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

(10) **DE 694 34 356 T2** 2006.05.04

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 647 451 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 34 356.0**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 307 380.9**
(96) Europäischer Anmeldetag: **07.10.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.04.1995**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **04.05.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.05.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 47/48*** (2006.01)

(30) Unionspriorität:
937480 **08.10.1993** **ZA**

(73) Patentinhaber:
Shimoda Biotech (Pty.) Ltd., Mill Park, Port Elizabeth, ZA

(74) Vertreter:
Rechts- und Patentanwälte Reble & Klose, 68165 Mannheim

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
Griffith, Vivienne Jean, Rondebosch, Cape Town, ZA; Nassimbeni, Luigi Renzo, Rosebank, Cape Town, ZA; Nicholson, Douglas George M., Westering, Port Elizabeth, ZA; Bodley, Mark David, Charlo, Port Elizabeth, ZA; Caira, Mino Rodolfo, Claremont, Cape Town, ZA; Glintenkamp, Lueta Ann, Port Elizabeth, ZA; Penkler, Lawrence John, Lorraine, Port Elizabeth, ZA; Van Oudtshoorn, Michael Coenraad Bosch, Monument Park, Pretoria, ZA

(54) Bezeichnung: **Inclusion-Komplex von Beta-Cyclodextrin mit Diclofenac**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft eine Einschlussverbindung oder einen Einschlusskomplex eines Natrium- oder Kaliumsalzes von Diclofenac und einem β-Cyclodextrin.

[0002] Diclofenac, auch bekannt als 2-[(2-6-Dichlorphenyl)amino]benzolessigsäure oder [(o-2,6-Dichloranilin)phenyl]essigsäure, und seine Salze sind bekannte entzündungshemmende Mittel.

[0003] β-Cyclodextrin ist eine zyklische Verbindung, die aus sieben Einheiten von α(1→4)-verknüpften D-Glucopyranoseeinheiten besteht, und wird als Komplexbildner eingesetzt.

[0004] Die Eigenschaften von Cyclodextrinen und zahlreichen Einschlusskomplexen sind gut bekannt und wurden ausführlich geprüft (siehe Szejtli, J. Cyclodextrin Technology (1988) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht). In Kürze, Cyclodextrine sind kommerziell erhältliche zyklische Oligosaccharide, die aus 6, 7 oder 8 Glucopyranoseeinheiten (respektive Alpha-, Beta- und Gamma-Cyclodextrin) zusammengesetzt und durch eine konusähnliche molekulare Form gekennzeichnet sind. Die Kavität des Konus ist hydrophob, während das Äußere hydrophil ist. Die hydrophobe Eigenschaft der Kavität verleiht dem Molekül die Fähigkeit, Einschlusskomplexe mit hydrophoben Gastmolekülen zu bilden, deren Größe geeignet ist, um in die Kavität des Wirts zu passen. Der Einschlusskomplex kann durch eine Reihe von Kräften stabilisiert werden, darunter durch Van-der-Waals-Anziehungskräfte und Wasserstoffbrückenbindung. Polare (ionisierte) Gruppen werden weniger schnell eingeschlossen als schwächer polare (nicht ionisierte) Gruppen.

[0005] Cyclodextrineinschlusskomplexe können auf der Basis der Flüssigzustand-, Festzustand- oder Halbfestzustandsreaktion zwischen den Bestandteilen hergestellt werden. Erstere wird erreicht, indem das Cyclodextrin und das Gastmolekül in einem geeigneten Lösungsmittel oder einer Mischung von Lösungsmitteln gelöst werden und anschließend der Festzustandkomplex durch Kristallisierung, Verdunstung, Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen isoliert wird. Bei dem Verfahren im festen Zustand können die beiden Bestandteile im Hinblick auf eine einheitliche Teilchengröße gesiebt und gründlich gemischt werden, wonach sie in einer Hochenergiemühle zermahlen und wahlweise ausgeklopft, gesiebt und homogenisiert werden. Im halbfesten Zustand werden die beiden Bestandteile in Gegenwart kleiner Mengen eines geeigneten Lösungsmittels geknetet und der so gebildete Komplex wird ofengetrocknet, gesiebt und homogenisiert. Die Flüssigzustandreaktion liefert im Allgemeinen optimale Bedingungen für die Vollständigkeit der Reaktion.

[0006] Cyclodextrineinschlusskomplexbildung eines geeigneten Gastmoleküls bewirkt eine Reihe physikochemischer Veränderungen der Eigenschaften des Gastmoleküls. Erstens sind die Schmelzeigenschaften des Gastmoleküls in dem Cyclodextrineinschlusskomplex nicht vorhanden, der im Allgemeinen bei 250–300°C beginnt zu zerfallen. Zweitens unterscheiden sich das Infrarotspektrum und das Röntgenpulverdiffraktionsmuster des Komplexes von denen des reinen Gastmoleküls oder einfachen (nicht komplexierten) Mischungen von Wirts- und Gastmoleküls. Drittens kann ein wasserunlösliches Gastmolekül durch die Cyclodextrineinschlusskomplexbildung wasserlöslich gemacht werden. In vielen Fällen werden chemisch instabile Gastmoleküle durch Einschlusskomplexbildung stabilisiert. Die vorigen Veränderungen der physikochemischen Eigenschaften des Gastmoleküls bei Bildung von Einschlusskomplexen mit Cyclodextrin liefern den Beweis dafür, dass der Cyclodextrineinschlusskomplex eine besonders solide Zustandsform des Gastmoleküls darstellt.

[0007] Je nach Lösungsmittelbedingungen liegt der gelöste Einschlusskomplex im Gleichgewicht zwischen nicht komplexiertem Wirts- und Gastmolekül und komplexiertem Wirts-/Gastmolekül vor. Oral verabreichte Cyclodextrin-Arzneimittel-Einschlusskomplexe haben erwiesenermaßen gastrointestinale Nebenwirkungen verringert (siehe Frömming, K.-H. & Szejtli, J. Cyclodextrins in Pharmacy (1988), Kluwer Academic Publishers). Cyclodextrine besitzen daher ideale Eigenschaften als echte Arzneimittelträger. Cyclodextrine und ihre Einschlusskomplexe besitzen günstige Fließ-, Bindungs- und Verdichtungseigenschaften, was die Tablettierung erleichtert.

[0008] Mikroverkapselung von Arzneimittelmolekülen in Cyclodextrinen (CDs) wurde in der pharmazeutischen Industrie ausführlich verwendet, um stabilere Arzneimittelpräparate mit besserer Bioverfügbarkeit herzustellen. Im Hinblick auf die Vorhersage von Kristallverdichtungsanordnungen in CD-Komplexen sind systematische Analysen verfügbarer kristallographischer Daten vorgenommen und in Bezug auf deren Gesamtverdichtungstendenz mehrere allgemeine Schlussfolgerungen gezogen worden.

[0009] Der folgende Stand der Technik ist in Zusammenhang mit Einschlusskomplexen von Cyclodextrinen und Diclofenac bekannt.

(1) Es wurde berichtet, dass Beta-Cyclodextrin und besonders Hydroxyalkyletherderivate die wässrige Löslichkeit von Diclofenac erhöhen (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) Es wurde die Wechselwirkung von Diclofenac mit Beta-Cyclodextrin als eine Funktion von Temperatur und pH-Wert berichtet (Inclusion Complexes between Non Steroidal Antiinflammatory Drugs and b-Cyclodextrin. Orienti, L., Fini, A., Bertasi, V. and Zecchi, V. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1991, 37, 110–112.

[0010] Die obigen Studien (1 und 2) beruhen auf einer Phasenlöslichkeitsanalyse, welche die Bestimmung der Wirkung steigender Konzentrationen von Cyclodextrin auf die Löslichkeit von Diclofenac-Natrium im Überschuss unter einer Reihe von Bedingungen enthält. Die Herstellung oder Isolation eines festen Einschlusskomplexes wird nicht erwähnt.

(3) Die Diffusionsfähigkeit eines Diclofenac(säure)-Komplexes mit Beta-Cyclodextrin ist berichtet worden (Availability of NSAIDH Beta-Cyclodextrin Inclusion Complexes, Orienti, I., Cavallari, C. and Zecchi, V. Arch. Pharm. (Weinheim) 1989, 322, 207–211). Der Komplex wurde gemäß eines zuvor beschriebenen Kopräzipitationsverfahrens durchgeführt, das die Zugabe des in Ethylether aufgelösten Arzneimittels zu einer Lösung von Cyclodextrin in Wasser, das Bewegen für 24 Stunden, Kühlen, Isolieren des Produktes, Waschen mit Ethylether und Trocknen umfasst. Der Komplex wurde nicht charakterisiert und die Stöchiometrie wurde auf 1:1 geschätzt.

(4) Es wurde ein Einschlusskomplex von Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin durch gleichzeitige Kristallisation aus wasserorganischen Systemen hergestellt (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). Die Befunde der derivatographischen Analyse und der Dünnschichtchromatographie liefern Unterstützung dafür, dass der Arzneimittel-Cyclodextrin-Einschluss in einem Molverhältnis von 1:2 stattfand.

(5) Ein Einschlusskomplex von Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin wurde als Mikrokügelchen (Microspheres) formuliert, indem vernetztes Hühnereinalbumin und Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wurden (Albumin Microspheres and Beta-cyclodextrin Inclusion Complex Containing Diclofenac Sodium, Devi, S. G. et al., Ind. J. Pharm. Sci. 1994, 54, 259–261). Für den Komplex wurde relativ zu freiem Diclofenac-Natrium eine schlechte Gesamtfreisetzung erzielt, wie durch Diffusion des Arzneimittels durch eine Dialysemembran gemessen wurde. Es sind weder Einzelheiten der Herstellung des Komplexes noch analytische Verfahren beschrieben, um einen Beweis für die Komplexbildung zu liefern.

[0011] In den obigen Studien (3 und 4) ist das so genannte Kopräzipitationsverfahren der Komplexbildung beschrieben. Das Kopräzipitationsverfahren ist im Allgemeinen dafür bekannt, geringe Erträge an Komplex zu ergeben (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). Darüber hinaus ist die häufige Verwendung von Ethylether (3 und 4) in der Industrie aufgrund des Explosions- und Betäubungsrisikos nicht erwünscht. Die Tendenz zum Einschluss von Ethylether stellt außerdem ein potenzielles Risiko hoher verbleibender Ethermengen in dem getrockneten Komplex dar, was das Produkt für die pharmazeutische Verabreichung ungeeignet macht.

(7) PCT WO90/02141 der Australian Commercial Research and Development Limited lehrt Einschlusskomplexe, die ein Aminocyclodextrinderivat umfassen, wobei mindestens ein C2-, C3- oder C6-Hydroxyl durch NH_2 substituiert ist, und Einschlusskomplexe, die ein Cyclodextrin mit mindestens einer Substitution umfassen, wobei ein C2-, C3- oder C6-Hydroxyl durch eine Gruppe substituiert ist, die aus einer bestimmten Liste ausgewählt ist, wobei der aktive Bestandteil des Komplexes beispielsweise Diclofenac ist. Darüber hinaus behandelt diese Bezugsquelle eine pharmazeutische Zusammensetzung für die orale Verabreichung, die einen solchen Einschlusskomplex enthält. Es gibt keine spezifische Offenbarung eines Einschlusskomplexes von Diclofenac oder Diclofenac-Natrium und eines unsubstituierten Beta-Cyclodextrins.

(8) Die Europäische Patentanmeldung Nr. 519428 der Takeda Chemical Industries Limited lehrt eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend ein leicht wasserlösliches Arzneimittel, beispielsweise Diclofenac, ein Cyclodextrin und ein wasserlösliches organisches Lösungsmittel, besonders zur Injektion. Es wird erwähnt, dass die Zusammensetzung in vielen Fällen einen Einschlusskomplex mit dem Cyclodextrin bildet. Es wird auch erwähnt, dass das Cyclodextrin Beta-Cyclodextrin sein kann. Ein Einschlusskomplex aus Diclofenac oder Diclofenac-Natrium und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin ist nicht offenbart.

(9) Die Japanische Patentanmeldung Nr. JP59084821 der Teikoku Chemical Industries Limited lehrt eine Herstellung von Diclofenac mit verlängerter Freisetzung die Cyclodextrin enthält. Das Molverhältnis von Cyclodextrin zu Diclofenac ist 0,05–1,0. Es können Alpha-Cyclodextrin, Beta-Cyclodextrin oder Gamma-Cyclodextrin verwendet werden. In einem Beispiel der Herstellung dieses Produktes wurde Diclofenac mit Be-

ta-Cyclodextrin gemischt. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Mischung in einer Kugelmühle verarbeitet und getrocknet.

(10) Die Japanische Patentanmeldung Nr. JP6016547 der Wakamoto Pharmaceutical Company Limited lehrt antiphlogistische Augentropfen, die ein Diclofenac-Natriumsalz und mindestens ein wasserlösliches Cyclodextrin umfassen, bei dem es sich um ein substituiertes Cyclodextrin handelt. Es gibt keinen Hinweis, dass das Diclofenac und das Cyclodextrin einen Einschlusskomplex bilden.

(11) Die Deutsche Patentanmeldung Nr. 4207922 der Pharmatech GmbH lehrt wasserlösliche Einschlusskomplexe von Diclofenac-Natrium und entweder Methyl-beta-Cyclodextrin mit einem Substitutionsgrad von 0,4, Methyl-beta-Cyclodextrin mit einem Substitutionsgrad von 0,6 oder Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin mit einem Substitutionsgrad von 0,42. Ein Einschlusskomplex aus Diclofenac oder Diclofenac-Natrium und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin wird nicht gelehrt.

[0012] Das Südafrikanische Patent Nr. 84/8156 der Chiesi Farmaceutici SpA lehrt Verbindungen, die durch Komplexbildung von Piroxicam mit Cyclodextrinen des α-, β- oder γ-Typs im Verhältnis zwischen 1:1 und 1:10 von Piroxicam und Cyclodextrin erhalten wurden. Diese Verbindungen können in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, die für die orale Verabreichung besonders geeignet sind.

[0013] Das Südafrikanische Patent Nr. 91/2282 der Chiesi Farmaceutici SpA lehrt ein neuartiges Verfahren für die Herstellung von Piroxicam-Cyclodextrin-Komplexen, wobei das Piroxicam und das Cyclodextrin, beide in Pulverform, im festen Zustand miteinander gemischt und wahlweise entgast werden, die erhaltene Mischung in einer Nochenergiemühle gemeinsam zermahlen wird, wobei die Mahlkammer mit Dampf gesättigt ist, und das erhaltene Produkt im Vakuum getrocknet und gesiebt wird, um etwaige Aggregate zu entfernen.

[0014] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung ist ein kristalliner Einschlusskomplex eines Natrium- oder Kaliumsalzes von Diclofenac und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin vorgesehen, der ein Molverhältnis von Diclofenac-Salz zu dem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin von 1:1 aufweist, und eine Löslichkeit in entionisiertem Wasser von mehr als 10 mg Diclofenac pro Milliliter bei 20°C und einen pH-Wert von 5–7 aufweist.

[0015] Der Einschlusskomplex enthält vorzugsweise Wasser und weist ein Molverhältnis von Diclofenac-Salz zu dem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin zu Wasser von etwa 1:1:5 bis 1:1:11 auf.

[0016] Vorzugsweise liegt das Diclofenac-Salz in dem Komplex als Diclofenac-Natrium vor.

[0017] Gemäß einem zweiten Aspekt der Erfindung ist ein Einschlusskomplex eines Diclofenac-Natrium und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin vorgesehen, der ein Molverhältnis von Diclofenac-Natrium zu dem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin von 1:1 aufweist, und im Wesentlichen das Röntgenpulverdiffraktionsmuster von **Fig. 3** aufweist.

[0018] Das repräsentative Röntgenpulverdiffraktionsmuster von **Fig. 3** wurde aus den Elementarzelldaten, Raumgruppendaten, fraktionellen Atomkoordinaten und den thermischen Parametern der Atome erzeugt, die aus einer einzelnen Kristallröntgenstrukturanalyse wie in Beispiel 1 beschrieben bestimmt wurden. Das Muster wurde über den 2-Theta-Bereich 6–40° einer Cu-Kα-Strahlung (λ = 1,5418 Å (0,15418 nm)) anhand des Programms LAZY PULVERIX berechnet (siehe Yvon, N., Jeltschenko, W. und Parthe, E. J. (1977), J. Appl. Crystallogr., 10, 73–74).

[0019] Der Einschlusskomplex aus Diclofenac-Natrium und dem unsubstituierten Cyclodextrin hat vorzugsweise die Formel:

(Diclofenac-Natrium)·(Beta-Cyclodextrin)·11H_2O

[0020] Dieser Einschlusskomplex kristallisiert vorzugsweise in Schichten der Ebenengruppe p6, parallel zur Ebene (001), wobei Komplexmoleküle in jeder sukzessiven Schicht gegenüber den Komplexmolekülen in der darüber liegenden Schicht um 60° um die c-Achse gedreht sind.

[0021] Mehr bevorzugt hat der Komplex im Wesentlichen die in **Fig. 1** veranschaulichte Struktur.

[0022] Das Diclofenac-Salz kann in dem Komplex auch als Diclofenac-Kalium vorliegen.

[0023] Gemäß einem dritten Aspekt der Erfindung ist ein Verfahren zum Herstellen des oben beschriebenen kristallinen Einschlusskomplexes vorgesehen, der die folgenden Schritte enthält:

(a) Mischen des Diclofenac-Salzes und des Beta-Cyclodextrins;
(b) Hinzufügen einer geeigneten Menge Wasser zu der Mischung von Schritt (a) durch gründliches Mischen, bis sich eine Paste oder eine Schlämme bildet.
(c) Fortsetzen des Mischens, gegebenenfalls bei weiterer Zugabe von Wasser, um die Konsistenz der Paste oder der Schlämme aufrecht zu erhalten, für einen geeigneten Zeitraum, um den Einschlusskomplex zu bilden, und
(d) Trocknen des Produktes von Schritt (c).

[0024] Vorzugsweise wird das Mischen in Schritt (c) für einen Zeitraum von 0,25 Stunden fortgesetzt.

[0025] Gemäß einem vierten Aspekt der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung vorgesehen, die als aktiven Bestandteil einen Einschlusskomplex eines Natrium- oder Kaliumsalzes von Diclofenac und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin wie oben definiert aufweist.

[0026] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann für die orale Verabreichung formuliert sein.

[0027] Damit die Erfindung vollkommen verständlich ist, wird nun auf die begleitenden Zeichnungen Bezug genommen.

[0028] Fig. 1 ist eine Stereozeichnung eines Diclofenac-Natrium-Beta-Cyclodextrin-Einschlusskomplexes der Erfindung, in der Ansicht von der primären Beta-CD-Seite aus. Drei der Wasserstoffbrückenbindungen, auf die in der Beschreibung Bezug genommen wird, sind durch gestrichelte Linien dargestellt;

[0029] Fig. 2 ist eine Projektion, welche die helikale Anordnung in einem Stapel erfindungsgemäßer Komplexmoleküle zeigt.

[0030] Fig. 3 ist ein repräsentatives Röntgen-Pulverdiffraktionsmuster für den Einschlusskomplex Beta-Cyclodextrin-Diclofenac-Natriumundecahydrat, wie in Beispiel 1 beschrieben;

[0031] Fig. 4A und Fig. 4B sind Röntgen-Pulverdiffraktionsmuster für Probe 1 (Einschlusskomplex von Beispiel 2) und Probe 2 (Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin als eine stöchiometrische physikalische Mischung), direkt gemessen über den 2-Theta-Bereich 0–32 Grad in einem Pulverdiffraktions-Röntgengoniometer mittels Cu-Kα-Strahlung (λ = 1,5418 Å (0,15418 nm)).

[0032] Fig. 5 ist ein Ausschnitt des Infrarotspektrums von Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin als stöchiometrische physikalische Mischung (durchgezogene Linie) und eines Einschlusskomplexes (gepunktete Linie), wie in Beispiel 6 beschrieben. Wichtige Banden sind mit Wellennummern gekennzeichnet (cm^{-1});

[0033] Fig. 6 zeigt die Struktur und Protonenbezeichnung von Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin, wie in der Beschreibung von **Fig.** 7 verwendet.

[0034] Fig. 7A und Fig. 7B sind Schaubilder der kontinuierlichen Veränderung (Job-Plots) von Protonenmagnetresonanzspektren einer Lösung von Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin in deuteriertem Wasser, wie in Beispiel 7 beschrieben. Fig. 7A ist ein Schaubild der kontinuierlichen Veränderung für Beta-Cyclodextrin-3'- und -5'-Protonen, wobei die Differenz der chemischen Verschiebung relativ zu freiem Beta-Cyclodextrin ist ($\times 10^{-3}$ ppm) und wobei [BCD] die Beta-Cyclodextrin-Gesamtkonzentration (mMol) ist. Fig. 7B ist ein Schaubild der kontinuierlichen Veränderung für Diclofenac-B, -E-, -F- und -H-Protonen, wobei die Differenz der chemischen Verschiebung relativ zu freiem Diclofenac-Natrium ist ($\times 10^{-3}$ ppm) und wobei [BCD] die Diclofenac-Gesamtkonzentration (mMol) ist.

[0035] Fig. 8 zeigt energieminimierte molekulare Modelle möglicher Einschlussmodi, wie angezeigt durch Protonenmagnetresonanzversuche, die in Beispiel 7 beschrieben sind.

[0036] Der Kern der Erfindung ist, dass eine Einschlussverbindung oder ein Einschlusskomplex von Diclofenac-Salz und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin mit bestimmten Merkmalen gebildet wird.

[0037] Es gibt verschiedene Verfahren, um diese Einschlussverbindung oder den Einschlusskomplex zu bilden. Ein erster Weg, um die Einschlussverbindung oder den Einschlusskomplex zu bilden, umfasst die Bildung einer Paste. Ein zweiter Weg, um die Einschlussverbindung oder den Einschlusskomplex zu bilden, umfasst die Bildung einer Schlämme. Diese beiden Verfahren sind unten ausführlicher beschrieben.

PASTE

(1) Die erforderliche Menge von vorgesiebtem Diclofenacsalz und dem Beta-Cyclodextrin wird gemischt.
(2) Eine geeignete Menge an Wasser, vorzugsweise entionisiertes Wasser, wird der Mischung von Schritt (1) unter starkem Mischen zugegeben, bis eine pastenähnliche Konsistenz erreicht ist.
(3) Das Mischen oder Kneten wird, gegebenenfalls unter weiterer Zugabe von Wasser, um die pastenähnliche Konsistenz beizubehalten, für einen geeigneten Zeitraum fortgesetzt, um den Einschlusskomplex zu bilden, vorzugsweise für die Dauer von 0,25 Stunden bis 1 Stunde.
(4) Das Produkt von Schritt (3) wird getrocknet.

[0038] Danach kann das Produkt gesiebt werden.

SCHLÄMME

(1) Die erforderliche Menge von vorgesiebtem Diclofenacsalz und dem Beta-Cyclodextrin wird gemischt, wahlweise mit mikrokristalliner Cellulose in einer Menge von 5–15% m/m.
(2) Eine geeignete Menge an Wasser, vorzugsweise entionisiertes Wasser, wird der Mischung von Schritt (1) unter starkem Mischen und bei wahlweisem Erhitzen zugegeben, bis sich eine Schlämme gebildet hat.
(3) Das Mischen wird, gegebenenfalls unter weiterer Zugabe von Wasser, um die Konsistenz der Schlämme beizubehalten, für einen geeigneten Zeitraum fortgesetzt, um den Einschlusskomplex zu bilden, vorzugsweise für die Dauer von 0,25 Stunden bis 1 Stunde.
(4) Wahlweise wird die Schlämme durch eine Kolloidmühle geführt.
(5) Die Schlämme wird getrocknet, vorzugsweise sprühgetrocknet oder sprühgranuliert, um das Produkt zu ergeben.

[0039] Beweise für die Komplexbildung werden durch Löslichkeitsdaten, Infrarotspektrometrie und Röntgenpulverdiffraktion bereit gestellt.

[0040] Verglichen mit den Lösungsverfahren der Komplexbildung (Co-Kristallisation oder Präzipitation, Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen), bieten die erfindungsgemäßen Verfahren die folgenden Vorteile:
(i) Zufrieden stellende Komplexbildung innerhalb einer Stunde gegenüber mehreren Stunden, Tagen oder Wochen.
(ii) Kleinere Mengen an Lösungsmittel.
(iii) Hoher Ertrag.
(iv) Hohe Löslichkeit aufgrund günstiger Teilchengrößenverteilung.
(v) Geeignet für die industrielle Anwendung.

[0041] Ein dritter Weg zur Bildung einer Einschlussverbindung oder eines Einschlusskomplexes von Diclofenac-Salz ist unten ausgeführt. Dieses dritte Verfahren umfasst die Schritte:
(1) Auflösen einer geeigneten Menge von Diclofenax und einer geeignetem Menge eines unsubstituierten Cyclodextrins in Wasser bei einer erhöhten Temperatur; und
(2) Kühlen der Lösung und Ermöglichen der Bildung des Einschlusskomplexes durch Verdunstung des Wassers über einen Zeitraum. (Der Zeitraum kann von einer Stunde bis zu über 1 Tag dauern.)

[0042] Der Einschlusskomplex der Erfindung ist ein Einschlusskomplex eines Natrium- oder Kaliumsalzes von Diclofenac und einem unsubstituierten Cyclodextrin mit einem Molverhältnis von Diclofenac-Salz, berechnet als Diclofenac freie Säure, zu unsubstituiertem Beta-Cyclodextrin von 1:1 und hat vorzugsweise eine Löslichkeit in entionisiertem Wasser von mehr als 10 mg Diclofenac pro Milliliter bei 20°C und einen pH-Wert von 5–7.

[0043] Der Einschlusskomplex hat vorzugsweise eine molekulare Zusammensetzung von einem Molekül, Diclofenac, Diclofenac-Natrium oder Diclofenac-Kalium, einem Molekül unsubstituiertem Cyclodextrin und inklusive zwischen 5 und 11 Wassermolekülen.

[0044] Vorzugsweise hat der Komplex im Wesentlichen das Röntgendiffraktionsmuster von **Fig. 3** oder Probe 1 von **Fig. 4**.

[0045] Der Einschlusskomplex kann in einer pharmazeutischen Zusammensetzung formuliert sein, beispielsweise einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die sich für eine orale Verabreichung eignet. Beispielsweise kann die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form einer Tablette, einer Kapsel oder eines Pulvers

präsentiert sein, die sich für eine orale Verabreichung eignen.

[0046] Es werden nun verschiedene Beispiele der Herstellung und Charakterisierung von Einschlusskomplexen, die sich zwischen β-Cyclodextrin und einem Diclofenac-Salz, Diclofenac-Natrium gebildet haben, gezeigt.

Beispiel 1

[0047] Der Komplex wird hergestellt, indem 56 mg Diclofenac-Natrium und 200 mg β-Cyclodextrin in 2 ml destilliertem Wasser bei 70°C gemischt werden, bis sie vollständig aufgelöst sind. Die Lösung wird dann langsam über etwa 12 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und mehrere Wochen stehen gelassen, während dessen der Komplex als feine farblose Nadeln mit hexagonalem Querschnitt kristallisiert. Es muss erwähnt werden, dass das β-Cyclodextrin vor der Verwendung nicht getrocknet worden ist und entsprechend der thermogravimetrischen Analyse etwa 10,75 Wassermoleküle pro β-Cyclodextrin-Molekül enthielt. Das verwendete Verhältnis von Diclofenac-Natrium zu β-Cyclodextrin ist daher 1:0,85, und je nach Wassergehalt der Rohmaterialien müssen die Gewichte gegebenenfalls angepasst werden. Eine schnellere Präzipitation des Komplexes kann erreicht werden, wenn die Konzentration etwa viermal höher ist. Dies könnte allerdings ein kleineres Verhältnis von β-Cyclodextrin zu Diclofenac-Natrium erforderlich machen, um eine Präzipitation von β-Cyclodextrinhydrat zu vermeiden. Die feinen Nadeln des Komplexes können mikroskopisch leicht von Kristallen von β-Cyclodextrin oder Diclofenac-Natrium unterschieden werden, welche aus Wasser als farblose Prismen und Thin-Sheets (schnelle Kristallisation) kristallisieren.

[0048] Fig. 1 zeigt Details der Wechselwirkungen zwischen Wirt- und Gastmolekül, die sowohl Wasserstoffbrückenbindungen als auch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen dem Phenylacetatrest des Wirkstoffanions und β-CD umfasst. Der Phenylring ist voll in die β-CD-Kavität eingeführt, während ein Carboxylatsauerstoff, O(18), über eine Wasserstoffbrücke mit einer primären Hydroxygruppe desselben β-CD-Moleküls verknüpft ist [O(18) ... O(6G6) 2,729(6) Å (0,2729 nm)]. Demzufolge nimmt diese primäre Hydroxygruppe die +-gauche-Form an, wobei die C(6)-O(6)-Bindung zur Kavität des Wirtsmoleküls ausgerichtet ist, im Gegensatz zu den sechs verbleibenden primären Hydroxygruppen, welche die – (minus) – gauche-Konformation annahmen, wie üblicherweise beobachtet wird. Die Ausrichtung der Carboxylatgruppe wird von einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung N(3)-H(3) ... O(19)[N ... O] 2,829(7) Å] bestimmt, die auch in der Kristallstruktur von Natrium-Diclofenac-Tetrahydrat vorkommt. Die sperrige Dichlorphenyleinheit, deren minimale Abmessung fast dem maximalen effektiven Durchmesser der apolaren Kavität des Wirtsmoleküls entspricht (7,8 Å (0,78 nm)), steht aus der primären Fläche des Wirtsmoleküls hervor und wird von den in Fig. 1 gezeigten β-CD-Molekülen und einem direkt darüber Liegenden sandwichartig eingefasst, miteinander verbunden durch eine kristallografische Schraubenhexade. Das Na^+-Ion befindet sich in der Peripherie des β-CD-Moleküls und ist ungefähr oktahedrisch durch Sauerstoffatome dreier Wassermoleküle [O(1W), O(6W), O(9W)], einer primären Hydroxygruppe von β-CD [O(6G6)] und zwei sekundärer Hydroygruppen eines symmetrie-verbundenen Wirtsmoleküls [$O(2G4^{I})$, $O(3G4^{I})$, 1 = I + y, 1 – x + y, –1/6 + z] koordiniert. Die Na^+ ... O-Abstände sind im Bereich 2,269(6)–2,611(6) Å (0,2269–0,2611 nm).

[0049] Die Komplexeinheiten sind in einem normalen Kopf-zu-Schwanz-Modus über eine 6_I-Achse gestapelt, die durch die β-CD-Kavität verläuft, und verhält sich fast senkrecht zu der Ebene des β-CD-Moleküls. Wie in Fig. 2 gezeigt, ergibt dies einen endlosen helikalen Wirtskanal mit einem Pitch von 51 Å. Eine wichtige Wechselwirkung, die zu dem Kopf-zu-Schwanz-Stapelmodus beiträgt, ist eine starke Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem Carboxylatsauerstoffatom O(19) und der sekundären Hydroxygruppe $O(3G6^{II})$ eines 6_I-verknüpften β-CD-Moleküls (II = y, –x + y, –1/6 + z) mit O ... O 2,565(6) Å (0,2565 nm) und O-H ... O 171(2)°. Weitere stabilisierende Wechselwirkungen zwischen der primären Seite des in Fig. 1 gezeigten Beta-CD-Moleküls und der sekundären Seite eines 6_I-verknüpften Wirtsmoleküls sind O(6G7)-H ... $O(3G^{II})$ mit O ... O 2,639(7) Å (0,2639 nm), O-H ... O 175(3)°, O(6G4) ... H-O $(2G6^{II})$ mit O ... O 2,690(8) Å (0,2690 nm), O-H ... O 146(11)° und Wasserstoffbrückenbindungen, die durch Brückenwassermoleküle O(6G2)-H ... O $(5W^{III})$-H ... O $(2G3^{II})$ (III = –1 + x, y, z) und O(18) ... H-O(1W)-H ... $O(2G7^{II})$ vermittelt werden.

[0050] Die Konformation des β-CD-Moleküls in diesem Komplex ist stärker verzerrt, als normalerweise beobachtet wird. Das aus O(4)-Atomen zusammengesetzte Heptagon ist unregelmäßig, wobei die Seitenlängen im Bereich von 4,238(7)–4,496(5) Å (0,4238–0,4496 nm) liegen und die Winkel, die den O(4)-Atomen gegenüber liegen, sind im Bereich von 120,1–131,6°. Diese Verzerrung ist teilweise auf den Dichlorphenylrest zurückzuführen, der auf der sekundären Seite des Wirtsmoleküls aufliegt. Die Neigungswinkel für Glukoserest G1–G7 sind 5,5, 4,2, 13,5, 28,7, 7,0, 11,8 und 31,7°. Die größten Werte für G4 und G7 können einer intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung O(2G4)-H ... $O(3G7^{IV})$ (IV = x – 1 + y, z) zugeschrieben werden. Trotz dieser Verzerrungen liegen die Abstände O(3Gn) ... O[2G(n + 1)] in einem relativ engen Bereich von 2,716(6)

bis 3,022(7) Å (0,2716 bis 0,3022 nm) und die üblichen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, die β-CD eine „Rundheit" verleihen, scheinen größtenteils erhalten zu sein.

[0051] Säulen von Komplexmolekülen, von denen eine in Fig. 2 gezeigt ist, sind in einer hexagonalen Anordnung gepackt und werden von einem komplexen Netzwerk an Wasserstoffbrückenbindungen, an denen β-CD-Hydroxylgruppen und Wassermoleküle beteiligt sind, zusammen gehalten. Der Komplex kristallisiert daher in unbegrenzten Schichten (Ebenengruppe p6) parallel zu den (001)-Ebenen, wobei Komplexmoleküle in jeder aufeinander folgenden Schicht um 60° um die c-Achse zu denen in der darüber liegenden Schicht gedreht sind.

[0052] Der thermische Zerfall des Komplexes ist durch Thermogravimetrie (TG) und differenzielle Scanning-Kalorimetrie (DSC) untersucht worden.

[0053] Die thermogravimetrische Analyse zeigte einen Verlust von 12,02 Gewichtsprozent zwischen 25°C und 150°C, was 11 Wassermolekülen der Kristallisation entspricht.

[0054] Die Wassermoleküle verhielten sich bei der niedrigen Temperatur der Röntgenanalyse sehr gut, wobei sie U_{eq}-Endwerte im Bereich von 0,03–0,08 Å (3–8 × 10^{-3}nm^2) ergaben und keine Anzeichen einer Unordnung zeigten. Die TG-Spur zeigte, dass in mindestens vier Schritte eine Dehydratation auftritt, von denen jeder von einem entsprechenden Endotherm in der DSC-Spur begleitet ist. Es ist möglich, diese Beobachtungen auf der Basis der unterschiedlichen Umgebungen der Wassermoleküle in dem Kristall zu rationalisieren, wobei solche, die an schwachen Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind, zuerst freigesetzt werden, und solche, die an Na^+ koordiniert sind oder an mehreren Wasserstoffbrückenbindungen teilnehmen, während der späteren Phasen des Masseverlustes desorbiert werden. TG, DSC und Thermomikroskopie zeigen, dass der Komplex bei weiterer Erhitzung nicht schmilzt, sondern bei etwa 473 K beginnt zu zerfallen.

Beispiel 2

[0055] Diclofenac-Natrium (6,6 g) und Beta-Cyclodextrin (23,4 g) werden gesiebt (30 mesh) und über Kopf gemischt. Die Mischung wird in einen Mörser überführt. Entionisiertes Wasser (10–15 ml) wird allmählich unter starkem Mischen zugegeben, um eine einheitliche Paste herzustellen. Kräftiges Mischen wird für 0,5 Stunden fortgesetzt, was während des Vorgangs eine einheitliche pastenähnliche Konsistenz sicherstellt. Die Mischung wird bei 40°C ofengetrocknet. Die getrocknete Masse wird zerdrückt und durch ein Sieb mit Maschenweite 30 mesh geführt. Das Pulver wird in einem Pulvermischgerät 10 Minuten homogenisiert. Das Produkt enthält 21% m/m Diclofenac-Natrium, wie durch HPLC bestimmt wurde. Der Wassergehalt des Produktes ist zwischen 9 und 11% m/m, wie durch Karl-Fisher-Titration bestimmt wurde. Die molekulare Zusammensetzung des Produktes entspricht damit 1 Molekülen Diclofenac-Natrium, 1 Molekül Beta-Cyclodextrin und zwischen 7 und 10 Wassermolekülen. Die Teilchengröße des Produktes entspricht zu 90% weniger als 30 Mikron, wie unter einem Lichtmikroskop gemessen wurde. Die Morphologie des Komplexes ähnelt sehr fein fraktionierten kristallinen Teilchen.

Beispiel 3

[0056] Diclofenac-Natrium (841 g), Beta-Cyclodextrin (3000 g) und mikrokristalline Cellulose (580 g) werden in einem Über-Kopf-Mischgerät 10 Minuten lang gemischt und in ein Mischgefäß überführt. Es wird gereinigtes entionisiertes Wasser (10,5 Liter) hinzugefügt und die Mischung wird 0,5 Stunden lang kräftig gerührt, um eine einheitliche Schlämme herzustellen. Die Schlämme wird mit einer Kolloidmühle behandelt und unter den folgenden Bedingungen anhand von Rotationscheibenzerstäubung sofort sprühgetrocknet: Einlasstemperatur 150°C; Auslasstemperatur 60°C, Zufuhrrate 5 Liter pro Stunde. Das Produkt (3927 g) wird mit einem Ertrag von 89% erhalten und enthält 20% m/m Diclofenac-Natrium, wie durch HPLC bestimmt wurde. Der Wassergehalt des Produktes liegt zwischen 7 und 11% m/m, wie durch Karl-Fisher-Titration bestimmt wurde. Die molekulare Zusammensetzung des Produktes entspricht damit 1 Molekül Diclofenac-Natrium, 1 Molekül Beta-Cyclodextrin und zwischen 5 und 10 Wassermolekülen neben mikrokristalliner Cellulose. Die Teilchengröße des Produktes entspricht zu 90% weniger als 50 Mikron, wie unter einem Lichtmikroskop gemessen wurde. Die Morphologie des Komplexes gleicht sehr feinen spheroidalen amorphen Teilchen.

Beispiel 4

[0057] Der gemäß Beispiel 2 hergestellte Komplex (500 mg) wird zu 2 ml entionisiertem Wasser bei Raumtemperatur in ein Gefäß mit Schraubdeckel gegeben. Das Gefäß wird verschlossen und in einen Laborschüttler

gegeben. Die Mischung wird 5 Minuten lang geschüttelt und dann 24 Stunden äquilibriert. Der Überstand wird durch einen 0,22-Mikron-Filter gefiltert und die Diclofenac-Konzentration durch HPLC analysiert. Die Wasserlöslichkeit des Komplexes im Gleichgewicht entspricht 38 mg/ml Diclofenac-Natrium. Die Löslichkeit von Diclofenac-Natrium im Gleichgewicht in Abwesenheit von Beta-Cyclodextrin unter Idealbedingungen ist 5 mg/ml.

Beispiel 5

[0058] Ein Beispiel (Probe 1) des in Beispiel 2 erhaltenen Einschlusskomplexes wird durch Röntgenpulverdiffraktion analysiert. Es wird eine stöchiometrische physikalische Mischung hergestellt, indem 0,66 g Diclofenac-Natrium mit 2,34 g Beta-Cyclodextrin über Kopf gemischt werden. Eine Probe der physikalischen Mischung (Probe 2) wird durch Röntgenpulverdiffraktion unter den gleichen Bedingungen wie Probe 1 analysiert. Die Peakpositionen in Probe 2 entsprachen der Summe einzelner Diffraktionsmuster für Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin. Probe 1 zeigt vollkommen unterschiedliche Peakpositionen im Vergleich zu Probe 2 und zeigt signifikante Ähnlichkeit zu dem in Fig. 3 gezeigten Muster. Das Röntgenpulverdiffraktionsmuster von Probe 1 ist daher kennzeichnend für eine kristalline Form, die sich von Diclofenac-Natrium oder Beta-Cyclodextrin unterscheidet und als direkter Beweis für die Bildung von Einschlusskomplexen herangezogen werden kann. Die Röntgenpulverdiffraktionsmuster von Probe 1 und Probe 2 sind in Fig. 4A und Fig. 4B gezeigt.

Beispiel 6

[0059] Es wird eine stöchiometrische physikalische Mischung hergestellt, indem 0,66 g Diclofenac-Natrium mit 2,34 g Beta-Cyclodextrin über Kopf gemischt werden. Eine Probe der Mischung (3 mg) wird mit 300 mg Kaliumbromid (KBr) in einem Achatmörser zerrieben. Eine Probe des in Beispiel 2 erhaltenen Komplexes (3 mg) wird mit 300 mg Kaliumbromid (KBr) in einem Achatmörser zerrieben. Der Probenbecher eines Zubehörteils für die diffuse Reflexionsinfrarotspektrometrie wird mit KBr gefüllt und die Probe als Hintergrund durch Fourier-Transformations-Infrarot-Spektrometrie in einem Paragon-1000-Gerät von Perkin-Eimer mit 16 Scans und einer Auflösung von 4 cm^{-1} analysiert. Die Proben von KBr/physikalische Mischung und KBr/Komplex werden unter identischen Bedingungen unter Subtraktion des Hintergrunds gemessen und sind in Fig. 5 gezeigt. Relativ zu der physikalischen Mischung zeigt der Komplex ähnliche Absorptionsintensität für Banden, die mit Cyclodextrin verknüpft sind (beispielsweise Dehnungsfrequenzen glykosidischer C-O-Gruppen und von C-C-Gruppen bei 1155 cm^{-1} und 1031 cm^{-1} [Spectroscopic studies on β-Cyclodextrin, Egyed, O. Vibrational Spectroscopy 1990, 1, 225–227]). In dem Komplex wird relativ zu der physikalischen Mischung eine charakteristische Reduktion der Infrarot-Absorption von Diclofenac beobachtet, besonders in den Regionen, die intensiven Carboxylatdehnungsfrequenzen (1550–1600 cm^{-1}) und aromatischen Dehnungsfrequenzen (1400–1550 und 680–800 cm^{-1}) entsprechen, wie in Fig. 1 gezeigt. Wenn relativ zu den starken Beta-Cyclodextrin-C-O und -C-C-Absorptionsbanden bei 1155 und 1031 cm^{-1} gemessen wird, liegt die Reduktion der Intensität der Diclofenac-Banden bei 1574, 1556, 1453, 1470, 765 und 747 zwischen 40 und 60%. Die verringerte Intensität ist auf Vibrationseinschränkungen zurückzuführen, die in der Cyclodextrinkavität auf das Gastmolekül wirken und als direkter Beweis für die Bildung von Einschlusskomplexen herangezogen werden können.

Beispiel 7

[0060] Die Reaktion zwischen Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin in Wasser kann durch Protonennuklearmagnetresonanz (NMR)-Spektrometrie gezeigt werden. Protonenmagnetresonanzexperimente wurden auf einem Bruker AMX_R500-Spektrometer bei einer Sondentemperatur von 303 K durchgeführt. Es wurden Lösungen von Diclofenac-Natrium (DIC) und Beta-Cyclodextrin (BCD) in D_2O hergestellt und in verschiedenen Anteilen gemischt, um Schaubilder der kontinuierlichen Veränderung (Job-Plots) zu erhalten, aus denen eine Stöchiometrie des Komplexes interpoliert werden kann. Die Gesamtkonzentration [DIC] + [BCD] wurde konstant gehalten (10 mM) und das Verhältnis (r) wurde von 0,1 bis 0,9 variiert, wobei r = [DIC] + [DIC] + [BCD] ist. Chemische Verlagerungen (δ) wurden relativ zu externem Tetramethylsilan gemessen. Zweidimensionale Kern-Overhauser-Verstärkungs-(Nuclear Overhauser Enhancement, NOE) Studien wurden im rotoierenden Koordinatensystem (ROESY) für eine Lösung von DIC/BCD mit r = 0,4 aufgezeichnet. Es wurde eine Spin-Locking-Zeit von 150 ms verwendet.

[0061] Mithilfe der Hyperchem™-Software wurde molekulares Modelling durchgeführt. Es wurden Berechnungen der molekularen Mechanik, umfassend Starrkörperdocking und Energieminimierungen, durchgeführt, wobei das MM+-Kraftfeld verwendet wurde. Die Anfangsstrukturen von BCD und DIC beruhten auf Röntgendaten. Die Berechnungen wurden mit den zwei möglichen 1:1-Isomerkomplexen und dem 1:2-DIC/BCD-Komplex durchgeführt. Die Struktur und Bezeichnung von DIC und BCD sind in Fig. 6 gezeigt.

[0062] Plots der beobachteten Δδ·[BCD] oder Δδ·[DIC] als eine Funktion von r führt zu Job-Plots, die in **Fig.** 7 angegeben sind. Die intern ausgerichteten 3'- und 5'-BCD-Protonen sowie die F,H-Chlorphenylprotonen ergeben große Verschiebungen und symmetrische Kurven mit einem Maximum bei r = 0,5, was eine Stöchiometrie von 1:1 anzeigt. Im Fall der Phenylacetat-B,E-Protonen wurden kleine Verschiebungen beobachtet, woraus sich unsymmetrische Kurven mit dem Maximum bei r offenbar kleiner als 0,5 ergaben. Dieses Ergebnis deutet auf die mögliche Bildung eines 1:2-DIC/BCD-Komplexes hin.

[0063] Im 2D-ROESY-Spektrum wurden zwischen F, H und 3', 5' und zwischen E und 3'-Protonen Crosspeaks beobachtet, was Through-Space-Kopplungen zwischen räumlich nahen (< 4 Ångström) Protonen von Cyclodextrin und Diclofenac anzeigt. Insgesamt zeigen die NMR-Ergebnisse eine präferenzielle Komplexbildung des hydrophoberen Dichlorphenylrings mit einem kleineren Anteil von Strukturen, was einem Einschluss des Phenylacetatrings entspricht. Diese Befunde sind in **Fig. 8** schematisch als energieminimierte molekulare Modelle dargestellt.

[0064] Ausgehend von den hoch auflösenden Nuklearmagnetresonanzstudien von Diclofenac-Natrium und Beta-Cyclodextrin gibt es direkte Beweise, die unterschiedliche Arten des Einschlusses in wässrigen Lösungen unterstützen, an denen Dichlorphenyl und Phenylacetateinheiten in Diclofenac beteiligt sind. Während der erfindungsgemäßen Pasten- und Schlämme-Komplexbildungsverfahren ist es daher wahrscheinlich, dass verschiedene Typen von Einschlussverbindungen in unterschiedlichem Ausmaß hergestellt werden.

Beispiel 8

[0065] Der erfindungsgemäß erhaltene Einschlusskomplex von Beta-Cyclodextrin-Diclofenac-Natrium kann als Tabletten mit der folgenden Einheitenzusammensetzung formuliert werden:

Diclofenac-Natrium-Beta-Cyclodextrin-Komplex (äquivalent zu 50 mg Diclofenac-Natrium)	220 mg
Stärke	100 mg
Ac-di-sol	20 mg
Magnesiumstearat	4 mg
	344 mg

[0066] Das Ac-di-sol, mikrokristalline Cellulose und Stärke werden in einem Mischgerät vorgemischt. Der Mischung wird der Diclofenac-Natrium-Beta-Cyclodextrin-Komplex zugegeben und vermischt. Das Magnesiumstearat wird hinein gesiebt und gemischt. Die Mischung wird in Tabletten gepresst.

Patentansprüche

1. Einschlusskomplex aus einem Natrium- oder Kaliumsalz von Diclofenac und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Einschlusskomplex kristallin ist und dadurch, dass er ein Molverhältnis zwischen Diclofenac-Salz und dem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin von 1:1 und eine Löslichkeit in entionisiertem Wasser von mehr als 10 mg Diclofenac pro Milliliter bei 20°C und einen pH-Wert von 5–7 hat.

2. Einschlusskomplex nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er Wasser in einem Molverhältnis zwischen Diclofenac-Salz und unsubstituiertem Beta-Cyclodextrin und Wasser von 1:1:5 bis 1:1:11 enthält.

3. Einschlusskomplex nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Diclofenac-Salz in dem Komplex als Diclofenac-Natrium vorliegt.

4. Einschlusskomplex nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Diclofenac-Salz in dem Komplex als Diclofenac-Kalium vorliegt.

5. Einschlusskomplex nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass er im Wesentlichen das Röntgenpulverbeugungsdiagramm von **Fig. 3** hat.

6. Einschlusskomplex nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es die Formel (Diclofenac-Natrium)-(Beta-Cyclodextrin)·11H_2O hat.

7. Einschlusskomplex nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass er in Lagen der Ebenengruppe p6

parallel zur (001) Ebene kristallisiert, wobei Komplexmoleküle in jeder aufeinander folgenden Lage um 60° um die c-Achse von den Komplexmolekülen in der Lage darüber gedreht werden.

8. Einschlusskomplex nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass er eine Struktur im Wesentlichen wie in **Fig. 1** illustriert hat.

9. Einschlusskomplex aus einem Natrium- oder Kaliumsalz von Diclofenac und einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin, dadurch gekennzeichnet, dass er ein Molverhältnis zwischen Diclofenac-Natrium und unsubstituiertem Beta-Cyclodextrin von 1:1 hat, und dadurch, dass er im Wesentlichen das Röntgenpulverbeugungsdiagramm von **Fig. 3** hat.

10. Verfahren zur Herstellung eines Einschlusskomplexes nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es die folgenden Schritte umfaßt:
a) Mischen eines Natrium- oder Kaliumsalzes von Diclofenac mit einem unsubstituierten Beta-Cyclodextrin;
b) Zugeben einer geeigneten Menge Wasser zu dem Gemisch von Schritt (a) unter kräftigem Mixen, bis sich eine Paste oder ein Brei gebildet hat;
c) Fortsetzen des Mixens unter weiterer Zugabe von Wasser, falls notwendig, um die pasten- oder breiartige Konsistenz aufrechtzuerhalten, für eine Zeit, die zum Bilden des Einschlusskomplexes geeignet ist; und
d) Trocknen des Produktes von Schritt c).

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) das Mixen für eine Zeit von 0,25 Stunden fortgesetzt wird.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff einen kristallinen Einschlusskomplex aus einem Natrium- oder Kaliumsalz von Diclofenac nach einem der Ansprüche 1 bis 9 umfaßt, oder die mit dem Verfahren nach Anspruch 10 oder 11 hergestellt ist.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig 1

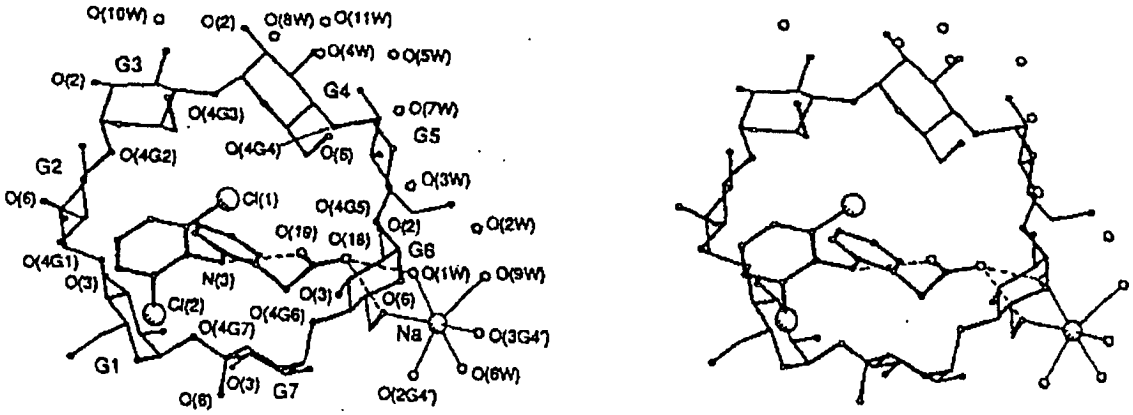
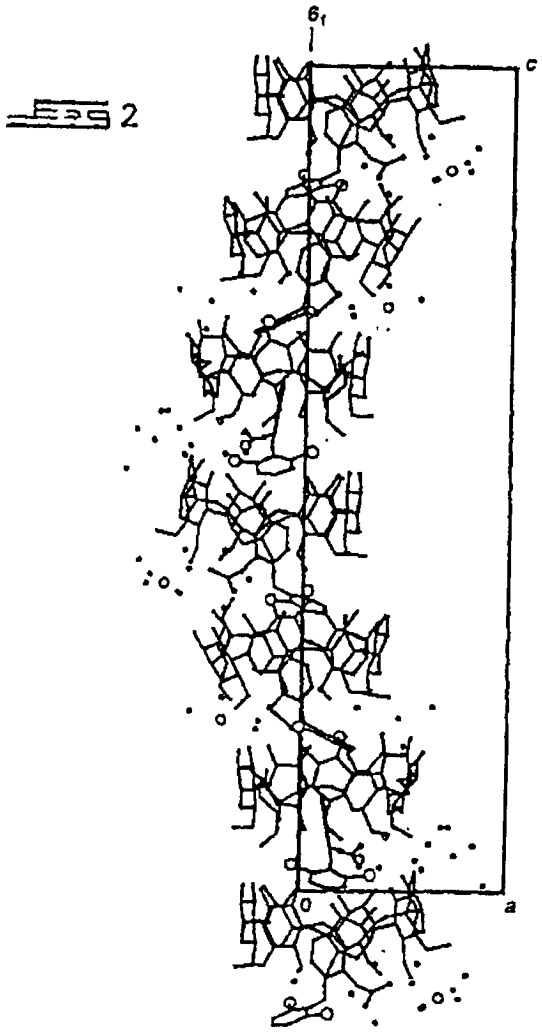


Fig 2



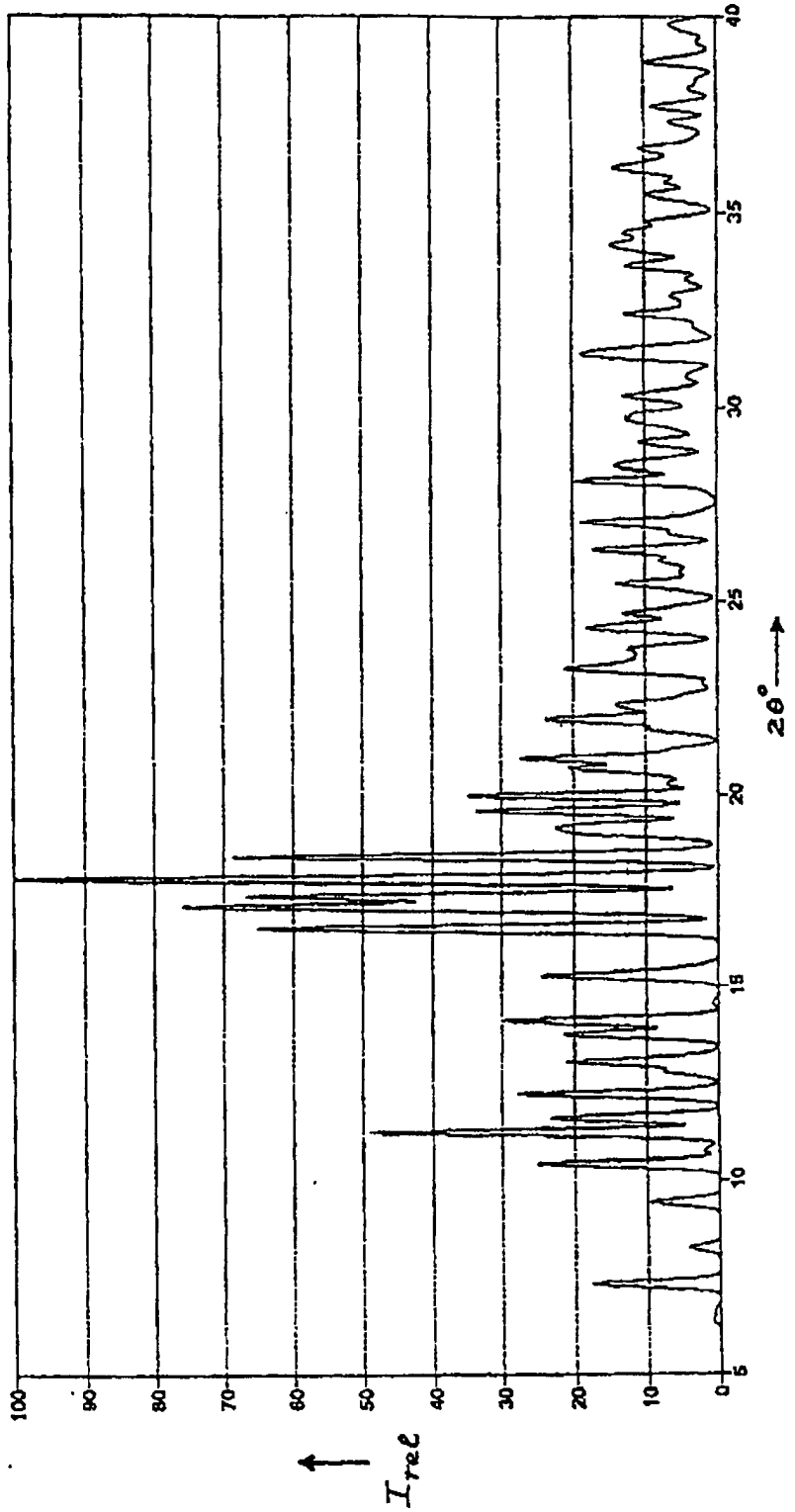
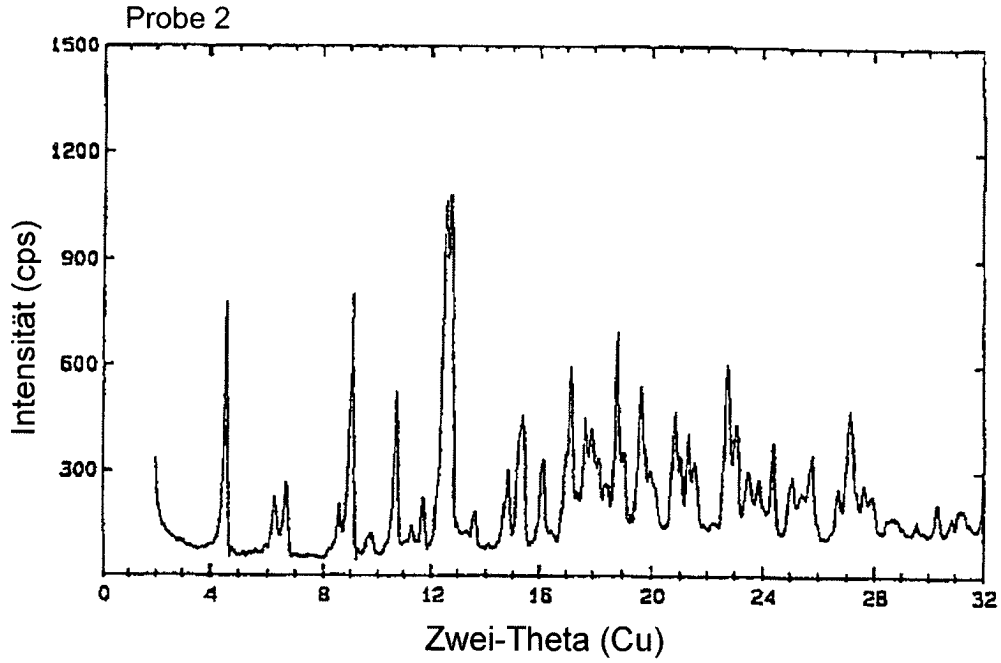


Fig 3

FIG 4A


Probe 2
Intensität (cps)
1500
1200
900
600
300
0
4
8
12
16
20
24
28
32
Zwei-Theta (Cu)

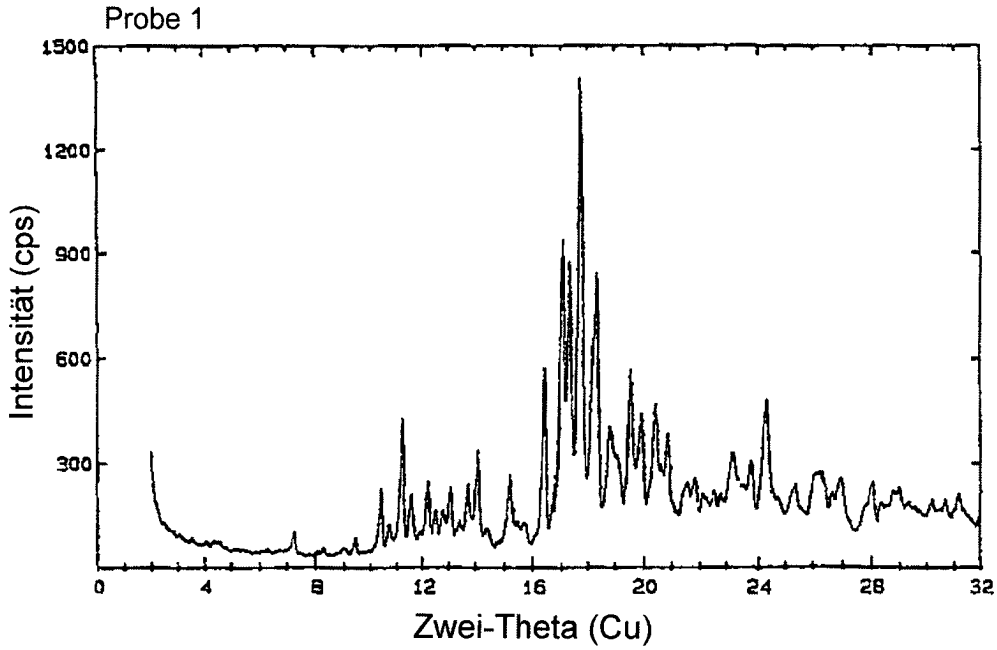
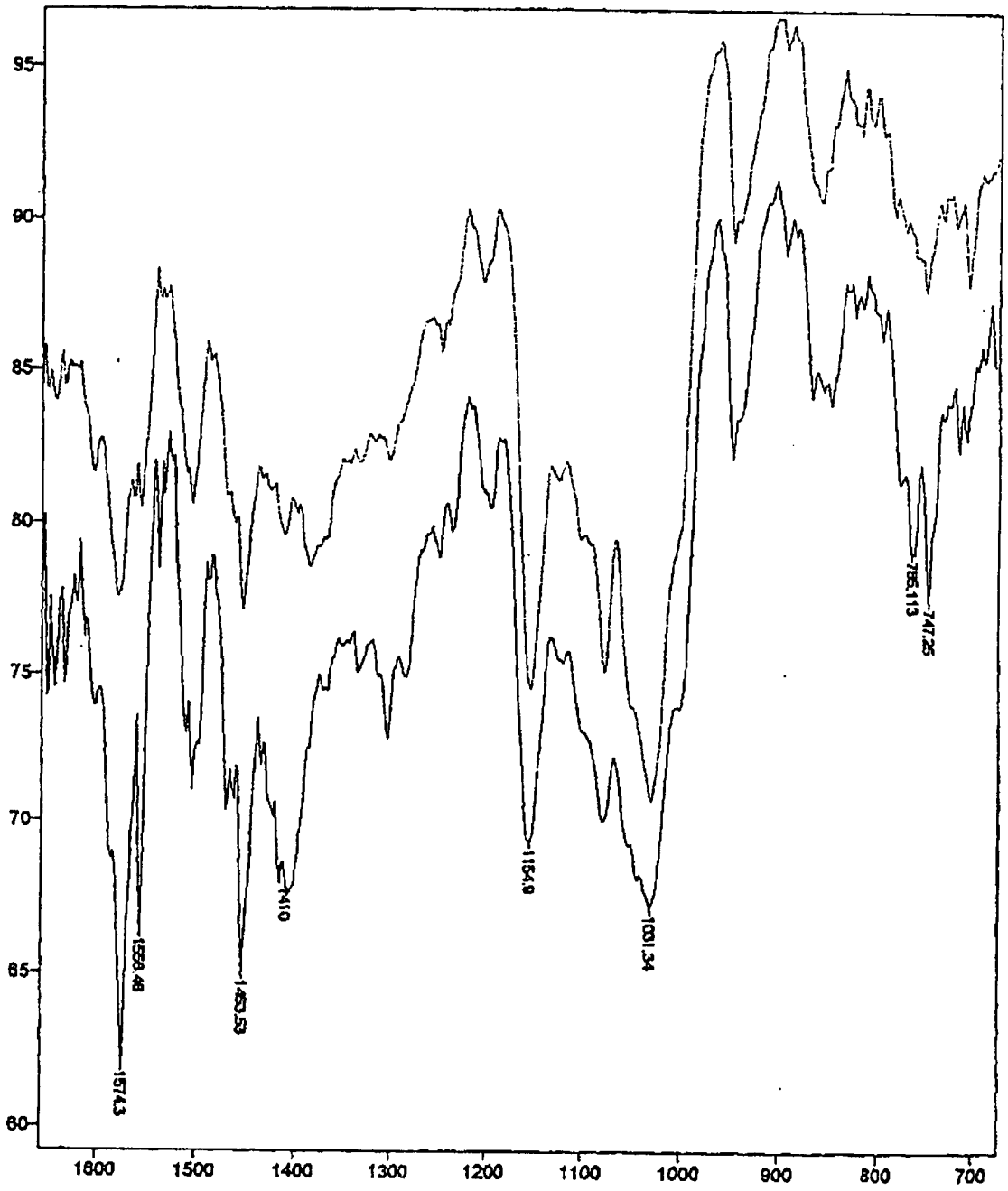

Probe 1
Intensität (cps)
1500
1200
900
600
300
0
4
8
12
16
20
24
28
32
Zwei-Theta (Cu)

FIG 4B

Fig. 5


95
90
85
80
75
70
65
60
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
1574.3
1558.48
1453.53
1410
1154.9
1031.34
785.113
747.25

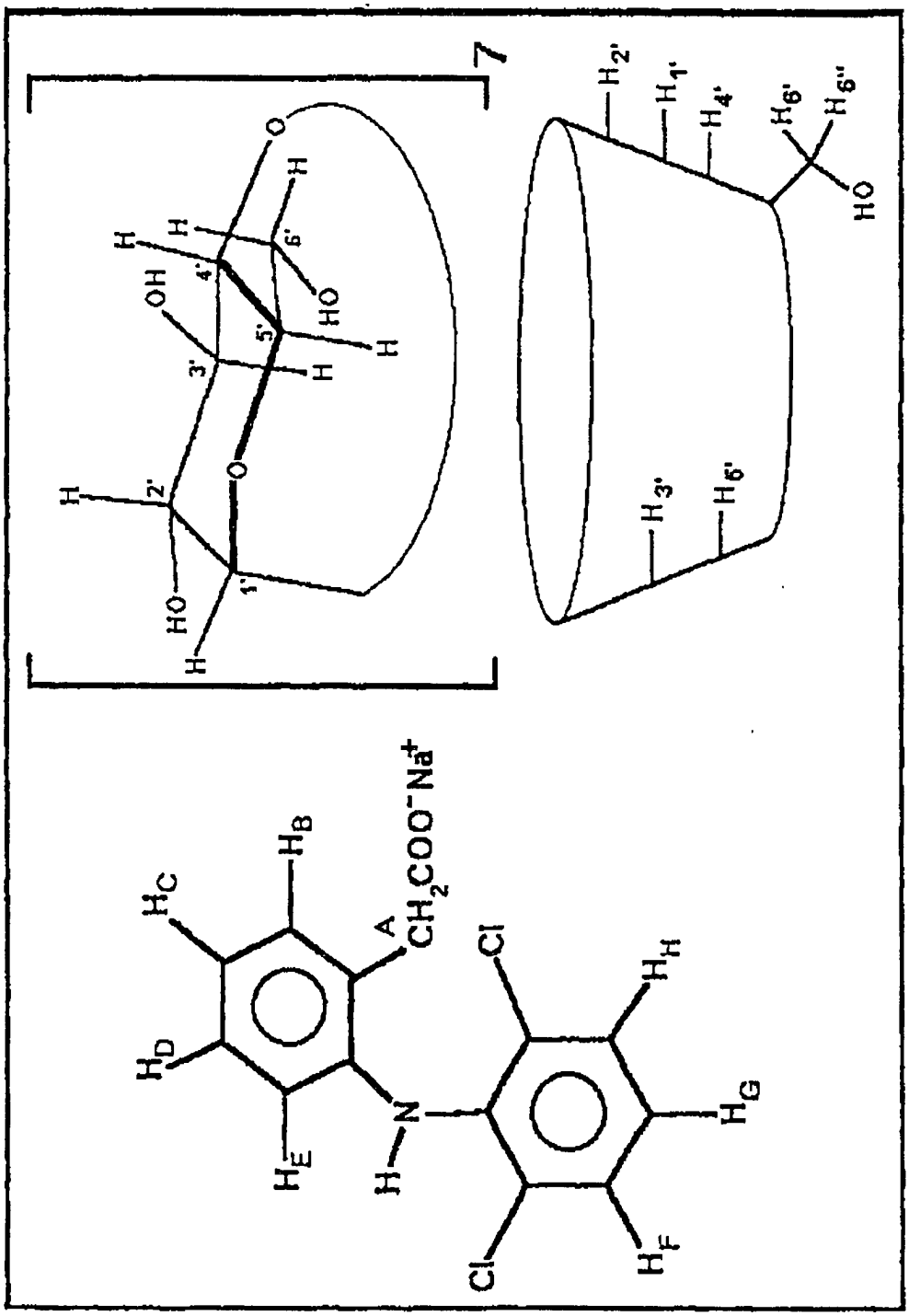

7
H
HO
OH
O
1'
2'
3'
4'
5'
6'
H2'
H1'
H4'
H6'
H6''
H3'
HC
HB
HD
HE
A
CH2COO-Na+
N
Cl
HH
HG
HF

Fig. 6

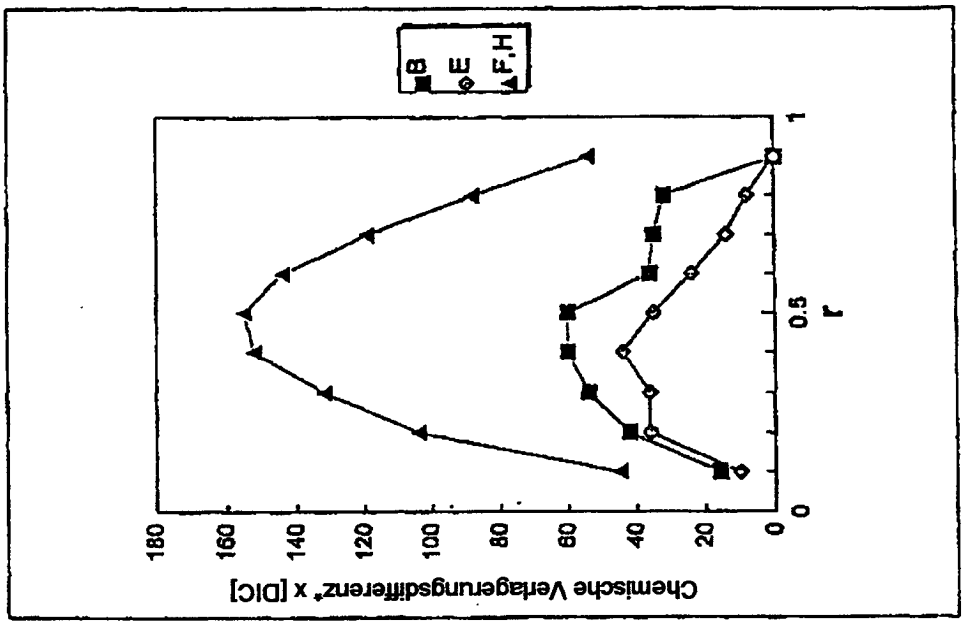

B
E
F,H
Chemische Verlagerungsdifferenz* x [DIC]
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
0.5
1
r

FIG 7B

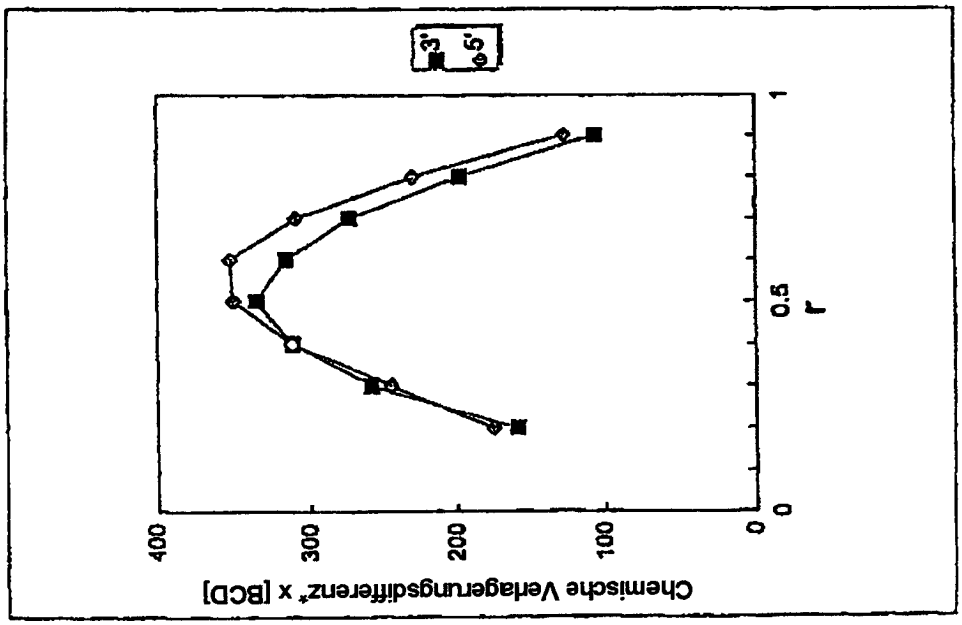

3'
5'
Chemische Verlagerungsdifferenz* x [BCD]
400
300
200
100
0
0
0.5
1
r

FIG 7A

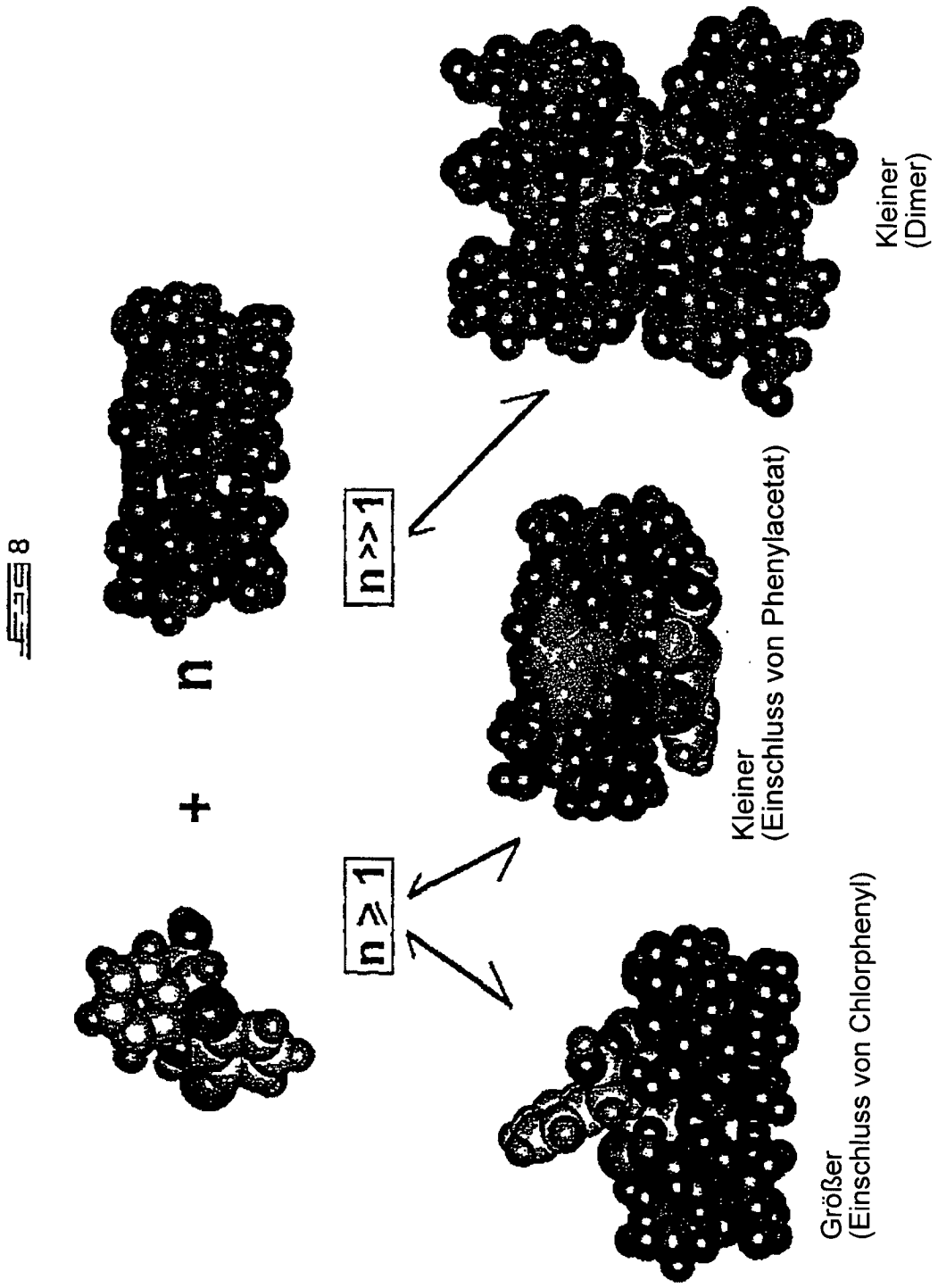

n
n≥1
n≥1
Kleiner
(Dimer)
Kleiner
(Einschluss von Phenylacetat)
Größer
(Einschluss von Chlorphenyl)

Fig. 8