

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/19

A61P 29/00

//(A61K31/19,47:40)



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94118676.8

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161115C

[22] 申请日 1994.10.8 [21] 申请号 94118676.8

[30] 优先权

[32] 1993.10.8 [33] ZA [31] 7480/1993

[71] 专利权人 荷兰发马克有限公司

地址 荷兰阿姆斯特母

[72] 发明人 M·D·波德利 M·R·开拉

L·A·格林滕卡姆

V·J·格里菲思

L·R·纳辛姆本尼

D·G·M·尼科尔森

L·J·彭克勒

M·C·B·范奥舒恩

审查员 刘 健

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

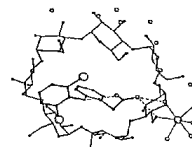
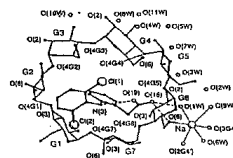
代理人 吴大建

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 7 页

[54] 发明名称 包合配合物

[57] 摘要

二氯苯胺苯乙酸, 优选作为二氯苯胺苯乙酸钠形式, 与非取代的  $\beta$ -环糊精的包合配合物, 它具有结构式: 1 分子二氯苯胺苯乙酸·1 分子非取代  $\beta$ -环糊精和优选地, 5 至 11 个水分子。这种包合配合物可以配制成药物组合物。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐和非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物，其中二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精的摩尔比为1:1。

2. 根据权利要求1的包合配合物，它包含水，其中二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精与水的摩尔比为1:1:5至1:1:11。

3. 根据权利要求1或2的包合配合物，在20°C和pH值为5-7的条件下，该配合物在去离子水中的溶解度大于每毫升10mg二氯苯胺苯乙酸。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的包合配合物，其中配合物中的二氯苯胺苯乙酸是二氯苯胺苯乙酸钠。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的包合配合物，其中二氯苯胺苯乙酸是作为二氯苯胺苯乙酸钾形式存在于配合物中。

6. 根据权利要求4的包合配合物，它具有公式： $(\text{二氯苯胺苯乙酸钠}) \cdot (\beta\text{-环糊精}) \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ 。

7. 根据权利要求6的包合配合物，它在平行于(001)平面的平面群P6的层内结晶，每一个连续层内的配合物分子绕C轴旋转与上层内的配合物分子偏离60°。

8. 一种制备二氯苯胺苯乙酸或其药物学上接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物的方法，包括以下步骤：

(a)将二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与 $\beta$ -环糊精混合。

(b)将适量的水加到步骤(a)的混合物中，同时用力搅拌直到形成浆糊料或淤浆，

(c)如果需要保持浆糊料或淤浆的稠度的话,继续与又加入的水混合搅拌一段适宜的时间,以形成包合配合物;并

(d)干燥步骤(c)的产物。

9. 根据权利要求8的方法,其中在步骤(c)中,继续搅拌0.25小时以上。

10. 一种制备二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物的方法,包括以下步骤:

(e)在升温条件下,将适量的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与适量的非取代 $\beta$ -环糊精溶解在水中;和

(f)将溶液冷却并在一段时间内通过蒸发其中的水而形成包合配合物。

11. 根据权利要求10的方法,其中步骤(e)中的温度为约70°C。

12. 根据权利要求10或11的方法,其中步骤(f)中的蒸发时间在一小时以上。

13. 一种药物组合物,它包含有作为活性成分的、根据权利要求1至7中任一项的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐的包合配合物,或这种药物组合物是根据权利要求8至12中任一项的方法制备的。

## 包 合 配 合 物

本发明涉及一种二氯苯胺苯乙酸(diclofenac)或其药物学上可接受的盐与 $\beta$ -环糊精的包合复合物或配合物。

二氯苯胺苯乙酸也称为2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酸或[(邻-2,6-二氯苯胺基)苯基]乙酸,且它的盐就是公知的消炎药剂。

$\beta$ -环糊精是一种由七个 $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)键合的D-吡喃葡萄糖单元构成的环状化合物,且用作复合剂。

环糊精的性质和大量的包合配合物是人们已知的,且已有详细的评论[见, Szejtli, J. Cyclodextrin Technology (1988) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht]。简单地说,环糊精是从商业上得到的由6、7或8个吡喃葡萄糖单元构成的环状低聚糖(相应地为 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ -环糊精),其特点为呈圆锥状分子形状。

这个圆锥形的空腔是疏水性的,而其外部是亲水性的。空腔的疏水性质赋予该分子具有能与具有适合进入主体空腔的尺寸的疏水客体分子一同形成包合配合物的能力。包合配合物可被许多力稳定,这些力包括范德瓦耳斯引力和氢键。与较小极性(非离子化的)基团相比,不太容易包含极性(离子化的)基团。

可根据组分之间的液态、固态或半固态反应来制备环糊精。液态方法就是将环糊精和客体溶解在适当的溶剂或者溶剂混合物中,随后通过结晶、蒸发、喷雾干燥或冷冻干燥来分离固态复

合物。在固态方法中，两种组分可以过筛为均匀的粒径且在具有可选择性加热的高能量研磨机中研磨然后筛选和均化之后，进行充分地混合。在半固态方法中，在有少量合适溶剂存在条件下混合两种组分，然后将所形成的配合物烘干干燥、筛选和均化。液态反应通常为反应的完成提供最佳条件。

合适客体的环糊精包合配合物导致许多客体性质中的物理化学变化。首先，在环糊精包合配合物中不存在客体的熔融特性，包合配合物通常在250-300°C之间不熔融，就开始分解。第二，配合物的红外光谱和X-射线粉末衍射图相对于纯客体或主体和客体的简单(非复杂的)混合物来说是有差别的。第三，可以通过环糊精包含配合作用使水不溶性客体成为水溶性的。在许多情况下，通过包含配合作用使化学上不稳定的客体得到稳定。对于与环糊精包合配合作用，客体物理化学性质方面的上述变化提供证据证明了包合配合物代表了独特的客体分子的固态形式。

取决于溶剂情况，被溶解的包合配合物存于非配合的主体和客体以及已配合的主体/客体之间的平衡状态。口服环糊精-药物包合配合物一般导致药物的迅速吸收，这得助于环糊精，而环糊精并没有明显被吸收。另外，已经表明某些药物的环糊精包合配合物减少了肠胃副作用[参见Fromming, K-H & Szejtli, J. *Cyclodextrins in Pharmacy* (1988), Kluwer Academic Publishers]。因而环糊精具有如同真正药物载体一样的理想性质。环糊精和它们的包合配合物具有良好的流动性、粘合性和便于药片压制的成型性能。

用环糊精(CD)药物分子的微密封已经广泛用于制药业，以制

备具有改进生物利用率的、更稳定的药剂。为了预测CD配合物中晶体堆积排列，已经进行了可获得结晶数据的系统分析以及考虑它们总的堆积趋势，已经得出几个一般性结论。

下面的现有技术对于环糊精和二氯苯胺苯乙酸化合物来说是已知的。

(1) 已经报道 $\beta$ -环糊精和个别的羟烷基醚衍生物能增加二氯苯胺苯乙酸的水溶性。

详见[Solubilization and Stabilization of Non-Steroidal Antirheumatics with Cyclodextrins and Cyclodextrin Ethers, Backensfeld, T. and Mueller, B.W. Arch Pharm. 1990, 323, 690; Interaction of NSA with cyclodextrins and hydroxypropyl cyclodextrin derivatives, Backensfeld, T.; Mueller, B.W. and Kolter, K. Int J. Pharm. 1991, 74, 85-93].

(2) 已经报道二氯苯胺苯乙酸与 $\beta$ -环糊精的相互作用作为温度和PH值的函数。见

[Inclusion Complexes between Non Steroidal Antiinflammatory Drugs and  $\beta$ -Cyclodextrin, Orienti, I., Fini, A, Bertasi, V. and Zecchi, V. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1991, 37, 110-112].

上述研究(1和2)取决于相可溶解性分析，该分析包括测试在各种情况下增加环糊精的浓度对过量的二氯苯胺苯乙酸钠(diclofenac sodium)的溶解性的影响。没有提到固态包合配合物的制备或分离。

(3) 已有人报道二氯苯胺苯乙酸 [diclofenac (acid)] 与  $\beta$ -环糊精的可扩散性。 见 [ Availability of NSAIDH  $\beta$  - Cyclodextrin Inclusion Complexes, Orienti, I., Cavallari, C. and Zecchi, V. Arch Pharm (Weinheim) 1989, 322, 207-211]。 根据以前描述的共沉淀方法制备出这种配合物, 此法包括将溶解在乙基醚中的药物加到环糊精的水溶液中, 搅拌24小时, 冷却, 分离产物, 用乙基醚洗涤和干燥。 没有对该配合物进行定性且化学计量仅假定为1:1。

(4) 已经通过从水-有机物体系中共存结晶来制备二氯苯胺苯乙酸钠和  $\beta$ -环糊精的包合配合物。 参见 [Preparing the inclusion compounds orthophen and indomethacin with beta - cyclodextrin and their derivatographic analysis, Nekroshus, E.S. and Reshetnyak, V.Y. Farmatsiya Moscow 1989, 38, 29-34]。 示差热分析和薄层色谱法的检测结果为摩尔比为1:2的药物-环糊精包合提供支持。

(5) 使用交联卵清蛋白和羟丙基甲基纤维素, 将二氯苯胺苯乙酸钠和  $\beta$ -环糊精的包合配合物配制为微球体。 见 [Albumin Microspheres and Betacyclodextrin Inclusion Complex Containing Diclofenac Sodium, Devi, S.G et al. Ind J. Pharm. Sci. 1992, 54, 259-261]。 对于游离的二氯苯胺苯乙酸钠来说, 配合物仅有很弱的总体释放能力, 这一点是通过药物穿过渗析膜的扩散而测定的。 没有描述配合物制备的细节, 也没有描述任何分析方法以证明配合作用。

在上述研究(3和4)中, 描述了所谓配合物形成的共沉淀方法。

共沉淀方法一般是已知能生产低产量的配合物。见 [Inclusion Compounds of Non-Steroidal Antiinflammatory and other slightly water soluble drugs with  $\alpha$ - and  $\beta$ -Cyclodextrins in Powdered Form; Kurozumi, M. et al. Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 3062-3068]。另外, 由于爆炸和麻醉性的危险, 在工业生产上频繁使用乙基醚(3和4)是不希望有的。乙基醚包合趋势也带来在干燥了的配合物中高残留醚水平的潜在危险, 使该产物不适于医药应用。

(7) 属于 Australian Commercial Research and Development Limited 的 PCT WO90/02141 专利公开了包括其中至少有一个  $C_2$ 、 $C_3$  或  $C_6$  羟基被  $NH_2$  取代的氨基环糊精衍生物的包合配合物, 及包括有至少一个取代基的环糊精的包合配合物, 其中  $C_2$ 、 $C_3$  或  $C_6$  羟基被选自一个特殊的表中的基团所取代, 配合物活性成分例如是二氯苯胺苯乙酸。另外, 这篇文献涉及一种含有这样的包合配合物的口服药物组合物。没有特殊公开二氯苯胺苯乙酸或二氯苯胺苯乙酸钠及非取代的  $\beta$ -环糊精的包合配合物。

(8) Takeda Chemical Industries Limited 的欧洲专利申请 No. 519428 公开了一种含有微水溶性药物(例如二氯苯胺苯乙酸化合物)、环糊精和水溶性有机溶剂的药物组合物, 专用于注射。其中提到在许多情况下该组合物与环糊精形成一种包合复合物。也提到环糊精可以是  $\beta$ -环糊精。没有公开二氯苯胺苯乙酸或二氯苯胺苯乙酸钠和非取代的  $\beta$ -环糊精的包合配合物。

(9) Teikoku Chemical Industries Limited 的日本专利申请 JP59084821 公开了一种制备含有环糊精的二氯苯胺苯乙酸的

持续释放制剂。环糊精对二氯苯胺苯乙酸的摩尔比是0.05-1.0。可以使用 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精或 $\gamma$ -环糊精。在制备这种产品时，将二氯苯胺苯乙酸与环糊精混合。添加水之后，将该混合物捏合和干燥。此外，将二氯苯胺苯乙酸和环糊精加到水中，且充分搅拌。在过滤以后，将过滤物喷雾干燥或冷冻干燥。没有任何迹象表明形成了包合配合物。

(10) Wakamoto Pharmaceutical Company Limited 的日本专利申请JP6016547 公开了一种消炎眼药水，它包含有二氯苯胺苯乙酸钠盐和至少一种水溶性环糊精，即取代环糊精。没有任何迹象表明二氯苯胺苯乙酸和环糊精形成了包合配合物。

(11) Pharmatech GmbH 的德国专利申请NO.4207922公开了由二氯苯胺苯乙酸钠和具有0.4取代程度的甲基- $\beta$ -环糊精，具有0.6取代程度的甲基- $\beta$ -环糊精或者具有0.42取代程度的羟丙基- $\beta$ -环糊精水溶性包合配合物。没有公开二氯苯胺苯乙酸和非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物。

Chiesi Farmaceutici SpA 的南非专利NO. 84/8156公开了通过吡氧噻嗪(piroxicam)分别与 $\alpha$ -、 $\beta$ -或 $\gamma$ -类型的环糊精的配合作用而得到的化合物，其中吡氧噻嗪与环糊精的比率在1:1和1:10之间。这些化合物可以用于药物组合物，尤其适用于口服。

Chiesi Farmaceutici SpA 的南非专利NO.91/2282 披露了一种新颖的制备吡氧噻嗪-环糊精配合物的方法，其中将都是粉末状的吡氧噻嗪和环糊精在固态下混合在一起，且可选择性地脱气，用带有充满蒸汽的研磨室的高能量研磨机共同研磨所获得的混合物，在真空条件下干燥所得的产物，然后筛选除去团粒。

需要一种新颖的二氯苯胺苯乙酸和环糊精的包合配合物。

根据本发明的第一方面，提供一种二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐和非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物，其中二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受盐与非取代 $\beta$ -环糊精的摩尔比为1:1。

优选地，这种包合配合物包括水，且其中二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐对非取代 $\beta$ -环糊精对水的摩尔比为约1:1:5至1:1:11。

优选地，在20°C下该包合配合物在去离子水中的溶解度大于每毫升10mg的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐。

优选地，二氯苯胺苯乙酸是作为二氯苯胺苯乙酸钠存在于该配合物中。

根据本发明的第二方面，提供一种二氯苯胺苯乙酸钠和非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物，其中二氯苯胺苯乙酸钠与非取代的 $\beta$ -环糊精的摩尔比为1:1，且基本上具有附图3的X-射线粉末衍射图。

从如同实施例1中所述的那样从单晶X射线结晶分析测出了晶胞数据、空间群数据、分数原子坐标系以及从如实施例1所描述的单晶X-射线结构分析所测定的原子的热参数，制出了具有代表性的附图3的X-射线粉末衍射图。采用图表LAZY PULVERIX，在 $2\theta$ 范围6-40°C内从Cu-K $\alpha$ 放射( $\lambda=1.5418\text{\AA}$ )计算出该图形。(参见Yvon, N.; Jeitschko, W; and Parthe' E.J. (1977) J. Appl. Crystallogr., 10, 73-74)。

二氯苯胺苯乙酸钠和非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物优选地

具有结构式：

(二氯苯胺苯乙酸钠) · ( $\beta$ -环糊精) · 11H<sub>2</sub>O。

优选地，这种包合配合物在平行于(001)平面的平面群P6的层内结晶，每一个连续层内的配合物分子绕C轴旋转与上层内的配合物分子偏离60°。

更优选地，此配合物基本具有附图1所示的结构。

二氯苯胺苯乙酸也可以作为二氯苯胺苯乙酸钾存在于配合物中。

根据本发明的第三方面，提供一种制备二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物的方法，包括以下步骤：

(a) 将二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与 $\beta$ -环糊精混合。

(b) 将适量的水加到步骤(a)的混合物中，同时用力搅拌直到形成浆糊或淤浆。

(c) 如果需要保持浆糊或淤浆的稠度的话，继续与又加入的水混合搅拌一段合适的时间，以形成包合配合物。

(d) 干燥步骤(c)的产物。

优选地，在步骤(c)中，混合继续进行一段0.25小时以上的时间。

根据本发明的第四方面，提供一种制备二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物的方法，包括下列步骤：

(e) 在升温条件下，将适量的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可

接受的盐与适量的非取代 $\beta$ -环糊精溶解在水中, 和

(f) 将溶液冷却且在一段时间内蒸发其中的水便形成了包合配合物。

优选地, 步骤(e)中的温度为70°C左右。

优选地, 步骤(f)中的蒸发时间为1小时以上。

根据本发明的第五方面, 提供一种药物组合物, 它包含作为活性成分的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物。

此药物组合物可以配制用于口服。

附图1是一幅从最初的 $\beta$ -CD面观察到的本发明的二氯苯胺苯乙酸钠- $\beta$ -环糊精包合配合物的立体图。略去氢原子。用虚线表示本说明书中提到的三个氢键;

附图2是一幅投影图, 它表示一束根据本发明的配合物分子的螺旋线排列;

附图3是一幅具有代表性的、如实施例1所述的包合复合物 $\beta$ -环糊精二氯苯胺苯乙酸钠十一水合物的X-射线粉末衍射图;

附图4A和4B是样品1(实施2中的包合配合物)和样品2(二氯苯胺苯乙酸钠和 $\beta$ -环糊精作为化学计量的物理混合物)的X-射线粉末衍射图, 该图型是使用Cu-K $\alpha$ 放射线( $\lambda=1.5418\text{\AA}$ ) 在粉末衍射X-射线晶体测角器上在 $2\theta$ 范围0-32°内而直接测量的;

附图5是如实施例6所述的二氯苯胺苯乙酸钠和 $\beta$ -环糊精作为化学计量的物理混合物形式(实线)以及一种包合配合物(虚线)的红外线光谱的一部分;

附图6描绘了在实施7的叙述中所使用的二氯苯胺苯乙酸钠和

### $\beta$ -环糊精的结构和质子符号;

附图7A和7B是从如实施例7所描述的二氯苯胺苯乙酸钠和 $\beta$ -环糊精重水溶液的 $H^1MR$ 光谱处得到的连续变化(Job)点。附图7A是与游离 $\beta$ -环糊精( $\times 10^{-3}ppm$ )相比有化学位移差的 $\beta$ -环糊精3'和5'质子的连续变化点,其中BCD是总 $\beta$ -环糊精浓度(mMol)。附图7B是与游离二氯苯胺苯乙酸钠( $\times 10^{-3}ppm$ )相比有化学位移差的二氯苯胺苯乙酸B、E、F和H质子的连续变化点,其中DIC是二氯苯胺苯乙的浓度(mMol),和

附图8描绘了通过在实施例7中所述的 $H^1MR$ 实验所表示的可能的包合模型的能量最低分子模型。

本发明的关键就是形成了具有某些特定特性的二氯苯胺苯乙酸与非取代的 $\beta$ -环糊精的包合复合物或包合配合物。

有各种方法制备这种包合复合物或包合配合物。制备该包合复合物或包合配合物的第一种方法就是浆糊的形成。制备该包合复合物或包合配合物的第二种方法是形成淤浆。下面更详细地陈述两种方法。

#### 浆糊

(1)将所需量的预先筛选过的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与 $\beta$ -环糊精混合。

(2)将适量的水,优选地去离子纯净水,加到步骤(1)的混合物中,同时用力搅拌直到达到浆糊状粘稠度。

(3)如果需要保持浆糊料或淤浆的稠度的话,继续与又加入的水混合或捏合一段适宜的时间,以形成包合配合物。优选进行0.25小时至1小时。

(4)干燥步骤(3)的产物。

此后,可以筛选上述产物。

### 淤浆

(1)将所需量的预先筛选过的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与 $\beta$ -环糊精混合,可选择性地与5-15% m/m 量的微晶纤维素混合。

(2)将适量的水,优选去离子纯净水,加到步骤(1)的混合物中,同时用力搅拌且可选择性地加热直到形成淤浆。

(3)如果需要保持淤浆的稠度,继续与又加入的水混合一段适宜的时间,以形成包合配合物,优选进行0.25小时至1小时。

(4)可选择性地,使上述淤浆通过胶体磨。

(5)将此淤浆干燥,优选地进行喷雾干燥或喷雾成粒以得到产物。

用溶解度数据、红外线光谱仪和X-射线粉末衍射证明复合作用。

与溶液配位方法相比较(共结晶或共沉淀,喷雾干燥或冷冻干燥),本发明所提的方法其有以下优点:

(i)不需几个小时、天、星期,在一个小时之内可得到满意的配位;

(ii)减少了溶剂的用量;

(iii)产率高;

(iv)由于合适的粒径分布,具有高的溶解度;

(v)适于工业应用。

下面给出形成二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐的包合复合物或配合物的第三种方法。此第三种方法包括下列步骤:

(1) 在升温条件下, 将适量的二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与适量的非取代的 $\beta$ -环糊精溶解在水中; 和

(2) 冷却上述溶液且在一段时间内通过蒸发其中的水分形成包合配合物(这段时间可以从1小时到超过1天左右)。

本发明的包合配合物是一种二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代的 $\beta$ -环糊精的包合配合物, 二氯苯胺苯乙酸或其药物学上可接受的盐与非取代 $\beta$ -环糊精的摩尔比按二氯苯胺苯乙酸的游离酸计算为1:1, 以及优选在20°C和PH为5-7的条件下, 在去离子水中的溶解度大于每毫升10mg二氯苯胺苯乙酸。

优选地, 此包合配合物的分子组成是作为药物学上可接受的盐(例如二氯苯胺苯乙酸钠或二氯苯胺苯乙酸钾)的一分子二氯苯胺苯乙酸、一分子非取代的 $\beta$ -环糊精及包含在内的5至11个水分子。

优选地, 该配合物基本上具有附图3的或附图4样品1的X-射线衍射图。

可以以药物组合物形式, 例如适用于口服的药物组合物配制包含配合物。例如药物组合物可以以适于口服的片剂、胶囊或粉剂形式存在。

下面将给出在 $\beta$ -环糊精和二氯苯胺苯乙酸盐(如二氯胺苯乙酸钠)之间所形成的包合配合物制剂和特性的各种实施例。

#### 实施例1

在70°C下, 2ml蒸馏水中将56mg的二氯苯胺苯乙酸钠和 200mg的 $\beta$ -环糊精混合直到完全溶解, 而制备配合物。然后在12 小时的时间内将上述溶液缓慢冷却至室温, 然后贮放数星期, 于是该

配合物结晶成具有六方晶系横断面的细小无色针状物。必须注意在使用之前没有将 $\beta$ -环糊精干燥,而且从热解重量分析法得知每一个 $\beta$ -环糊精含有大约10.75个水分子。因而,所使用的二氯苯胺苯乙酸钠与 $\beta$ -环糊精的比例是1:0.85,而且可根据原材料的水含量调整重量。如果浓度增加大约四倍的话,配合物能够更迅速地沉淀。然而,这可以需要 $\beta$ -环糊精与二氯苯胺苯乙酸钠的较小比例,以避免 $\beta$ -环糊精水合物的沉淀。配合物的细小针状物在微观上能够容易地与从水中分别结晶为无色棱晶和薄片(快速结晶)的 $\beta$ -环糊精晶体或二氯苯胺苯乙酸钠晶体区分。

附图1详细表明了包括氢键和药物阴离子的苯乙酸根残基与 $\beta$ -CD之间的疏水相互作用的主体-客体相互作用。苯环完全嵌入 $\beta$ -CD空腔内,而一个羧酸酯氧原子, O(18), 被氢键键合到同一 $\beta$ -CD分子 [O(18) ··· O(6G6) 2.729 (6) Å] 的伯羟基上。因而,这个伯羟基采取+左右式, C(6)-O(6)键指向主体空腔,正如通常所观察的,相比之下六个剩余的伯羟基则采取-左右构象。-通过还存在于二氯苯胺苯乙酸钠四水合物的晶体结构中的分子内的氢键 N(3)-H(3) ··· O(19) [N ··· O] 2.829 (7) Å 来测定这个羧酸酯基团的取向。庞大的二氯苯基部分从主体的基面伸出,且被夹在附图1所示的 $\beta$ -CD分子与一个直接在上方的、通过结晶学六次螺旋轴相关联的分子之间,这个庞大的二氯苯基部分的最小尺寸接近于非极性主体空腔的最大有效直径(7.8Å)。Na<sup>+</sup>离子位于 $\beta$ -CD分子的周围且被三个水分子 [O(1W), O(6W), O(9W)] 中的氧原子、一个 $\beta$ -CD [O(6G6)] 的伯羟基和对称相关的主体分子 [O(2G4<sup>±</sup>), O(3G4<sup>±</sup>), 1=I+Y, 1-X+Y, -1/6+Z] 的二个仲羟基接近于八

面体方式配位。  $\text{Na}^+ \cdots \text{O}$  距离是在范围  $2.269(6) - 2.611(6) \text{ \AA}$  内。

配合物单元经过一个  $6_1$ -轴以规则的头对尾型式堆积,  $6_1$ -轴穿过  $\beta$ -CD 空腔且几乎垂直于  $\beta$ -CD 分子的平面。正如附图2所示, 这得到了  $51 \text{ \AA}$  螺距的无穷螺旋主体通道。促使头对尾堆积的重要相互作用就是在羧酸酯氧原子  $\text{O}(19)$  和与  $\text{O} \cdots \text{O} \quad 2.565(6) \text{ \AA}$  和  $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O} \quad 171(2)^\circ$  为  $6_1$ -相关的  $\beta$ -CD 分子 ( $\text{II} = \text{Y}, -\text{X} + \text{Y}, -1/6 + \text{Z}$ ) 的仲羟基  $\text{O}(3\text{G}6 \text{ II})$  之间的强氢键。在如附图1所示的  $\beta$ -CD 分子的基面和一个  $6_1$ -相关的主体分子的副面之间的其它稳定相互作用就是  $\text{O}(6\text{G}7) - \text{H} \cdots \text{O}(3\text{G} \text{ II})$  与  $\text{O} \cdots \text{O} \quad 2.639(7) \text{ \AA}$ ,  $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O} \quad 175(3)^\circ$ ,  $\text{O}(6\text{G}4) \cdots \text{H}-\text{O}(2\text{G}6 \text{ II})$  与  $\text{O} \cdots \text{O} \quad 2.690(8) \text{ \AA}$ ,  $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O} \quad 146(\text{II})^\circ$ , 及通过架桥水分子中介的氢键,  $\text{O}(6\text{G}2) - \text{H} \cdots \text{O}(5\text{W} \text{ III}) - \text{H} \cdots \text{O}(2\text{G}3 \text{ II})$  ( $\text{III} = -1 + \text{X}, \text{Y}, \text{Z}$ ) 和  $\text{O}(18) \cdots \text{H}-\text{O}(1\text{W}) - \text{H} \cdots \text{O}(2\text{G}7 \text{ II})$ 。

在这种配合物中  $\beta$ -CD 分子的构象扭转程度比通常观察的更大。由  $\text{O}(4)$  原子构成的七边形是不规则的, 侧长在  $4.238(7) - 4.496(5) \text{ \AA}$  范围内, 且在  $\text{O}(4)$  原子上所对着的角的范围是  $120.1 - 131.6^\circ$ 。这种扭转是部分由于停留在主体的副面上的二氯苯基残基所造成的。葡萄糖残基  $\text{G}_1 - \text{G}_7$  的倾斜角度是  $5.5, 4.2, 13.5, 28.7, 7.0, 11.8$  和  $31.7^\circ$ 。  $\text{G}_4$  和  $\text{G}_7$  的最大值可能是由于分子间的氢键  $\text{O}(2\text{G}4) - \text{H} \cdots \text{O}(3\text{G}7^{\text{IV}})$  ( $\text{IV} = \text{X} - 1 + \text{Y}, \text{Z}$ ) 造成。尽管有这些扭转, 间距  $\text{O}(3\text{G}n) \cdots \text{O}[2\text{G}(n+1)]$  处于相对窄的范围  $2.716(6)$  至  $3.022(7) \text{ \AA}$  内, 而赋予给  $\beta$ -CD 以“圆度”的常规分子内氢键表明基本上得以保持。

配合分子的柱状体(其中之一在附图2示出)以六角形排列方式堆积且由牵涉及  $\beta$ -CD 羟基和水分子的氢键的配合物网络所结合在

一起。因而配合物在平行于(001)平面的无限层(平面群P6)内结晶,在每一连续层中的配合物分子绕C轴旋转与上层中的分子偏离 $60^\circ$ 。

已经通过热解重量分析法(TG)和差示扫描量热法(DSC)对配合物的热分解进行了研究。

热解重量分析法表明在 $25^\circ\text{C}$ 和 $150^\circ\text{C}$ 之间有12.02%(重量)损失,这与11个结晶水分子相对应。

在低温X-射线分析中,水分子表现异常好,产生最终值 $U_{cq}$ 在 $0.03-0.08\text{\AA}$ 范围内且表明没有无序迹象。TG示踪显示至少在四个步骤中发生脱水,其中每一步在DSC示踪中都伴随着相应的吸热。根据晶体中水分子的不同环境,有可能合理解释这些观察结果,具有弱氢键的那些水首先被释放,而被配位到 $\text{Na}^-$ 或以多重氢键连接的那些水在质量损失的最后阶段解吸。TG、DSC和热显微术表明,进一步加热,配合物不熔融,却在约 $473\text{K}$ 左右开始分解。

### 实施例2

将二氯苯胺苯乙酸钠(6.6g)和 $\beta$ -环糊精(23.4g)筛选(30目)且转筒混合。将混合物转移到研钵中。随后加入去离子水(10-15ml),同时用力搅拌以制成均匀的浆糊料。持续剧烈混合0.5小时,以确保在整个操作期间其均匀的浆糊粘稠度。在 $40^\circ\text{C}$ 烘干干燥该混合物。粉碎干燥物且过30目筛。在粉末混合器中将粉末均化10分钟。通过HPLC测定,该产物含有21% $\text{m/m}$ 二氯苯胺苯乙酸钠。产物的水含量在9-11% $\text{m/m}$ 之间,如通过Karl Fisher滴定法所测量的。产物的分子组成对应于:1分子二氯苯胺苯乙酸钠,1

分子 $\beta$ -环糊精和在7-10之间的水分子。在光学显微镜下测量, 90%的产物的粒径小于30微米。该配合物的形态类似非常细的破碎的晶状粒子。

### 实施例3

在转筒混合器中, 将二氯苯胺苯乙酸钠(841g)、 $\beta$ -环糊精(3000g)和微晶纤维素(580g)混合10分钟, 然后转移到混合器中。加入纯净的去离子水(10.5升)且用力搅拌混合物0.5小时以制成均匀的淤浆。该淤浆用胶体磨处理且在下列条件下使用旋转盘雾化方法立即喷雾干燥: 入口温度为150°C; 出口温度为60°C; 喂料速率为每小时5升。通过HPLC测定, 以89%的产率得到产物(3927g)且产物含有20% m/m二氯苯胺苯乙酸钠。通过Karl Fisher滴定法测量, 产物的水含量在7-11% m/m之间。因而, 产物的分子组成, 除微晶纤维素之外, 对应于: 1分子二氯苯胺苯乙酸钠, 1分子 $\beta$ -环糊精和5-10之间的水分子。在光学显微镜下测量, 90%的产物粒径小于50微米。该配合物的形态类似非常细的球状无定形粒子。

### 实施例4

在室温条件下, 将根据实施例2制备的配合物(500mg)加到盛有2ml去离子水的螺旋帽小瓶内。将这个小瓶密封且放置在实验室振荡器中。使此混合物摇晃5分钟, 然后平衡24小时。使上层清液通过0.22微米的过滤器进行过滤, 且通过HPLC分析二氯苯胺苯乙酸的浓度。该配合物的平衡水溶解度相应于38mg/ml二氯苯胺苯乙酸钠。在相同的条件下, 没有 $\beta$ -环糊精时, 二氯苯胺苯

乙酸钠的平衡溶解度为5mg/ml。

#### 实施例5

用X-射线粉末衍射法分析在实施例2中所得的包合配合物的样品(样品1)。通过翻转式混合0.66g二氯苯胺苯乙酸钠和2.34g $\beta$ -环糊精来制备化学计量的物理混合物。在与样品1相同的条件下,通过X-射线粉末衍射法分析物理混合物的样品(样品2)。在样品2中的峰位与二氯苯胺苯乙酸钠和 $\beta$ -环糊精的各自衍射图的总和相一致。当与样品2相比时,样品1显示出完全不同的峰位,且与附图3所示的图非常相似。因而,样品1的X-射线粉末衍射图的特征在于与二氯苯胺苯乙酸钠或 $\beta$ -环糊精两者都不同的结晶形式,且可以用来直接证明包合配合作用。附图4A和4B表示了样品1和样品2的X-射线粉末衍射图。

#### 实施例6

通过翻转混合0.66g二氯苯胺苯乙酸钠和2.34g $\beta$ -环糊精来制备化学计量物理混合物。在玛瑙研钵中,将从实施例2中得到的配合物样品(3mg)与300mg溴化钾(KBr)一起进行研磨。扩散反射率红外线辅助装置中的样品杯中填有KBr,该样品作为背景是在使用了具有 $4\text{cm}^{-1}$ 分辨率的16扫描(器)的Perkin-Elmer Paragon 1000仪器上,采用付里叶转换红外光谱法进行分析的。在扣去背景的相同的条件下测试KBr/物理混合物和KBr/配合物样品,且示于附图5。与物理混合物相比,该配合物显示了与环糊精相联系的类似吸收强度带(例如分别在 $1155\text{cm}^{-1}$ 和 $1031\text{cm}^{-1}$ 处配糖的C-O基团

和 C-C 基团的伸展频率 [ Spectroscopic studies on  $\beta$  - Cyclodextrin, Eged, O. Vibrational Spectroscopy 1990, 1, 225-227] )。与物理混合物相比较, 在配合物中观察到二氯苯胺苯乙酸的红外线吸收中的特征衰减, 特别在如附图1所示的对应于强羧酸酯伸展频率 ( $1550-1600\text{cm}^{-1}$ ) 和芳族伸展频率 ( $1400-1550$  和  $680-800\text{cm}^{-1}$ ) 区域里观察到了。当与分别在  $1155$  和  $1031\text{cm}^{-1}$  处的强的  $\beta$  - 环糊精 C-O 和 C-C 吸收带相对比进行测量时, 在  $1574$ 、 $1556$ 、 $1453$ 、 $1410$ 、 $765$  和  $747$  处二氯苯胺苯乙酸光谱带的强度衰减在  $40$  和  $60\%$  之间。被衰减的强度是由于强加于在环糊精空腔内容体分子上的振动限制所造成的, 且可以将衰减强度用以直接证明包合配合作用。

#### 实施例7

可以用质子核磁共振谱 (NMR) 法表征在水中二氯苯胺苯乙酸钠和  $\beta$  - 环糊精之间的反应。在  $303\text{K}$  温度下, 在有仪表指示温度的 Bruker AMX<sub>r</sub>500 谱仪上进行质子核磁共振实验。在  $\text{D}_2\text{O}$  中制备二氯苯胺苯乙酸钠 (DIC) 和  $\beta$  - 环糊精 (BCD) 的溶液, 且以不同的比例混合上述溶液以获得连续变化点 (工作点), 从中可内推得配合物化学计量值。总浓度  $[\text{DIC}] + [\text{BCD}]$  保持不变 ( $10\text{mM}$ ) 且比率 ( $r$ ) 从  $0.1$  变化到  $0.9$ , 其中  $r = [\text{DIC}] \div [\text{DIC}] + [\text{BCD}]$ 。相对于外标的四甲基硅烷测量化学位移 ( $\delta$ )。对于具有  $r=0.4$  的 DIC/BCD 溶液, 在转动架 (ROESY) 中记录二维核极化 (Over hauser) 增强 (NOE) 谱。使用  $150\text{ms}$  的自旋锁定时间。

使用 Hyperchem<sup>TM</sup> 软件进行分子的模拟。使用 MM- 力场进行牵涉

刚体对接和能量最低的分子结构计算。BCD和DIC的最初结构是以X-射线数据为基础的。根据两种可能的1:1同分异构的配合物以及根据1:2 DIC/BCD配合物进行计算。在附图6中表示了DIC和BCD的结构和代号。

所观察的 $\Delta\delta \cdot [\text{BCD}]$ 或 $\Delta\delta \cdot [\text{DIC}]$ 点作为 $r$ 的函数的点,得到附图7所示给出的工作点。内部取向的3'和5'BCD,质子以及F,H氯苯基质子显示大的位移和在 $r=0.5$ 处有最大值的对称曲线表示了1:1化学计量。就苯乙酸根B,E质子而言,观察到小的偏移,得到在 $r$ 明显小于0.5处具有最大值的不对称曲线。这个结果预示可能形成了1:2DIC/BCD配合物。

从2D ROESY谱,在F,H和3',5'之间以及在E和3'质子之间所观察到的交叉峰表明分别在环糊精和二氯苯胺苯乙酸的空间紧邻( $<4$ 埃)质子之间有空间偶联。同时,NMR结果表明更多的疏水二氯苯基环跟较少部分与苯乙酸根环的包合对应的结构进行优先配合。这些研究结果用图解法描绘为附图8所示的能量最低的分子模型。

根据二氯苯胺苯乙酸钠和 $\beta$ -环糊精的高分辨率核磁共振的研究,有直接证据支持水溶液中涉及二氯苯胺苯乙酸中的二氯苯基和苯乙酸根部分的不同包合模型。因而,根据本发明,在浆糊和淤浆配合工艺中,很可能在不同程度上生产出不同类型的包合复合物。

### 实施例8

根据本发明所获得的 $\beta$ -环糊精-二氯苯胺苯乙酸钠的包合配

合物可配制成具有以下单位组成的片剂:

二氯苯胺苯乙酸钠-β环糊精配合物(相当于50mg 二氯苯胺苯乙酸钠)	220mg
淀粉	100mg
AC-di-胶液	20mg
硬脂酸镁	<u>4mg</u>
	344mg

在掺合机中预混合AC-di-胶液、微晶纤维素和淀粉。将二氯苯胺苯乙酸钠-β环糊精配合物加到混合物中, 然后进行掺混。筛进硬脂酸镁并进行掺混。将上述混合物压制成片剂。



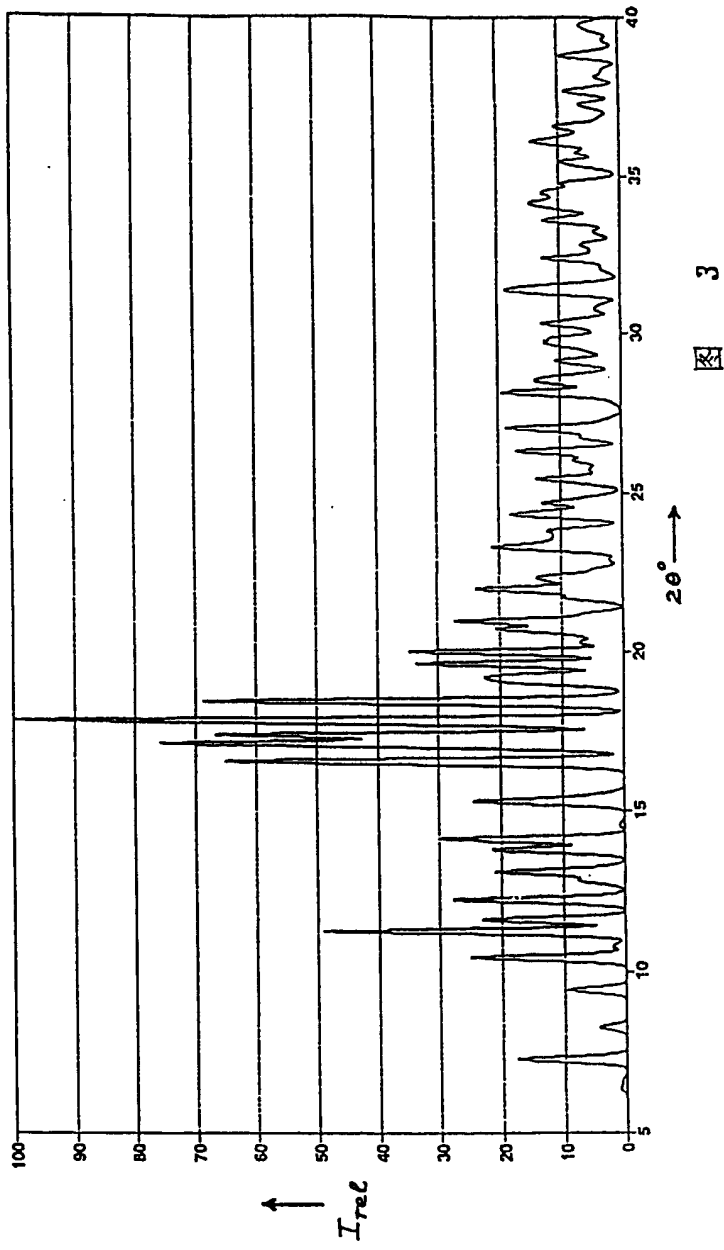


图 3

图 4 A

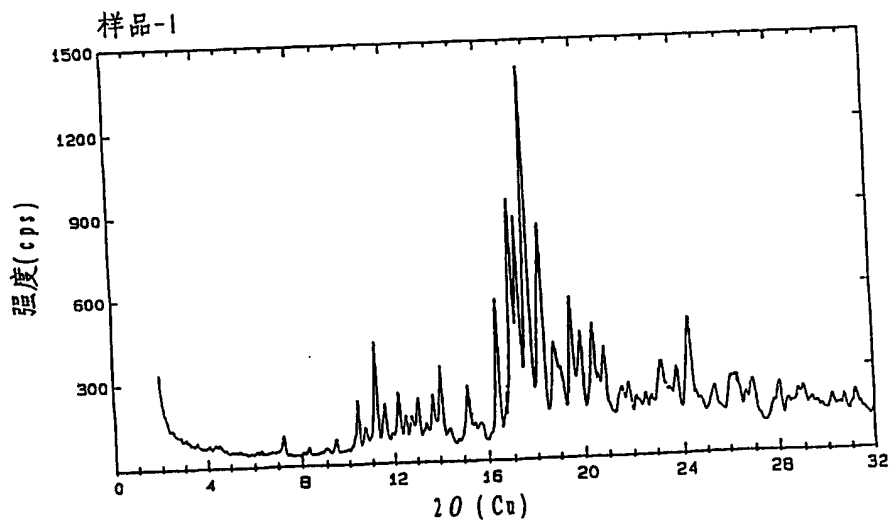
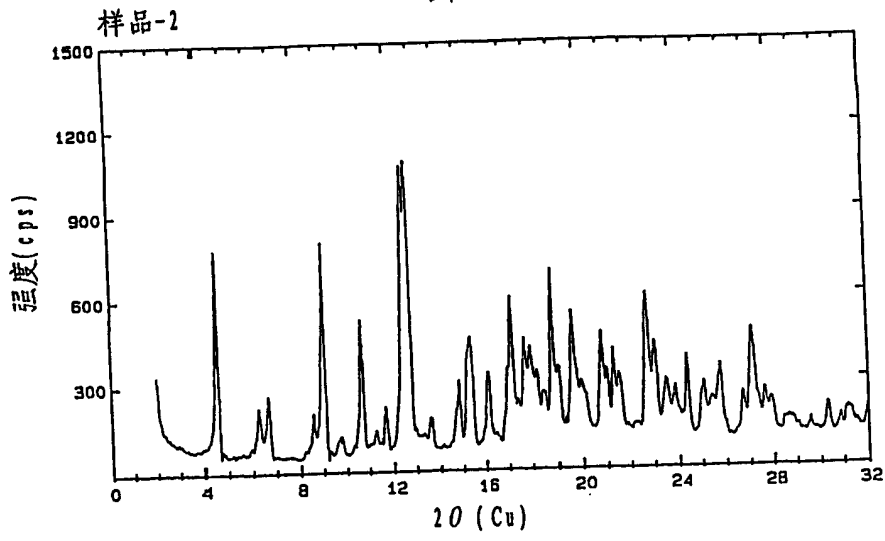


图 4 B

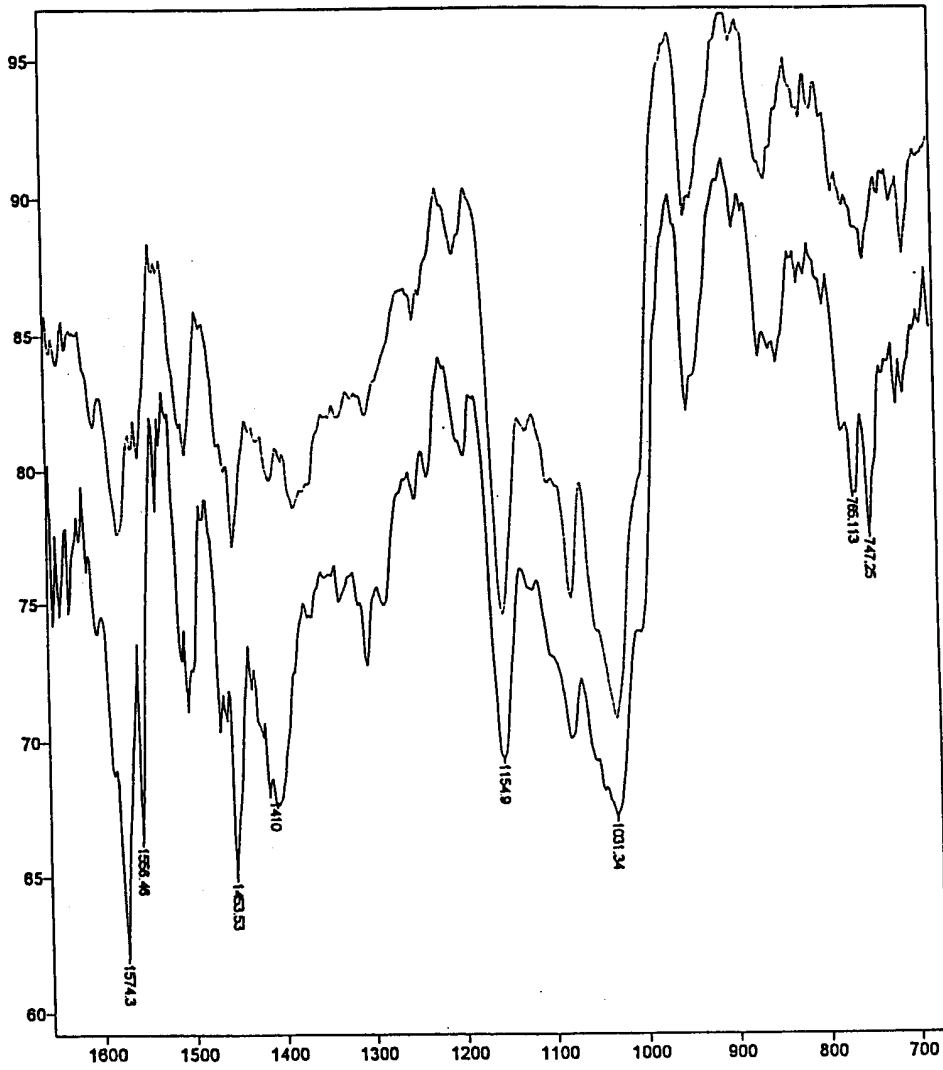


图 5

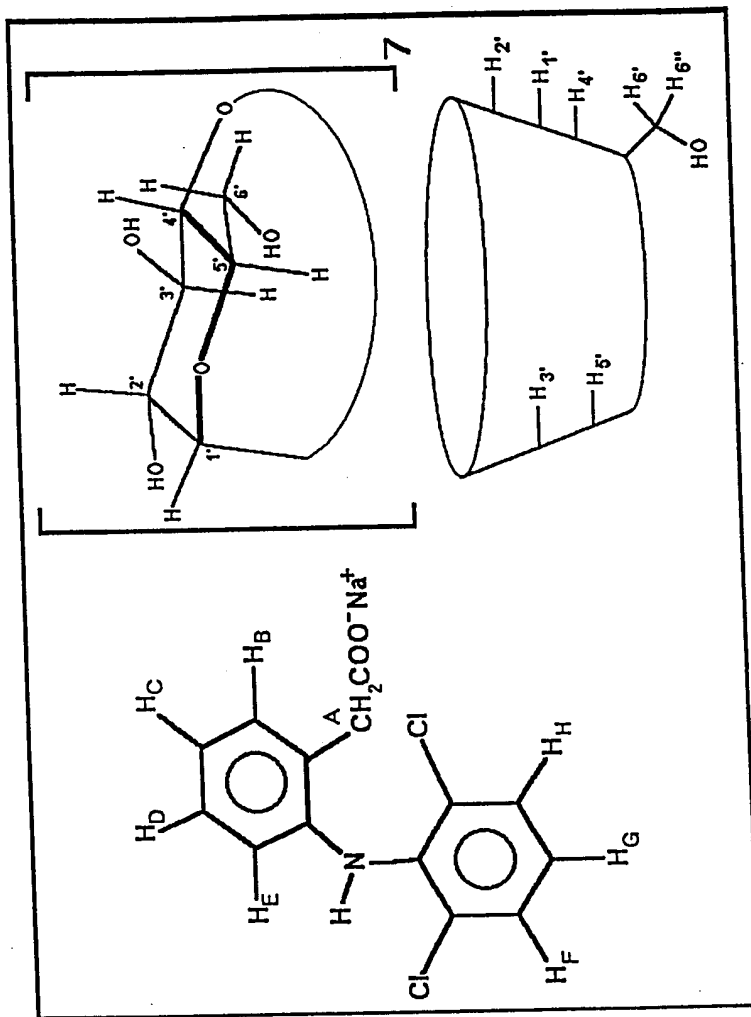


图 6

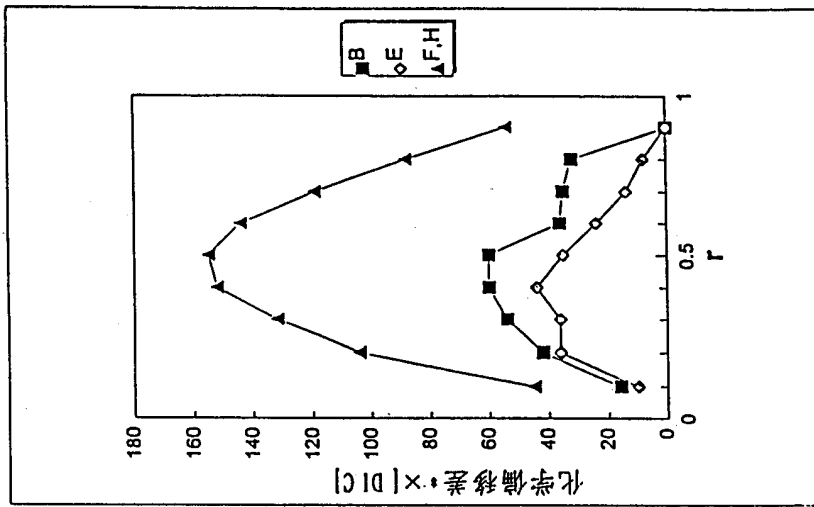


图 7B

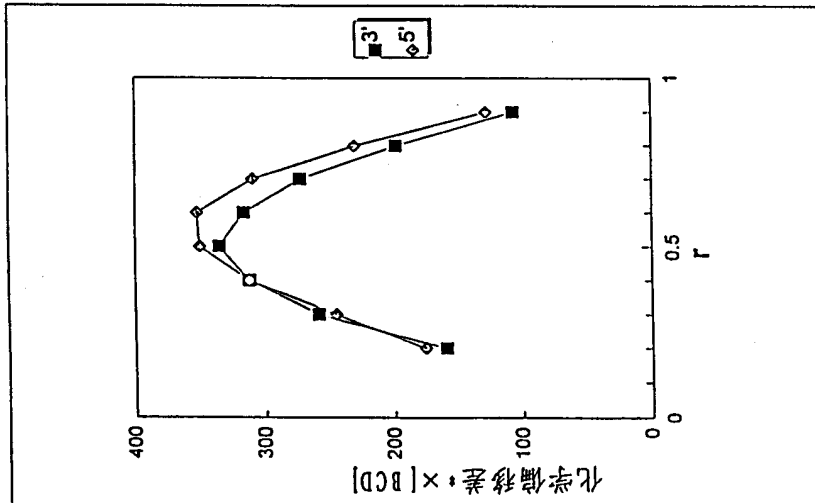


图 7A

图 8

