



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

67390

C (45) Patentilmoitus 11.03.1985
Patent meddelat

(51) Kv. Ik. ³/Int. Cl. ³ C 08 B 37/16

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan PCT/HU82/00024

(21) Patentihakemus — Patentansöknings 830011

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 03.01.83

(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 12.05.82

(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig 03.01.83

(44) Nähtävöispanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.11.84

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 12.05.81

Unkari-Ungern(HU) 1286/81 Toteennäytetty-Styrkt

(71) CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT.,
To utca 1-5, H-1045 Budapest IV, Unkari-Ungern(HU)

(72) Jozsef Szejtli, Budapest, Agnes Stadler, Budapest,
Maria Vikmon, Budapest, Dezsö Korbonits, Budapest,
Sandor Virag, Budapest, Istvan Turcsan, Budapest,
Pal Kiss, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä sulkeumakompleksien valmistamiseksi N-[1-fenyylietyyli]-
-3,3-difenyylipropyyliamiinista tai tämän hydrokloridista syklo-
dekstriinin kanssa - Förfarande för framställning av en inklusions-
komplex av N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin eller dess hydro-
klorid med cyklodextrin

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää sulkeumakompleksien valmistamiseksi N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinista tai tämän hydrokloridista syklodekstriinin kanssa. Keksinnön mukaan N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiini-
emäksen tai tämän hydrokloridin annetaan reagoida vesipitoisessa ja/tai etanolipitoisessa väliaineessa 4-60°C:ssa sekoittaen emäkseksi laskien 1 mmoolin kanssa ja hydrokloridiksi laskien 1-3 mmoolin kanssa syklodekstriiniä ja, haluttaessa, hydrokloridi-kompleksin valmistamiseksi saatua kompleksia käsitellään suolahapon kanssa.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av inklusionskomplex av N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin eller dess hydroklorid med cyklodextrin. Enligt uppfinningen omsätts N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin-bas eller dess hydroklorid i vatten- och/eller etanolhaltigt medium beräknat på basen med 1 mmol och beräknat på hydrokloriden med 1-3 mmol cyklodextrin under omröring vid 4-60°C och, ifall önskvärt, behandlas det erhållna komplexet med saltsyra för framställning av hydrokloridkomplexet.

Menetelmä sulkeumakompleksien valmistamiseksi N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinista tai tämän hydrokloridista syklodekstriinin kanssa

5 Teknillinen alue

Keksinnön kohteena on menetelmä sulkeumakompleksien valmistamiseksi N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinista tai tämän hydrokloridista syklodekstriinin kanssa. Keksintö perustuu siihen, että N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiini-emäksen tai tämän hydrokloridin annetaan reagoida vesipitoisessa ja/tai etanolipitoisessa väliaineessa 4-60°C:ssa sekoittaen syklodekstriinin kanssa ja, haluttaessa, saatua emäksen kompleksia syklodekstriinin kanssa käsitellään suolahapon kanssa,

15 Teknillinen tieto

N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiini (josta käytetään edelleen nimitystä fendiliini) on sepevaltimoa laajentava kalsiumin vastainen vaikutusaine, jonka valmistusta on kuvattu unkarilaisessa patenttihakemuksessa HU-PS 150 534. Aine on öljymäistä nestettä, jonka hydrokloridisuola tunnetaan lääkkeenä kauppanimellä "Sensit". Kiinteää lääkemuotoa voidaan valmistaa ainoastaan hydrokloridista. Vesi kostuttaa fendiliini-hydrokloridia vain huonosti, aine on ilmeisen hydrofobinen. Fendiliinin imeytymisnopeus samoin kuin imeytymismääräkään ei ole riittävän hyvä.

25 Keksinnön selostus

Päämääränämme oli sellaisen menetelmän luominen, jota käyttäen fendiliini ja tämän hydrokloridi voidaan saattaa nopeammin ja paremmin liukenevaan muotoon, minkä ansiosta imeytymisen nopeutta ja määrää voidaan parantaa oleellisesti.

Keksittiin, että jos fendiliini tai tämän hydrokloridi muutetaan syklodekstriini-sulkeumakompleksiksi, näin saatu kompleksi liukenee mahahappoa vastaavassa pH-arvossa ja lämpötilassa paljon nopeammin ja suuremmin konsentraatioin kuin alkuperäinen molekyyli.

Keksinnölle on tunnusomaista, että N-[1-fenyyl dietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinimäksen tai tämän hydrokloridin annetaan reagoida vesi- ja/tai etanolipitoisessa väliaineessa 4-60°C:ssa sekoittaen suhteessa 1 mmooli emästä tai HCl-suolaa 1-3 mmoolin kanssa syklodekstriiniä, ja haluttaessa, hydrokloridi-kompleksin valmistamiseksi saatua kompleksia käsitellään suolahapon kanssa.

Kuten tunnettua syklodekstriini-molekyylit ovat sylinterin muotoisia, sisäpuolisen pinnan ollessa polaariton ja jotka tästä johtuen voivat sitoa sulkeumakompleksien muodossa hydrofobisia molekyylejä. Sellaisena hydrofobisena molekyylinä voi olla fendiliini tai tämän hydrokloridi, jotka ovat veteen hyvin vaikealiukoisia.

Keksittiin, että annettaessa fendiliinin reagoida syklodekstriinien kanssa, kaksi syklodekstriini-molekyylia muodostaa yhden fendiliini-molekyylin kanssa sulkeumakompleksin, joka yllättäen mahahapon pH-arvoa vastaavassa suolahappoisessa vesiliuoksessa menettää toisen syklodekstriini-molekyylin ja muuttuu suurella nopeudella molekyylidisersiotaan. Siten liukoisuus voidaan havaita oleellisesti paremmaksi ja tämän ansiosta biologinen käyttökelpoisuuskin entistä paremmaksi.

Kun syklodekstriiniä ja fendiliiniä sekoitetaan tehokkaasti vesipitoisessa ja/tai etanolipitoisessa väliaineessa, fendiliini-molekyylit syrjäyttää syklodekstriinin ontelotilan sisäpuolella esiintyvät vesimolekyylit, aiheuttaen polaariton-polaariton-vastavaikutuksen, minkä johdosta syntyy sulkeumakompleksi.

Tämä suolanmuodostumiseen liittyvä ja osittaisen syklodekstriinin eliminoitumisen myötäilemä syklodekstriinien kanssa suoritettavissa oleva tehokas molekyylikapsointi-liuotusmenetelmä on tietämämme mukaan uutta. Oleellista menetelmässä on se, että isäntämolekyylit ionisoituu ionittoman isäntä-molekyylin kanssa muodostetussa syklodekstriini-sulkeumakompleksissa, minkä jälkeen ionisidoksesta johtuen varausintensiteetti tulee suureksi ja kehittyy hydratoitumistila, minkä jälkeen isäntämolekyylit hylkii syklodekstriini-kuorta. Jos veteen vaikeasti liukenevan,

kiteisen hilarakenteen omaavan, ionittoman isäntämolekyylin sulkeumakompleksi muutetaan ionitilaan, kiderae hajaantuu räjähdysmäisesti ja muuttuu molekyylidispersiotilaan, koko määrä siis liukenee.

5 Näin muodostunut molekyylirakenne on suhteellisen hyvin liukeneva, koska ionisoitumisesta johtuen molekyylin toinen pää on hydratoitunut ja toinen pää - joka muuten on vahvasti polaariton ja joka on syypää molekyylin vaikealiu-
10 koisuuteen - on ulkopuoleltaan hydrofiilisen syklodekstriini-renkaan peittämä.

Fendiliini ei liukene veteen, mutta myöskin sen hydrokloridi on erittäin vaikealiukoinen. Jos vapaata emästä käsitellään suolahapon kanssa, lähtö-öljypisaran pintaan muodostunut vahvasti hydrofobinen hydrokloridi estää liuke-
15 nemisen ja jopa suolan muodostumista jatkossa. Kun fendiliini-molekyyli muodostaa kahden syklodekstriini-molekyylin kanssa sulkeumakompleksin, saamme veteen suhteellisen vaikealiukoista kiteistä ainetta.

Mutta jos tämä sulkeumakompleksi joutuu happameen
20 väliaineeseen (esim. mahahappoon), fendiliini-typpi-atomi ionisoituu ottamalla protonin ja työntää luotaan typpi-atomin läheisyydessä olevan syklodekstriinirenkaan. Tämän seurauksena syntyy sellainen rakenne, jossa fendiliinin ionisoitunut fenyylietyyliamino-osa on vapaana ja suurimmaksi
25 osaksi hydratoituneena ja polaariton difenyylipropyyli-ryhmä muodostaa yhden syklodekstriini-molekyylin kanssa kompleksin. 2:1-kompleksista syntyy siis happamassa väliaineessa 1:1-kompleksi, fendiliini-syklodekstriinikompleksi muuttuu siten happamassa tilassa hyvin nopeasti molekyylidisper-
30 siotilaan, eli kompleksi liukenee.

Fendiliinin syklodekstriini-kompleksi samoin kuin sen hydrokloridi liukenevat hyvin veteen. Emäsmuodon kompleksi, jossa moolisuhde on 2:1, samoin kuin hydrokloridin kompleksi, jossa moolisuhde on 1:1 (vaikutusainepitoisuus
35 keskimäärin 11 % tai 21 %) liukenevat paljon paremmin kuin fendiliini-hydrokloridi ja myöskin biologinen aktiviteetti on paljon voimakkaampi, niiden soveltuessa siten käytettäväksi lääkeaineiden valmistamiseen.

Biologisen vaikutuksen arvioimiseksi tutkittiin missä määrin vaikutusaineen liittäminen syklodekstriinin kanssa sulkeumakompleksiksi vaikuttaa fendiliinin ja fendiliinihydrokloridin irtoamiseen ja imeytymiseen in vitro -olosuhteissa.

5 Tutkimusten suorittamista in vitro perusteltiin sillä, että tällä tavalla mittaukset ovat paremmin toistettavissa ja hajauma on vähäisempi kuin jos mittaukset olisi suoritettu in vivo.

10 Irtoaminen ja imeytyminen ovat perättäisiä, suuressa määrin ja vastavuoroisesti toisistaan riippuvia ilmiöitä. Fysiologisissa olosuhteissa imeytymiseen vaikuttavat voimakkaasti toisaalta imeytymiskohdalla vallitsevat pH-olosuhteet, toisaalta lääkeaineen viipymisaika imeytymiskohdalla.

15 Lääkeaineen keskimääräinen viipymisaika ja pH-arvot maha-suoli-elinryhmän eräissä jaokkeissa ovat seuraavat:
 mahassa 0-30 min pH = 1,2
 ohutsuolen alkuosassa 30-60 min pH = 5-6
 ohutsuolen seuraavissa jaokkeissa 60-360 min pH = 6-7
 Tutkimukset suoritettiin sen mukaisesti.

20 Imeytymistutkimukset suoritettiin Sartorius SM 16750 Resorptions Modell -laitteella, jolla imeytymistä mahasta ja suolesta käytettävien kalvojen avulla voidaan jäljitellä erittäin hyvin. Suoritettujen tutkimusten tuloksen perusteella laskettiin tutkittujen aineiden osalta diffuusion- (K_d) ja imeytymisnopeus- (K_i) vakiot. Tulokset on ilmoitettu seuraavassa taulukossa.

Aine	K_d [$\text{cm}^2 \text{ min}^{-1}$]		K_i [min^{-1}]	
	suolesta		suolesta	
fendiliini	$6,9 \times 10^{-4}$		$5,1 \times 10^{-3}$	
30 fendiliini- β -syklodekstriini-	$1,42 \times 10^{-3}$		$1,24 \times 10^{-2}$	
kompleksi	$6,7 \times 10^{-4}$		$4,9 \times 10^{-3}$	
fendiliini-hydrokloridi	$1,71 \times 10^{-3}$		$1,52 \times 10^{-2}$	
fendiliini-hydrokloridi-				
β -syklodekstriini-kompleksi				
35 Suolesta imeytymisen osalta K_d -arv, samoin kuin K_i -arvo,				
ovat kompleksoitumisen ansiosta kohonneet yli 100 %.				

Liuenneen (M_G) ja imeytyneen (M_i) vaikutusainemäärän määrittäminen suoritettiin Sartorius SM 16751 -tyyppisellä Löse-Modell -laitteella /H. Stricker: Pharm. Ind. 33, 157 (1971); H. Stricker: Drugs in Germany 14, 93 (1971)/.

5 Fendiliinin ja fendiliini-syklodekstriini-kompleksin irtoamisen riippuvuus ajasta maha-suoli-elinryhmän eri jaokkeissa esitetään piirroksessa nro 1, jossa F ilmaisee fendiliinin irtoamisen, F-CD fendiliini-syklodekstriini-kompleksin irtoamisen.

10 Suolesta sadannen minuutin kohdalla irronnut fendiliini-emäsmäärä on 75 mg, irronneen fendiliini-syklodekstriini-kompleksin määrän ollessa 150 mg.

Fendiliinin tai fendiliini-syklodekstriini-kompleksin ja fendiliini-hydrokloridin tai fendiliini-hydrokloridi-syklodekstriini-kompleksin imeytymismäärät maha-suoli-seudusta esitetään piirroksessa nro 2, jossa F tarkoittaa imeytynyttä fendiliinin määrää, F-CD imeytynyttä fendiliini-syklodekstriini-kompleksin määrää, FHCl imeytynyttä fendiliini-hydrokloridin määrää ja FHCl-CD imeytynyttä fendiliini-hydrokloridi-syklodekstriini-kompleksin määrää.

20 Yhtäpitävästi irtoamisarvojen kanssa kompleksin muodostumisen tuloksena suoliseudusta imeytyneen vaikutusaineen määrä kasvoi, kun kyseessä oli emäs samoin kuin sen suola, lähes kaksinkertaiseksi. Siten saman vaikutuksen saavuttamiseksi tarvittava annosmäärä on noin puolet mainitun suuruudesta annoksesta.

Toksikologisten tutkimusten yhteydessä tutkittiin vatsaontelon sisäisesti annettujen fendiliinin tai fendiliini-syklodekstriini-kompleksin ja fendiliini-hydrokloridin tai fendiliini-hydrokloridi-syklodekstriini-kompleksin akuuttinen toksisuus hiirien osalta.

30 Tutkittavia aineita annettiin 5-%:isen Tween 80:n avulla kunkin ryhmän 10:lle uroshiirelle ja 10:lle naarashiirelle. Kompleksien ollessa kysymyksessä annos laskettiin fendiliini-vaikutusaineeksi. Tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon:

Käyttö vatsaontelon sisäisesti

	Havaintoaika	LD ₅₀ [mg/kg]
Fendiliini	24 tuntia	47,54
5 Fendiliini-syklodekstriini-		
kompleksi	24 tuntia	157,47
Fendiliini-hydrokloridi	1 tunti	81,14
Fendiliini-hydrokloridi-		
syklodekstriini-kompleksi	1 tunti	160,55
<u>Käyttö suun kautta</u>		
10 Fendiliini	72 tuntia	512,41
Fendiliini-syklodekstriini-		
kompleksi	72 tuntia	624,65
Fendiliini-hydrokloridi	24 tuntia	522,24
Fendiliini-hydrokloridi-		
15 syklodekstriini-kompleksi	24 tuntia	954,88

Keksinnön mukaisesti valmistettavat fendiliini-syklodekstriini-kompleksit ovat valkeita, jauhemaisia, mikrokiteisiä aineita, joita voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden vaikuttavina aineina. Nämä valmisteet sisältävät vaikuttavana aineena tehoavan syklodekstriini-fendiliini-kompleksi-määrän ohella mahdollisesti farmaseuttisesti käytökelpoisia epäorgaanisia ja orgaanisia kantaja-aineita.

Valmisteita voidaan antaa tablettien, lääkerakeiden, kapselien tai siirapin muodossa ym. muodoissa. Valmisteet sisältävät vaikutusainetta sekoitettuna laimentimien, laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, glysiinin ja/tai liukuaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon ja sen ja polyetyleeniglykolin suolojen, sideaineiden, täyteaineiden, väriaineiden, makua parantavien aineiden ym. aineiden kanssa. Valmisteet voivat mahdollisesti sisältää muita biologisesti aktiivisia vaikutusaineita. Valmisteita voidaan valmistaa tunnetuin tabletointi-, rakeistus- ja homogenointimenetelmin. Vaikutusainepitoisuus on noin 10-40 %. Annostus riippuu eri tekijöistä, kuten esim. antotavasta, potilaan tilasta ja iästä.

Keksinnön lisäyksityiskohdat ovat pääteltävissä seuraavista esimerkeistä.

Esimerkki 1

10 g 15 % vettä sisältävää (7,5 mmol) β -syklodekstriiniä suspendoidaan huoneen lämpötilassa 40 ml:aan vettä ja lisätään tiputtamalla tehokkaasti sekoittaen liuos, jossa
5 on 0,96 g (3 mmol) fendiliiniä 2 ml:ssa 96-tilavuus-%:ista etanolia. Suspensiota sekoitetaan edelleen viisi tuntia, suodatetaan ja kuivataan.

Saadaan 9,2 g 9,7-paino-% fendiliiniä sisältävää fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksia. Tuote on valkeaa jauhetta, jolla ei ole tyypillistä sulamispistettä.
10

Kompleksin fendiliini-pitoisuuden määrittäminen: 0,05 g tuotetta liuotetaan 25 ml:aan 50-tilavuus-%:ista etanolia ja tuote fotometroidaan 258 nm aallonpituutta käyttäen 50-tilavuus-%:ista etanolia vasten. Fendiliini-pitoisuus
15 todetaan kalibrointikäyrän avulla.

Esimerkki 2

26,8 g (20 mmol) 15 % vettä sisältävää β -syklodekstriiniä liuotetaan seokseen, jossa on 350 ml vettä ja 50 ml 96-tilavuus-%:ista etanolia 60°C:ssa ja puolen tunnin
20 luessa lisätään tehokkaasti sekoittaen seos, jossa on 3,15 g (10 mmol) fendiliiniä ja 40 ml 96-tilavuus-%:ista etanolia. Seosta jäädytetään kuusi tuntia huoneen lämpötilassa ja sen annetaan olla paikoillaan yön ajan +4°C:ssa. Erottunut kiteinen tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan ilmassa.
25 Saadaan 28,4 g fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksia, joka sisältää 10,7 paino-% fendiliiniä.

Esimerkki 3

13,3 g (10 mmol) 15 % vettä sisältävää β -syklodekstriiniä suspendoidaan huhmaressa 10 ml:aan tislattua
30 vettä. Lisätään liuos, jossa on 1,55 g (5 mmol) fendiliiniä 5 ml:ssa 96-tilavuus-%:ista etanolia. Saadaan laimennettua suspensiota, jota homogenoidaan jatkuvasti trituroiden. Noin 30 minuutin kuluttua suspensiosta tulee voiteen kaltaista ainetta, joka levitetään eksikkaattoriin ja jota
35 kuivataan siinä fosforipentoksidin päällä 24 tuntia. Kompleksi, jossa ei ole liuotinta eikä vettä, jauhetaan jauheeksi.

Saadaan 12,5 g fendiliini- β -syklodekstriiniä; fendiliini-pitoisuus: 11,8 paino-%.

Esimerkki 4

2,1 g (1,4 mmol) 15 % vettä sisältävää γ -syklodekstriiniä liuotetaan 15 ml:aan vettä 40°C:ssa. Lisätään tiputtamalla ja sekoittaen seos, jossa on 0,158 g (0,5 mmol) fendiliiniä 1 ml:ssa 96-tilavuus-%:ista etanolia. Kiteiden erottumista on havaittavissa jo lisäyksen aikana. Suspensiota jäähdytetään kaksi tuntia huoneen lämpötilassa ja sitä varastoidaan yön ajan +4°C:ssa. Suodattamisen ja ilmassa kuivaamisen jälkeen saadaan 0,66 g fendiliini γ -syklodekstriiniä; fendiliini-pitoisuus: 11,3 paino-%.

Esimerkki 5

1,0 g (1,0 mmol) 3,3 % vettä sisältävää α -syklodekstriiniä liuotetaan 40°C:ssa 7 ml:aan tislattua vettä. Sekoittaen lisätään tiputtamalla seos, jossa on 0,158 g (0,5 mmol) fendiliiniä 1 ml:ssa 96-tilavuus-%:ista etanolia. Ensimmäiset kiteet ovat erottuneet lisäyksen aikana. Suspensiota jäähdytetään kaksi tuntia huoneen lämpötilassa ja sen annetaan olla paikoillaan yön ajan +4°C:ssa. Seos suodatetaan ja kuivataan.

Saadaan 0,5 g fendiliini- α -syklodekstriiniä, jonka fendiliini-pitoisuus on 12,2 paino-%.

Esimerkki 6

1,8 g 11 % vettä sisältävää syklodekstriini-seosta (koostumus kuiva-ainepitoisuuksina HPLC-kromatografisen analyysin perusteella: 70 % β -syklodekstriiniä, 20 % γ -syklodekstriiniä, 10 % α -syklodekstriiniä; keskimääräinen molekyyli-paino: 1151, mmooliluku: 1,4) seokseen, jossa on 20 ml tislattua vettä ja 3 ml 96-tilavuus-%:ista etanolia 60°C:ssa. Tehokkaasti sekoittaen lisätään tiputtamalla seos, jossa on 0,22 g (0,7 mmol) fendiliiniä 2 ml:ssa 96-tilavuus-%:ista etanolia. Seosta jäähdytetään kolme tuntia huoneen lämpötilassa ja sen annetaan olla paikoillaan yön ajan +4°C:ssa. Erottunut kiteinen tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan ilmassa.

Esimerkki 7

4 g (3 mmol) β -syklodekstriiniä, jonka vesipitoisuus on 15 %, liuotetaan 35 ml:aan vettä 60°C:ssa. Sekoittaen lisätään tiputtamalla 1,05 g (3 mmol) fendiliini-hydrokloridia
5 liuotettuna 8 ml:aan 96-tilavuus-%:ista etanolia. Seosta jäähdytetään viisi tuntia huoneen lämpötilassa ja sen annetaan olla paikoillaan yön ajan +4°C:ssa. Erottunut kiteinen valkea aine suodatetaan erilleen ja kuivataan.

Saadaan 3,8 g ilma-kuivaa fendiliini-hydrokloridi- β -syklodekstriini-kompleksia; fendiliini-hydrokloridi-pitoisuus: 22,2 paino-%.

Esimerkki 8

13,4 g (10 mmol) 15 % vettä sisältävää β -syklodekstriiniä liuotetaan seokseen, jossa on 160 ml vettä ja 10 ml
15 1-norm. suolahappoa 50°C:ssa. Lisätään liuos, jossa on 3,15 g (10 mmol) fendiliiniä 30 ml:ssa 96-tilavuus-%:ista etanolia. Seosta jäähdytetään neljä tuntia huoneen lämpötilassa ja sen annetaan olla paikoillaan yön ajan +4°C:ssa. Erottunut kiteinen aine suodatetaan erilleen ja kuivataan.
20 Saadaan 11,2 g fendiliini-hydrokloridi- β -syklodekstriini-kompleksia, jonka fendiliini-hydrokloridi-pitoisuus on 20,5 paino-%.

Esimerkki 9

5,0 g esimerkin 2 mukaisesti valmistettua fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksia (fendiliini-pitoisuus: 10,7
25 paino-%) liuotetaan seokseen, jossa on 35 ml vettä ja 2 ml 1-norm. suolahappoa 37°C:ssa. Liuoksen annetaan olla paikoillaan 24 tuntia ja erottunut kiteinen aine suodatetaan erilleen. Saadaan 2,0 g ilma-kuivaa fendiliini-hydrokloridi- β -syklodekstriini-kompleksia, jonka fendiliini-hydrokloridi-
30 pitoisuus on 21,2 paino-%.

Esimerkki 10

Esimerkin 1 mukaisesti valmistetun tuotteen kompleksirakenteen osoittaminen röntgen-diffraktion avulla
35 Tyypilliset heijastushuiput esiintyvät merkittävästi erilaisina 26°C:n kulma-arvoina β -syklodekstriinin ja fendiniili- β -syklodekstriinin röntgen-diffraktio-jauhekuvin

ja tämä tosiasia viittaa erilaisiin kidestruktuureihin. Koska kompleksiin sulkeutunut molekyyli on nestemäinen, erilainen kiderakenne vahvistaa kompleksin muodostumisen.

5 Esimerkin 1 mukaisesti valmistetun tuotteen tutkimisen termooanalyyttisin menetelmin

Termooanalyttiset tutkimukset osoittavat β -syklodekstriini-fendiliini-kompleksin ja fendiliinin ja β -syklodekstriinin fysikaalisen seoksen välillä esiintyvän oleellisia eroavuuksia. Fendiliinin höyrystyminen tai sen hajoaminen alkaa 150°C :ssa ja 250°C :seen päästäessä massamuutoksen voidaan havaita tapahtuneen 98-%:isesti. Syklodekstriini hajoantuu 270°C :sta alkaen ja β -syklodekstriini sulaa 300°C :ssa hajoten.

15 Fysikaalinen seos menettää 100°C :ssa syklodekstriini-vesipitoisuuden ja 150°C :sta alkaen 250°C :seen fendiliinipitoisuuden.

Vaikutusaine vapautuu kompleksista ainoastaan samanaikaisesti syklodekstriinin hajoantumisen yhteydessä, siis 270 - 300°C :ssa. Termooanalyyttisistä tutkimuksista ilmenee, 20 että fendiliini muodostaa β -dekstriinin kanssa kompleksin moolisuhteessa 1:2. Kun fendiliiniä on ylimäärin, fendiliini-ylimäärä käyttäytyy, kuten fysikaalinen seos, hajoaminen alkaa siis jo 150 - 250°C :ssa.

Esimerkki 11

25 Esimerkin 7 mukaisesti valmistetun fendiliini-hydrokloridi- β -syklodekstriini-kompleksin liukoisuuden tutkiminen

10 ml:aan vettä liuotetaan 37°C :ssa fendiliini-hydrokloridi- β -syklodekstriini-kompleksia määrä, joka vastaa 30 200 mg fendiliini-vaikutusainetta ja liuosta sekoitetaan magneettisekoittajalla nopeudella 150 kierrosta/minuutti.

Näytteen vaikutusainepitoisuus määritetään spektrofotometrisellä menetelmällä.

35 Liukenemisnopeuskokeen tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon:

aika	fendiliini- hydrokloridi	fendiliini-hydrokloridi- β - syklodekstriini-kompleksi
minuutteja	fendiliini-konsentraatio mg/ml	
5	1	1,2
	5	13,3
	15	12,7
	30	12,9
	60	12,8
10	120	13,3
	-	14,6

Esimerkin 7 mukaisesti valmistetun fendiliini-hydrokloridi- β -syklodekstriini-kompleksin koostumuksen tutkimus

0,22 g (0,6 mmol) fendiliini-hydrokloridia sekoitetaan 3 ml:ssa vettä tai eriväkevyisissä β -syklodekstriini-liuoksissa 37°C:ssa kolme tuntia magneettisekoittajalla nopeudella 150 kierrosta/min. Liuenneen fendiliini-hydrokloridin konsentraatio määritetään spektrofotometrisesti ja ilmoitetaan fendiliini-ekvivalenttina. Koetulokset on koottu seuraavaan taulukkoon:

β -syklodekstriini-konsentraatio	fendiliini-konsentraatio	β -syklodekstriini, mmol
mg/ml	mmol/l	fendiliini, mmol
15	13,2	4,39
20	17,6	13,9
25	22,0	0,95
30	26,4	5,95
		18,6
		0,95
		6,94
		22,0
		1,00
		7,51
		23,8
		1,10

β -syklodekstriini-mooli/fendiliini-mooli-osamäärän arvo taulukon viimeisessä sarakkeessa osoittaa yksiselitteisesti, että fendiliini-hydrokloridi muodostaa β -syklodekstriinin kanssa käytännöllisesti katsoen 1:1-molaarisen kompleksin.

Esimerkki 12

Esimerkin 3 mukaisesti valmistetusta fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksista valmistettavan tablettipreparaatin valmistus

Fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksi	398 g
Magnesiumstearaatti	5 g

Kolloidaalinen piihappo	7 g
Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	90 g

Edellä mainitut komponentit sekoitetaan keskenään, homogenoidaan ja jauheseoksesta puristetaan tabletteja,

- 5 joiden keskimääräinen paino on 500 mg ja halkaisija 13 mm.

Tabletit sisältävät keskimäärin 45 mg fendiliiniä ja se vastaa 50 mg fendiliini-hydrokloridia. Tämä tabletti sisältää siis 50 mg fendiliini-hydrokloridia sisältävän tabletin kanssa ekvivalenttisen vaikutusainemäärän.

10 Esimerkki 13

Siirapin valmistus esimerkin 2 mukaisesti valmistetusta fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksista:

Fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksi	5 g
Metyyli-p-oksibentsoaatti	0,1 g
15 Aromiaine	0,5 g
Karboksimetyyliselluloosa - natriumsuola	0,9 g
Mikrokiteinen selluloosa (Avicel RC)	1,1 g
Sorbiitti	35 g
Tislattu vesi	ad 100 ml

- 20 Karboksimetyyliselluloosan natriumsuola liuotetaan suunnilleen puoleen vesimäärään, mikrokiteinen selluloosa suspendoidaan liuokseen ja suspension turpoamisen jälkeen siihen sekoitetaan fendiliini- β -syklodekstriini-kompleksi.
- 25 Metyyli-p-oksibentsoaatti, aromiaine ja sorbiitti liuotetaan jäljelle jääneeseen veteen ja näin saatu liuos lisätään edellä mainittuun suspensioon. Suspension tilavuus täydennetään tislatulla vedellä 100 ml:ksi ja suspensio homogenoidaan.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä sulkeumakompleksien valmistamiseksi N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinista tai tämän hydrokloridista syklodekstriinin kanssa, t u n n e t t u siittä, että N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiiniemäksen tai tämän hydrokloridin annetaan reagoida vesi- ja/tai etanolipitoisessa väliaineessa 4-60°C:ssa sekoittaen suhteessa 1 mmooli emästä tai HCl-suolaa 1-3 mmoolin kanssa syklodekstriiniä ja, haluttaessa, hydrokloridi-kompleksin valmistamiseksi saatua kompleksia käsitellään suolahapon kanssa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siittä, että N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinia ja syklodekstriiniä käytetään moolisuhteessa 1:3.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siittä, että N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinia ja syklodekstriiniä käytetään moolisuhteessa 1:1.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siittä, että N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiini-hydrokloridia ja syklodekstriiniä käytetään moolisuhteessa 1:1.
5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siittä, että reaktio suoritetaan vesipitoisessa väliaineessa 1 mmoolia kohden syklodekstriiniä laskien 1-20 ml:n vesimäärän läsnäollessa.
6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siittä, että reaktio suoritetaan 5-32-tilavuus-%:isessä vesi-etanoli-pitoisessa väliaineessa.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siittä, että N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipropyyliamiinin annetaan reagoida syklodekstriinin kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyyli-
propyyliamiini-hydrokloridin annetaan reagoida syklodekstrii-
nin kanssa.

5 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kompleksin muodostaminen suoritetaan
in situ muodostetun N-[1-fenyylietyyli]-3,3-difenyylipro-
pyyliamiinin hydrokloridin kanssa.

10 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että syklodekstriininä käytetään
 α -syklodekstriiniä.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että syklodekstriininä käytetään
 β -syklodekstriiniä.

15 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että syklodekstriininä käytetään
 γ -syklodekstriiniä.

1. Förfarande för framställning av inklusionskomplexer av N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin eller dess hydroklorid
5 med cyklodextrin, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylaminbas eller dess hydroklorid i ett vatten- och/eller etanolhaltigt medium vid 4-60°C under omröring vid ett förhållande av 1 mmol bas eller HCl-salt med 1-3 mmol cyklodextrin och, ifall önskvärt,
10 för framställning av hydroklorid-komplexet behandlar det erhållna komplexet med saltsyra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin och cyklodextrin vid ett molförhållande av 1:3.

15 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav att man använder N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin och cyklodextrin vid ett molförhållande av 1:1.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin-hydroklorid och cyklodextrin vid ett molförhållande
20 av 1:1.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför reaktionen i ett vattenhaltigt medium i närvaro av en vattenmängd av 1-20 ml
25 beräknat på 1 mmol cyklodextrin.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför reaktionen i ett 5-32-volym-%:igt vatten-etanol-haltigt medium.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin med cyklodextrin.
30

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin-hydroklorid med cyklodextrin.

35 9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför komplexbildandet med hydroklorid av N-[1-fenyletyl]-3,3-difenylpropylamin, som har bildats in situ.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man som cyklodextrin använder
 α -cyklodextrin.

5 11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man som cyklodextrin använder
 β -cyklodextrin.

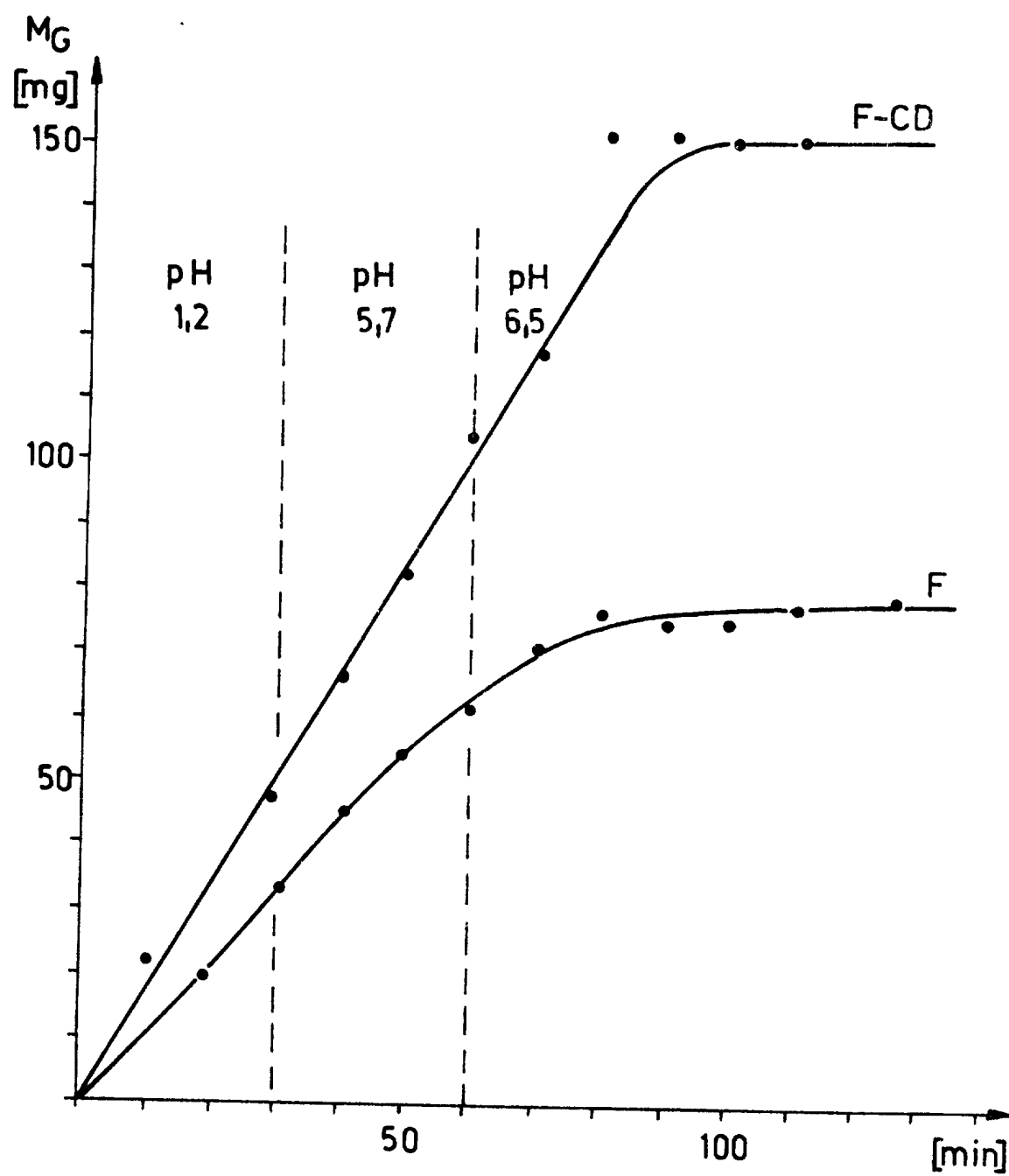
12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man som cyklodextrin använder
 γ -cyklodextrin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

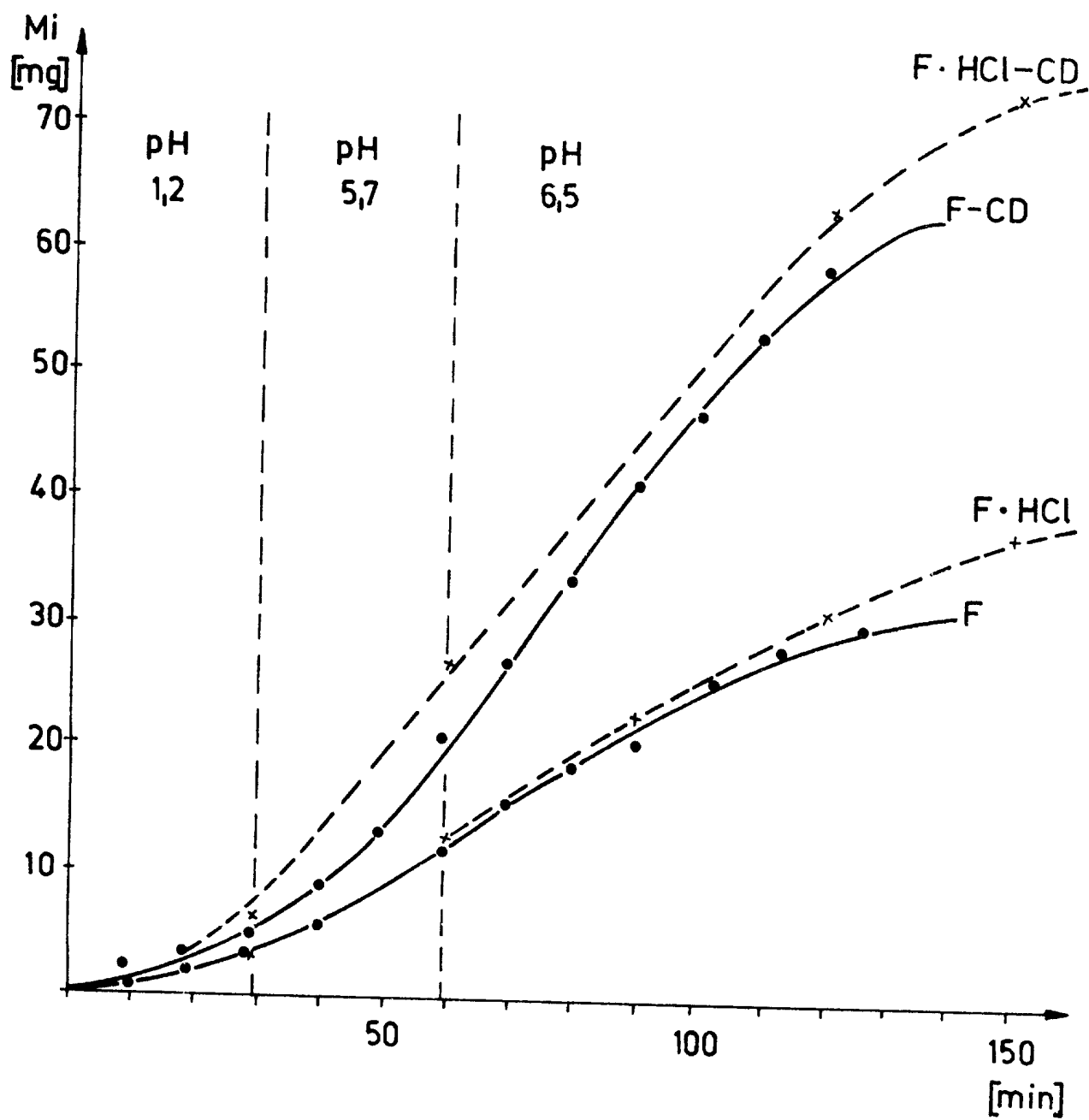
Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 3135 (C 08 B 9/00).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Chemical and Pharmaceutical Bulletin vol. 23, Nro 7, 1975,
p. 1421-1430 ja/och Nro 12, p. 3062-3068.



Diagrammi №1



Diagrammi No.2