die Zugabe von Mono- und Diglyceriden und Lipase zum Medium in Betracht zu ziehen, um das Aufteilen und Aufschließen der öligen Phase zu simulieren.

[0070] Der Umgang der beigefügten Ansprüche sollte nicht auf die Beschreibung der hier beschriebenen Ausführungsformen der Erfindung beschränkt sein.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Screenen von Zusammensetzungen, die eine interessierende Verbindung umfassen, welches Verfahren Folgendes umfasst:
(a) das Vorbereiten einer Reihe von im Wesentlichen nichtwässrigen Proben, wobei jede Probe in der Reihe eine kontrollierte Menge der interessierenden Verbindung und einen flüssigen Arzneimittelträger umfasst und wobei sich zumindest zwei der Proben hinsichtlich des flüssigen Arzneimittelträgers, den sie enthalten,

und/oder der Konzentration der interessierenden Verbindung unterscheiden und wobei weiters jede Probe eine Konzentration von über 1 mg/ml und eine Viskosität von über 0,1 Pas (100 Centipoise) aufweist;
(b) das Verwenden einer Verdrängerpumpe, um weniger als 250 Mikroliter eines Arzneimittelträgers mit einer Viskosität von mindestens 0,1 Pas (100 Centipoise) abzugeben;
(c) das Identifizieren von Proben in der Reihe, bei denen zumindest etwas von der interessierenden Verbindung im flüssigen Arzneimittelträger gelöst ist; und
(d) das Einstufen der identifizierten Proben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, weiters umfassend:
(a) das Bereitstellen einer Mehrzahl von flüssigen Arzneimittelträgern und/oder mischbaren Kombinationen von flüssigen Arzneimittelträgern;
(b) das Vorbereiten einer Reihe von im Wesentlichen nichtwässrigen Proben, dadurch, dass für jede Probe eine kontrollierte Menge der interessierenden Verbindung mit einem flüssigen Arzneimittelträger oder einer mischbaren Kombination von flüssigen Arzneimittelträgern, die aus der Mehrzahl erhalten wurden, in Kontakt gebracht wird, wobei sich zumindest zwei der Proben hinsichtlich des flüssigen Arzneimittelträgers oder der mischbaren Kombination von flüssigen Arzneimittelträgern, den bzw. die sie enthalten, und/oder der Konzentration der interessierenden Verbindung unterscheiden und wobei jede Probe eine Konzentration von über 1 mg/ml und eine Viskosität von über 0,1 Pas (100 Centipoise) aufweist; und
(c) das Identifizieren von Proben in der Reihe, bei denen zumindest etwas von der interessierenden Verbindung im flüssigen Arzneimittelträger oder in der Kombination von mischbaren flüssigen Arzneimittelträgern gelöst ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Proben in der Reihe, die eine zersetzte oder abgebaute interessierende Verbindung umfassen, von den identifizierten Proben ausgeschlossen werden.

4. Verfahren nach Anspruch 2, wobei jede Probe nichtwässrig ist.

5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Proben unter Verwendung von HPLC, NMR, IR-Spektroskopie, UV-Spektroskopie, Raman-Spektroskopie, optischer Bildgebung oder Trübungsmessungen identifiziert werden.

6. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die identifizierten Proben hinsichtlich der Menge an gelöster interessierender Verbindung eingestuft werden.

7. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die identifizierten Proben hinsichtlich des Zersetzungs- oder Abbaugrads der interessierenden Verbindung eingestuft werden.

8. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die identifizierten Proben eingestuft werden, indem jede identifizierte Probe mit einer Lösung, die einen pH-Wert von etwa 9,0 bis etwa 1,0 aufweist, in Kontakt gebracht wird, um einen Satz modifizierter identifizierter Proben bereitzustellen, und indem festgestellt wird, wie viel von der interessierenden Verbindung in jeder modifizierten identifizierten Probe gelöst ist.

9. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die identifizierten Proben eingestuft werden, indem jede identifizierte Proben mit einer Lösung, die einen pH-Wert von etwa 9,0 bis etwa 1,0 aufweist, in Kontakt gebracht wird, um einen Satz modifizierter identifizierter Proben bereitzustellen, und indem eine charakteristische Eigenschaft jeglicher ungelösten interessierenden Verbindung in jeder modifizierten identifizierten Probe bestimmt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder Anspruch 9, wobei der pH-Wert etwa 7,5 bis etwa 5,0 beträgt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der pH-Wert etwa 6,8 bis etwa 5,5 beträgt.

12. Verfahren nach Anspruch 9, wobei es sich bei der charakteristischen Eigenschaft um die durchschnittliche Partikelgröße, den Polymorphismus, den Kristallhabitus oder die chemische Reinheit handelt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die charakteristische Eigenschaft unter Verwendung von Raman-Spektroskopie, Röntgenspektroskopie, Pulverröntgendiffraktometrie, Differentialscanningkalorimetrie, thermogravimetrischer Analyse, Lichtstreuung, Mikroskopie, Doppelbrechungsmessungen, NMR oder HPLC bestimmt wird.

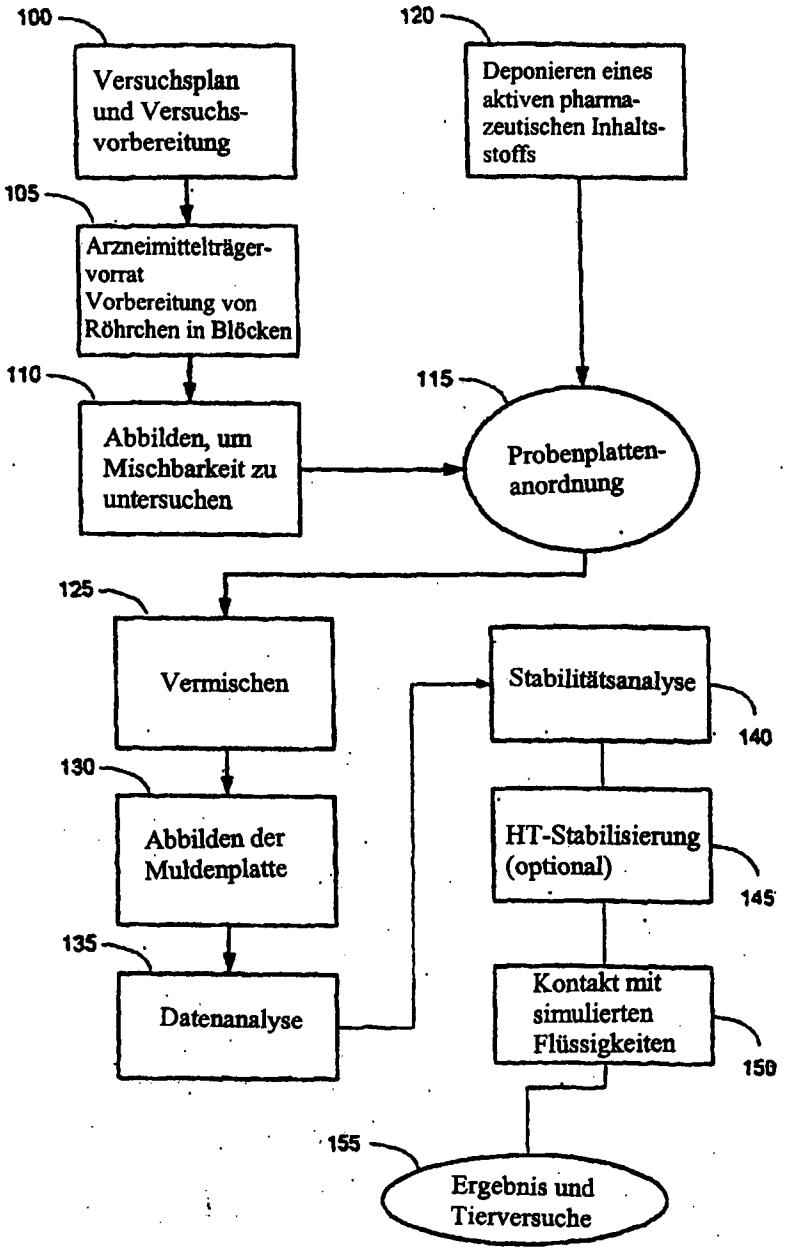
14. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Reihe mindestens 94 Proben umfasst.

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Reihe mindestens 380 Proben umfasst.

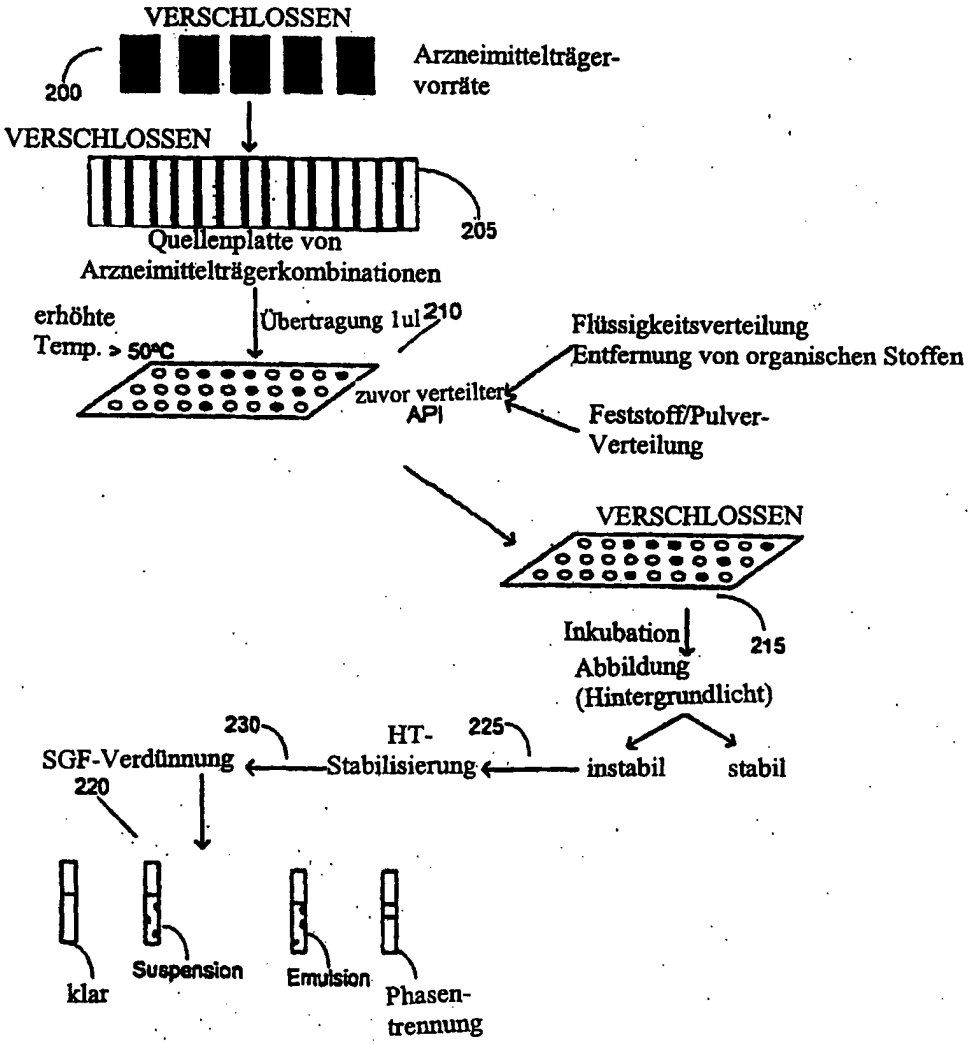
16. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die interessierende Verbindung ein pharmazeutischer Wirkstoff ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

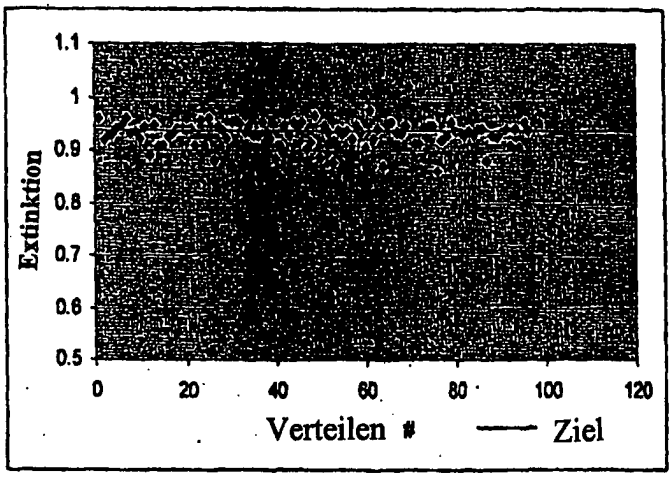
Anhängende Zeichnungen



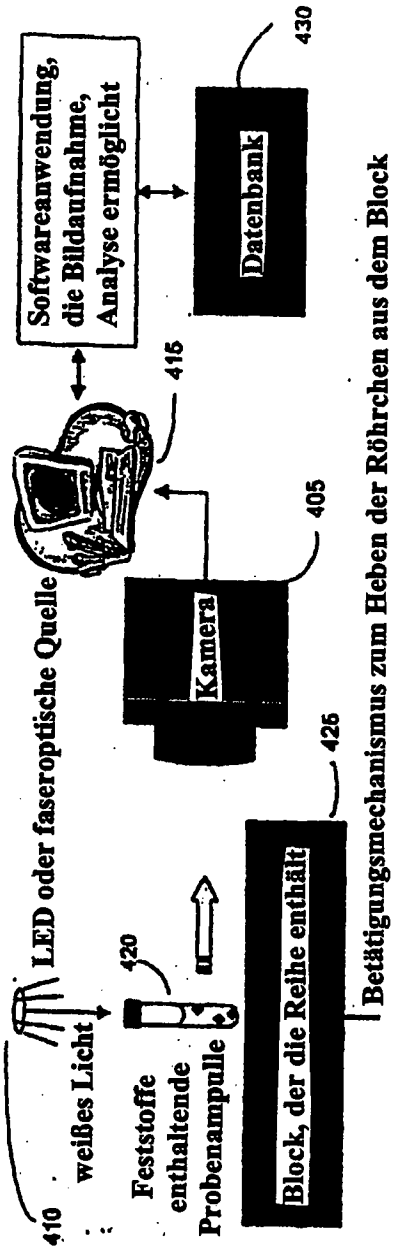
FIGUR 1


VERSCHLOSSEN
200
Arzneimittelträger-vorräte
VERSCHLOSSEN
205
Quellenplatte von Arzneimittelträgerkombinationen
erhöhte Temp. > 50°C
Übertragung 1ul
210
zuvor verteilter API
Flüssigkeitsverteilung
Entfernung von organischen Stoffen
Feststoff/Pulver-Verteilung
VERSCHLOSSEN
Inkubation
215
Abbildung (Hintergrundlicht)
230
SGF-Verdünnung
220
HT-Stabilisierung
225
instabil
stabil
klar
Suspension
Emulsion
Phasen-trennung

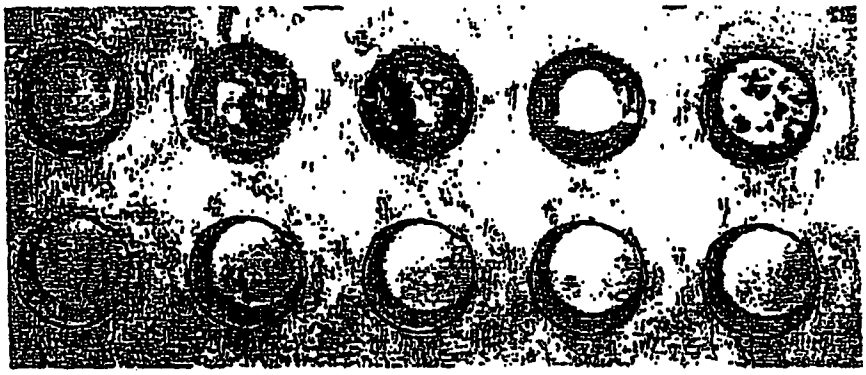
FIGUR 2


1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
Extinktion
0
20
40
60
80
100
120
Verteilen #
Ziel

FIGUR 3


Softwareanwendung, die Bildaufnahme, Analyse ermöglicht
430
Datenbank
415
405
Kamera
LED oder faseroptische Quelle
weißes Licht
420
Feststoffe enthaltende Probenampulle
426
Block, der die Reihe enthält
Betätigungsmechanismus zum Heben der Röhrchen aus dem Block
410

FIGUR 4



FIGUR 5