

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480014408.9

[51] Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010年3月24日

[11] 授权公告号 CN 100594941C

[22] 申请日 2004.4.23

[21] 申请号 200480014408.9

[30] 优先权

[32] 2003.4.25 [33] FR [31] 03/05140

[86] 国际申请 PCT/FR2004/000995 2004.4.23

[87] 国际公布 WO2004/096284 法 2004.11.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.25

[73] 专利权人 皮埃尔法布雷医药公司

地址 法国布洛涅-比杨古

[72] 发明人 H·洛沙尔 M·索恰乌

B·弗雷斯

[56] 参考文献

FR2830760A 2003.4.18

WO03030867A 2003.4.17

WO0232462A 2002.4.25

审查员 杜文华

[74] 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

代理人 程伟

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

分子络合物的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于制备可溶性分子络合物的方法，所述的络合物包括一种或多种微溶于含水介质的活性物质，所述活性物质夹带在一种或多种宿主分子中，所述方法的特征在于包括以下步骤：

(a)使一种或多种活性物质与一种或多种宿主分子进行接触，(b)在存在一种或多种扩散剂的情况下，通过压力下的密流体以静态模式与步骤(a)中获得的混合物接触而进行分子扩散步骤，(c)回收由此形成的分子络合物。

1. 一种用于制备可溶性的分子络合物的方法，所述络合物包括一种或多种微溶于含水介质的活性物质，所述活性物质夹带在一种或多种环糊精中，所述方法的特征在于由以下步骤组成：
  - (a) 使一种或多种微溶于含水介质的活性物质与一种或多种环糊精进行接触，
  - (b) 在一种或多种水存在的情况下，通过超临界CO<sub>2</sub>以静态模式与步骤(a)中获得的混合物接触而进行分子扩散步骤，
  - (c) 回收由此形成的分子络合物。
2. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于所述活性物质为一种药学活性剂。
3. 根据权利要求2所述的方法，其特征在于所述药学活性剂选自镇痛药、退热药、阿斯匹林、抗生素、消炎药、抗溃疡药、抗高血压药、神经抑制药、抗抑郁药、具有治疗活性的寡核苷酸、具有治疗活性的肽或具有治疗活性的蛋白质、化妆品活性剂或营养保健活性剂。
4. 根据权利要求2所述的方法，其特征在于所述活性物质选自苯胺、表鬼臼脂素、米诺地尔、吡罗昔康、戊酸、辛酸、月桂酸、十八酸、苯噻丙酸、奥美拉唑或艾氟迈伯。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法，其特征在于分子扩散步骤(b)是在搅拌下进行。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法，其特征在于所述水是以质量百分数1- 50 %的量连续或分批地加入的。
7. 根据权利要求6所述的方法，其特征在于所述水是以质量百分数20

---

-25 %的量连续或分批地加入的。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法，其特征在于超临界CO<sub>2</sub>的压力为5 MPa -40 MPa，并且温度为0 -120℃。

## 分子络合物的制备方法

### 技术领域

本发明涉及通过压力下的密流体(特别是CO<sub>2</sub>)技术来制备可溶性的分子络合物的方法。

### 背景技术

高附加值的新药物分子在40%的情况下为不溶的或微溶于水的,这妨碍了它们的生物利用度。增加粉末的比表面积可改善它们的溶解速率。

目前认为如果活性成分的溶解速率得到改善,它们的生物利用度可以大大增加。

在药学、化妆品和营养保健领域,现存的许多专利申请、专利和出版物涉及了在加压介质中,在涂层底物中的活性物质的分子络合物的配制。然而,大多数描述的方法不涉及提高生物利用度的目的,而是涉及活性物质在底物上的吸收。

Bertucco 等 (*Drugs encapsulation using a compressed gas antisolvent technique-Proceedings of the 4<sup>th</sup> Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications 1997, 327-334-Ed. E. Reverchon*) 描述了将活性物质悬浮在生物聚合物的溶液中的方法,所述的生物聚合物起着载体作用。然后,将放于高压釜内的该悬浮液暴露到超临界CO<sub>2</sub>中以其去溶剂化(用超临界流体萃取溶剂),并通过在活性物质上超饱和来络合载体。该方法为一种间歇式方法,其中,由于活性物质处于悬浮状态,应此其不能被超临界流体沉淀。因此,活性物质微粒的结构未发生改变,这不利于提高其在含水介质中的溶解。

Benoit 等在他们的申请 WO 98/13136中描述了一种类似方法。

沉积载体的另一种技术在于将所述的载体溶解在超临界流体中，然后将该载体沉淀在活性物质上。为了做到这一点，需要事先将活性物质及其载体放置在搅拌的高压釜中，注射入超临界 CO<sub>2</sub> 仅溶解载体(这意味着载体溶解在超临界流体中，并且活性物质不溶解)，通过改变高压釜内的压力和温度而将其沉淀。在这种情况下，活性物质的原始结构保持不变，并且很难控制在沉淀的络合物中所获得的活性物质/载体的比率。在Benoit等的专利申请EP 706 821中详细描述了这种间歇式方法。

由Shine和 Gelb 在其专利申请WO 98/15348中描述的微胶囊化方法在于：

1. 将活性物质与聚合物混合，用于封装，
2. 通过通入超临界流体流来液化所述聚合物，
3. 迅速降压从而使聚合物在活性物质周围固化。

该方法仅适用于不溶于超临界流体的活性物质和聚合物。由于这一点，活性物质保持其原始结构，这不利于提高其生物利用度。

在Perrut和Majewski的专利申请 FR2798863中，将事先用超临界流体萃取的活性物质(黑胡椒和甜辣椒粉的混合物、卡乏椒、姜黄)沉淀在含有多孔载体的高压釜中。所研究的多孔介质为麦芽糖糊精。该作者要求保护的是将活性物质吸附到多孔介质上的方法，而不是活性物质在宿主分子中的扩散现象，这中方法可改善获得的分子络合物的溶解度。

Carli 等在专利申请 WO 99/25322 中请求保护一种药学活性剂填料的方法，该方法如下：

1. 用超临界流体溶解活性成分，
2. 将含有活性成分的超临界流体与交联聚合物接触，
3. 以静态或动态模式渗渍(impregnation)该交联聚合物，
4. 除去超临界流体。

只有可溶于超临界流体中的活性物质可以采用该方法制备，这是由于该方法的第一步用超临界流体萃取活性成分。而且，该方法不是夹带在载体上而是渗渍在载体上，并且采用这种制备方法不能改善活性成分在含水介质中的溶解度。Van Hees 等 (*Application of*

*supercritical carbon dioxide for the preparation of a Piroxicam- $\beta$ -cyclo-dextrin inclusion compound*, *Pharmaceutical Research*, 吡罗昔康 *Vol. 16, No. 12, 1999*) 在其出版物中描述了一种采用超临界CO<sub>2</sub>将吡罗昔康 (piroxicam) 夹带在 $\beta$ -环糊精中的方法。因为吡罗昔康微溶于水, 所以其在 $\beta$ -环糊精中的夹带物可增加其在水中的溶解度。该方法在于将吡罗昔康和 $\beta$ -环糊精的混合物放在反应器中, 以静态模式放置。降压后, 将所得混合物在进行下列特征描述之前进行研磨并均匀化, 所述的特征描述为

- DSC (差示扫描量热法)
- 在乙腈中测量的溶解度并单独地与吡罗昔康的溶解度进行对比, 和
- 光谱方法

DSC 分析可推断出吡罗昔康与 $\beta$ -环糊精的络合。

kamihira M.等(*J. of Fermentation and Bio-engineering*, Vol. 69, No. 6, 350-353, 1990) 描述了一种萃取挥发性的芳香族化合物的方法, 及通过夹带在环糊精中来捕集的方法。这样, 采用超临界流体萃取香叶醇和芥子油, 然后, 在含有水合环糊精的第二反应器中以动态模式蒸发。通过测定芳香族化合物在环糊精中的夹带水平来研究各种参数的影响。以动态和非静态模式进行所述的夹带步骤。而且, 作者请求保护的申请完全不同, 因为其包含通过夹带来实现的挥发性分子的附着。最后, 该方法不采用超临界流体, 而是采用加压的气体。

最后, 以 PIERRE FABRE MEDICAMENT 为申请人的国际申请 WO 03/030867 涉及一种制备化合物的方法, 以用于使酰基苯胺衍生物与多孔载体相互作用, 所述方法必要地包括以下步骤:

- a) 将产生的苯胺衍生物与超临界流体以及确定量的多孔载体混合,
- b) 通过将超临界流体以静态模式与在步骤 a) 中获得的混合物接触来进行分子扩散步骤,
- c) 采用超临界流体流清洗在步骤 b) 中获得的用于相互作用的化合物, 和
- d) 回收由此形成的用于相互作用的化合物微粒。

应当指出, 在超临界介质中进行的用于清洗步骤 c) 是必要的, 因

为该步骤可除去残留的溶剂和沉淀以提高活性成分的溶解度。

然而，所有这些方法看起来都很难用于工业制备夹带络合物。

## 发明内容

本申请的发明人出乎意料地发现能有效提高加带水平的方法，所述方法包括在静态模式下利用压力下的密流体进行的分子扩散步骤，并且无需随后的借助于超临界流体进行的清洗步骤，所述的夹带水平作为加入到介质中的扩散剂的量的函数。

因此，本发明涉及制备可溶性分子络合物的方法，所述络合物包括一种或多种微溶于含水介质的活性物质，所述活性物质夹带在一种或多种宿主分子中，所述方法的特征在于其限定性地包括以下步骤：

- (a) 将一种或多种活性物质与一种或多种宿主分子进行接触，
- (b) 在一种或多种扩散剂存在的情况下，以静态模式将加压下的密流体与在步骤 (a) 中获得的混合物接触而进行分子扩散步骤，
- (c) 回收由此形成的分子络合物。

为了实现本发明的目的，术语“压力下的密流体”应理解为是指在大于其临界值的温度或压力下使用的任何流体。有利地，其为纯 CO<sub>2</sub>，或者与本领域技术人员常用的有机溶剂混合的CO<sub>2</sub>。

为了实现本发明的目的，术语“微溶于含水介质的活性物质”应理解为是指微溶或不溶于含水介质的任何活性物质，并且尤其是溶解度小于至少20 ug/ml的活性物质。特别是，可以是一种药学活性剂（作为例子，可以提到镇痛药、退热药、阿斯匹林及其衍生物、抗生素、消炎药、抗溃疡药、抗高血压药、神经抑制药、抗抑郁药、具有治疗活性的寡核苷酸、具有治疗活性的肽或具有治疗活性的蛋白质）、化妆品活性剂或营保健活性剂。有利地，它为选自下列的活性物质：酰基苯胺衍生物、表鬼臼毒素衍生物、米诺地尔(minoxidil)、吡罗昔康、戊酸、辛酸、月桂酸、硬脂酸、噻洛芬酸、奥美拉唑或eflucimibe(艾氟迈伯)。

为了实现本发明的目的，术语“宿主分子”应理解为是指任何能够捕获活性物质的物质。有利地，所述宿主分子选自多聚糖或单糖，尤其是环糊精或它们的混合物。有利地为β-环糊精、甲基-β-环糊精、γ-

环糊精或羟基丙基 $\beta$ -环糊精。

为了实现本发明的目的，术语“扩散剂”应理解为是指任何能促进活性物质与宿主分子相互作用的溶剂。有利地，该扩散剂选自醇、酮、醚、酯、含有或不含表面活性剂的水或它们的混合物。更加有利地是水。

为了实现本发明的目的，术语“静态模式”应理解为是指如下的反应或方法，其中，所述的反应或方法是将所有的试剂同时进行接触并允许发生反应。例如，在本发明的步骤(b)中，将活性物质、水和超临界CO<sub>2</sub>放在一个高压釜中反应几个小时。在反应期间，产品的质量不发生改变。相反，在动态模式中，随着反应或生产的进行来提供试剂。通常，在动态模式中，存在流体循环或搅拌。在生产期间，产品的质量发生变化。

将活性物质和宿主分子以固体或液体形式加入容器中，在该容器中以准确选择的比例注入了压力下的密流体和扩散剂。根据活性物质和宿主分子的性质，通过任何适当的方法来确定压力和温度条件以及处理的持续时间。

有利地，本发明方法的分子扩散步骤 (b)采用搅拌来进行。

可以以质量百分数1 - 50%，优选质量百分数 20-25%连续或分批地加入扩散剂。

可以采用任何适当的方法测定步骤 (b)的分子扩散所需时间。可以按所需地经常重复所述步骤(b)以获得令人满意的溶解速度。有利地，步骤 (b) 持续约 2 -16 小时。

选择步骤(b)的压力和温度条件以促进分子扩散。有利地，超临界流体的压力为5 MPa - 40 Mpa，并且温度为0 -120℃。

有利地，本发明方法的步骤 (b)是在密闭的反应器特别是高压釜中进行。

可以分批或连续地实施本方法。有利地，分批实施本发明的方法。

本发明也涉及可溶性的分子络合物，所述的络合物包括一种或多种微溶于含水介质的活性物质，所述活性物质可夹带在一种或多种宿主分子中，所述的络合物的特征在于它们能够通过本发明的方法获得。

利用本发明的方法，在扩散剂存在的情况下，在压力下的密介质

中进行的分子扩散步骤允许活性物质微粒与宿主分子发生强烈的相互作用，这会促进在含水介质中的溶解度，增加了约100。

为了实现本发明而进行的以下实施例是指导性的，而不是对本发明进行限制。

## 实施例1：米诺地尔(活性物质)和 $\gamma$ -环糊精 (宿主分子)

### 1.1. 评估夹带水平的方法

采用差示扫描量热法评估活性物质在宿主分子中的夹带水平。借助于Perkin Elmer DSC 7 设备，在氮气流中将温度斜坡(temperature ramp)施加到测试产品上。

通过测定相对于保持游离状态的活性成分的热峰减小(或消失)来评估络合率。

### 1.2. 未添加扩散剂

将1摩尔米诺地尔和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中。随后，在压力为15 MPa 并且温度为80°C时将二氧化碳加入反应器中。整个体系在该操作条件下保持2小时。

将介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，发现其等于 0%。未观察到活性物质在宿主分子中的夹带。

### 1.3. 加入扩散剂

将1摩尔米诺地尔和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中，同时加入质量百分比为12.1%的扩散剂(水)。随后，在压力为15 Mpa且温度为 80°C时将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在该操作条件下保持2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，发现其等于 45%。

在如上相同的操作条件下进行第二次试验，唯一的差别就是加入的扩散剂量增加到23.1%。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于 62%。

## 实施例2： (活性物质)和甲基- $\beta$ -环糊精(宿主分子)

### 2.1. 未加入扩散剂

将1摩尔米诺地尔和2摩尔甲基- $\beta$ -环糊精加入反应器中。随后，在压力为15 MPa以及温度为 80°C时将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在该操作条件下保持2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于17%。

### 2.2. 加入扩散剂

将1摩尔米诺地尔和2摩尔甲基- $\beta$ -环糊精加入反应器中，并加入质量百分数为8.4%的扩散剂(水)。随后，在压力为15 MPa且温度为 80°C时将二氧化碳加入反应器中。将整个体系保持在这个操作条件下 2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于60%。

## 实施例3：吡罗昔康(活性物质)和 $\beta$ -环糊精(宿主分子)

### 3.1. 未加入扩散剂

将1摩尔吡罗昔康和2摩尔 $\beta$ -环糊精加入反应器中。随后，在压力为15 MPa且温度为 150°C时将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于 0%。未观察到活性物质在宿主分子中的夹带。

### 3.2. 加入扩散剂

将1摩尔吡罗昔康和2摩尔 $\beta$ -环糊精加入反应器中，并加入质量百分数为11.8%的扩散剂(水)。随后，在压力为15 MPa且温度为150°C时将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于 50%。

在如上相同的操作条件下进行第二次试验，唯一的差别就是加入的扩散剂量增加到19.8%。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于92%。

#### 实施例 4: 吡罗昔康(活性物质)和 $\gamma$ -环糊精(宿主分子)

##### 4.1. 未加入扩散剂

将1摩尔吡罗昔康和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中。随后,在压力为15 MPa且温度为150°C时将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后,在收集的粉末上测定夹带水平,并发现其等于 0%。未观察到活性物质在宿主分子中的夹带。

##### 4.2. 加入扩散剂

将1摩尔吡罗昔康和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中,并加入 质量百分数为22%的扩散剂(水)。随后,在压力为15 MPa且温度为150°C时,将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后,在收集的粉末上测定夹带水平,并发现其等于 28%。

#### 实施例5: 噻洛芬酸(活性物质)和 $\gamma$ -环糊精(宿主分子)

##### 5.1. 未加入扩散剂

将1摩尔噻洛芬酸和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中。随后,在压力为15 MPa且温度为 50°C下,将二氧化碳加入反应器中。将整体保持在这些操作条件下2小时。

介质减压后,在收集的粉末上测定夹带水平,并发现其等于 19%。

##### 5.2 加入扩散剂

将1摩尔噻洛芬酸和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中,并加入 质量百分数为20.5%的扩散剂(水)。随后,在压力为15 MPa且温度为 50°C下,将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后,在收集的粉末上测定夹带水平,并发现其等于 100%。在这种情况下,活性物质在宿主分子中的夹带表面看来为完全的。

#### 实施例 6: 奥美拉唑(活性物质)和 $\gamma$ -环糊精(宿主分子)

##### 6.1. 未加入扩散剂

将1摩尔奥美拉唑和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中。随后，在压力为15 MPa且温度为100°C下，将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于2%。未加入扩散剂时，活性物质在宿主分子中的夹带表面看来很低。

## 6.2. 加入扩散剂

将1摩尔奥美拉唑和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中，并加入质量百分数为20.7%的扩散剂。随后，在压力为15 MPa且温度为100°C下，将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于66%。

## 实施例 7: 艾氟迈伯 (活性物质)和 $\gamma$ -环糊精(宿主分子)

### 7.1. 未加入扩散剂

将1摩尔艾氟迈伯和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中。随后，在压力为30 MPa且温度为100°C时，将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这些操作条件下保持16小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于0%。未加入扩散剂时，活性物质在宿主分子中的夹带为0。

### 7.2. 加入扩散剂

将1摩尔艾氟迈伯和2摩尔 $\gamma$ -环糊精加入反应器中，并加入质量百分数为25%的扩散剂(水)。随后，在压力为30 MPa且温度为100°C下，将二氧化碳加入反应器中。将整个体系在这个操作条件下保持2小时。

介质减压后，在收集的粉末上测定夹带水平，并发现其等于60%。

### 7.3. 溶解测试

对实施例7.1和7.2中获得的产物进行溶解度测试。

在5%的十二烷基硫酸钠溶液中搅拌2小时后，从在实施例7.1中收集的粉末中溶解的艾氟迈伯量为24 ug/ml，而不是起始混合物的22

ug/ml。

在5% 的十二烷基硫酸钠溶液中搅拌2小时后，从实施例7.2中收集的粉末中溶解出的艾氟迈伯的量为160 ug/ml，而不是原始混合物的22 ug/ml。

以上给出的所有结果说明，加入扩散剂的主要作用在于改善活性物质在宿主分子中的夹带水平，并从而改善活性物质在水中的溶解。