

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506902

(P2004-506902A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

GO 1 N 35/04

BO 1 J 4/00

GO 1 N 35/02

GO 1 N 35/08

// GO 1 N 33/15

FI

GO 1 N 35/04

BO 1 J 4/00

BO 1 J 4/00

GO 1 N 35/02

GO 1 N 35/02

G

1 O 3

1 O 5 D

D

G

テーマコード (参考)

2 GO 5 8

4 GO 6 8

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-519954 (P2002-519954)

(86) (22) 出願日 平成13年8月16日 (2001.8.16)

(85) 翻訳文提出日 平成15年2月14日 (2003.2.14)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/009470

(87) 国際公開番号 W02002/014876

(87) 国際公開日 平成14年2月21日 (2002.2.21)

(31) 優先権主張番号 09/640,091

(32) 優先日 平成12年8月17日 (2000.8.17)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 595123069

ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャ  
フトドイツ連邦共和国 デー-67056 ル  
ートビヒシャフェン (番地なし)

(74) 代理人 100100354

弁理士 江藤 聡明

(72) 発明者 ヘーゲル, ローベルト

ドイツ、69124、ハイデルベルク、リ  
ークニッツァーシュトラッセ、3

(72) 発明者 シュロフ, ヴォルフガング

ドイツ、67271、ノイライニンゲン、  
イン、デン、シェルメネケルン、38

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定配合物製造用試験単位装置及び製造方法

## (57) 【要約】

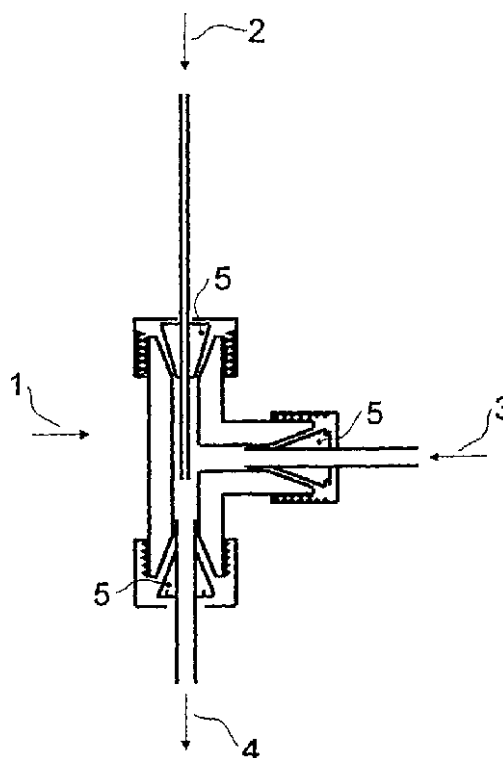
本発明は下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも1種の有効成分、

分、

- 少なくとも1種の配合助剤
- 分散媒、及び
- 適切には、少なくとも1種の溶媒

を含有する、安定な配合物を見出し、かつ/又は確認するための試験単位装置であって、該試験単位装置が支持体上のポジションのマトリックスをアドレスするための、少なくとも1本のロボットアームの有るロボットを有し、該ロボットアームに混合室が組み込まれている試験単位装置に関する。本発明は、更に、n個の配合物のいずれもが支持体上のm個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、ここで、nとmとはいずれも2より大きいか、又は、等しい自然数であり、mはnより大きいか、又は等しいようなn個の配合物を包含するアレイの製造方法、及び、n個の配合物を包含するアレイと、安定な配合物を確認し、かつ/又は見出すためのア



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも 1 種の有効成分、

- 少なくとも 1 種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも 1 種の溶媒

を含有する、安定な配合物を見出し、かつ / 又は確認するための試験単位装置であって、該試験単位装置が支持体上のポジションのマトリックスをアドレスするための、少なくとも 1 本のロボットアームを有するロボットを有し、該ロボットアームに混合室が組み込まれていることを特徴とする試験単位装置。 10

## 【請求項 2】

光学的測定セルが、前記ロボットアーム、又は、適切には、もう 1 本のロボットアームに組み込まれている請求項 1 に記載の試験単位装置。

## 【請求項 3】

混合室が少なくとも 2 個の供給路と、少なくとも 1 個の排出口とを有し、供給路が相互に 0° を越えて 180° 以下の角度で配置している請求項 1 又は 2 に記載の試験単位装置。

## 【請求項 4】

前記角度が 80° ~ 100°、又は 160° ~ 180° である請求項 3 に記載の試験単位装置 20。

## 【請求項 5】

混合室が少なくとも 2 個の供給路と、少なくとも 1 個の排出口とを有し、少なくとも 1 個の供給路が、他の供給路の内側に配置（円筒状流路形状）されている請求項 1 又は 2 に記載の試験単位装置。

## 【請求項 6】

支持体が微小滴定受皿又は並列反応器であり、ポジションが微小滴定受皿の溜め、又は、並列反応器の反応槽である請求項 1 ~ 5 のうちいずれか一項に記載の試験単位装置。

## 【請求項 7】

n 個の配合物を包含するアレイの製造方法であって、n 個の配合物はいずれもが支持体上の m 個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、n と m とはいずれも 2 より大きい、又は等しい自然数であり、m は n より大きい、又は等しく、配合物は下記成分、 30

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも 1 種の有効成分、

- 少なくとも 1 種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも 1 種の溶媒、

を含有し、そのうち、

- いずれの場合も、適切には少なくとも 1 種の溶媒中の、少なくとも 1 種の有効成分、及び、いずれの場合も、分散媒中の少なくとも 1 種の配合助剤の溶液が、混合室中で激しく混合され、n 個の混合工程で n 個の配合物を得、 40

この場合、使用した成分から選択される少なくとも 1 種のパラメーター、使用した成分の濃度、温度又は混合時間、適切には、使用した少なくとも 1 種の溶媒又は分散剤、及び、適切には、製造に使用したその他の成分が、各配合物で異なっていることを特徴とする、n 個の配合物を包含するアレイの製造方法。

## 【請求項 8】

混合を、請求項 3 ~ 5 のうちいずれか一項に記載の混合室で行う請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

各工程が迅速に、直列又は並列に行われる請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

n 個の配合物はいずれもが支持体上の m 個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、n と m とはいずれも 2 より大きい、又は等しい自然数であり、m は n より大きい、又は等しく、配合物は下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも 1 種の有効成分、

- 少なくとも 1 種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも 1 種の溶媒、

10

を含有することを特徴とする、n 個の配合物を包含するアレイ。

【請求項 11】

製造した配合物毎の有効成分含量が、 $< 10 \text{ mg}$ 、好ましくは  $< 1 \text{ mg}$ 、特に好ましくは  $< 0.1 \text{ mg}$  である請求項 10 に記載のアレイ。

【請求項 12】

安定な配合物を確認し、かつ / 又は見出すための請求項 10 に記載のアレイの用途。

【請求項 13】

請求項 10 に記載のアレイを製造するための請求項 1 ~ 6 のうちいずれか一項に記載の試験単位装置の用途。

【請求項 14】

20

n 個の固体組成物のいずれもが、支持体上の m 個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、n と m とはいずれも 2 より大きい、又は等しい自然数であり、固体組成物は下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも 1 種の有効成分、及び

- 少なくとも 1 種の配合助剤、

を含有することを特徴とする、n 個の固体組成物を包含するアレイ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、安定な処方を見出し、かつ / 又は確認するための試験単位装置 ( t e s t u n i t )、n 個の配合物のアレイの製造方法及び n 個の配合物を含むアレイに関し、また、n 個の配合物のアレイを製造する試験単位装置の用途に関する。

30

【0002】

多くの有効成分は、水相及び有機相双方において低溶解性又は不溶性を示す。有効成分の、かかる限定的溶解性によって、その利用可能性、例えば、医薬品、食品添加物又は農作物保護剤に関する生物学的利用可能性が低いために、事実上、直接的な使用が不可能となっている。これら有効成分の配合物は、低溶解性の該有効成分の利用可能性を増大するのに用いられる。

【0003】

米国特許第 4, 973, 352 号明細書は、有効成分として、フェノキシフェノキシ又はヘテロアリアルフェノキシカルボン酸エステルと、ペンタゾンの塩との組み合わせを含有する水性ミクロエマルジョンを基材とする除草剤に関する。この系は、有効成分と、1 種以上の乳化剤と 1 種以上の有機溶媒に、分散媒として水を加えたものから成る。米国特許第 4, 973, 352 号明細書によれば、そこでの困難は、貯蔵時に安定で不均一性を示さない安定な配合物を製造することである。これを逐行するためには、多数の可能性から好適な成分と、成分の混合比とを見出すことが必要である。

40

【0004】

特許 WO 第 97 / 07787 号公報には、経口投与に好適なシクロスポリン配合物の製造に関する。この配合物は、有効成分、溶媒として 2 ~ 3 個の炭素原子を有する少なくとも 1 種のアルコール及び少なくとも 1 種の非イオン界面活性剤を含有する。水性媒体による

50

この配合物の希釈によって、 $< 1 \mu\text{m}$ の粒度である、50重量%のナノ粒子を有する、非晶質の、生物学的利用可能なシクロスポリンのナノ粒子を得る。この場合にも又、問題は、適する安定性と、良好な生物学的利用可能性とを有する好適な配合物を見出すことである。

#### 【0005】

米国特許第4,522,743号明細書は、粒度 $< 0.5 \mu\text{m}$ を有する微細分散カロテノイド又はレチノイド(retinoid)組成物の製造に関する。製造は、水混和性有機溶媒中で活性物質を高温で溶解することによって行う。これに続いて、水又は配合助剤の水溶液と、混合室で、この溶液を急速混合し、そこで活性物質が微細分散状で沈殿する。再び問題は、安定な配合物を得るために、好適な配合助剤を見出すことである。

#### 【0006】

有効成分、配合助剤、分散媒及び適切には、他の成分、例えば、他の溶媒の間の複雑な相互作用が、安定な配合物を得るための好適な成分、混合比及び混合方法を予言することを不可能にしている。

#### 【0007】

本発明の目的は、時間と原価との最小の費用を以って、低溶解性の有効成分配合の問題を解決する、実験的戦略を提供することである。所望の有効成分は、該有効成分の開発の早期段階においては、特に、原価高であるか又は利用可能性が低いことが多い。従って、本発明の他の目的は、好適配合物の検討において、所望の有効成分の最小量から始めることである。

#### 【0008】

この目的は、下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも1種の有効成分、

- 少なくとも1種の配合助剤

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも1種の溶媒

を含有する、安定な配合物を見出し、かつ/又は確認するための試験単位装置であって、該試験単位装置が支持体上のポジション(position)のマトリックスをアドレス(address)するための、少なくとも1本のロボットアームを有するロボットを有する試験単位装置から出発して、達成されることが見出された。

#### 【0009】

この場合、本発明による試験単位装置は、ロボットアームに組み込まれている混合室を有する。

#### 【0010】

この目的は、更にn個の配合物を包含するアレイの製造方法であって、n個の配合物はいずれもが支持体上のm個のポジションのうち、ある既知のポジションに存在し、ここで、nとmとはいずれも2より大きい、又は等しい自然数であり、mはnよりも大きい、又は等しく、配合物は下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも1種の有効成分、

- 少なくとも1種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも1種の溶媒、

を含有し、そのうち、

- いずれの場合も、適切には少なくとも1種の溶媒中の、少なくとも1種の有効成分、及び、いずれの場合も、分散媒中の少なくとも1種の配合助剤の溶液が、混合室中で激しく混合され、n個の混合工程でn個の配合物を得、

この場合、使用した成分から選択される少なくとも1種のパラメーター、使用した成分の濃度、温度又は混合時間、適切には、使用した少なくとも1種の溶媒又は分散剤、及び、

10

20

30

40

50

適切には、製造に使用したその他の成分が、各配合物で異なっている、 $n$ 個の配合物を包含するアレイによって達成される。

【0011】

以後の記載において、単数形で用いられる用語、「有効成分」「配合助剤」及び「溶媒」の良い読み方は、いずれも「少なくとも1種の有効成分」「少なくとも1種の配合助剤」及び「少なくとも1種の溶媒」という意味である。

【0012】

旧来技術の慣用方法では、実験室の各用員毎に約2種の配合物を製造することが可能であるが、本発明による試験単位装置及び本発明法の補助を得た場合、一日に1000種以上の配合物を製造することが可能である。従って各種の有効成分への安定な配合物を見出す確率は、慣用の方法よりも、本発明方法の補助による法が遥かに大きい。しかも、かかる安定な配合物を見出すことができる時間は、慣用の方法を用いるより遥かに短時間である。

10

【0013】

更に、成分、特に有効成分の使用量は極めて少量である。製造された配合物毎の有効成分含量は、一般に $< 10\text{ mg}$ 、好ましくは $1\text{ mg}$ 、特に好ましくは $< 0.1\text{ mg}$ である。このことは、用いた有効成分が、コスト高又は利用に困難を伴うことが多いため、重要な判断因子である。

【0014】

従って、本発明による試験単位装置と本発明による方法及び本発明によるアレイにより、有効成分配合物を迅速で、費用に対して効率の良い方法で見出すことが可能となる。

20

【0015】

本発明の目的としては、配合物は少なくとも1種の連続相を有する系であり、それは一般に液体で、かつ、少なくとも1種の分散相（分散液）である。この分散相は、固相、液相又は気相であり得る。従って、配合物は、好ましくは懸濁液又はナノ懸濁液、エマルション又はマイクロエマルション、可溶化物又は気泡体である。好ましいマイクロ分散及びナノ分散系は、一般に $1\text{ nm} \sim 50\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $5\text{ nm} \sim 5\text{ }\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $10\text{ nm} \sim 500\text{ nm}$ （流体力学的半径（ $r_H$ ））の分散相の平均粒度を有する。平均粒度は、例えば、光散乱によって、又は、分析用超遠心機を用いて測定できる。

【0016】

本発明の目的としての安定配合物は、分散媒中に基本的に微細に、また、均一に分散している分散相を有することで傑出している。このことは、一般的に、安定配合物が、使用される応用範囲に基因する期間に亘って、分散相の（例えば、凝集による）粒度の成長がなく、安定配合物における沈降又はクリーム化が生じないことを意味する。

30

【0017】

配合物の製造は、分散液の性質によって異なる。

【0018】

懸濁液及びナノ懸濁液

懸濁液及びナノ懸濁液は、各種の方法によって得ることができる。

40

a) 分散によるもの：

このものは、有効成分を配合助剤溶液と懸濁状で激しく混合することによって得られる。この場合、好適な成分と混合比とを選択する場合には、懸濁液又はナノ懸濁液が自然発生的に生成する。懸濁液又はナノ懸濁液を分散によって製造する場合には、多種類の液相の生成を回避するために、有効成分を懸濁する媒体及び配合助剤の溶液（分散媒）が、それらを使用する割合で相互に混合可能なことが必要である。

b) 沈殿によるもの：

これは、好適な溶媒中の有効成分の溶液を、配合助剤の溶液と激しく混合して得る。この場合、有効成分が沈殿し、好適な成分と混合割合とを選択した場合には、懸濁液又はナノ懸濁液が製造される。沈殿によって、懸濁液又はナノ懸濁液を製造する場合には、多種類の液相の生成を回避するために、有効成分を溶解する溶媒と、配合助剤の溶媒（分散媒）

50

が、それらを使用する割合で相互に混合可能なことが必要である。

【0019】

有効成分の、分散媒中での沈殿は種々の方法で生じ得るが、そのうち、2種の好適な方法を下記に詳述する。

- 溶媒 / 分散剤組成物の性能を変化させることによる沈殿

好適な溶媒中への有効成分の溶液を、混合室で分散媒に溶解した配合助剤と混合し、それによって、溶媒と分散媒との混合の結果として、溶媒 / 分散媒混合物中の有効成分の飽和濃度が、限度を超え、そして有効成分が沈殿する。この方法によって、安定な配合物の自然発生的な生成を達成することが可能である。この方法では、有効成分の凝集状態は変化するが、化学的同一性は変化しない。これは化学的に異なる溶解 / 分散媒体を用いるか、又は、同一の溶解 / 分散媒体を使用し、例えば、pH、イオン濃度又は温度を変化させることにより、達成できる。

10

- 有効成分の好適な前駆物質を用いることによる反応性沈殿

有効成分の、1種以上の好適な反応性前駆物質の好適な溶媒中の溶液（それは、溶媒が分散媒と同一化合物又は化合物の混合物でもあり得る）を、混合室中で、分散媒に溶解した配合助剤と混合する。実際の有効成分は前駆物質（単数又は複数）の反応によって生成し、反応混合物から沈殿して安定な配合物を生成する。前駆物質（単数又は複数）の反応は、例えば、化学反応、塩形成又は錯形成反応である。

【0020】

好適な配合助剤（分散剤）は、一般に、高及び低分子量の界面活性剤である。

20

【0021】

エマルション及びマイクロエマルション

エマルション及びマイクロエマルションは、乳化によって得られる。これは、有効成分を、液状又は溶液で配合助剤の溶液と混合セルの中で激しく混合した結果得られる。この場合、好適な成分と混合割合を選択することにより、自然発生的なエマルション又はマイクロエマルションが生成する。

【0022】

可溶化物

可溶化物は、可溶化によって、即ち、特定の液体に不溶な物質を、配合助剤を添加することによって溶解させることにより得られる。この目的のために、有効成分を溶解し得る最小量の溶媒に有効成分を溶解し、混合セルで乳化剤の溶液と激しく混合する。

30

【0023】

溶媒と、使用する溶媒の量とは、この場合、使用する有効成分及び / 又は所望の反応分野によって異なる。

【0024】

好ましく使用する配合助剤（乳化剤）は、使用する有効成分及び使用する分散剤、例えば、親水性物質、例えば、1価及び多価アルコール、エステル、エーテル、非イオン性及びイオン性界面活性剤、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の特定の有機酸の塩、アミド及び他の窒素含有化合物によって異なる。

【0025】

分散媒は、本発明により、有効成分を配合し、投薬する媒体である。分散媒は、配合物の連続相を形成する。一般に、有効成分は分散媒に低溶解性又は不溶性である。分散媒は、異なる化学的化合物から成ることができる。本発明の好適実施形態においては、分散媒は水性システムである。しかし、分散媒が疎水性のシステムであることもできる。

40

【0026】

有効成分は、本発明により、分散媒中に低溶解性又は不溶性の物質である。好ましく使用する有効成分は、ビタミン、レチノイド (retinoid)、着色剤、特にカロチノイド、医薬品、農作物保護剤、ファインケミカル、触媒、酵素、難燃剤、石灰沈殿物 (lime-deposition)、抑制剤、化粧品及びUV（紫外線）安定剤から選択される。

50

## 【0027】

本発明によって使用できる、特に懸濁液及びナノ懸濁液用の好適な溶媒は、少なくとも部分的に分散媒と混合可能なものである。好ましく使用する溶媒は、少なくとも10重量%まで、特に好ましくは少なくとも25重量%まで、分散媒と混合可能である。好ましく使用する溶媒は、かかる溶媒を反応混合物から除去するのに、有効成分に強過ぎる加熱をしないようにするため、200以下の沸点である。10個未満の炭素原子を有する溶媒を特に好ましく使用する。分散媒として、水性システムの使用につき好適な溶媒は、アルコール、エーテル、エステル、ケトン及びアセタールから選択される。特に好ましいのは、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタン-1,2ジオール-1-メチルエーテル、プロパン-1,2-ジオール-1-*n*-プロピルエーテル又はアセトンである。 10

## 【0028】

エマルションに特に好適な溶媒は、分散媒と基本的には非混和性か又はごくわずかに混和性のものである。その例は、ハロゲン化溶媒、例えばクロロホルム又はメチレンクロリド、非ハロゲン化溶媒、例えばエーテル、例えば*t*-ブチルメチルエーテル又はジメチルエーテル、エステル、例えば酢酸エチル又は酢酸ブチル、炭化水素、例えば、シクロヘキサン又は*n*-ヘキサン、及び油類、例えば、植物油、例えば、サンフラワー、ピーナッツ及び麦芽油、動物油又は合成油である。

## 【0029】

本発明による支持体は、硬質の表面を有する材料か、又は並列の反応器である。この表面は、物理的に分離した領域（ポジション）を有する。本発明の好適実施形態では、支持体は微小滴定受皿（*microtiter plate*）又は並列の反応器であり、またポジションは、微小滴定受皿の溜め（*well*）又は並列反応器における反応管である。 20

## 【0030】

分散媒に低溶解性又は不溶性である有効成分の配合物製造における基本的な因子は、個々の成分の、効率良好で強力な混合である。混合室は、本発明により、この目的のために使用される。このことにより、そこでは成分の激しい攪拌が行われ、それによって安定な配合物の生成が可能になる。

## 【0031】

この混合室は、本発明により、ロボットアームに組み込まれている。このことは、小型化で自動化され、かつ/又は並列化された方法において、適切には溶媒に溶解した有効成分及び分散媒に溶解した配合助剤を、混合室で激しく混合し、次いで支持体上の、定義した通りのポジション上に配置し、続いて特定の性能をスクリーニングすることを可能にする。 30

## 【0032】

この場合、並列又は直列のスクリーニングを実施することが可能である。第一のスクリーニング（並列スクリーニング）においては、得られた配合物を視覚的に検査する。選別した波長での光の透過率の並列的測定によって、得られた配合物を検査することも可能である。第二のスクリーニングにおいては、得られた配合物を、平均粒度を測定するため、動的光散乱によってスクリーニングをすることができる。得られた配合物の特性を表すための好適な方法の例は、*FOQELS*（ファイバーオプチック準弾性光散乱）及び*FODLS*（ファイバーオプチック動的光散乱）である。 40

## 【0033】

好適実施形態においては、配合物の特性表示は、光学的測定セルをロボットアームに組込むような方法で実施されるが、その腕は、例えば支持体に、又は他のロボットアームの中に配合物を適用するための微小ピペット装置を有している。これは、特に好ましくは、動的光散乱による粒度測定のための光学的繊維である。準弾性光散乱（*FOQELS*）による粒度測定のためのファイバーオプティク・センサーは、例えば、欧州特願公開第0295564号公報に開示されている。

## 【0034】

この試験単位装置の補助により、再現性のある方法で多数の異なる配合物を製造することが可能なので、多数の配合物を短時間に利用し、その安定性及び他の性質を試験することができる。

【0035】

本発明による試験単位装置を用いて、例えば、分散媒中のナノ分散液乃至ミクロ分散液において、特定の有効成分を安定化するための好適配合助剤を見出すことが可能である。この目的のために、特定の溶媒又は懸濁剤において、分散媒中に低溶解性又は不溶性である有効成分の、又は、それが例えば液状である場合には、純粋な有効成分の溶液又は懸濁液を、多様な混合工程において、多様な濃度での配合助剤の多様な溶液と、又は所要の分散媒中の多様な配合助剤とを、本発明によって混合室中で激しく混合し、次いで支持体上の、規定されたポジションに適用する。 10

【0036】

特定の配合助剤との安定な配合物として配合され得る多様な有効成分を見出すことも可能である。この目的のためには、分散媒中に低溶解性又は不溶性である有効成分の多様な濃度での、多様な溶液又は懸濁液を、又は、特定の溶媒又は懸濁剤での多様な有効成分の多様な溶液又は懸濁液を、或いは、それが例えば液状である場合、その純粋な有効成分を、混合室で多様な混合工程での所望の分散媒中に、特定の配合助剤溶液と激しく混合し、次いで支持体上の定義したポジションに適用する。

【0037】

該混合室は、本発明の好適実施形態において、2個の供給路と1個の排出口とを有するように設計され、該供給路は相互に $> 0^{\circ} \sim 180^{\circ}$ の角度で配置されている。この角度は、特に好ましくは、 $80 \sim 100^{\circ}$ 又は $160 \sim 180^{\circ}$ である。 20

【0038】

混合室の材質、及び混合室へ導入する供給路と混合室から導出する排出路との材質は、使用する成分に対して不活性な任意の材質である。特に混合室に対して、好適な材質は、鋼鉄又はガラスである。供給及び排出路に特に好適なのは、テフロン（登録商標）管又は鋼鉄毛細管である。

【0039】

混合室は一般に $10 \sim 5000 \mu\text{L}$ 、好ましくは $50 \sim 1000 \mu\text{L}$ の容積を有している。従って、わずかな損失で少量の各成分を混合することができる。 30

【0040】

供給路と排出路との直径は、一般的に $0.1 \sim 5 \text{ mm}$ 、好ましくは $0.1 \sim 1 \text{ mm}$ 、特に好ましくは $0.2 \sim 0.9 \text{ mm}$ であり、各供給路及び排出路が異なる直径であることが可能である。

【0041】

配合助剤と、有効成分との適切な溶液を、コンピューター制御ハミルトンシリンジによって混合室に導入する場合には、シリンジの圧縮速度は、有効成分供給については $0.01 \sim 0.1 \text{ ml/s}$ で、また配合助剤供給については $0.1 \sim 5 \text{ ml/s}$ である。かかる供給が相互に満たされる場合には、急激な混合が得られる。本発明の好適実施形態においては、2供給物の供給速度を、2供給溶液の合計量に関係なく、各場合に混合される成分の合計量が、同時内に混合室に供給されるように調節する。このことは、例えば、供給路が同じ直径を有し、分散媒中の配合助剤の溶液の容量が、溶媒中の有効成分溶液の2倍である場合には、配合助剤の供給速度は、有効成分の2倍であることを意味する。 40

【0042】

各混合について、混合工程を精密に調節できるので、得られる混合についての非常に良好な再現性を保証する。更に、有効成分供給と、配合助剤供給の両者の容積測定的流が、一定に保持されるか又は勾配を以って供給されることが可能である。

【0043】

混合に続いて、得られた多様な配合物を支持体上の、規定されたポジションに配置し、特定の性能をスクリーニングする。 50

## 【 0 0 4 4 】

混合室の好適実施形態を、図 1 に示す。この中の意味は以下の通りである。

- 1 . 混合室
- 2 . 有効成分供給口
- 3 . 配合助剤供給口
- 4 . 排出口
- 5 . 封止場所
- 6 .  $> 0^{\circ}$  と  $180^{\circ}$  との間の角度

## 【 0 0 4 5 】

好適実施形態において、混合室は、図 1 に示すように 1 個の T の形に設計されている。有効成分供給口と配合助剤供給口との間の角度 6 は、一般的に  $> 0^{\circ}$  と  $180^{\circ}$  との間である。その角度は、好ましくは  $80^{\circ} \sim 100^{\circ}$ 、特に好ましくは約  $90^{\circ}$  又は  $160^{\circ} \sim 180^{\circ}$ 、特に好ましくは約  $180^{\circ}$  である。角度が約  $180^{\circ}$  の場合、有効成分供給と配合助剤供給は、相互に向流である。この配置では、排出口は供給口に対して約  $90^{\circ}$  の角度である。 10

## 【 0 0 4 6 】

溶媒によって異なるが、貯槽、シリンジ、供給口及び混合室は、使用する溶媒の沸点以下で加熱できる。

## 【 0 0 4 7 】

混合室の他の実施形態は、図 1 に示す。この中の意味は下記の通りである。 20

## 【 0 0 4 8 】

- 1 , 2 有効成分と配合助剤との供給口
- 3 排出口
- 4 封止場所

## 【 0 0 4 9 】

この実施形態においては、混合室は 2 本の供給路と 1 個の出口を有するように設計され、第 1 の供給路は第 2 のものの内側に配置されている。この場合には、供給路の間の角度は  $0^{\circ}$  であり、即ち、有効成分供給と配合助剤供給とは、円筒型流路形状の様式である。

## 【 0 0 5 0 】

分散媒中に低溶解性又は不溶性である有効成分の溶媒中の溶液、又は純粋な有効成分若しくは懸濁剤中の有効成分の懸濁液、及び、分散媒中の配合助剤の溶液は、一般に貯槽から取得する。 30

## 【 0 0 5 1 】

分散媒への低溶解性又は不溶性である有効成分の溶媒又は分散剤中の溶液又は懸濁液の、或いは純粋な有効成分の混合室への送出、及び分散媒中の配合助剤の溶液の混合室の送出、並びに、各場合に混合工程後に得られた多様な配合物を支持体上の既知のポジションに配置することが、好適実施形態でのディスペンサーによって行われる。

## 【 0 0 5 2 】

反応成分を混合室に、又は支持体上に導入する、他の可能な方法には、ポンプ、特に H P L C ポンプを介して適切な成分を精密に混合室に、又は支持体上に送出できる供給路を包含する。 40

## 【 0 0 5 3 】

本発明による方法の好適実施形態では、分散媒中に低溶解性又は不溶性である有効成分の又は、純粋な有効成分の溶媒中の溶液、及び分散媒中の配合助剤の溶液を、混合室へのポンプにより、又はシリンジ、例えばハミルトン  $\mu$  l シリンジによる制御システムを介して適切な成分を送出し得る供給路によって、混合室へ送出する。この場合、適切な溶液を貯槽から取得する。

## 【 0 0 5 4 】

本発明による試験単位装置は、好ましくは、中に混合室を包含し、ロボットの助力によって作動する、精密作動可能なマイクロピペット装置である。従って、得られた配合物を、ミ 50

クロピペット装置によって混合室から支持体上へ直接送出することが可能である。

【0055】

本発明の更なる側面は、 $n$  個の配合物を包含するアレイの製造方法に関するもので、この場合、 $n$  個の配合物はいずれもが支持体上の  $m$  個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、 $n$  と  $m$  とはいずれも 2 より大きいまたは、等しい自然数であり、 $m$  は  $n$  より大きいまたは等しく、配合物は下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも 1 種の有効成分、

- 少なくとも 1 種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも 1 種の溶媒、

を含有し、そのうち、

- いずれの場合も、適切には少なくとも 1 種の溶媒中の、少なくと

も 1 種の有効成分、及び、いずれの場合も、分散媒中の少なくと

も 1 種の配合助剤の溶液が、混合室中で激しく混合され、 $n$  個の

混合工程で  $n$  個の配合物を得、

この場合、使用した成分から選択される少なくとも 1 種のパラメーター、使用した成分の濃度、温度又は混合時間、適切には、使用した少なくとも 1 種の溶媒又は分散媒及び、適切には、使用したその他の成分が、各配合物の製造で異なっているものである。

【0056】

以下の記載において、単数形で用いられる用語、「有効成分」、「配合助剤」及び「溶媒」の良い読み方は、いずれも「少なくとも 1 種の有効成分」、「少なくとも 1 種の配合助剤」及び「少なくとも 1 種の溶媒」という意味である。

【0057】

本発明による方法の助力によって、特定の有効成分に対する好適な配合助剤と、特定の配合助剤で配合できる種々の有効成分との両者を見出すことが可能である。

【0058】

本発明による方法での変数  $n$  と  $m$  とは、いずれも 2 より大きいまたは等しい自然数で、好ましくは、10 より大きいまたは等しく、特に好ましくは 70 より大きいまたは等しく、極めて好ましくは、100 より大きいまたは等しい数である。更に、 $n$  と  $m$  とは相互に無関係に、 $m$  は  $n$  に、少なくとも等しいか、より大きい。 $m$  が  $n$  に等しいのが好ましい。

【0059】

本発明によって好適な、有効成分、配合助剤、分散媒及び溶媒、並びに本発明による方法の助力によって得られる配合物、例えば懸濁液、ナノ懸濁液、エマルション、マイクロエマルション及び可溶化物は、既に上記に記載した。

【0060】

本発明によって好適な支持体及び支持体上のポジション並びに混合室の好適実施形態も同様に既に上述した。

【0061】

本発明方法では、いずれの場合も、分散媒に低溶解性又は不溶性である有効成分の溶媒中の溶液、又は純粋な有効成分及び、いずれの場合も分散媒中の配合助剤の溶液を、混合室で激しく混合して、 $n$  回の混合工程における、沈殿状の有効成分、配合助剤、適切には溶媒と分散媒とを含有する  $n$  個の混合物を得る。

【0062】

$n$  個の得られた配合物の各製造方法は、使用した成分、使用した成分の濃度、温度又は混合時間、使用した溶媒又は分散媒、及び適切には使用した他の成分から選択したパラメーターの少なくとも 1 種が相異している。

【0063】

好適実施形態においては、混合工程は、自動化し、かつ / 又は並列化した方法で行われる。分散媒に低溶解性又は不溶性である有効成分の溶媒中の適切な溶液の、及び、例えば、

10

20

30

40

50

液状である場合の純粋な有効成分の、及び、分散媒自体の中の配合助剤の送出が自動化され、かつ／又は並列化された方法で行われることが、特に好適である。かかる自動化され、かつ／又は並列化された方法の助力により、多数の異なる配合物を再現性の良い方法で製造することが可能であるので、多数の配合物を短時間に利用でき、それらの性能、例えばそれらの安定性を試験することができる。

【0064】

分散媒に低溶解性又は不溶性である有効成分の溶媒中の適切な溶液の、又は純粋な有効成分の、及び分散媒中の配合助剤の混合室への自動化された送出及び得られた配合物の、支持体上の、規定されたポジションへの送出は、既に上述した。

【0065】

好適実施形態では、 $n$  個の得られた配合物は、微小滴定受皿上の溜め、又は並列反応器の反応管に存在する。

【0066】

本発明による方法は、分散相が（流体力学的半径で）、一般に  $1\text{ nm} \sim 50\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは  $5\text{ nm} \sim 5\text{ }\mu\text{m}$ 、特に好ましくは  $10\text{ nm} \sim 500\text{ }\mu\text{m}$  の粒度で存在する配合物を得る。かかる小粒度によって、安定な配合物を製造することが可能となる。

【0067】

本発明による方法の助力を以って、 $n$  個の配合物を含有するアレイを得ることが可能であり、この場合、 $n$  個の配合物はいずれもが支持体上の  $m$  個のポジションのうちのある既知のポジションに配置され、 $n$  と  $m$  とはいずれも 2 より大きい又は、等しい自然数であり、 $m$  は  $n$  より大きい又は等しく、配合物は下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも 1 種の有効成分、
- 少なくとも 1 種の配合助剤、
- 分散媒、及び
- 適切には、少なくとも 1 種の溶媒、

を含有する。

【0068】

本発明によるアレイにおける変数  $n$  と  $m$  とは、いずれも 2 より大きい又は等しい自然数で、好ましくは 10 より大きい又は等しく、特に好ましくは 70 より大きい又は等しく、更に特に好ましくは、100 より大きい又は等しい。更に、 $n$  と  $m$  とは相互に無関係ながら、 $m$  は  $n$  に、少なくとも等しいか、又はより大きい。 $m$  が  $n$  に等しいのが好ましい。

【0069】

本発明によって好適な、有効成分、配合助剤、分散媒及び溶媒、並びに本発明による方法の助力によって得られる配合物、例えば懸濁液、ナノ懸濁液、エマルション、マイクロエマルション及び可溶化物は、既に上記に収載した。

【0070】

本発明による、好適な支持体及び支持体上のポジションも、同様に上述した。

【0071】

このアレイを、特定の性能、例えば、配合物の物理化学的安定性及び／又は粒度に関してスクリーニングできる。更に、並列か又は迅速な直列のスクリーニングを実施することもできる。第一のスクリーニング（並列のスクリーニング）では、得られた配合物を、例えば、視覚的に、例えば、肉眼により、又はカメラの補助によって物理化学的安定性（例えば、沈降、クリーミング、巨視的な相の境界の形成に関して）検査する。選択された波長での光の透過率の並列的測定により、得られた配合物を検査することも可能である。第二のスクリーニングでは、平均粒度を測定するために、得られた配合物を動的光散乱によってスクリーニングできる。得られた配合物の特徴を記述するための好適な方法は、例えば、FOQELS（ファイバーオプティックの準弾性光散乱）及びFODLS（ファイバーオプティック動的光散乱）である。従って、本発明によるアレイは、迅速で対費用効果的

10

20

30

40

50

な方法で多数の安定配合物を見出すことができる。

【0072】

アレイは、好ましくは、本発明方法による試験単位装置を使用して製造される。アレイは好ましくは、本発明による方法の助力によって製造される。

【0073】

本発明のその他の側面は、 $n$ 個の固体組成物を製造する方法であって、それは、配合物の製造に続いて、スプレードライ、真空乾燥、凍結乾燥により又は、溶媒及び適切には、少なくとも分散媒の一部の溜去と、それに続いて上記乾燥方法の1種による乾燥により、本発明による方法で得た $n$ 個の配合物の分散媒及び、適切には、溶媒を除去することによって得られる。本発明による方法の好適実施形態においては、溶媒及び分散媒を除去し、続いて $n$ 個の配合物を、支持体上の定義したポジションに送出する。

10

【0074】

この方法によって、 $n$ 個の固体組成物を含有するアレイを得るが、この場合、 $n$ 個の固体組成物はいずれも、支持体上の $m$ 個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、ここで $n$ と $m$ とはいずれも2よりも大きい又は等しい自然数であり、好ましくは10よりも大きい又は等しく、特に好ましくは70よりも大きい又は等しく、更に特に好ましくは100よりも大きい又は等しくて、また、固体組成物は、下記成分、

- 分散媒中に低溶解性又は不溶性の、少なくとも1種の有効成分、及び

- 少なくとも1種の配合助剤

20

を含有する。

【0075】

好適な支持体、及び支持体上のポジション、有効成分及び好ましく使用される配合助剤は、既に言及した。

【0076】

固体組成物中の分散相の粒度は、好ましくは $1\text{ nm} \sim 50\text{ }\mu\text{m}$ であり、特に好ましくは $5\text{ nm} \sim 5\text{ }\mu\text{m}$ 、更に特に好ましくは $10\text{ nm} \sim 500\text{ nm}$ である。これらの固体組成物は、分散媒の添加によって、好ましくは水性システムの添加によって安定な配合物を製造するのに好適である。しかし、疎水性のシステムを分散媒として使用することも可能である。

30

【0077】

本発明の他の側面は、 $n$ 個の配合物を含有するアレイの使用であって、この場合、 $n$ 個の配合物は、いずれも支持体上の $m$ 個のポジションのうちのある既知のポジションに存在するが、ここで $n$ と $m$ とはいずれも2よりも大きい又は等しい自然数で、好ましくは10よりも大きい又は等しく、特に好ましくは70よりも大きい又は等しく、更に特に好ましくは100よりも大きい又は等しく、また組成物は下記成分、

- 分散媒

- 適切には、少なくとも1種の溶媒、

- 分散媒に低溶解性又は不溶性の少なくとも1種の有効成分、及

び

40

- 少なくとも1種の配合助剤

を、安定な配合物を見出しかつ/又は確認するために含有する。好適な有効成分、配合助剤、分散媒及び溶媒並びに好適な支持体及び支持体上のポジションは、既に上記に詳述してある。

【0078】

配合物は、並列で及び/又は直列で実施されるスクリーニングによって確認される。多様なスクリーニング法は、既に上記に挙げている。慣用の方法を用いては、非常に大きい時間の消費と、従って原価の消費も必要となるのに対して、上記の使用により、安定な配合物を迅速に見出すことが可能となる。

【0079】

50

下記の実施例により、本発明を更に説明する。

#### 実施例

実施例 1：1種の有効成分（ユビヌル（U V I N U L）T 1 5 0）に対する多数の配合助剤の試験に関し、沈殿による懸濁液の製造

- 15 g / l の濃度を有する選択した配合助剤水溶液の製造；
- 10 g / l の濃度を有する有効成分、ユビヌル T 1 5 0、のアセトン溶液の製造；
- 9 m l の配合助剤溶液をハミルトンシリンジに取り；そして
- ユビヌル T 1 5 0 のアセトン溶液 1 m l をハミルトンシリンジに取り；

10

- シリンジ中の両溶液を廃棄物容器に排出し（濯ぎ工程）、次いで、同量の配合助剤とユビヌル T 1 5 0 を再びシリンジに取り；

- 両溶液を同時に 9：1 容量比（配合助剤溶液：ユビヌル T 1 5 0 溶液）で混合室に供給し、その中で混合し；

- 得た混合物を 15 m l のガラス反応管中に通し；

- 配合助剤を含むシリンジを 10 m l の水で 3 度濯ぎ、水を全体の装置に通すことによって、供給路と排出路及び混合室を濯ぎ洗い、それによって、同じ有効成分ユビヌル T 1 5 0 及び他の配合助剤との、他の配合物を製造し、他の反応管に供給することができる；

20

- 約 1 時間後、配合物中の有効成分の粒度をファイバーオプチック準弾性光散乱（F O Q E L S）によって測定した、- 有効成分が沈降している可能性があるため、測定前 5 分間に、配合物の典型的な粒度分布を得るため、サンプルをマグネチックスターラーで注意深く攪拌した。

- 各測定後毎に、F O Q E L S 検出器を水で、次いでアセトンで、続いてもう 1 度水で濯ぎ洗いした。

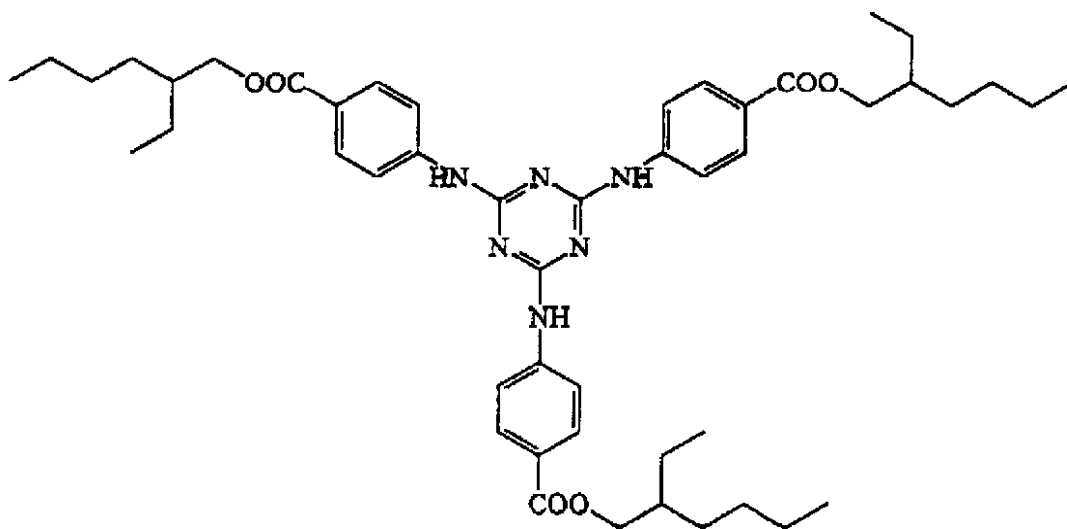
#### 【0080】

並列化、かつ自動化された n = 29 個の得られた配合物の粒度の測定及び並列化、かつ自動化された配合物の製造は平行して、即ち、先の粒度の測定の前でも次の沈殿が行われる。

30

#### 【0081】

#### 【化 1】



40

ユビヌル T 1 5 0

化学名：

2, 4, 6 - トリアニリノ - p - (カルボ - 2' - エチルヘキシル - 1' - オキシ) - 1 50

， 3 ， 5 - トリアジン

【 0 0 8 2 】

下記の表 1 は、試験した配合助剤と相当する配合物中の有効成分の粒度を示す。

【 0 0 8 3 】

【 表 1 】

表 1 :

| No. | ポリマー                                                                                 | 粒径<br>[nm] |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1   | VP <sup>1)</sup> (47.5重量%)、VI <sup>2)</sup> (47.5重量%)、VS <sup>3)</sup> (5重量%) のコポリマー | 122        |
| 2   | VP (52.5重量%)、VI (42.5重量%)、VS (5重量%) のコポリマー                                           | 110        |
| 3   | VP (42.5重量%)、VI (52.5重量%)、VS (5重量%) のコポリマー                                           | 111        |
| 4   | VP (60重量%)、VI (35重量%)、VS (5重量%) のコポリマー                                               | 130        |
| 5   | VP (35重量%)、VI (60重量%)、VS (5重量%) のコポリマー                                               | 116        |
| 6   | VP (45重量%)、VI (45重量%)、VS (5重量%)、ビソマー (Bisomer) (登録商標) (5重量%) のコポリマー                  | 109        |
| 7   | VP (42.5重量%)、VI (42.5重量%)、ビソマー (登録商標) (10重量%) のコポリマー                                 | 109        |
| 8   | VP (40重量%)、VI (50重量%)、VS (5重量%)、ビソマー (登録商標) (5重量%) のコポリマー                            | 111        |
| 9   | VP (35重量%)、VI (55重量%)、VS (5重量%)、ビソマー (登録商標) (5重量%) のコポリマー                            | 116        |
| 10  | VP (60重量%)、QVI <sup>4)</sup> (10重量%)、ステアリルメタクリレート (30重量%) のコポリマー                     | 40         |
| 11  | VP (57重量%)、QVI (10重量%)、ステアリルメタクリレート (33重量%) のコポリマー                                   | 40         |

10

20

30

40

【表 2】

|    |                                                                                                                |      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 12 | VP (50重量%)、QVI (10重量%)、ステアリルメ<br>タクリレート (40重量%) のコポリマー                                                         | 210  |
| 13 | ポリビニルアミン                                                                                                       | >500 |
| 14 | ルビスコル (L u v i s k o l) (登録商標) K17、K値<br>(K v a l u e) 17のポリビニルピロリドン                                           | >500 |
| 15 | ルビスコル (登録商標) K30、K値30のポリビニルピロ<br>リドン                                                                           | 380  |
| 16 | ルビスコル (登録商標) K90、K値90のポリビニルピロ<br>リドン                                                                           | 126  |
| 17 | VP (60重量%)、VA <sup>5)</sup> (40重量%)、のコポリマー                                                                     | 235  |
| 18 | VP (30重量%)、VA (40重量%)、<br>VPr <sup>6)</sup> (30重量%) のコポリマー                                                     | 182  |
| 19 | VP (40重量%)、VI (40重量%)、<br>QVI (20重量%) のコポリマー                                                                   | >500 |
| 20 | VP (30重量%)、VI (60重量%)、<br>QVI (20重量%) のコポリマー                                                                   | >500 |
| 21 | VP (40重量%)、VI (60重量%) のコポリマー                                                                                   | 120  |
| 22 | VP (60重量%)、VI (50重量%) のコポリマー                                                                                   | 118  |
| 23 | ゼラチン・タイプ (Type) B (起源 (o r i g i n) :<br>塩基性)、100ブルーム (B l o o m) (膨潤能力 (s w<br>e l l i n g c a p a c i t y) ) | >500 |
| 24 | ゼラチン・タイプB (起源: 塩基性)、200ブルーム (膨<br>潤能力)                                                                         | >500 |
| 25 | ゼラチン・タイプB (起源: 塩基性)、50ブルーム (膨潤<br>能力)                                                                          | >500 |
| 26 | ゼラチン・タイプA (起源: 酸性)、100ブルーム (膨潤<br>能力)                                                                          | >500 |

10

20

30

40

【表3】

|    |                                                              |      |
|----|--------------------------------------------------------------|------|
| 27 | ルテンゾル (Lutensol) (登録商標) AO7、平均<br>エトキシ化度7のC13/15オキソアルコール     | 120  |
| 28 | ルテンゾル (登録商標) AO3、平均エトキシ化度3のC<br>13/15オキソアルコール                | >500 |
| 29 | ルテンシド (Lutensid) (登録商標) ALBN50<br>、C10/13アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩 | 60   |

10

1) VP: ビニルピロリドン

2) VI: ビニルイミダゾール

3) VS: ビニルスチレン

4) QVI: 第4級ビニルイミダゾール

5) VA: 酢酸ビニル

6) VPr: プロピオン酸ビニル

20

#### 【0084】

実施例2: 多種の有効成分に対する1種の配合助剤(ゼラチンB100)の試験に関し、  
沈殿による懸濁液の製造

- 7g/lの濃度でのゼラチンB100水溶液の製造; 及び
- 10g/lの濃度での有効成分のアセトン溶液の製造;
- 0.9mlのゼラチン溶液をハミルトンシリンジに取り;
- 有効成分溶液0.1mlをハミルトンシリンジに取り;
- 両溶液を廃棄物容器に排出し(濯ぎ工程)、次いで、同量のゼラチン溶液と有効成分溶液をシリンジに取り;

30

- 両溶液を同時に9:1容量比(ゼラチン溶液:有効成分溶液)で  
混合室に供給し、その中で混合し;

- 得た混合物を標準微小滴定受皿の溜め(区画)に通し;
- 有効成分を含むシリンジを10mlのアセトンで3度濯ぎ、アセトンを全体の装置に通すことによって、供給路と排出路及び混合室を濯ぎ洗い、それによって、同じ配合助剤、ゼラチン、及び他の有効成分での、他の配合物を製造し、他の微小滴定受皿の溜めに供給することができる;

- 約1時間後、配合物中の有効成分の粒径をファイバーオプチック  
準弾性光散乱(FOQELS)によって測定した、- 有効成分が  
沈降している可能性があるため、測定前5分間に、配合物の典型的な粒度分布を得るため、サンプルをマグネチックスターラーで注意深く攪拌した。

40

- 各測定後毎に、FOQELS検出器を水で、次いでアセトンで、続いてもう1度水で濯ぎ洗いした。

並列化、かつ自動化された18個の得られた配合物の粒度測定及び並列化、かつ自動化された配合物の製造は平行して、即ち、先の粒度の測定の前でも次の沈殿が起っているように行われる。

#### 【0085】

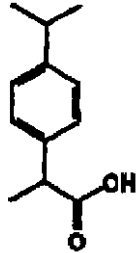
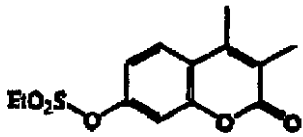
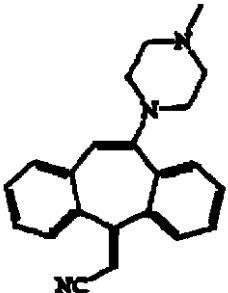
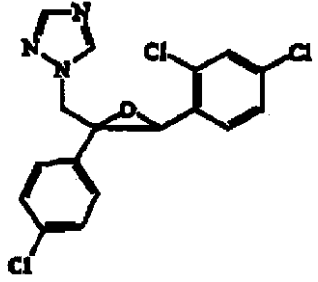
実施例2として製造した配合物における各種の有効成分とその測定粒度を、下表に示す。

50

【 0 0 8 6 】

【 表 4 】

表 2 :

| 有効成分                                                                                                                 | 配合物中の粒径       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <br>イブプロフェン (Ibuprofen)<br>油脂中 10 % | 0.5 $\mu$ m   |
| <br>エスプロン (Esuprone)                | > 0.5 $\mu$ m |
| <br>リラピン (Rilapine)               | 120nm         |
| <br>アルテコナゾール (Alteconazole)       | 170nm         |
|                                                                                                                      | < 10nm        |

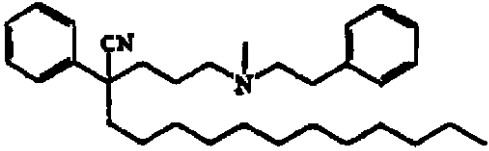
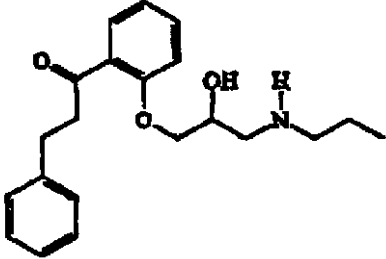
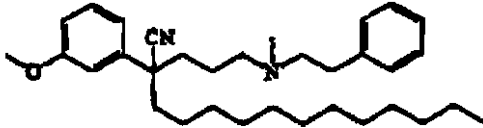
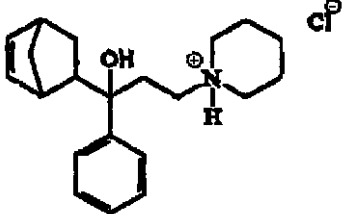
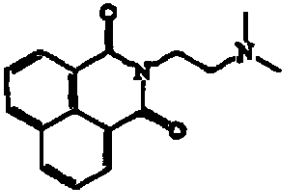
10

20

30

40

【 表 5 】

|                                                                                                                |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|  <p>ロニペミル (Ronipemil)</p>     | <p>&gt; 0.5 <math>\mu</math> m</p> |
|  <p>プロパフェノン (Propafenone)</p> | <p>118nm</p>                       |
|  <p>アミパミル (Amipamil)</p>     | <p>86nm</p>                        |
|  <p>アキネトン (Akineton)</p>    | <p>337nm</p>                       |
|                             | <p>436nm</p>                       |
|                                                                                                                | <p>235nm</p>                       |

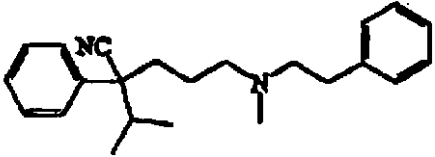
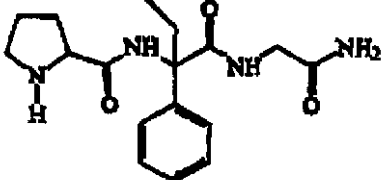
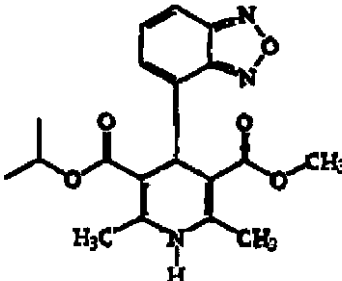
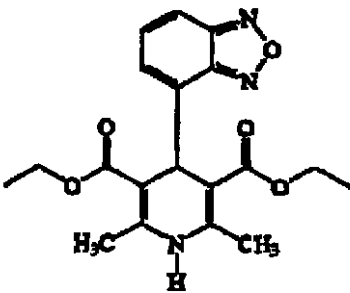
10

20

30

40

【表 6】

|                                                                                                                  |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                                                  |               |
|  <p>エモパミル (Emopamil) (-HCl)</p> | > 0.5 $\mu$ m |
|  <p>ドレプチド (Doreptide)</p>       | 210nm         |
| プロゲステロン                                                                                                          | > 500nm       |
| ベクロメタゾンプロピオンート                                                                                                   | > 500nm       |
|  <p>イスラジピン (Isradipine)</p>   | 120nm         |
|  <p>ダロジピン (Darodipine)</p>    | > 500nm       |
| シクロスポリン                                                                                                          | 68nm          |

10

20

30

40

## 【 0 0 8 7 】

実施例 3 : 1 種の有効成分 ( ビタミン A パルミテート ) に対する多数配合助剤の試験に関し、エマルションの製造

- 1 5 g / l の濃度を有する選択した配合助剤 ( 乳化剤 ) 水溶液の

50

製造；

- 10 g / l の濃度を有する有効成分ビタミン A パルミテートの

オリブ油溶液の製造

- 9 ml の乳化剤溶液をハミルトンシリンジに取り；そして

- ビタミン A パルミテート溶液 1 ml をハミルトンシリンジに取り；

- シリンジ中の両溶液を廃棄物容器に排出し（濯ぎ工程）、次いで、同量の乳化剤溶液とビタミン A パルミテート溶液を再びシリンジに取り、

- 両溶液を同時に 9：1 容量比（乳化剤溶液：ビタミン A パルミテート溶液）で混合室に供給し、その中で混合し；

- 得た混合物（エマルション）を 15 ml のガラス反応管中に通し；

- 乳化剤溶液を含むシリンジを 10 ml の水で 3 度濯ぎ、水を全体の装置に通すことによって、供給路と排出路及び混合室を濯ぎ洗い、それによって、同じ有効成分及び他の乳化剤との、他の配合物を製造し、他の反応管に供給することができる；

- 約 15 分後、巨視的相分離を観察できるかどうか、CCD カメラの補助によって検査する。デジタル画像操作プログラムによって、自動的にデジタル画像の解析を行う。

10

【0088】

並列化、かつ自動化された 15 個の得られた配合物の相特性の測定及び並列化、かつ自動化された配合物の製造は平行して、即ち、先の相特性の測定の前でも次の乳化が起っているように行われる。

20

【0089】

下表に、使用した配合助剤による有効成分ビタミン A パルミテート含有エマルションの相分離の詳細を示す。

【0090】

【表 7】

表 3

| 実験<br>番号 | 乳化剤                                          | 相分離<br>(15分後) |
|----------|----------------------------------------------|---------------|
| 1        | 乳化剤なし                                        | 有             |
| 2        | クレモフォール (C r e m o p h o r) (登録<br>商標) A 2 5 | 有             |
| 3        | クレモフォール (登録商標) S 9                           | 有             |
| 4        | クレモフォール (登録商標) R H 4 0                       | 有             |
| 5        | クレモフォール (登録商標) R H 6 0                       | 有             |
| 6        | クレモフォール (登録商標) E L                           | 有             |
| 7        | カゼイン                                         | 無             |
| 8        | ソルトール (S o l u t o l) (登録商標) H<br>S 1 5      | 有             |
| 9        | ルトロール (L u t r o l) (登録商標) F 1<br>2 7        | 有             |
| 10       | ルトロール (登録商標) F 6 8                           | 有             |
| 11       | レシチン                                         | 無             |
| 12       | ツイン (T w e e n) (登録商標) 2 0                   | 有             |
| 13       | ツイン (登録商標) 4 0                               | 有             |
| 14       | ツイン (登録商標) 6 1                               | 有             |
| 15       | ツイン (登録商標) 8 0                               | 有             |

10

20

## 【国際公開パンフレット】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Februar 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/14876 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: G01N 35/00 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09470
- (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 2001 (16.08.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 09/640,091 17. August 2000 (17.08.2000) US
- (71) Anmelder: BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).
- (72) Erfinder: HEGGER, Robert; Liegnitzerstrasse 3, 69124 Heidelberg (DE); SCHROF, Wolfgang; In den Schellenmickeln 38, 67271 Neuleiningen (DE); SEUFERT, Michael; Wellring 32, 67098 Bad Dürkheim (DE); NORD, Simon; Mannheimer Weg 9, 67354 Römerberg (DE); KÖHLE, Harald; Am Btschel 13, 67273 Bobenheim (DE).
- (74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg, Geissler, Altenburg, Dost, Isenbruck, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).
- Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TEST UNIT AND METHOD FOR THE PRODUCTION OF STABLE FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: TESTEINHEIT UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG STABILER FORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a test unit for the discovery and/or identification of stable formulations, containing the following components: at least one agent which is poorly soluble or insoluble in a dispersion medium, at least one formulation adjunct, a dispersion medium and optionally at least one solvent, whereby said test unit comprises a robot for accessing a matrix of positions on a substrate, with at least one robotic arm, characterised in that a mixing chamber is integrated in the robotic arm. The invention further relates to a method for the generation of an array containing n formulations, each in a known position of m positions on a substrate, whereby n and m are each a natural number greater than or equal to 2 and m is greater than or equal to n, an array containing n formulations and the use of said array for identification and/or discovery of stable formulations and the test unit for the production of said array.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Testeinheit zur Auffindung und/oder Identifizierung von stabilen Formulierungen, die die folgenden Komponenten enthalten mindestens einen in einem Dispersionsmedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff, mindestens ein Formulierungsmittel, ein Dispersionsmedium, und gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel, wobei die Testeinheit einen Roboter zur Ansteuerung einer Matrix von Positionen auf einem Substrat aufweist, der mindestens einen Roboterarm aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass in den Roboterarm eine Mischkammer integriert ist. Des weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung eines Arrays enthaltend n Formulierungen, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl grösser oder gleich 2 sind und m grösser oder gleich n ist sowie eine Array enthaltend n Formulierung und die Verwendung des Arrays Identifizierung und/oder Auffindung stabiler Formulierung sowie der Testeinheit zur Herstellung des Arrays.

WO 02/14876 A2

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 1 -

**Testeinheit und Verfahren zur Herstellung stabiler Formulierungen**

5

Die Erfindung betrifft eine Testeinheit zur Auffindung und/oder Identifizierung von stabilen Formulierungen, ein Verfahren zur Herstellung eines Arrays von n Formulierungen und ein Array enthaltend n Formulierungen sowie die  
10 Verwendung der Testeinheit zur Herstellung eines Arrays von n Formulierungen.

Zahlreiche Wirkstoffe weisen eine geringe Löslichkeit oder Unlöslichkeit sowohl in wäßriger als auch in organischer Phase auf. Diese begrenzte Löslichkeit der Wirkstoffe macht eine direkte Verwendung nahezu unmöglich, da ihre Verfüg-  
15 barkeit, z.B. die Bioverfügbarkeit von Pharmazeutika, Nahrungsmittel-  
zusatzstoffen oder Pflanzenschutzwirkstoffen gering ist. Um die Verfügbarkeit von solchen schwerlöslichen Wirkstoffen zu erhöhen, werden Formulierungen dieser Wirkstoffe eingesetzt.

20 US 4,973,352 betrifft Herbizide auf der Basis wäßriger Mikroemulsionen, die als Wirkstoff eine Kombination von Phenoxyphenoxy- oder Heteroaryloxyphenoxy-carboxylsäureestern und einem Salz des Betazons enthalten. Diese Systeme sind aus dem Wirkstoff, einem oder mehreren Emulgatoren und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln sowie Wasser als Dispergiermedium aufgebaut.  
25 Gemäß US 4,973,352 besteht die Schwierigkeit darin, stabile Formulierungen herzustellen, die lagerstabil sind und keine Inhomogenitäten aufweisen. Dazu ist es erforderlich, aus der großen Zahl möglicher Komponenten und Mischungsverhältnisse der Komponenten die Geeigneten aufzufinden.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 2 -

- WO 97/07787 betrifft die Herstellung von Cyclosporin-Formulierungen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind. Diese Formulierungen enthalten den Wirkstoff, mindestens einen Alkohol mit zwei bis drei Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel sowie mindestens ein nichtionisches Tensid. Bei Verdünnung dieser Formulierungen mit einem wäßrigen Medium werden amorphe, bioverfügbare Cyclosporin-Nanopartikel erhalten, wobei 50 Gew.-% der Nanopartikel eine Teilchengröße  $< 1 \mu\text{m}$  aufweisen. Auch hier besteht die Problematik darin, geeignete Formulierungen aufzufinden, die hinreichend stabil sind und eine gute Bioverfügbarkeit aufweisen.
- US 4,522,743 betrifft die Herstellung von fein verteilten Carotinoid oder Retinoid-Zusammensetzungen mit Teilchengrößen von  $< 0,5 \mu\text{m}$ . Die Herstellung erfolgt durch Lösen der aktiven Substanz bei erhöhter Temperatur in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel. Es folgt ein schnelles Mischen dieser Lösung in einer Mischkammer mit Wasser oder mit einer wäßrigen Lösung eines Formulierungshilfsmittels, wobei die aktive Substanz in fein verteilter Form ausgefällt wird. Auch hier ergibt sich das Problem des Auffindens geeigneter Formulierungshilfsmittel, um stabile Formulierungen zu erhalten.
- Die komplexen Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff, einem Formulierungshilfsmittel, einem Dispergiermedium sowie gegebenenfalls weiteren Komponenten wie weiteren Lösungsmitteln machen es unmöglich, geeignete Komponenten, Mischungsverhältnisse und Mischungsprozesse vorauszusagen, die zu stabilen Formulierungen führen.
- Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine experimentelle Strategie bereitzustellen, die die Formulierungsprobleme von schwerlöslichen Wirkstoffen mit möglichst geringem Zeit- und Kostenaufwand löst. Der gewünschte Wirkstoff ist häufig teuer oder schwer verfügbar, insbesondere in einem frühen Entwicklungsstadium des Wirkstoffs. Eine weitere Aufgabe der

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 3 -

vorliegenden Erfindung ist es daher, bei der Suche nach geeigneten Formulierungen von möglichst geringen Mengen des gewünschten Wirkstoffs auszugehen.

- 5 Diese Aufgaben werden gelöst ausgehend von einer Testeinheit zur Auffindung und/oder Identifizierung von stabilen Formulierungen, die die folgenden Komponenten enthalten

- mindestens einen in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff,
- 10 - mindestens ein Formulierungshilfsmittel,
- ein Dispergiermedium, und
- gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel,

wobei die Testeinheit einen Roboter zur Ansteuerung einer Matrix von Positionen auf einem Substrat aufweist, der mindestens einen Roboterarm aufweist.

15

Die erfindungsgemäße Testeinheit ist dann dadurch gekennzeichnet, daß in den Roboterarm eine Mischkammer integriert ist.

- Des weiteren werden diese Aufgaben durch ein Verfahren zur Herstellung eines
- 20 Arrays enthaltend n Formulierungen gelöst, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2 sind und m größer oder gleich n ist und die Formulierungen die folgenden Komponenten enthalten

- 25 - mindestens einen in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff,
- mindestens ein Formulierungshilfsmittel,
- ein Dispergiermedium, und

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 4 -

- gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel,

worin

- 5       - jeweils mindestens ein Wirkstoff, gegebenenfalls in dem mindestens einen Lösungsmittel, und jeweils eine Lösung des mindestens einen Formulierungshilfsmittels in dem Dispergiermedium in einer Mischkammer turbulent gemischt werden, wobei in n Mischvorgängen n Formulierungen erhalten werden,

10       wobei wenigstens einer der Parameter ausgewählt aus den eingesetzten Komponenten, der Konzentration der eingesetzten Komponenten, der Temperatur oder der Mischzeit, gegebenenfalls dem mindestens einen eingesetzten Lösungsmittel oder Dispergiermedium und gegebenenfalls weiteren eingesetzten Komponenten bei der Herstellung jeder der Formulierungen unterschiedlich ist.

15       Im folgenden sind zur besseren Lesbarkeit unter den in der Beschreibung im Singular verwendeten Begriffen „Wirkstoff“, „Formulierungshilfsmittel“ und „Lösungsmittel“ jeweils „mindestens ein Wirkstoff“, „mindestens ein Formulierungshilfsmittel“ und „mindestens ein Lösungsmittel“ zu verstehen.

20       Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Testeinheit und des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es möglich, mehr als 1000 Formulierungen an einem Tag herzustellen, wohingegen mit klassischen Methoden des Standes der Technik etwa zwei Formulierungen pro Labormitarbeiter hergestellt werden können. Somit ist die Wahrscheinlichkeit zur Auffindung von stabilen Formulierungen für verschiedene Wirkstoffe mit Hilfe des Verfahrens der vorliegenden Erfindung  
25       wesentlich größer als mit klassischen Methoden. Dabei ist die Zeit, in der diese stabilen Formulierungen aufgefunden werden können, wesentlich kürzer als bei der Anwendung von klassischen Methoden.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 5 -

Des weiteren sind die eingesetzten Mengen der Komponenten, insbesondere des Wirkstoffs, sehr gering. Im allgemeinen beträgt die Menge des Wirkstoffs pro hergestellter Formulierung < 10 mg, bevorzugt < 1 mg, besonders bevorzugt < 0,1 mg. Dies ist ein wesentlicher Faktor, da der eingesetzte Wirkstoff häufig teuer ist  
5 bzw. nur schwer verfügbar ist.

Somit wird durch die erfindungsgemäße Testeinheit und das erfindungsgemäße Verfahren und das erfindungsgemäße Array das Auffinden von stabilen Wirkstoffformulierungen auf einem schnellen und kostengünstigen Weg  
10 ermöglicht.

Formulierungen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Systeme, die mindestens eine kontinuierliche Phase aufweisen, die im allgemeinen flüssig ist, und mindestens eine dispergierte Phase (Dispersionen). Diese dispergierte Phase  
15 kann eine feste, flüssige oder gasförmige Phase sein. Demnach handelt es sich bei den Formulierungen bevorzugt um Suspensionen bzw. Nanosuspensionen, Emulsionen bzw. Mikroemulsionen, Solubilisate oder Schäume. Bevorzugte mikrodisperse und nanodisperse Systeme weisen eine mittlere Teilchengröße der dispergierten Phase von im allgemeinen von 1 nm bis 50 µm, bevorzugt von 5 nm  
20 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 10 nm bis 500 nm auf (hydrodynamischer Radius ( $r_H$ )). Die mittlere Teilchengröße kann z.B. mittels Lichtstreuung oder analytischer Ultrazentrifuge ermittelt.

Stabile Formulierungen im Sinne der vorliegenden Erfindung zeichnen sich  
25 dadurch aus, daß die dispergierte Phase im wesentlichen fein und gleichmäßig verteilt in dem Dispergiermedium vorliegt. Das bedeutet, daß über einen Zeitraum, der im allgemeinen davon abhängig ist, in welchem Anwendungsgebiet die stabile Formulierung eingesetzt wird, kein Teilchengrößenwachstum(z.B. durch Agglomeration) der dispergierten Phase erfolgt, bzw. daß sich in der  
30 stabilen Formulierung nichts absetzt oder aufrahmt.

Die Formulierungen werden in Abhängigkeit davon, um welche Art von Dispersionen es sich handelt, hergestellt.

5 Suspensionen bzw. Nanosuspensionen:

Suspensionen bzw. Nanosuspensionen können auf verschiedene Weise erhalten werden:

a) durch Dispergieren:

10 dabei wird der Wirkstoff in suspendierter Form mit einer Lösung des Formulierungsmittels turbulent vermischt. Dabei bildet sich spontan eine Suspension bzw. Nanosuspension, wenn geeignete Komponenten und Mischungsverhältnisse gewählt werden. Bei einer Herstellung von Suspensionen bzw. Nanosuspensionen durch Dispergieren müssen das Medium, in dem der Wirkstoff suspendiert ist, und das Lösungsmittel des Formulierungsmittels (Dispergiermedium) miteinander in dem Verhältnis, in dem sie eingesetzt werden, mischbar sein, so daß die Ausbildung mehrerer flüssiger Phasen verhindert wird.

b) durch Fällern:

20 dabei wird eine Lösung des Wirkstoffs in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Lösung des Formulierungsmittels turbulent vermischt. Dabei fällt der Wirkstoff aus und es entsteht eine Suspension bzw. Nanosuspension, wenn geeignete Komponenten und Mischungsverhältnisse gewählt werden. Auch bei einer Herstellung von Suspensionen bzw. Nanosuspensionen durch Fällern müssen das Lösungsmittel, in dem der Wirkstoff gelöst ist, und das Lösungsmittel des Formulierungsmittels (Dispergiermedium) miteinander in dem Verhältnis, in dem sie eingesetzt werden, mischbar sein, so daß die Ausbildung mehrerer flüssiger Phasen vermieden wird.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 7 -

Das Fällern des Wirkstoffs in dem Dispergiermedium kann auf verschiedenen Wegen geschehen, von denen zwei bevorzugte Wege im folgenden aufgeführt sind:

- Fällung durch Änderung der Eigenschaften der Lösungs-/Dispergiermittelzusammensetzung

Eine Lösung des Wirkstoffs in einem geeigneten Lösungsmittel wird so mit dem in dem Dispergiermedium gelösten Formulierungsmittel in der Mischkammer gemischt, daß durch die erhaltene Mischung des Lösungsmittels und des Dispergiermediums die Sättigungskonzentration des Wirkstoffs in dem Lösungsmittel-/Dispergiermediumgemisch überschritten wird und der Wirkstoff ausfällt. Auf diese Weise kann die spontane Bildung stabiler Formulierungen erreicht werden. Bei diesem Verfahren wird der Aggregationszustand des Wirkstoffs verändert, nicht jedoch seine chemische Identität. Das kann dadurch erreicht werden, daß chemisch verschiedene Lösungs-/Dispergiermedium eingesetzt werden oder durch Verwendung desselben Lösungs-/Dispergiermediums durch eine Änderung z.B. des pH-Werts, der Ionenstärke oder der Temperatur.

- Reaktive Fällung durch Einsatz eines geeigneten Precursors des Wirkstoffs

Eine Lösung eines oder mehrerer geeigneter reaktiver Precursor des Wirkstoffs in einem geeigneten Lösungsmittel (wobei das Lösungsmittel auch dieselbe Verbindung oder Mischung von Verbindungen sein kann wie das Dispergiermedium) wird mit dem in dem Dispergiermedium gelösten Formulierungsmittel in der Mischkammer gemischt. Der eigentliche Wirkstoff wird durch eine Reaktion des/der Precursor gebildet und fällt aus der Reaktionsmischung unter Bildung einer stabilen Formulierung aus. Die Reaktion des/der Precursor kann beispielsweise eine chemische Reaktion, Salzbildung oder eine Komplexbildung sein.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 8 -

Geeignete Formulierhilfsmittel (Dispergiermittel) sind im allgemeinen hoch- und niedermolekulare grenzflächenaktive Stoffe.

Emulsionen bzw. Mikroemulsionen

5 Emulsionen bzw. Mikroemulsionen werden durch Emulgieren erhalten. Dabei wird der Wirkstoff in flüssiger Form oder in Lösung mit einer Lösung des Formulierhilfsmittels in der Mischzelle turbulent vermischt. Dabei bildet sich spontan eine Emulsion bzw. Mikroemulsion aus, wenn geeignete Komponenten  
10 und Mischungsverhältnisse gewählt werden.

Solubilisate:

Solubilisate werden durch Solubilisierung erhalten, also durch Löslichmachen eines in einer bestimmten Flüssigkeit unlöslichen Stoffs durch Zusatz eines  
15 Formulierhilfsmittels. Dazu wird der Wirkstoff in möglichst geringen Mengen eines Lösungsmittels, das in der Lage ist, den Wirkstoff zu lösen, gelöst und mit einer Lösung des Emulgators in der Mischzelle turbulent vermischt.

Das Lösungsmittel und die eingesetzten Mengen des Lösungsmittels sind dabei  
20 abhängig von dem eingesetzten Wirkstoff und/oder der gewünschten Anwendung.

Bevorzugt eingesetzte Formulierhilfsmittel (Emulgatoren) sind, in Abhängigkeit vom eingesetzten Wirkstoff und dem eingesetzten Dispergiermittel, beispielsweise hydrotrope Stoffe, z.B. ein- und mehrwertige Alkohole, Ester,  
25 Ether, nichtionische und ionische Tenside, Alkali- oder Erdalkalisalze bestimmter organischer Säuren, Amide und weitere Stickstoff-haltige Verbindungen.

Bei dem Dispergiermedium handelt es sich gemäß der vorliegenden Erfindung um das Medium, in dem der Wirkstoff formuliert und appliziert wird. Das

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 9 -

Dispergiemedium bildet die kontinuierliche Phase der Formulierungen. Im allgemeinen ist der Wirkstoff in dem Dispergiemedium schwerlöslich oder unlöslich. Das Dispergiemedium kann aus verschiedenen chemischen Verbindungen zusammengesetzt sein. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Dispergiemedium ein wäßriges System. Es ist jedoch auch möglich, daß das Dispergiemedium ein hydrophobes System ist.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich gemäß der vorliegenden Erfindung um eine in dem Dispergiemedium schwerlösliche oder unlösliche Substanz. Bevorzugt wird ein Wirkstoff, ausgewählt aus Vitaminen, Retinoiden, Farbstoffen, insbesondere Carotinoiden, Pharmazeutika, Pflanzenschutzmitteln, Feinchemikalien, Katalysatoren, Enzymen, Flammenschutzmitteln, Inhibitoren gegen die Abscheidung von Kalk, Kosmetika und UV-Stabilisatoren eingesetzt.

Geeignete Lösungsmittel, insbesondere für Suspensionen und Nanosuspensionen, die gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind solche, die zumindest teilweise mit dem Dispergiemedium mischbar sind. Bevorzugt werden Lösungsmittel eingesetzt, die bis zu mindestens 10 Gew.-%, besonders bevorzugt bis zu mindestens 25 Gew.-% mit dem Dispergiemedium mischbar sind. Bevorzugt werden Lösungsmittel eingesetzt, die einen Siedepunkt unterhalb von 200°C aufweisen, da solche Lösungsmittel ohne zu hohes Erhitzen des Wirkstoffs aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden können. Besonders bevorzugt werden Lösungsmittel eingesetzt, die weniger als 10 Kohlenstoffatome aufweisen. Wird als Dispergiemedium ein wäßriges System eingesetzt, so sind Lösungsmittel ausgewählt aus Alkoholen, Ethern, Estern, Ketonen und Acetalen bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Butan-1,2-diol, 1-Methylether, Propan-1,2-diol, 1-n-Propylether oder Aceton.

Insbesondere für Emulsionen geeignete Lösungsmittel sind solche, die im wesentlichen nicht oder nur geringfügig mit dem Dispergiemedium mischbar sind. Beispiele dafür sind halogenierte Lösungsmittel wie Chloroform oder

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 10 -

Methylenchlorid, nicht halogenierte Lösungsmittel wie Ether, z.B. t-Butylmethylether oder Dimethylether, Ester, z.B. Ethylacetat oder Butylacetat, Kohlenwasserstoffe, z.B. Cyclohexan oder n-Hexan und Öle, z.B. pflanzliche Öle wie Sonnenblumen-, Erdnuß- und Weizenkeimöl, tierische Öle oder synthetische Öle.

Bei dem Substrat handelt es sich gemäß der vorliegenden Erfindung um ein Material mit einer starren Oberfläche oder um einen parallelen Reaktor. Diese Oberfläche weist physikalisch getrennte Regionen (Positionen) auf. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Substrat eine Mikrotiterplatte oder ein paralleler Reaktor und die Positionen sind Vertiefungen in der Mikrotiterplatte oder Reaktionsröhrchen in dem parallelen Reaktor.

Ein wesentlicher Faktor bei der Herstellung von Formulierungen eines in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs ist eine gute, intensive Durchmischung der einzelnen Komponenten. Gemäß der vorliegenden Erfindung wird dazu eine Mischkammer eingesetzt. Diese ermöglicht eine turbulente Vermischung der Komponenten und somit die Bildung stabiler Formulierungen.

Diese Mischkammer ist erfindungsgemäß in den Arm eines Roboters integriert. Dadurch ist es möglich, in einem mikronisierten automatisierten und/oder parallelisierten Verfahren den Wirkstoff, gegebenenfalls gelöst in einem Lösungsmittel und das Formulierungshilfsmittel, gelöst in dem Dispergiermedium, in der Mischkammer turbulent zu mischen und anschließend auf bestimmte Positionen auf einem Substrat zu geben und anschließend nach bestimmten Eigenschaften zu screenen.

Dabei kann ein paralleles oder ein serielles Screening vorgenommen werden. In einem ersten Screening (paralleles Screening) werden die erhaltenen Formulierungen visuell untersucht. Des weiteren ist eine Untersuchung der

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 11 -

erhaltenen Formulierungen durch parallele Messung der optischen Transmission bei ausgewählten Wellenlängen möglich. In einem zweiten Screening können die erhaltenen Formulierungen mittels dynamischer Lichtstreuung zur Messung der mittleren Teilchengröße gescrēned werden. Geeignete Methoden zur Charakterisierung der erhaltenen Formulierungen sind beispielsweise FOQELS (Fiber Optic Quasi Elastic Light Scattering) und FODLS (Fiber Optic Dynamic Light Scattering).

In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Charakterisierung der Formulierungen so vorgenommen, daß in den Roboterarm, der beispielsweise eine Mikropipettierapparatur zur Auftragung der Formulierungen auf das Substrat trägt, oder in einen weiteren Roboterarm, eine optische Meßzelle integriert ist. Dabei handelt es sich besonders bevorzugt um eine Lichtleitfaser zur Messung von Teilchengrößen mittels dynamischer Lichtstreuung. Ein fiberoptischer Sensor zur Messung von Teilchengrößen mittels quasi-elastischer Lichtstreuung (FOQELS) ist beispielsweise in EP-A-0 295 564 beschrieben.

Mit Hilfe dieser Testeinheit ist es möglich, eine große Anzahl verschiedener Formulierungen in reproduzierbarer Weise herzustellen, so daß in kurzer Zeit eine große Zahl von Formulierungen zur Verfügung stehen, die bezüglich ihrer Stabilität und anderer Eigenschaften getestet werden können.

Mit der erfindungsgemäßen Testeinheit ist es beispielsweise möglich, geeignete Formulierungshilfsmittel für einen bestimmten Wirkstoff aufzufinden, die diesen nano- bis mikrodispers in einem Dispergiermedium stabilisieren. Dazu wird eine Lösung oder Suspension des in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in einem bestimmten Lösungsmittel oder Suspensionsmittel bzw. der reine Wirkstoff, wenn er beispielsweise in flüssiger Form vorliegt, in verschiedenen Mischvorgängen mit verschiedenen Lösungen eines Formulierungshilfsmittels in verschiedenen Konzentrationen oder verschiedener Formulierungshilfsmittel in dem gewünschten Dispergiermedium in der

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 12 -

erfindungsgemäßen Mischkammer turbulent gemischt und anschließend auf bestimmte Positionen auf dem Substrat aufgebracht.

Es ist auch möglich, verschiedene Wirkstoffe aufzufinden, die mit einem bestimmten Formulierungsmittel als stabile Formulierungen formuliert werden können. Dazu werden jeweils verschiedene Lösungen oder Suspensionen eines in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in verschiedenen Konzentrationen oder verschiedene Lösungen oder Suspensionen verschiedener Wirkstoffe in einem bestimmten Lösungsmittel oder Suspensionsmittel bzw. der reine Wirkstoff, wenn er beispielsweise in flüssiger Form vorliegt, mit einer Lösung eines bestimmten Formulierungsmittels in dem gewünschten Dispergiermedium in verschiedenen Mischvorgängen in einer Mischkammer turbulent gemischt und anschließend auf bestimmte Positionen auf dem Substrat aufgebracht.

Die Mischkammer ist in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung so ausgebildet, daß sie zwei Zuleitungen und einen Ablauf aufweist, wobei die Zuleitungen in einem Winkel von  $> 0^\circ$  bis  $180^\circ$  zueinander angeordnet sind. Besonders bevorzugt beträgt der Winkel  $80^\circ$  bis  $100^\circ$  oder  $160^\circ$  bis  $180^\circ$ .

Das Material der Mischkammer und der in die Mischkammer führenden Zuleitungen bzw. aus der Mischkammer führenden Ableitungen ist ein beliebiges, gegenüber den eingesetzten Komponenten inertes, Material. Geeignete Materialien sind, insbesondere für die Mischkammer, beispielsweise Stahl oder Glas. Für die Zu- und Ableitungen sind insbesondere Teflonschläuche oder Stahlkapillaren geeignet.

Die Mischkammer weist im allgemeinen ein Volumen von 10 bis 5000  $\mu\text{l}$ , bevorzugt von 50 bis 1000  $\mu\text{l}$  auf. So können geringe Mengen der einzelnen Komponenten ohne wesentliche Verluste gemischt werden.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 13 -

Der Durchmesser der Zuführungen und der Ableitung beträgt im allgemeinen 0,1 bis 5 mm, bevorzugt 0,1 bis 1 mm, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,9 mm, wobei der Durchmesser der einzelnen Zuführungen und der Ableitung unterschiedlich sein kann.

Bei einer Zugabe der entsprechenden Lösungen des Formulierungshilfsmittels und des Wirkstoffs mittels einer computersteuerbaren Hamilton-Spritze in die Mischkammer beträgt die Kompressionsgeschwindigkeit der Spritzen für den Wirkstoffzulauf 0,01 bis 0,1 ml/s und für den Formulierungshilfsmittelzulauf 0,1 bis 5 ml/s. Daraus ergibt sich bei dem Aufeinandertreffen der Zulaufe eine turbulente Vermischung. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Zulaufgeschwindigkeiten der beiden Zulaufe so eingestellt, daß, unabhängig vom Gesamtvolumen der beiden Zulaufösungen, die gesamten Zulaufmengen der jeweiligen zu mischenden Komponenten in demselben Zeitraum in die Mischkammer gelangen. Das bedeutet beispielsweise, bei gleichem Durchmesser der Zuleitungen und doppeltem Volumen der Lösung des Formulierungshilfsmittels in dem Dispergiermedium im Vergleich zur Lösung des Wirkstoffs in einem Lösungsmittel, ist die Zulaufgeschwindigkeit des Formulierungshilfsmittelzulaufs doppelt so groß wie die des Wirkstoffzulaufs.

Der Mischvorgang kann für jede Mischung exakt eingestellt werden, so daß eine sehr gute Reproduzierbarkeit der erhaltenen Mischungen gewährleistet ist. Dabei können die beiden Volumenströme aus Wirkstoffzulauf und Formulierungshilfsmittelzulauf konstant gehalten werden oder über Gradienten zugeführt werden.

Im Anschluß an die Vermischung werden die erhaltenen verschiedenen Formulierungen auf bestimmten Positionen eines Substrats gegeben und nach bestimmten Eigenschaften gescreened.

30

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 14 -

In der anliegenden Zeichnung ist in Figur 1 eine bevorzugte Ausführungsform der Mischkammer dargestellt. Darin bedeuten:

- 1 Mischkammer
- 5 2 Wirkstoffzulauf
- 3 Formulierhilfsmittelzulauf
- 4 Auslauf
- 5 Dichtungen
- 6 Winkel zwischen  $>0^\circ$  und  $180^\circ$

10

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Mischkammer in Form eines T-Stücks, wie in Figur 1 dargestellt, ausgebildet. Der Winkel 6 zwischen dem Wirkstoffzulauf und dem Formulierhilfsmittelzulauf liegt im allgemeinen zwischen  $>0^\circ$  und  $180^\circ$ . Bevorzugt beträgt der Winkel  $80^\circ$  bis  $100^\circ$ , besonders bevorzugt ca.  $90^\circ$  oder  $160^\circ$  bis  $180^\circ$ , besonders bevorzugt ca.  $180^\circ$ . Bei einem Winkel von ca.  $180^\circ$  strömen Wirkstoffzulauf und Formulierhilfsmittelzulauf einander entgegen. Der Auslauf liegt in dieser Anordnung in einem Winkel von etwa  $90^\circ$  zu den Zulaufen.

15

- 20 Die Vorratsgefäße, Spritzen, Zulaufe und die Mischkammer können in Abhängigkeit vom Lösungsmittel bis unterhalb des Siedepunktes des eingesetzten Lösungsmittels geheizt werden.

In der anliegenden Zeichnung ist in Figur 2 eine weitere Ausführungsform der Mischkammer dargestellt. Darin bedeuten:

25

- 1, 2 Zulaufe für den Wirkstoff und das Formulierhilfsmittel
- 3 Ablauf
- 4 Dichtung

30

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 15 -

In dieser Ausführungsform ist die Mischkammer so ausgebildet, daß sie zwei Zuleitungen und einen Ablauf aufweist, wobei eine erste Zuleitung innerhalb einer zweiten angeordnet ist. Dabei beträgt der Winkel zwischen den Zuleitungen 0°, d.h., Wirkstoffzulauf und Formulierhilfsmittelzulauf werden in Form einer

5 Hüllstromgeometrie zusammengeführt.

Die Lösungen des in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in einem Lösungsmittel, bzw. der reine Wirkstoff oder eine Suspension des Wirkstoffs in einem Suspendiermittel, und des Formulierhilfsmittels in dem

10 Dispergiermedium werden im allgemeinen Vorratsgefäßen entnommen.

Die Zugabe der Lösung oder Suspension des in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in dem Lösungsmittel oder Suspendiermittel, bzw. des reinen Wirkstoffs, sowie die Zugabe der Lösung des

15 Formulierhilfsmittels in dem Dispergiermedium in die Mischkammer und die Aufgabe der nach dem Mischvorgang erhaltenen verschiedenen Formulierungen auf jeweils eine bekannte Position auf einem Substrat erfolgt in einer bevorzugten Ausführungsform mittels Dispensern.

20 Eine weitere Möglichkeit, die Reaktionskomponenten in die Mischkammer oder auf das Substrat aufzubringen, sind Zuleitungen, die über Pumpen, insbesondere HPLC-Pumpen, die die entsprechenden Komponenten präzise in die Mischkammer oder auf das Substrat aufgeben können.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Zugabe der Lösung des in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in dem Lösungsmittel, bzw. des reinen Wirkstoffs, sowie die Zugabe der Lösung des Formulierhilfsmittels in dem Dispergiermedium in die Mischkammer mittels Zuleitungen, die die entsprechenden Komponenten über

30 eine Steuerung durch Pumpen in die Mischkammer geben können oder mittels

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 16 -

Spritzen, z.B. Hamilton µl-Spritzen. Die entsprechenden Lösungen werden dabei aus Vorratsgefäßen entnommen.

Bei der erfindungsgemäßen Testeinheit handelt es sich bevorzugt um eine präzise bewegliche Mikropipettierapparatur, in die die Mischkammer eingebaut ist und die mit Hilfe eines Roboters bewegt wird. So können die erhaltenen Formulierungen direkt aus der Mischkammer mittels der Mikropipettierapparatur auf das Substrat gegeben werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Arrays enthaltend n Formulierungen, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2 sind und m größer oder gleich n ist und die Formulierungen die folgenden Komponenten enthalten

- mindestens einen in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff,
- mindestens ein Formulierungshilfsmittel,
- ein Dispergiermedium, und

- gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel,

worin

- jeweils mindestens ein Wirkstoff, gegebenenfalls in dem mindestens einen Lösungsmittel, und jeweils eine Lösung des mindestens einen Formulierungshilfsmittels in dem Dispergiermedium in einer Mischkammer turbulent gemischt werden, wobei in n Mischvorgängen n Formulierungen erhalten werden,

wobei wenigstens einer der Parameter ausgewählt aus den eingesetzten Komponenten, der Konzentration der eingesetzten Komponenten, der Temperatur oder der Mischzeit, gegebenenfalls dem mindestens einen eingesetzten

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 17 -

Lösungsmittel oder Dispergiermedium und gegebenenfalls weiteren eingesetzten Komponenten bei der Herstellung jeder der Formulierungen unterschiedlich ist.

Im folgenden sind zur besseren Lesbarkeit unter den in der Beschreibung im  
5 Singular verwendeten Begriffen „Wirkstoff“, „Formulierhilfsmittel“ und „Lösungsmittel“ jeweils „mindestens ein Wirkstoff“, „mindestens ein Formulierhilfsmittel“ und „mindestens ein Lösungsmittel“ zu verstehen.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es sowohl möglich, geeignete  
10 Formulierungshilfsmittel für einen bestimmten Wirkstoff aufzufinden als auch verschiedene Wirkstoffe, die mit einem bestimmten Formulierhilfsmittel formuliert werden können.

Die Variablen n und m in dem erfindungsgemäßen Verfahren sind jeweils eine  
15 natürliche Zahl größer oder gleich 2, bevorzugt größer oder gleich 10, besonders bevorzugt größer oder gleich 70, ganz besonders bevorzugt größer oder gleich 100. Dabei sind n und m unabhängig voneinander, wobei m jedoch mindestens gleich n oder größer ist. Bevorzugt ist m gleich n.

20 Die erfindungsgemäß geeigneten Wirkstoffe, Formulierhilfsmittel, Dispergiermedien und Lösungsmittel sowie die mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Formulierungen wie Suspensionen, Nanosuspensionen, Emulsionen, Mikroemulsionen und Solubilisate wurden bereits vorstehend aufgeführt.

25 Gemäß der vorliegenden Erfindung geeignete Substrate sowie Positionen auf den Substraten sowie geeignete Ausführungsformen der Mischkammer wurden ebenfalls bereits vorstehend offenbart.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 18 -

In diesem Verfahren wird jeweils eine Lösung des in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in dem Lösungsmittel, bzw. der reine Wirkstoff, und jeweils eine Lösung des Formulierungshilfsmittels in dem Dispergiermedium in einer Mischkammer turbulent gemischt, wobei in n Mischvorgängen n Mischungen enthaltend den Wirkstoff in ausgefallter Form, das Formulierungshilfsmittel, gegebenenfalls das Lösungsmittel und das Dispergiermedium erhalten werden.

Dabei unterscheidet sich das Herstellverfahren jeder der n erhaltenen Formulierungen wenigstens in einem der Parameter ausgewählt aus den eingesetzten Komponenten, der Konzentration der eingesetzten Komponenten, der Temperatur oder der Mischzeit, dem eingesetzten Lösungsmittel oder Dispergiermedium und gegebenenfalls weiteren eingesetzten Komponenten.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgen die Mischvorgänge in einem automatisierten und/oder parallelisierten Verfahren. Besonders bevorzugt erfolgt bereits die Zugabe der entsprechenden Lösungen des in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in einem Lösungsmittel bzw. des reinen Wirkstoffs, wenn er beispielsweise in flüssiger Form vorliegt, und des Formulierungshilfsmittels in dem Dispergiermedium in einem automatisierten und/oder parallelisierten Verfahren. Mit Hilfe dieses automatisierten und/oder parallelisierten Verfahrens ist es möglich, eine große Anzahl verschiedener Formulierungen in reproduzierbarer Weise herzustellen, so daß in kurzer Zeit eine hohe Zahl von Formulierungen zur Verfügung stehen, die bezüglich ihrer Eigenschaften, beispielsweise ihrer Stabilität, getestet werden können.

Die automatisierte Zugabe der entsprechenden Lösungen des in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoffs in einem Lösungsmittel bzw. des reinen Wirkstoffs, und des Formulierungshilfsmittels in dem Dispergiermedium in die Mischkammer sowie die Aufgabe der erhaltenen

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 19 -

Formulierungen auf bestimmte Positionen des Substrats wurden bereits vorstehend beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform liegen die n erhaltenen Formulierungen in 5 Vertiefungen auf einer Mikrotiterplatte oder in Reaktionsröhrchen eines parallelen Reaktors vor.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Formulierungen erhalten, in denen die dispergierte Phase in einer Teilchengröße von im allgemeinen 1 nm bis 10 50 µm, bevorzugt von 5 nm bis 5 µm, besonders bevorzugt von 10 nm bis 500 nm (hydrodynamischer Radius) vorliegt. Diese kleinen Teilchengrößen ermöglichen die Herstellung stabiler Formulierungen.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens ist ein Array erhältlich, enthaltend n 15 Formulierungen, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2 sind und m größer oder gleich n ist und die Formulierungen die folgenden Komponenten enthalten

- 20 - mindestens einen in einem Dispergiemedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff,
- mindestens ein Formulierungshilfsmittel,
- ein Dispergiemedium, und
- gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel.

25 Die Variablen n und m in dem erfindungsgemäßen Array sind jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2, bevorzugt größer oder gleich 10, besonders bevorzugt größer oder gleich 70, ganz besonders bevorzugt größer oder gleich 100. Dabei sind n und m unabhängig voneinander, wobei m jedoch mindestens gleich n oder größer ist. Bevorzugt ist m gleich n.

30

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 20 -

Die erfindungsgemäß geeigneten Wirkstoffe, Formulierungsmittel, Dispergiermedien und Lösungsmittel sowie die mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Formulierungen wie Suspensionen, Nanosuspensionen, Emulsionen, Mikroemulsionen und Solubilisate wurden bereits vorstehend aufgeführt.

5

Gemäß der vorliegenden Erfindung geeignete Substrate sowie Positionen auf den Substraten wurden ebenfalls bereits vorstehend offenbart.

10 Dieses Array kann nach bestimmten Eigenschaften, z.B. der physikochemischen Stabilität der Formulierungen und/oder der Teilchengröße, gescreened werden. Dabei kann ein paralleles oder ein schnelles serielles Screening vorgenommen werden. In einem ersten Screening (paralleles Screening) werden die erhaltenen Formulierungen z.B. visuell, z.B. mit Hilfe der Augen oder mit einer Kamera, bezüglich ihrer physikochemischen Stabilität (z.B. bezüglich Sedimentation, 15 Aufnahmen, Bildung von makroskopischen Phasengrenzen) untersucht. Des weiteren ist eine Untersuchung der erhaltenen Formulierungen durch parallele Messung der optischen Transmission bei ausgewählten Wellenlängen möglich. In einem zweiten Screening können die erhaltenen Formulierungen mittels dynamischer Lichtstreuung zur Messung der mittleren Teilchengröße gescreened 20 werden. Geeignete Methoden zur Charakterisierung der erhaltenen Formulierungen sind beispielsweise FOQELS (Fiber Optic Quasi Elastic Light Scattering) und FODLS (Fiber Optic Dynamic Light Scattering). Somit wird mit Hilfe des erfindungsgemäßen Arrays das Auffinden von zahlreichen stabilen Formulierungen auf einem schnellen und kostengünstigen Weg ermöglicht.

25

Zur Herstellung des Arrays wird bevorzugt eine erfindungsgemäße Testeinheit verwendet. Die Herstellung des Arrays erfolgt bevorzugt mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens.

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von n festen Zusammensetzungen, die dadurch erhalten werden, daß das

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 21 -

Dispergiermedium und gegebenenfalls das Lösungsmittel der gemäß des erfindungsgemäßen Verfahrens erhaltenen n Formulierungen im Anschluß an die Herstellung der Formulierungen durch Sprühtrocknung, Trocknung im Vakuum, Gefriertrocknung oder durch Abdestillieren des Lösungsmittels und  
5 gegebenenfalls mindestens eines Teils des Dispergiermediums und anschließender Trocknung mittels einem der vorgenannten Trocknungsverfahren, entfernt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Entfernung des Lösungsmittels und des Dispergiermediums im Anschluß an die Aufgabe der n Formulierungen auf bestimmte Positionen des Substrats.

10 Mit Hilfe dieses Verfahrens wird ein Array erhalten, enthaltend n feste Zusammensetzungen, wobei sich jede der n festen Zusammensetzungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2, bevorzugt größer oder gleich 10,  
15 besonders bevorzugt größer oder gleich 70, ganz besonders bevorzugt größer oder gleich 100 sind und die festen Zusammensetzungen die folgenden Komponenten enthalten:

- mindestens einen in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff, und
- 20 - mindestens ein Formulierungshilfsmittel.

Das bevorzugte Substrat, sowie die Positionen auf dem Substrat, bevorzugt eingesetzte Wirkstoffe und Formulierungshilfsmittel wurden bereits genannt.

25 Die Teilchengröße der dispergierten Phase in den festen Zusammensetzungen beträgt bevorzugt 1 nm bis 50 µm, besonders bevorzugt 5 nm bis 5 µm, ganz besonders bevorzugt 10 nm bis 500 nm. Diese festen Zusammensetzungen sind zur Herstellung von stabilen Formulierungen unter Zugabe eines Dispergiermediums, bevorzugt unter Zugabe eines wäßrigen Systems, geeignet.  
30 Es ist aber auch möglich, als Dispergiermedium ein hydrophobes System einzusetzen.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 22 -

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines Arrays enthaltend n Formulierungen, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2, bevorzugt größer oder gleich 10, besonders bevorzugt größer oder gleich 70, ganz besonders bevorzugt größer oder gleich 100 sind und die Zusammensetzungen folgende Komponenten enthalten:

- ein Dispergiermedium,
- gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel,
- mindestens einen in dem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff, und
- mindestens ein Formulierungshilfsmittel,

zur Auffindung und/oder Identifizierung stabiler Formulierungen. Geeignete Wirkstoffe, Formulierungshilfsmittel, Dispersionsmedien und Lösungsmittel sowie geeignete Substrate und Positionen auf den Substraten wurden bereits vorstehend aufgeführt.

Die Identifizierung der Formulierungen erfolgt mit Hilfe eines Screenings, das parallel und/oder seriell durchgeführt werden kann. Verschiedene Screening-Methoden wurden bereits vorstehend genannt. Diese Verwendung ermöglicht ein schnelles Auffinden stabiler Formulierungen, wozu mittels klassischer Methoden ein erheblich höherer Zeitaufwand und somit auch Kostenaufwand notwendig wäre.

25

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung zusätzlich.

30

**Beispiele**

Beispiel 1: Herstellung von Suspensionen durch Fällen, wobei mehrere Formulierungsmittel für einen Wirkstoff (UVINUL T 150) getestet werden

- 5 - Herstellung einer Lösung eines ausgewählten Formulierungsmittels in Wasser mit einer Konzentration von 15g/l;
- Herstellung einer Lösung des Wirkstoffs, UVINUL T 150, in Aceton mit einer Konzentration von 10 g/l;
- 10 - 9 ml der Lösung des Formulierungsmittels werden in einer Hamilton-Spritze aufgezogen; und
- 1 ml der Lösung von Uvinul T 150 in Aceton wird in einer Hamilton-Spritze aufgezogen;
- beide aufgezogenen Lösungen werden in einen Abfallbehälter entleert
- 15 (Spülschritt) und anschließend werden dieselben Mengen des Formulierungsmittels und des Uvinuls T 150 erneut aufgezogen;
- beide Lösungen werden zeitgleich in einem Volumenverhältnis von 9 : 1 (Formulierungsmittellösung : Uvinul T 150 -Lösung) der Mischkammer zugeführt und dort vermischt;
- 20 - die erhaltene Mischung wird in ein 15 ml Reaktionsröhrchen aus Glas geleitet;
- die Spritze, die das Formulierungsmittel enthalten hat, wird 3 mal mit 10 ml Wasser gespült, wobei das Wasser die gesamte Vorrichtung durchläuft und so die Zu- und Ableitungen und die Mischkammer gespült werden, so daß eine weitere Formulierung mit demselben Wirkstoff, Uvinul T 150, und einem
- 25 anderen Formulierungsmittel hergestellt und in ein weiteres Reaktionsröhrchen gegeben werden kann;
- nach etwa 1 Stunde werden mit Hilfe der faseroptischen quasielastischen Lichtstreuung (FOQELS) die Teilchengrößen des Wirkstoffs in der Formulierung bestimmt – 5 min. vor der Messung werden die Proben mit
- 30 einem Magnetrührer vorsichtig aufgewirbelt, um eine repräsentative

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 24 -

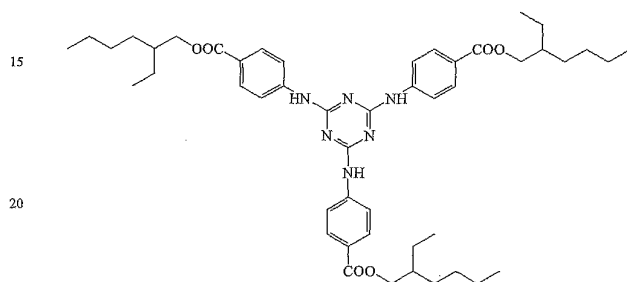
Teilchengrößenverteilung von Formulierungen gegebenenfalls abgesetztem Wirkstoff zu erhalten;

der FOQELS-Sensor wird nach jeder Messung mit Wasser, dann mit Aceton und anschließend noch einmal mit Wasser gespült.

5

Die parallelisierte und automatisierte Messung der Teilchengrößen der  $n = 29$  erhaltenen Formulierungen und die parallelisierte und automatisierte Herstellung der Formulierungen erfolgen parallel, d.h., die nächste Fällung findet bereits statt, bevor die erste Messung der Teilchengrößen erfolgt.

10



20

25

#### Uvinul T 150

chemische Bezeichnung:

2,4,6-Trianiilino-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin

30

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind getestete Formulierungsmittel und die Teilchengrößen des Wirkstoffs in den entsprechenden Formulierungen aufgeführt.

Tabelle 1

| Nr. | Polymer                                                                                                   | Teilchen-<br>s<br>[nm] |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1   | Copolymer aus VP <sup>1)</sup> (47,5 Gew.-%), VI <sup>2)</sup> (47,5 Gew.-%), VS <sup>3)</sup> (5 Gew.-%) | 122                    |
| 2   | Copolymer aus VP (52,5 Gew.-%), VI (42,5 Gew.-%), VS (5 Gew.-%)                                           | 110                    |
| 3   | Copolymer aus VP (42,5 Gew.-%), VI (52,5 Gew.-%), VS (5 Gew.-%)                                           | 111                    |
| 4   | Copolymer aus VP (60 Gew.-%), VI (35 Gew.-%), VS (5 Gew.-%)                                               | 130                    |
| 5   | Copolymer aus VP (35 Gew.-%), VI (60 Gew.-%), VS (5 Gew.-%)                                               | 116                    |
| 6   | Copolymer aus VP (45 Gew.-%), VI (45 Gew.-%), VS (5 Gew.-%), Bisomer® (5 Gew.-%)                          | 109                    |
| 7   | Copolymer aus VP (42,5 Gew.-%), VI (42,5 Gew.-%), VS (5 Gew.-%), Bisomer® (10 Gew.-%)                     | 109                    |
| 8   | Copolymer aus VP (40 Gew.-%), VI (50 Gew.-%), VS (5 Gew.-%), Bisomer® (5 Gew.-%)                          | 111                    |
| 9   | Copolymer aus VP (35 Gew.-%), VI (55 Gew.-%), VS (5 Gew.-%), Bisomer® (5 Gew.-%)                          | 116                    |
| 10  | Copolymer aus VP (60 Gew.-%), QVI <sup>4)</sup> (10 Gew.-%), Stearylmetacrylat (30 Gew.-%)                | 40                     |
| 11  | Copolymer aus VP (57 Gew.-%), QVI (10 Gew.-%), Stearylmetacrylat (33 Gew.-%)                              | 40                     |
| 12  | Copolymer aus VP (50 Gew.-%), QVI (10 Gew.-%), Stearylmetacrylat (40 Gew.-%)                              | 210                    |
| 13  | Polyvinylamin                                                                                             | > 500                  |
| 14  | Luviskol® K 17, Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 17                                               | > 500                  |
| 15  | Luviskol® K 30, Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30                                               | 380                    |
| 16  | Luviskol® K 90, Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 90                                               | 126                    |
| 17  | Copolymer aus VP (60 Gew.-%), VA <sup>5)</sup> (40 Gew.-%)                                                | 235                    |
| 18  | Copolymer aus VP (30 Gew.-%), VA (40 Gew.-%), VPr <sup>6)</sup> (30 Gew.-%)                               | 182                    |
| 19  | Copolymer aus VP (40 Gew.-%), VI (40 Gew.-%), QVI (20 Gew.-%)                                             | > 500                  |
| 20  | Copolymer aus VP (30 Gew.-%), VI (60 Gew.-%), QVI (20 Gew.-%)                                             | > 500                  |

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 26 -

|    |                                                                                 |       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 21 | Copolymer aus VP (40 Gew.-%), VI (60 Gew.-%)                                    | 120   |
| 22 | Copolymer aus VP (60 Gew.-%), VI (50 Gew.-%)                                    | 118   |
| 23 | Gelatine Typ B (Herkunft: basisch), 100 Bloom (Quellvermögen)                   | > 500 |
| 24 | Gelatine Typ B (Herkunft: basisch), 200 Bloom (Quellvermögen)                   | > 500 |
| 25 | Gelatine Typ B (Herkunft: basisch), 50 Bloom (Quellvermögen)                    | > 500 |
| 26 | Gelatine Typ A (Herkunft: sauer), 100 Bloom (Quellvermögen)                     | > 500 |
| 27 | Lutensol® AO 7, C13/C15-Oxoalkohol mit einem mittleren Ethoxilierungsgrad von 7 | 120   |
| 28 | Lutensol® AO 3, C13/C15-Oxoalkohol mit einem mittleren Ethoxilierungsgrad von 3 | > 500 |
| 29 | Lutensid® ALBN 50, Natriumsalz der C10/C13 Alkylbenzolsulfonsäure               | 60    |

<sup>1)</sup>VP: Vinylpyrrolidon<sup>2)</sup>VI: Vinylimidazol<sup>3)</sup>VS: Vinylstyrol5 <sup>4)</sup>QVI: quaternisiertes Vinylimidazol<sup>5)</sup>VA: Vinylacetat<sup>6)</sup>VPr: Vinylpropionat

10 Beispiel 2: Herstellung von Suspensionen durch Fällern, wobei ein Formulierungsmittel (Gelatine B100) für mehrere Wirkstoffe getestet wird

- Herstellung einer Lösung von Gelatine B100 in Wasser in einer Konzentration von 7 g/l; und

15 - Herstellung einer Lösung eines Wirkstoffs in Aceton in einer von 10 g/l;

- 0,9 ml der Gelatine-Lösung werden in einer Hamilton-Spritze aufgezogen;

- 0,1 ml der Wirkstoff-Lösung werden in einer Hamilton-Spritze aufgezogen;

- beide Lösungen werden in einen Abfallbehälter entleert (Spülschritt) und anschließend werden dieselben Mengen der Gelatine-Lösung und der

20 Wirkstofflösung desselben Wirkstoffs aufgezogen;

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 27 -

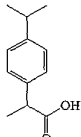
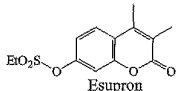
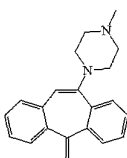
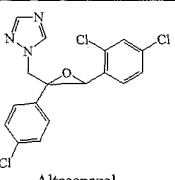
- beide Lösungen werden zeitgleich in einem Volumenverhältnis von 9 : 1 (Gelatine-Lösung : Wirkstoff -Lösung) der Mischkammer zugeführt und dort vermischt;
- die erhaltene Mischung wird in eine Vertiefung (Kompartiment) einer Standardmikrotiterplatte geleitet;
- die Spritze, die den Wirkstoff enthalten hat, wird 3 mal mit 10 ml Aceton gespült, wobei das Aceton die gesamte Vorrichtung durchläuft und so die Zu- und Ableitungen und die Mischkammer gespült werden, so daß eine weitere Formulierung mit demselben demselben Formulierungshilfsmittel, Gelatine, und einem anderen Wirkstoff hergestellt und in eine weitere Vertiefung auf der Mikrotiterplatte gegeben werden kann;
- nach etwa 1 Stunde werden mit Hilfe der faseroptischen quasielastischen Lichtstreuung (FOQELS) die Teilchengrößen des Wirkstoffs in der Formulierung bestimmt – 5 min. vor der Messung werden die Proben mit einem Magnetrührer vorsichtig aufgewirbelt, um eine repräsentative Teilchengrößenverteilung von Formulierungen gegebenenfalls abgesetztem Wirkstoff zu erhalten;
- der FOQELS-Sensor wird nach jeder Messung mit Wasser, dann mit Aceton und anschließend noch einmal mit Wasser gespült.

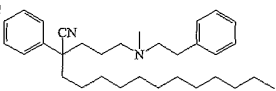
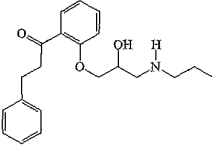
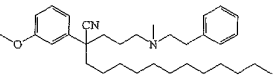
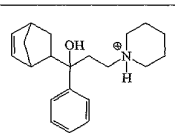
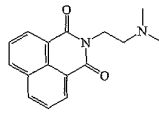
Die parallelisierte und automatisierte Messung der Teilchengrößen der 18 erhaltenen Formulierungen und die parallelisierte und automatisierte Herstellung der Formulierungen erfolgen parallel, d.h., die nächste Fällung findet bereits statt, bevor die erste Messung der Teilchengrößen erfolgt.

Im folgenden sind verschiedene Wirkstoffe und ihre gemessenen Teilchengrößen in gemäß Beispiel 2 hergestellten Formulierungen aufgeführt:

30

Tabelle 2:

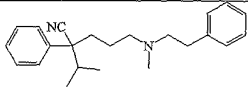
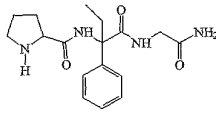
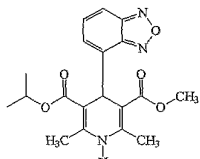
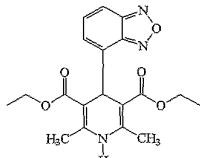
| Wirkstoff                                                                                                  | Teilchenradius in der Formulierung |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <br>Ibuprofen 10%ig in Öl | 0,5 µm                             |
| <br>Esupron               | > 0,5 µm                           |
| <br>NC<br>Rilapin         | 120 nm                             |
| <br>Aliteconazol         | 170 nm                             |
|                                                                                                            | < 10 nm                            |

|                                                                                                 |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <br>Ronipamil  | > 0,5 $\mu\text{m}$ |
| <br>Propagenon | 118 nm              |
| <br>Anipamil   | 86 nm               |
| <br>Akineton   | 337 nm              |
|               | 436 nm              |
|                                                                                                 | 235 nm              |

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 30 -

|                                                                                                          |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|  <p>Emopamil (+HCl)</p> | > 0,5µm  |
|  <p>Doreptide</p>       | 210 nm   |
| Progesteron                                                                                              | > 500 nm |
| Beclomethasondipropionat                                                                                 | > 500 nm |
|  <p>Isradipin</p>       | 120 nm   |
|  <p>Darodipin</p>      | > 500 nm |
| Cyclosporin                                                                                              | 68 nm    |

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 31 -

Beispiel 3: Herstellung von Emulsionen, wobei mehrere Formulierungshilfsmittel für einen Wirkstoff (Vitamin-A-Palmitat) getestet werden

- 5                   - Herstellung einer Lösung eines ausgewählten Formulierungshilfsmittels (Emulgators) in Wasser mit einer Konzentration von 15g/l;
- Herstellung einer Lösung des Wirkstoffs, Vitamin-A-Palmitat in Olivenöl mit einer Konzentration von 10 g/l;
- 10               - 9 ml der Emulgatorlösung werden in einer Hamilton-Spritze aufgezogen; und
- 1 ml der Vitamin-A-Palmitat-Lösung wird in einer Hamilton-Spritze aufgezogen;
- beide aufgezogenen Lösungen werden in einen Abfallbehälter entleert (Spülschritt) und anschließend werden dieselben Mengen der
- 15               Emulgatorlösung und der Vitamin-A-Palmitat-Lösung erneut aufgezogen;
- beide Lösungen werden zeitgleich in einem Volumenverhältnis von 9 : 1 (Emulgatorlösung : Vitamin-A-Palmitat-Lösung) der Mischkammer zugeführt und dort vermischt;
- die erhaltene Mischung (Emulsion) wird in ein 15 ml Reaktionsröhrchen aus
- 20               Glas geleitet;
- die Spritze, die die Emulgatorlösung enthalten hat, wird 3 mal mit 10 ml Wasser gespült, wobei das Wasser die gesamte Vorrichtung durchläuft und so die Zu- und Ableitungen und die Mischkammer gespült werden, so daß eine weitere Formulierung mit demselben Wirkstoff, und einem anderen Emulgator
- 25               hergestellt und in ein weiteres Reaktionsröhrchen gegeben werden kann;
- nach etwa 15 Minuten wird mit Hilfe einer CCD-Kamera überprüft, ob eine makroskopische Phasentrennung zu beobachten ist. Die Auswertung der digitalen Bilder läuft automatisiert über ein Programm zur digitalen
- Bildverarbeitung.

30

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 32 -

Die parallelisierte und automatisierte Bestimmung des Phasenverhaltens der 15 erhaltenen Formulierungen und die parallelisierte und automatisierte Herstellung der Formulierungen erfolgen parallel, d.h., die nächste Emulgierung findet bereits statt, bevor die erste Bestimmung des Phasenverhaltens erfolgt.

5

In der folgenden Tabelle ist die Phasentrennung von Emulsionen enthaltend den Wirkstoff Vitamin-A-Palmitat in Abhängigkeit von dem eingesetzten Formulierungshilfsmittel aufgeführt:

Tabelle 3:

| Versuchsnummer | Emulgator        | Phasentrennung nach 15 Minuten |
|----------------|------------------|--------------------------------|
| 1              | kein Emulgator   | ja                             |
| 2              | Cremophor® A 25  | ja                             |
| 3              | Cremophor® S 9   | ja                             |
| 4              | Cremophor® RH 40 | ja                             |
| 5              | Cremophor® RH 60 | ja                             |
| 6              | Cremophor® EL    | ja                             |
| 7              | Casein           | nein                           |
| 8              | Solutol® HS 15   | ja                             |
| 9              | Lutrol® F 127    | ja                             |
| 10             | Lutrol® F 68     | ja                             |
| 11             | Lecithin         | nein                           |
| 12             | Tween® 20        | Ja                             |
| 13             | Tween® 40        | Ja                             |
| 14             | Tween® 61        | Ja                             |
| 15             | Tween® 80        | Ja                             |

10

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 33 -

**Patentansprüche**

- 5
1. Testeinheit zur Auffindung und/oder Identifizierung von stabilen  
Formulierungen, die die folgenden Komponenten enthalten
- mindestens einen in einem Dispergiemedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff,
  - 10 - mindestens ein Formulierungsmittel,
  - ein Dispergiemedium, und
  - gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel,
- wobei die Testeinheit einen Roboter zur Ansteuerung einer Matrix von  
Positionen auf einem Substrat aufweist, der mindestens einen Roboterarm  
15 aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß in den Roboterarm eine  
Mischkammer integriert ist.
2. Testeinheit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den oder  
gegebenenfalls einen weiteren Roboterarm eine optische Meßzelle  
20 integriert ist.
3. Testeinheit nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die  
Mischkammer mindestens zwei Zuleitungen und mindestens einen Ablauf  
aufweist, wobei die Zuleitungen in einem Winkel von  $> 0^\circ$  bis  $180^\circ$   
25 zueinander angeordnet sind.
4. Testeinheit nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Winkel  $80^\circ$   
bis  $100^\circ$  oder  $160^\circ$  bis  $180^\circ$  beträgt.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 34 -

5. Testeinheit nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischkammer mindestens zwei Zuleitungen und mindestens einen Ablauf aufweist, wobei mindestens eine Zuleitung innerhalb einer weiteren Zuleitung angeordnet ist (Hüllstromgeometrie).
6. Testeinheit nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Substrat eine Mikrotiterplatte oder ein paralleler Reaktor ist und die Positionen Vertiefungen in der Mikrotiterplatte oder Reaktionsgefäße in dem parallelen Reaktor.
7. Verfahren zur Herstellung eines Arrays enthaltend n Formulierungen, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2 sind und m größer oder gleich n ist und die Formulierungen die folgenden Komponenten enthalten
- mindestens einen in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff,
  - mindestens ein Formulierungshilfsmittel,
  - ein Dispergiermedium, und
  - gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel,
- worin
- jeweils mindestens ein Wirkstoff, gegebenenfalls in dem mindestens einen Lösungsmittel, und jeweils eine Lösung des mindestens einen Formulierungshilfsmittels in dem Dispergiermedium in einer Mischkammer turbulent gemischt werden, wobei in n Mischvorgängen n Formulierungen erhalten werden,

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

- 35 -

- wobei wenigstens einer der Parameter ausgewählt aus den eingesetzten Komponenten, der Konzentration der eingesetzten Komponenten, der Temperatur oder der Mischzeit, gegebenenfalls dem mindestens einen eingesetzten Lösungsmittel oder Dispergiermedium und gegebenenfalls weiteren eingesetzten Komponenten bei der Herstellung jeder der Formulierungen unterschiedlich ist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischen in einer Mischkammer gemäß einem der Ansprüche 3 bis 5 erfolgt.
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Verfahrensschritte schnell, seriell oder parallelisiert erfolgen.
10. Array enthaltend n Formulierungen, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von m Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2 sind und m größer oder gleich n ist und die Formulierungen die folgenden Komponenten enthalten
- mindestens einen in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff,
  - mindestens ein Formulierungshilfsmittel,
  - ein Dispergiermedium, und
  - gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel.
11. Array nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge des Wirkstoffs pro hergestellter Formulierung < 10 mg, bevorzugt < 1 mg, besonders bevorzugt < 0,1 mg beträgt.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

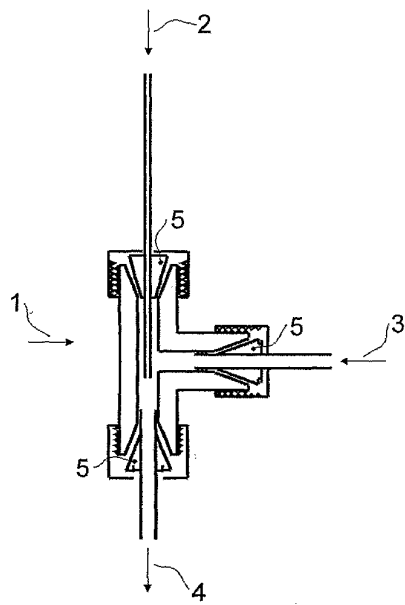
- 36 -

12. Verwendung eines Arrays nach Anspruch 10 zur Identifizierung und /oder Auffindung stabiler Formulierungen.
- 5 13. Verwendung einer Testeinheit nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arrays nach Anspruch 10.
14. Array enthaltend n feste Zusammensetzungen, wobei sich jede der n festen Zusammensetzungen in einer bekannten Position von m Positionen auf  
10 einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl größer oder gleich 2, sind und die festen Zusammensetzungen die folgenden Komponenten enthalten:
- mindestens einen in einem Dispergiermedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff, und
  - 15 - mindestens ein Formulierungshilfsmittel.

WO 02/14876

PCT/EP01/09470

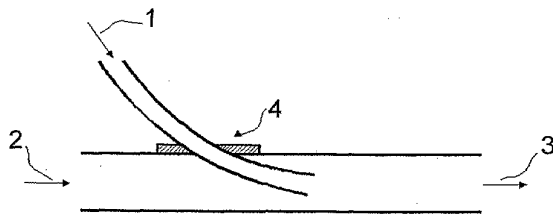
FIG.1



WO 02/14876

PCT/EP01/09470

FIG.2



## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Februar 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/014876 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation: G01N 35/00, B01J 19/00 (71) Anmelder: BASF AKTIENGESellschaft (DE/DE); 67056 Ludwigshafen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09470 (72) Erfinder: HEGGER, Robert; Liegnitzstrasse 3, 69124 Heidelberg (DE). SCHROF, Wolfgang; In den Schellenäckern 38, 67271 Neuleiningen (DE). SEUFERT, Michael; Wellring 32, 67098 Bad Dürkheim (DE). NORD, Simon; Mannheimer Weg 9, 67354 Rönnerberg (DE). KÖHLE, Harald; Am Büschel 13, 67273 Bohnenheim (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 2001 (16.08.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 09/640,091 17. August 2000 (17.08.2000) US (74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Barchle, Pagenberg, Geisler, Alzenburg, Dost, Isenbruck, Theodor-Hauss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

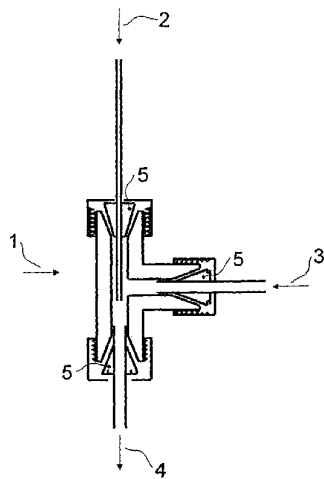
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TEST UNIT AND METHOD FOR THE PRODUCTION OF STABLE FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: TESTEINHEIT UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG STABILER FORMULIERUNGEN



WO 02/014876 A3



(57) Abstract: The invention relates to a test unit for the discovery and/or identification of stable formulations, containing the following components: at least one agent which is poorly soluble or insoluble in a dispersion medium, at least one formulation adjunct, a dispersion medium and optionally at least one solvent, whereby said test unit comprises a robot for accessing a matrix of positions on a substrate, with at least one robotic arm, characterised in that a mixing chamber is integrated in the robotic arm. The invention further relates to a method for the generation of an array containing n formulations, each in a known position of m positions on a substrate, whereby n and m are each a natural number greater than or equal to 2 and m is greater than or equal to n, an array containing n formulations and the use of said array for identification and/or discovery of stable formulations and the test unit for the production of said array.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Testeinheit zur Auffindung und/oder Identifizierung von stabilen Formulierungen, die die folgenden Komponenten enthalten mindestens einen in einem Dispersionsmedium schwerlöslichen oder unlöslichen Wirkstoff, mindestens ein Formulierungsmittel, ein Dispersionsmedium, und gegebenenfalls mindestens ein Lösungsmittel, wobei die Testeinheit einen Roboter zur Ansteuerung eine Matrix von Positionen auf einem Substrat aufweist, der mindestens einen Roboterarm aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass in den Roboterarm eine Mischkammer integriert ist. Des weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung eines Arrays enthaltend n Formulierungen, wobei sich jede der n Formulierungen in einer bekannten Position von M Positionen auf einem Substrat befindet, wobei n und m jeweils eine natürliche Zahl grösser oder gleich 2 sind und m grösser oder gleich n ist sowie eine Array

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/014876 A3



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

OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts:**

30. Januar 2003

(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

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

enthaltend n Formulierung und die Verwendung des Arrays Identifizierung und/oder Auffindung stabiler Promulierung sowie der  
Testeinheit zur Herstellung des Arrays.

## 【手続補正書】

【提出日】平成14年12月11日(2002.12.11)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも1種

の有効成分、

- 少なくとも1種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも1種の溶媒

を含有する、安定な配合物を見出し、かつ/又は確認するための試験単位装置であって、該試験単位装置が支持体上のポジションのマトリックスをアドレスするための、少なくとも1本のロボットアームのあるロボットを有し、該ロボットアームに混合室が組み込まれており、該混合室は少なくとも2個の供給路と、少なくとも1個の排出口とを有し、供給路が相互に0°を越えて180°以下の角度で配置しているか、又は、少なくとも1個の供給路が、他の供給路の内側に配置され(円筒状流路形状)、分散媒中の配合助剤溶液と、溶媒中の有効成分の溶液とをコンピューター制御ハミルトンシリンジによって混合室に導入し、この際、シリンジの圧縮速度は、有効成分供給については0.01~0.1ml/sで、また配合助剤供給については0.1~5ml/sであることを特徴とする試験単位装置。

【請求項2】

光学的測定セルが、前記ロボットアーム、

又は、適切には、もう1本のロボットアームに組み込まれている請求項1に記載の試験単位装置。

【請求項3】

前記角度が80~100°、又は160~180°である請求項1または2に記載の試験単位装置。

【請求項4】

支持体が微小滴定受皿又は並列反応器であり、ポジションが微小滴定受皿の溜め又は並列反応器の反応槽である請求項1~3のうちいずれか一項に記載の試験単位装置。

【請求項5】

n個の配合物を包含するアレイの製造方法であって、n個の配合物はいずれもが支持体上のm個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、nとmとはいずれも2より大きいか、又は等しい自然数であり、mはnより大きいか又は等しく、配合物は下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも

1種の有効成分、

- 少なくとも1種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも1種の溶媒、

を含有し、そのうち、

- いずれの場合も、適切には少なくとも1種の溶媒中の、

少なくとも1種の有効成分、及び、いずれの場合も、

分散媒中の少なくとも1種の配合助剤の溶液が、混合

室中で激しく混合され、n個の混合工程でn個の配合

物を得、

この場合、使用した成分から選択される少なくとも1種のパラメーター、使用した成分の濃度、温度又は混合時間、適切には、使用した少なくとも1種の溶媒又は分散剤、及び、適切には、製造に使用したその他の成分が、各配合物で異なっているものであり、上記混合室が少なくとも2個の供給路と、少なくとも1個の排出口とを有し、供給路が相互に $> 0^{\circ} \sim 180^{\circ}$ の角度で配置しているか、又は、少なくとも1個の供給路が、他の供給路の内側に配置され(円筒状流路形状)、分散媒中の配合助剤溶液と、溶媒中の有効成分の溶液とをコンピューター制御ハミルトンシリンジによって混合室に導入し、この際、シリンジの圧縮速度は、有効成分供給については $0.01 \sim 0.1 \text{ ml/s}$ で、また配合助剤供給については $0.1 \sim 5 \text{ ml/s}$ であることを特徴とするアレイの製造方法。

【請求項6】

各工程が迅速に、直列又は並列で行われる請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記 $n$ 個の配合物のいずれもが、支持体上の $m$ 個のポジションのうちのある既知のポジションに存在し、 $n$ と $m$ とはいずれも2より大きいか、又は等しい自然数であり、 $m$ は $n$ より大きいか又は等しく、配合物が下記成分、

- 分散媒中に、低溶解性又は不溶性の、少なくとも

- 1種の有効成分、

- 少なくとも1種の配合助剤、

- 分散媒、及び

- 適切には、少なくとも1種の溶媒、

を含有する、 $n$ 個の配合物を包含するアレイを製造するための請求項1～4のうちいずれか一項に記載の試験単位装置の用途。

【請求項8】

前記アレイ中で製造した配合物毎の有効成分含量が、 $< 10 \text{ mg}$ 、好ましくは $< 1 \text{ mg}$ 、特に好ましくは $< 0.1 \text{ mg}$ である請求項7に記載の用途。

## 【 国 際 調 査 報 告 】

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No  
 PCT/EP 01/09470

| C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                            |                       |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                         | Relevant to claim No. |
| Y                                                     | WO 98 32002 A (DAWSON STEFAN ; HERBAL ERIK (SE); OSTLIN HENRIK (SE); SODERGREN JAN)<br>23 July 1998 (1998-07-23)<br>page 40, line 13 - page 41, line 10;<br>figures 10, 27 | 2                     |
| X                                                     | WO 99 04247 A (SYMYX TECHNOLOGIES INC)<br>28 January 1999 (1999-01-28)<br>page 6, line 10; claims 1, 23, 24<br>page 8, line 13 - line 15; examples 1-4                     | 10, 11, 14            |
| X                                                     | DE 198 05 719 A (BASF AG)<br>19 August 1999 (1999-08-19)<br>column 9, line 3 - line 23                                                                                     | 10, 11                |
| P, X                                                  | WO 00 59627 A (MILLENNIUM PHARM INC)<br>12 October 2000 (2000-10-12)<br>page 23, line 15 - page 25, line 20; claims 1-26                                                   | 10-12, 14             |
| E                                                     | WO 02 06353 A (KOLTZENBURG SEBASTIAN ; BASF AG (DE); MAECHTLE WALTER (DE); ROECKEL)<br>24 January 2002 (2002-01-24)<br>the whole document                                  | 10                    |
| A                                                     | US 5 147 412 A (KUEMMELER FERDINAND ET AL)<br>15 September 1992 (1992-09-15)<br>the whole document                                                                         | 1, 3-5, 8             |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                                             |
|---------------------------------------------|
| International application No.<br>EP01/09470 |
|---------------------------------------------|

By the results of the prior review under PCT Rule 40.2(e), no additional fees are to be refunded.

The International Searching Authority has determined that this international application contains more than one invention or group of inventions, namely

1. Claims 1-6 and 13

Claims 1-6: test unit suitable for discovering and/or identifying stable formulations and having robots for controlling a matrix of positions on a substrate, characterized in that a mixing chamber is integrated in the robot arm.

Claim 13: use of a test unit according to one of Claims 1-6 to prepare an array according to Claim 10.

2. Claims 7-9, 10-11 and 12

Claims 7-9: method of preparing an array containing n formulations.

Claims 10-11: array containing n formulations.

Claim 12: use of an array according to Claim 10.

3. Claim 14

Claim 14: array containing n solid compositions

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/09470

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                           | Publication<br>date                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9951206 A                              | 14-10-1999          | AU 3381599 A<br>CA 2326130 A1<br>EP 1067909 A1<br>JP 2002510615 T<br>WO 9951206 A1<br>US 2001008772 A1                                                               | 25-10-1999<br>14-10-1999<br>17-01-2001<br>09-04-2002<br>14-10-1999<br>19-07-2001                                                         |
| EP 0668111 A                              | 23-08-1995          | US 5499745 A<br>CA 2139371 A1<br>DE 69502216 D1<br>DE 69502216 T2<br>EP 0668111 A2<br>ES 2117805 T3<br>JP 7251115 A                                                  | 19-03-1996<br>19-08-1995<br>04-06-1998<br>12-11-1998<br>23-08-1995<br>16-08-1998<br>03-10-1995                                           |
| US 5979794 A                              | 09-11-1999          | AU 719590 B2<br>AU 7481398 A<br>EP 1009521 A1<br>JP 2000516535 T<br>WO 9851405 A1                                                                                    | 11-05-2000<br>08-12-1998<br>21-06-2000<br>12-12-2000<br>19-11-1998                                                                       |
| US 4199013 A                              | 22-04-1980          | NONE                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                          |
| WO 9832002 A                              | 23-07-1998          | AU 6134398 A<br>WO 9832002 A1                                                                                                                                        | 07-08-1998<br>23-07-1998                                                                                                                 |
| WO 9904247 A                              | 28-01-1999          | WO 9904247 A1<br>US 6151123 A                                                                                                                                        | 28-01-1999<br>21-11-2000                                                                                                                 |
| DE 19805719 A                             | 19-08-1999          | DE 19805719 A1<br>AU 2725099 A<br>AU 3027599 A<br>WO 9941011 A1<br>WO 9941005 A1<br>EP 1054727 A1<br>JP 2002502697 T                                                 | 19-08-1999<br>30-08-1999<br>30-08-1999<br>19-08-1999<br>19-08-1999<br>29-11-2000<br>29-01-2002                                           |
| WO 0059627 A                              | 12-10-2000          | AU 4056600 A<br>BR 0009588 A<br>CZ 20013606 A3<br>EP 1171231 A1<br>WO 0059627 A1<br>AU 6502300 A<br>BR 0012767 A<br>CZ 20020334 A3<br>EP 1204766 A1<br>WO 0109391 A1 | 23-10-2000<br>26-12-2001<br>17-04-2002<br>16-01-2002<br>12-10-2000<br>19-02-2001<br>23-07-2002<br>12-06-2002<br>15-05-2002<br>08-02-2001 |
| WO 0206353 A                              | 24-01-2002          | DE 10034893 A1<br>AU 6913101 A<br>WO 0206353 A1                                                                                                                      | 31-01-2002<br>30-01-2002<br>24-01-2002                                                                                                   |
| US 5147412 A                              | 15-09-1992          | DE 3916465 A1<br>BR 9002326 A<br>CA 2017123 A1<br>DD 299621 A5<br>DE 59006185 D1<br>EP 0399266 A2                                                                    | 22-11-1990<br>06-08-1991<br>20-11-1990<br>30-04-1992<br>28-07-1994<br>28-11-1990                                                         |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
information on patent family membersInt'l Application No  
PCT/EP 01/09470

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5147412                                | A                   | JP 2903481 B2              | 07-06-1999          |
|                                           |                     | JP 3004926 A               | 10-01-1991          |

| INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                          | Int. nationale Anzeichen<br>PCT/EP 01/09470                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES<br>IPK 7 G01N35/00 B01J19/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                          |                                                                 |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |                                                                 |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE<br>Recherchierte Mindestprüfstoffe (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>IPK 7 B01J G01N B01L A01N A61K C07B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                          |                                                                 |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                          |                                                                 |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                          |                                                                 |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |                                                                 |
| Kategorie*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                       | Botr. Anspruch Nr.                                              |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 99 51206 A (MEGABIOS CORP)<br>14. Oktober 1999 (1999-10-14)<br>Seite 22, Zeile 11 - Seite 24, Zeile 12                | 1,6,7,<br>9-11,13                                               |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | EP 0 668 111 A (NORDSON CORP)<br>23. August 1995 (1995-08-23)<br>Zusammenfassung; Abbildungen 1,2,5                      | 1,3-6                                                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 5 979 794 A (DEFILLIPI MICHAEL E ET AL)<br>9. November 1999 (1999-11-09)<br>Zusammenfassung; Abbildungen 6,7          | 1,3-6                                                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 4 199 013 A (EVERETT LEROY J ET AL)<br>22. April 1980 (1980-04-22)<br>Spalte 7, Zeile 26 - Zeile 52; Abbildungen 3,11 | 1,3-6                                                           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                          | 2                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ---                                                                                                                      |                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -/-                                                                                                                      |                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                          |                                                                 |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :<br>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders technisches Dokument ist<br>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei anerkennen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<br>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine individuelle Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausgestaltung oder andere Maßnahmen bezieht<br>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem besagten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<br>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie geeignet ist<br>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindetischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden<br>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindetischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist<br>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |                                                                                                                          |                                                                 |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br>16. September 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                          | Abenddatum des internationalen Recherchenberichts<br>01.10.2002 |
| Name und Postanschrift der internationalen Rechercheinstanz<br>Europäisches Patentamt, P.O. Box 1501<br>NL - 2200 HH Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax. (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                          | Bevollmächtigter Beauftragter<br>Veeffkind, V                   |

| INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT                      |                                                                                                                                                                                             | Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 01/09470 |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| C. (Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |                                                                                                                                                                                             |                                                 |
| Kategorie*                                             | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                          | Betr.: Anspruch Nr.                             |
| Y                                                      | WO 98 32002 A (DAWSON STEFAN ; HERBAI ERIK (SE); OSTLIN HENRIK (SE); SODERGREN JAN)<br>23. Juli 1998 (1998-07-23)<br>Seite 40, Zeile 13 - Seite 41, Zeile 10;<br>Abbildungen 10, 27<br>---- | 2                                               |
| X                                                      | WO 99 04247 A (SYMYX TECHNOLOGIES INC)<br>28. Januar 1999 (1999-01-28)<br>Seite 6, Zeile 10; Ansprüche 1, 23, 24<br>Seite 8, Zeile 13 - Zeile 15; Beispiele<br>1-4<br>----                  | 10, 11, 14                                      |
| X                                                      | DE 198 05 719 A (BASF AG)<br>19. August 1999 (1999-08-19)<br>Spalte 9, Zeile 3 - Zeile 23<br>----                                                                                           | 10, 11                                          |
| P, X                                                   | WO 00 59627 A (MILLENNIUM PHARM INC)<br>12. Oktober 2000 (2000-10-12)<br>Seite 23, Zeile 15 - Seite 25, Zeile 20;<br>Ansprüche 1-26<br>----                                                 | 10-12, 14                                       |
| E                                                      | WO 02 06353 A (KOLTZENBURG SEBASTIAN ; BASF AG (DE); MAECHTLE WALTER (DE); ROECKEL)<br>24. Januar 2002 (2002-01-24)<br>das ganze Dokument<br>----                                           | 10                                              |
| A                                                      | US 5 147 412 A (KUEMMELER FERDINAND ET AL)<br>15. September 1992 (1992-09-15)<br>das ganze Dokument<br>-----                                                                                | 1, 3-5, 8                                       |

Formb als PCT/SA/010 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1999)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT</b>                                                                                                                                                                                                                                                          | Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 01/09470 |
| <b>Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)</b>                                                                                                                                                               |                                                 |
| Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:                                                                                                                                                                                        |                                                 |
| 1. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____<br>weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich:                                                                                                                                        |                                                 |
| 2. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____<br>weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich:                              |                                                 |
| 3. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr. _____<br>weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.                                                                                                                         |                                                 |
| <b>Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)</b>                                                                                                                                                                                     |                                                 |
| Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:                                                                                                                                                                            |                                                 |
| siehe Zusatzblatt                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |
| Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung<br>gemäß Regel 40.2(e) PCT sind keine zusätzlichen Gebühren zu erstatten.                                                                                                                                                                    |                                                 |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.                                                                |                                                 |
| 2. <input type="checkbox"/> Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.                           |                                                 |
| 3. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____. |                                                 |
| 4. <input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: _____. |                                                 |
| <b>Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs</b>                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.                                                                                                                                                                                      |                                                 |
| <input type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.                                                                                                                                                                                                   |                                                 |

Internationales Abzeichen PCTEP 01 09470

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1-6,13

Ansprüche 1-6: Testeinheit, geeignet für Auffindung und/oder Identifizierung von stabilen Formulierungen, mit Roboter zur Ansteuerung einer Matrix von Positionen auf einem Substrat, dadurch gekennzeichnet, dass in den Roboterarm eine Mischkammer integriert ist.  
Anspruch 13: Verwendung einer Testeinheit nach einem der Ansprüche 1-6 zur Herstellung eines Arrays nach Anspruch 10.

## 2. Ansprüche: 7-9,10-11,12

Ansprüche 7-9: Verfahren zur Herstellung eines Arrays enthaltend n Formulierungen.  
Ansprüche 10-11: Array enthaltend n Formulierungen.  
Anspruch 12: Verwendung eines Arrays nach Anspruch 10.

## 3. Anspruch : 14

Anspruch 14: Array enthaltend n feste Zusammensetzungen.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter: ☐ alles Akkumulationen

PCT/EP 01/09470

| In Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie                                                                                                                                    | Datum der<br>Veröffentlichung                                                                                                            |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9951206 A                                       | 14-10-1999                    | AU 3381599 A<br>CA 2326130 A1<br>EP 1067909 A1<br>JP 2002510615 T<br>WO 9951206 A1<br>US 2001008772 A1                                                               | 25-10-1999<br>14-10-1999<br>17-01-2001<br>09-04-2002<br>14-10-1999<br>19-07-2001                                                         |
| EP 0668111 A                                       | 23-08-1995                    | US 5499745 A<br>CA 2139371 A1<br>DE 69502216 D1<br>DE 69502216 T2<br>EP 0668111 A2<br>ES 2117805 T3<br>JP 7251115 A                                                  | 19-03-1996<br>19-08-1995<br>04-06-1998<br>12-11-1998<br>23-08-1995<br>16-08-1998<br>03-10-1995                                           |
| US 5979794 A                                       | 09-11-1999                    | AU 719590 B2<br>AU 7481398 A<br>EP 1009521 A1<br>JP 2000516535 T<br>WO 9851405 A1                                                                                    | 11-05-2000<br>08-12-1998<br>21-06-2000<br>12-12-2000<br>19-11-1998                                                                       |
| US 4199013 A                                       | 22-04-1980                    | KEINE                                                                                                                                                                |                                                                                                                                          |
| WO 9832002 A                                       | 23-07-1998                    | AU 6134398 A<br>WO 9832002 A1                                                                                                                                        | 07-08-1998<br>23-07-1998                                                                                                                 |
| WO 9904247 A                                       | 28-01-1999                    | WO 9904247 A1<br>US 6151123 A                                                                                                                                        | 28-01-1999<br>21-11-2000                                                                                                                 |
| DE 19805719 A                                      | 19-08-1999                    | DE 19805719 A1<br>AU 2725099 A<br>AU 3027599 A<br>WO 9941011 A1<br>WO 9941005 A1<br>EP 1054727 A1<br>JP 2002502697 T                                                 | 19-08-1999<br>30-08-1999<br>30-08-1999<br>19-08-1999<br>19-08-1999<br>29-11-2000<br>29-01-2002                                           |
| WO 0059627 A                                       | 12-10-2000                    | AU 4056600 A<br>BR 0009588 A<br>CZ 20013606 A3<br>EP 1171231 A1<br>WO 0059627 A1<br>AU 6502300 A<br>BR 0012767 A<br>CZ 20020334 A3<br>EP 1204766 A1<br>WO 0109391 A1 | 23-10-2000<br>26-12-2001<br>17-04-2002<br>16-01-2002<br>12-10-2000<br>19-02-2001<br>23-07-2002<br>12-06-2002<br>15-05-2002<br>08-02-2001 |
| WO 0206353 A                                       | 24-01-2002                    | DE 10034893 A1<br>AU 6913101 A<br>WO 0206353 A1                                                                                                                      | 31-01-2002<br>30-01-2002<br>24-01-2002                                                                                                   |
| US 5147412 A                                       | 15-09-1992                    | DE 3916465 A1<br>BR 9002326 A<br>CA 2017123 A1<br>DD 299621 A5<br>DE 59006185 D1<br>EP 0399266 A2                                                                    | 22-11-1990<br>06-08-1991<br>20-11-1990<br>30-04-1992<br>28-07-1994<br>28-11-1990                                                         |

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1996)

| INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT                                   |                               |                                   |                               | Info spates Aktenzeichen |  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--|
| Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören |                               |                                   |                               | PCT/EP 01/09470          |  |
| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentsdokument                 | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |                          |  |
| US 5147412                                                          | A                             | JP 2903481 B2                     | 07-06-1999                    |                          |  |
|                                                                     |                               | JP 3004926 A                      | 10-01-1991                    |                          |  |

## フロントページの続き

|                          |               |            |
|--------------------------|---------------|------------|
| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I           | テーマコード(参考) |
| G 0 1 N 37/00            | G 0 1 N 35/08 | A          |
|                          | G 0 1 N 33/15 | A          |
|                          | G 0 1 N 37/00 | 1 0 3      |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ゾイフェルト, ミヒャエル  
ドイツ、6 7 0 9 8、バート、デュルクハイム、ヴェルスリング、3 2

(72)発明者 ノルト, ズィモン  
ドイツ、6 7 3 5 4、レーマーベルク、マルンハイマー、ヴェーク、9

(72)発明者 ケーレ, ハーラルト  
ドイツ、6 7 2 7 3、ボベンハイム、アム、ビュシエル、1 3

F ターム(参考) 2G058 DA01 DA07 FA07 HA00  
4G068 AA02 AA07 AB15 AC17 AD17 AD49

## 【要約の続き】

レイの用途並びに該アレイを製造する試験単位装置に関する。