



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 530

Int.Cl.³

3(51) C 07 C 87/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2405 423

(22) 08.06.82

(44) 21.09.83

- (71) siehe (73)
(72) SZEJTLI, JÓZSEF, DR. DIPL.-ING.; STADLER, ÁGNES, DR. DIPL.-ING.; VIKMON, MÁRIA, DR. DIPL.-ING.;
KORBONITS, DEZSÖ, DR. DIPL.-ING.; HU;
VIRÁG, SÁNDOR, DR.; TURCSÁN, ISTVÁN, DIPL.-ING.; KISS, PÁL, DR. DIPL.-ING.; HU;
(73) CHINOIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., BUDAPEST, HU
(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1508055 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

- (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON INKLUSIONSKOMPLEXEN VON
N-(1-PHENYLÄTHYL)-3,3-DIPHENYLPROPYLAMIN BZW. DESSEN HYDROCHLORID MIT CYCLODEXTRIN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Inklusionskomplexen des N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamins oder dessen Hydrochlorids mit Cyclodextrin, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin-Base oder deren Hydrochlorid in einem wäßrigen und/oder äthanolischen Medium, auf die Base berechnet, mit 1 mMol, und auf das Hydrochlorid berechnet, mit 1–3 mMol Cyclodextrin unter Rühren bei 4–60°C umsetzt und gewünschtenfalls zur Herstellung des Hydrochlorid-Komplexes den erhaltenen Komplex mit Salzsäure behandelt. Die so hergestellten Inklusionskomplexe zeichnen sich gegenüber N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin durch eine bessere Löslichkeit, z. B. im Magen, und eine verbesserte Aufnahme durch den menschlichen oder tierischen Organismus aus.

240542 3

Verfahren zur Herstellung von Inklusionskomplexen von
N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin bzw. dessen
Hydrochlorid mit Cyclodextrin

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Inklusionskomplexen von N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenyl-
propylamin bzw. dessen Hydrochlorid mit Cyclodextrin.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin (nachfolgend
Phendilin genannt) ist ein koronardilatierendes Calcium
antagonistischer Wirkstoff, dessen Herstellung in der HU-PS
150 334 beschrieben ist. Die Verbindung ist eine ölige Flüs-
sigkeit, deren Hydrochlorid-Salz unter dem Handelsnamen
"Sensit" als Medikament bekannt ist. Eine feste Medikamen-
tenform kann nur aus dem Hydrochlorid hergestellt werden.
Phendilinhydrochlorid ist mit Wasser nur schlecht benetz-
bar, die Verbindung ist ausgesprochen hydrophob. Die Ge-
schwindigkeit der Resorption des Phendilins und das Aus-
maß der Resorption sind nicht ausreichend.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist die Ausarbeitung eines Verfahrens, mit dem Phendilin und dessen Hydrochlorid in eine schneller und besser lösliche Form gebracht werden kann, wodurch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption wesentlich verbessert werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Es wurde gefunden, daß sich Phendilin oder dessen Hydrochlorid, wenn man es in einen Cyclodextrin-Inklusionskomplex überführt, bei einem der Magensäure entsprechenden pH-Wert und einer geeigneten Temperatur, erheblich schneller und in größerer Konzentration als das ursprüngliche Molekül löst.

Bekanntlich sind die Cyclodextrin-Moleküle zylinderförmig mit einer apolaren inneren Oberfläche, die dadurch hydrophobe Moleküle in Form von Inklusionskomplexen binden können. Ein solches hydrophobes Molekül kann Phendilin oder dessen Hydrochlorid sein, die in Wasser sehr schwer löslich sind.

Es wurde weiter gefunden, daß nach der Umsetzung von Phendilin mit Cyclodextrinen zwei Cyclodextrin-Moleküle zusammen mit einem Phendilin-Molekül einen Inklusionskomplex bilden, der überraschenderweise in einer dem pH-Wert der Magensäure entsprechender wäßrigen Salzsäure-Lösung eines der Cyclodextrinmoleküle verliert und mit großer Geschwindigkeit in einen molekularen dispersen Zustand übergeht. So kann eine wesentlich bessere Löslichkeit und dadurch auch eine bessere biologische Wirksamkeit beobachtet werden.

Wenn man die Cyclodextrine und Phendilin in einem wäßrigen und/oder äthanolischen Medium intensiv miteinander verrührt, verdrängt das Phendilin-Molekül die in dem inneren Teil des Hohlraums des Cyclodextrins vorhandenen Wasser-

moleküle und bewirkt eine apolar-apolare Gegenwirkung, wodurch der Inklusionskomplex entsteht.

Dieses mit einer Salzbildung kombinierte und von einer teilweisen Cyclodextrin-Eliminierung begleitete intensive Lösungsverfahren der mit Cyclodextrinen durchführbaren Verkapselung ist nicht bekannt. Das Wesen des Verfahrens besteht darin, daß das Gastmolekül in dem mit dem nicht ionischen Gastmolekül gebildeten Cyclodextrin-Inklusionskomplex ionisiert wird, woraufhin infolge der ionischen Bindung eine große Ladungsintensität und ein hydratisierter Zustand auftreten, woraufhin der Cyclodextrin-Überzug vom Gastmolekül abgestoßen wird. Falls der Inklusionskomplex eines im Wasser schwer löslichen, eine kristalline Gitterstruktur aufweisenden, nicht-ionischen Gastmoleküls in einen ionischen Zustand übergeführt wird, zerfällt das Kristallgranül explosiv und geht in einen molekularen dispersen Zustand über, d.h. die gesamte Menge löst sich auf.

Die so gebildete Molekülstruktur ist relativ gut löslich, weil das eine Ende des Moleküls infolge der Ionisierung hydratisiert ist, und das andere Ende - das übrigens stark apolar ist, was die schwere Löslichkeit des Moleküls verursacht - ist von der äußeren Seite mit einem hydrophilen Cyclodextrin Ring überzogen.

Phendilin ist in Wasser unlöslich, aber auch sein Hydrochlorid ist außerordentlich schwer löslich. Falls die freie Base mit Salzsäure behandelt wird, verhindert das auf der Oberfläche der Basis-Öltropfen gebildete, stark hydrophobe Hydrochlorid die Lösung und sogar die weitere Salzbildung. Wenn ein Phendilin-Molekül mit zwei Cyclodextrin-Molekülen einen Inklusionskomplex bildet, erhält man eine im Wasser relativ schwer lösliche kristalline Substanz.

Gelangt aber dieser Inklusionskomplex in ein saures Medium, z.B. Magensäure, wird das Phendilin-Stickstoffatom durch Protonenaufnahme ionisiert und stößt den in der Nähe des Stickstoffatoms vorliegenden Cyclodextrinring ab. Als Ergebnis entsteht eine Struktur, in der der ionische Phenyläthylamino-Teil des Phendilins frei und zum größten Teil hydratisiert vorliegt und die apolare Diphenylpropylgruppe mit einem Molekül Cyclodextrin einen Komplex bildet. Aus einem 2:1 Komplex entsteht in einem sauren Medium also ein 1:1-Komplex, d.h. der Phendilin-Cyclodextrin-Komplex geht im sauren Zustand sehr schnell in einen molekularen dispersen Zustand über, wodurch sich der Komplex auflöst.

Der Cyclodextrin-Komplex des Phendilins und seines Hydrochlorids löst sich gut in Wasser. Der Komplex mit einem molaren Verhältnis von 2:1 der Basisform sowie der Komplex mit einem molaren Verhältnis von 1:1 des Hydrochlorids (Wirkstoffgehalt durchschnittlich 11 % bzw. 21%) lösen sich erheblich besser als das Phendilin-Hydrochlorid, wobei auch die biologische Aktivität viel stärker ist. Es ist somit zur Herstellung von Medikamenten gut geeignet.

Zwecks Beurteilung der biologischen Wirksamkeit wurde untersucht, wie weit die Löslichkeit und die Resorption des Phendilins und des Phendilin-Hydrochlorids unter in vitro-Bedingungen durch das Einschließen des Cyclodextrin-Wirkstoffes in einen Inklusionskomplex beeinflusst wird.

Die Durchführung von in vitro-Untersuchungen wird damit begründet, daß die Messungen hierbei besser reproduziert werden können und die Streuung geringer als bei in vivo-Untersuchungen ist.

Die Löslichkeit und die Resorption sind zwei aufeinander folgende, weitgehend gegenseitig voneinander abhängige

Vorgänge. Unter physiologischen Bedingungen wird die Resorption einerseits von den an der Resorptionsstelle herrschenden pH-Verhältnissen, andererseits von der Aufenthaltszeit des Mittels an der Resorptionsstelle stark beeinflusst.

Die durchschnittliche Aufenthaltszeit des Medikaments und die pH-Werte in einigen Segmenten des Magen-Darm-Systems sind die folgenden:

Im Magen	0-30 Min.	pH = 1,2
Am ersten Abschnitt des Dünndarms	30-60 Min.	pH = 5-6
In den weiteren Segmenten des Dünndarms	60-360 Min.	pH = 6-7

Dementsprechend wurden die Untersuchungen durchgeführt.

Die Resorptions-Untersuchungen wurden mit einem "Sartorius SM 16750 Resorptions Modell-Instrument" durchgeführt, mit dem die Resorption aus dem Magen und Darm mit Hilfe der verwendeten Membranen sehr gut nachgebildet werden kann. Auf Grund des Ergebnisses der durchgeführten Untersuchungen wurden die Diffusion- (K_d) und die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante (K_i) für die untersuchten Substanzen berechnet. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Substanz	$K_d(\text{cm}^2 \text{ min}^{-1})$ aus dem Darm	$K_i(\text{min}^{-1})$ aus dem Darm
Phendilin	6.9×10^{-4}	5.1×10^{-3}
Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplex	1.42×10^{-3}	1.24×10^{-2}
Phendilin-hydrochlorid	6.7×10^{-4}	4.9×10^{-3}
Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplex	1.71×10^{-3}	1.52×10^{-2}

Bei einer Resorption aus dem Darm ist der Wert von K_d , sowie von K_i um mehr als 100 % durch Komplexbildung gestiegen.

Die Bestimmung der gelösten (M_0) und der resorbierten (M_i) Wirkstoffmenge wurde mit einem "Löslichkeits-Modell-Instrument" vom Typ Sartorius SM 16751 durchgeführt. (H.Stricker: Pharm. Ind. 33, 157 /1971/; H.Stricker: Drugs in Germany 14, 93 /1971/).

Die Zeitabhängigkeit der ~~Auf~~-Lösung des Phendilins und des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes in den einzelnen Abschnitten des Magen-Darm-Systems ist im Diagramm 1 dargestellt, worin mit F die Löslichkeit des Phendilins und mit F-CD die Löslichkeit des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes bezeichnet sind.

Die aus dem Darm in 1/100 min gelöste Phendilin-Basismenge beträgt 75 mg, während die des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes 150 mg beträgt.

Die resorbierte Menge des Phendilins bzw. des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes und des Phendilin-hydrochlorids bzw. des Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplexes aus dem Magen-Darmtrakt ist im Diagramm 2 dargestellt, worin mit F die resorbierte Menge des Phendilins, mit F-CD die des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes, mit FHCl die des Phendilin-hydrochlorids und mit FHCl-CD die des Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplexes bezeichnet sind.

Im Einklang mit den Löslichkeitswerten stieg infolge der Komplexbildung die aus dem Darmtrakt resorbierte Wirkstoffmenge sowohl bei der Base als auch beim Salz auf nahezu das Doppelte an. Dadurch ist die Verabreichung einer etwa nur halb so großen Dosis zur Erreichung eines bestimmten Effektes erforderlich.

Während der toxikologischen Untersuchungen wurde die akute Toxizität des Phendilins bzw. des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes und Phendilin-hydrochlorids bzw. des Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplexes an Mäusen intraperitoneal untersucht.

Die zu untersuchenden Stoffe wurden mit Hilfe von 5 %igem Tween 80 an jeweils 10 Mäuse-Männchen und 10 Mäuse-Weibchen in jeder Gruppe verabreicht. Die Dosis wurde im Fall der Komplexe auf Phendilin-Wirkstoff berechnet. Die Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt:

Intraperitoneale Anwendung

	Beobachtungszeit	LD ₅₀ /mg/kg
Phendilin	24 Stunden	47,54
Phendilin-Cyclodextrin-Komplex	24 Stunden	157,47
Phendilin-hydrochlorid	1 Stunde	81,14
Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplex	1 Stunde	160,55

Perorale Anwendung

Phendilin	72 Stunden	512,41
Phendilin-Cyclodextrin-Komplex	72 Stunden	624,65
Phendilin-hydrochlorid	24 Stunden	522,24
Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplex	24 Stunden	954,88

Die erfindungsgemäß hergestellten Phendilin-Cyclodextrin-Komplexe sind weiße, pulverförmige mikrokristalline Stoffe, die als Wirkstoffe von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden können. Diese Präparate enthalten außer der wirksamen Menge des Cyclodextrin-Phendilin-Komplexes als Wirkstoff gegebenenfalls pharmazeutisch verträgliche anorganische und organische Träger.

Die Präparate können in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Syrops usw. verabreicht werden. Die Präparate enthalten den Wirkstoff vermisch mit Verdünnungsmitteln, Laktose, Dextrose, Sacharose, Glycin, und/oder Gleitmitteln, z.B. Kieselguhr, Talkum, Stearinsäure, und deren Salzen mit Polyäthylenglykol, Bindemitteln, Füllstoffen, Farbstoffen, den Geschmack verbessernden Mitteln usw. Die Präparate können gegebenenfalls weitere biologisch aktive Wirkstoffe enthalten. Die Präparate können nach bekannten Tablettierungs-, Granulierungs- und Homogenisierungsmethoden hergestellt werden. Der Wirkstoffgehalt beträgt etwa 10-40 %. Die Dosierung hängt von verschiedenen Faktoren, wie z.B. von der Art der Verabreichung oder vom Zustand und Alter des Patienten ab.

Ausführungsbeispiele:

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen.

Beispiel 1

10 g 15 % Wasser enthaltendes (7,5 mMol) β -Cyclodextrin werden bei Raumtemperatur in 40 ml Wasser suspendiert, und 0,96 g (3 mMol) Phendilin wird in 2 ml 96 Vol.-%-igem Äthanol unter intensivem Rühren zugetropft. Die Suspension wird weitere 5 Stunden gerührt, filtriert und getrocknet.

Man erhält 9,2 g eines 9,7 Gew.-% Phendilin enthaltenden Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplexes. Das Produkt ist ein weißes Pulver, das keinen charakteristischen Schmelzpunkt zeigt.

Die Bestimmung des Phendilin-Gehaltes des Komplexes erfolgt wie nachstehend beschrieben:

Man löst 0,05 g des Produktes in 25 ml 50 Vol.-%-igem Äthanol und photometriert das Produkt bei 258 nm Wellenlänge gegen 50 Vol.-%-iges Äthanol. Der Phendilin-Gehalt wird mittels der Kalibrationskurve festgestellt.

Beispiel 2

Man löst 26,8 g (20 mMol) 15 % Wasser enthaltendes β -Cyclodextrin bei 60°C in einem Gemisch aus 350 ml Wasser und 50 ml 96 Vol. %-igem Äthanol. Dann gibt man innerhalb einer halben Stunde ein Gemisch aus 3,15 g (10 mMol) Phendilin und 40 ml 96 Vol. %-igem Äthanol unter intensivem Rühren zu. Das Gemisch wird in 6 Stunden auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei +4°C stehen gelassen. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird filtriert und an der Luft getrocknet. Man erhält 23,4 g Phendilin- β -Cyclodextrin Komplex, der 10,7 Gew.-% Phendilin enthält.

Beispiel 3

Man suspendiert 13,3 g (10 mMol) 15 Wasser enthaltendes β -Cyclodextrin in 10 ml destilliertem Wasser in einer Reibschale. Man gibt eine Lösung von 1,55 g (5 mMol) Phendilin in 5 ml 96 Vol. %-igem Äthanol zu. Man erhält eine verdünnte Suspension, die durch ständige Triturierung homogenisiert wird. Nach etwa 30 Minuten erhält die Suspension die Form einer Salbe, die in einem Exsikkator behandelt und 24 Stunden lang über Phosphorpentoxid getrocknet wird. Der lösungsmittelfreie und wassertfreie Komplex wird pulverisiert.

Man erhält 12,5 g Phendilin- β -Cyclodextrin. Der Phendilin-Gehalt beträgt 11,8 Gew.-%.

Beispiel 4

Man löst 2,1 g (1,4 mMol) 15 % Wasser enthaltendes γ -Cyclodextrin bei 40°C in 15 ml Wasser. Man tropft unter Rühren ein Gemisch aus 0,158 g (0,5 mMol) Phendilin und 1 ml Äthanol zu. Ein Ausscheiden von Kristallen ist bereits während der Zugabe zu beobachten. Die Suspension wird in 2 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht bei +4°C gelagert. Nach Filtrieren und Trocknen an der Luft erhält man 0,66 g Phendilin- γ -Cyclodextrin. Der Phendilingehalt beträgt 11,3 Gew.-%.

Beispiel 5

Man löst 1,0 g (1,0 mMol) 3,3 % Wasser enthaltendes α -Cyclodextrin bei 40°C in 7 ml destilliertem Wasser. Unter Rühren tropft man ein Gemisch aus 0,158 g (0,5 mMol) Phendilin und 1 ml 96 Vol.-%-igem Äthanol zu. Während der Zugabe werden bereits die ersten Kristalle ausgeschieden. Die Suspension wird in 2 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht bei +4°C stehen gelassen. Das Gemisch wird filtriert und getrocknet.

Man erhält 0,5 g Phendilin- α -Cyclodextrin mit einem Phendilingehalt von 12,2 Gew.-%.

Beispiel 6

Man löst 1,8 g 11 % Wasser enthaltendes Cyclodextrin-Gemisch (Zusammensetzung auf den Trockensubstanzgehalt aufgrund von HPLC chromatographischer Analyse: 70 % β -Cyclodextrin, 20 % γ -Cyclodextrin, 10 % α -Cyclodextrin; durchschnittliches Molgewicht: 1151; mMol-Zahl: 1,4) bei 60°C in einem Gemisch aus 20 ml destilliertem Wasser und 3 ml 96 Vol. %-igem Äthanol. Unter intensivem Rühren wird ein Gemisch aus 0,22 g (0,7 mMol) Phendilin und 2 ml 96

Vol. % - igem Äthanol zugetropft. Das Gemisch wird in 3 Stunden auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei +4°C stehen gelassen. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird filtriert und an der Luft getrocknet.

Man erhält 1,3 g des Produktes mit einem Phendilingehalt von 11,0 Gew.-%.

Beispiel 7

Man löst 3 g (3 mMol) β -Cyclodextrin mit 15 % Wassergehalt bei 60°C in 35 ml Wasser. Unter Rühren tropft man 1,05 (3 mMol) Phendilin hydrochlorid, aufgelöst in 8 ml 96 Vol.-%-igem Äthanol, zu. Das Gemisch wird in 5 Stunden auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei +4°C stehen gelassen. Die ausgeschiedene kristalline weiße Substanz wird filtriert und getrocknet. Man erhält 3,8 g des luftgetrockneten Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplexes mit einem Phendilin-hydrochloridgehalt von 22,2 Gew.-%.

Beispiel 8

Man löst 13,4 g (10 mMol) 15 Wasser % enthaltendes β -Cyclodextrin bei 50°C in einem Gemisch aus 160 ml Wasser und 10 ml 1 N Salzsäure. Dann gibt man eine Lösung von 3,15 g (10 mMol) Phendilin in 30 ml 96 Vol.-%-igem Äthanol zu. Das Gemisch wird in 4 Stunden auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei +4°C stehen gelassen. Die ausgeschiedene kristalline Substanz wird filtriert und getrocknet. Man erhält 11,2 g Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplex mit einem Phendilin-hydrochloridgehalt von 20,5 Gew.-%.

Beispiel 9

5,0 g des nach Beispiel 2 hergestellten Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplexes (Phendilingehalt 10,7 Gew.-%) werden in einem Gemisch aus 35 ml Wasser und 2 ml 1 N Salzsäure bei 37°C gelöst. Die Lösung wird 24 Stunden stehen gelassen, und die ausgeschiedene kristalline Substanz wird filtriert. Man erhält 2,0 g an der Luft getrockneten Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplex mit 21,2 Gew.-% Phendilin-hydrochloridgehalt.

Beispiel 10

Nachweis der Komplexstruktur des nach Beispiel 1 hergestellten Produktes durch Röntgendiffraktion

Die charakteristischen Reflexionsspitzen erscheinen bei signifikant verschiedenen $2\theta^\circ$ Winkelwerten an den Röntgendiffraktions-Pulveraufnahmen des β -Cyclodextrins und des Phendilin- β -Cyclodextrins. Dies weist auf die verschiedenen Kristallstrukturen hin. Da das in den Komplex eingeschlossene Molekül flüssig ist, bestätigt die unterschiedliche Kristallstruktur die Komplexbildung.

Untersuchung des nach Beispiel 1 hergestellten Produktes durch thermoanalytische Methoden

Die thermoanalytischen Untersuchungen zeigen wesentliche Unterschiede zwischen dem β -Cyclodextrin-Phendilin-Komplex und dem physikalischen Gemisch des Phendilins und des β -Cyclodextrins. Das Verdampfen des Phendilins bzw. dessen Zersetzung beginnt bei 150°C, und bis zum 250°C kann eine 98 %-ige Massenveränderung beobachtet werden. Cyclodextrin zersetzt sich ab 250°C, und bei 300°C schmilzt das β -Cyclodextrin unter Zersetzung.

Das physikalische Gemisch verliert bei 100°C den Cyclodextrin-Wassergehalt und ab 150 bis 250°C den Phendilin-gehalt.

Der Wirkstoff setzt sich aus dem Komplex nur gleichzeitig mit der Zersetzung des Cyclodextrins, also bei 270-300°C frei. Aus den thermoanalytischen Untersuchungen geht hervor, daß Phendilin mit β -Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:2 einen Komplex bildet. Bei einem Überschuß von Phendilin behält sich der Phendilin-Überschuß wie in einem physikalischen Gemisch, also die Zersetzung beginnt bereits bei 150-250°C.

Beispiel 11

Untersuchung der Löslichkeit des nach Beispiel 7 hergestellten Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplexes

Man löst bei 37°C in 10 ml Wasser Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplex in einer Menge, die 200 mg Phendilin-Wirkstoff entspricht, und die Lösung wird mit einem magnetischen Rührer (150 U/min) gerührt.

Der Wirkstoffgehalt der Muster wird spektrophotometrisch bestimmt.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Geschwindigkeit der Auflösung sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

Zeit	Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplex
Minuten	Phendilin-Konzentration mg/ml
1	13,3
5	12,7
15	12,9

Zeit	Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplex
Minuten	Phendilin-Konzentration mg/ml
30	12,8
60	13,3
120	14,6

Untersuchung der Zusammensetzung des nach Beispiel 7 hergestellten Phendilin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplexes

Man rührt 0,22 g (0,6 mMol) Phendilin-hydrochlorid in 3 ml Wasser bzw. in Form von β -Cyclodextrin-Lösungen von verschiedener Konzentration 3 Stunden lang mit einem magnetischen Rührer (150 U/min). Die Konzentration des gelösten Phendilin-hydrochlorids wird spektrophotometrisch bestimmt und in Phendilin-Äquivalenten ausgedrückt. Die Untersuchungsergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

β -Cyclodextrin-Konzentration		Phendilin-Konzentration		β -Cyclodextrin (mMol) Phendilin (mMol)
mg/ml	mMol/l	mg/ml	mMol/l	
15	13,2	4,39	13,9	0,95
20	17,6	5,95	18,6	0,95
25	22,0	6,94	22,0	1,00
30	26,4	7,51	23,8	1,10

Der Wert des Quotienten aus β -Cyclodextrin (mMol) und Phendilin (mMol) in der letzten Spalte der Tabelle zeigt eindeutig, daß Phendilin-hydrochlorid mit β -Cyclodextrin praktisch einen 1:1 molaren Komplex bildet.

Beispiel 12

Herstellung eines den nach Beispiel 3 hergestellten Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplex enthaltenden tablettierte Präparates

Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplex	398 g
Magnesiumstearat	5 g
kolloidale Kieselsäure	7 g
mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	90 g

Die obigen Komponenten werden vermischt und homogenisiert. Aus dem Pulvergemisch preßt man Tabletten mit einem Durchschnittsgewicht von 500 mg und einem Durchmesser von 13 mm.

Die Tabletten enthalten durchschnittlich 45 mg Phendilin, und das entspricht 50 mg Phendilin-hydrochlorid. Eine Tablette enthält also eine Wirkstoffmenge, die einer Wirkstoffmenge von 50 mg Phendilin äquivalent ist.

Beispiel 13

Herstellung eines Syrups aus einem nach Beispiel 3 hergestellten Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplex:

Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplex	5 g
Methyl-p-oxybenzoat	0,1 g
Aromastoff	0,5 g
Carboxymethylcellulose-Natriumsalz	0,9 g
mikrokristalline Cellulose (Avicel RC)	1,1 g
Sorbit	35 g
destilliertes Wasser	ad 100 ml

Das Natriumsalz der Carboxymethylcellulose wird ungefähr in der halben Menge Wasser gelöst. Die mikrokristalline Cellu-

lose wird in der Lösung suspendiert, und nach der Quellung der Suspension wird der Phendilin- β -Cyclodextrin-Komplex zugemischt. Das Methyl-p-oxybenzoat, der Aromastoff und der Sorbit werden in dem zurückbleibenden Wasser gelöst, und die so erhaltene Lösung wird zur obigen Suspension gegeben. Das Volumen der Suspension wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml ergänzt, woraufhin die Suspension homogenisiert wird.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Inklusionskomplexen des N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamins oder dessen Hydrochlorids mit Cyclodextrin, gekennzeichnet dadurch, daß man die N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin-Base oder deren Hydrochlorid in einem wäßrigen und/oder äthanolischen Medium auf die Base berechnet mit 1mMol, und auf das Hydrochlorid berechnet, mit 1-3 mMol Cyclodextrin, unter Rühren bei 4-60°C umsetzt und gewünschtenfalls zur Herstellung des Hydrochlorid-Komplexes den erhaltenen Komplex mit Salzsäure behandelt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man das N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin und das Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:3 verwendet.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man das N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin und das Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:1 verwendet.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin-hydrochlorid und Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:1 verwendet.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reaktion in dem wäßrigen Medium, auf 1 mMol Cyclodextrin berechnet, in Gegenwart von 1-20 ml Wasser durchführt.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reaktion in einem 5-32 Vol.-%-igem wäßrigen äthanolischen Medium durchführt.

7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin mit Cyclodextrin umsetzt.
8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin-hydrochlorid mit Cyclodextrin umsetzt.
9. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Komplexbildung mit dem in situ gebildeten Hydrochlorid des N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamins durchführt.
10. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Cyclodextrin α -Cyclodextrin verwendet.
11. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Cyclodextrin β -Cyclodextrin verwendet.
12. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Cyclodextrin γ -Cyclodextrin verwendet.
13. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man den N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin- α -Cyclodextrin-Komplex, den N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin- β -Cyclodextrin-Komplex, den N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin- γ -Cyclodextrin-Komplex, oder den N-(1-Phenyläthyl)-3,3-diphenylpropylamin-hydrochlorid- β -Cyclodextrin-Komplex herstellt.

- Hierzu 2 Blatt Zeichnungen -

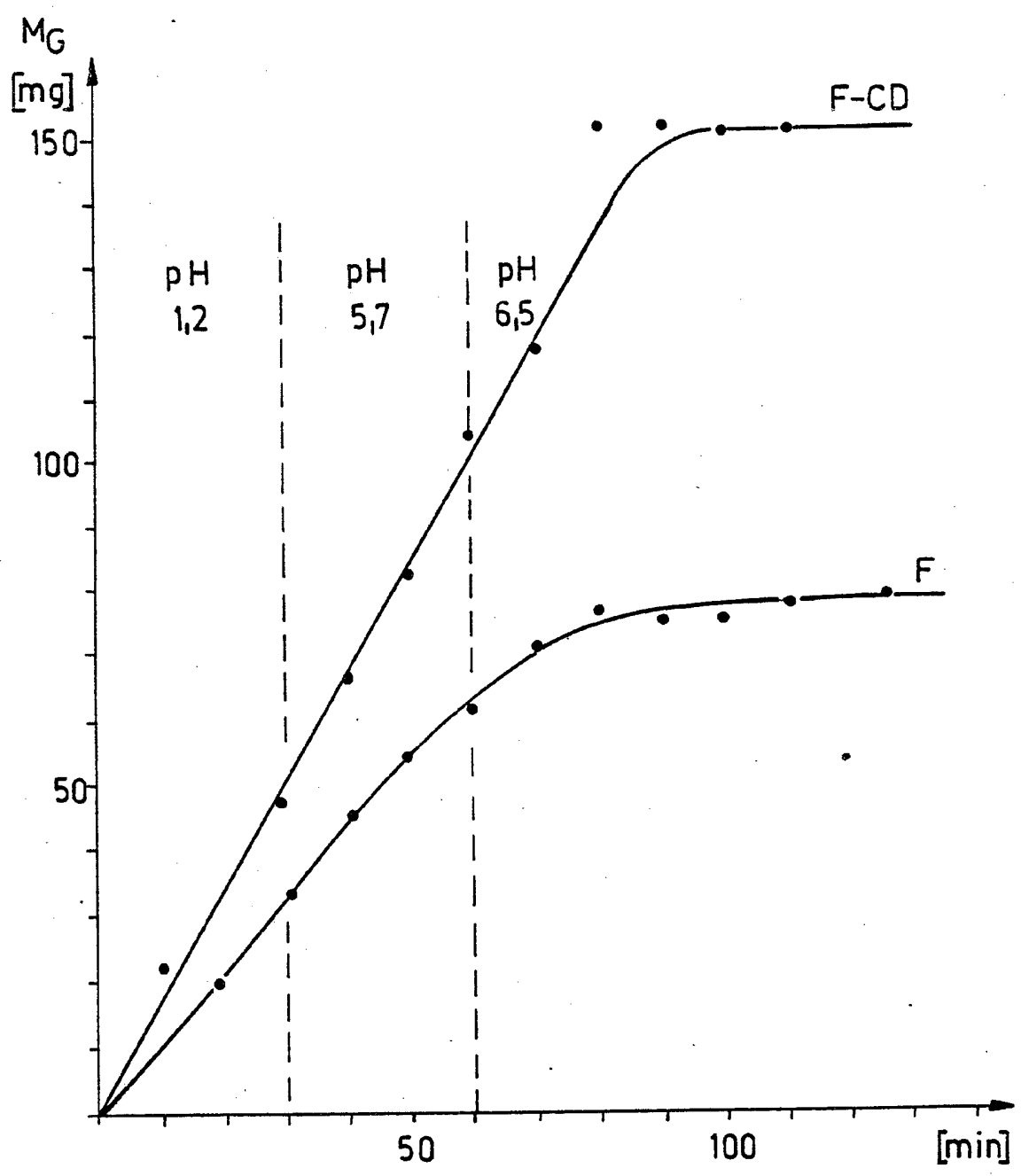


Diagramm Nr.1

240542 3

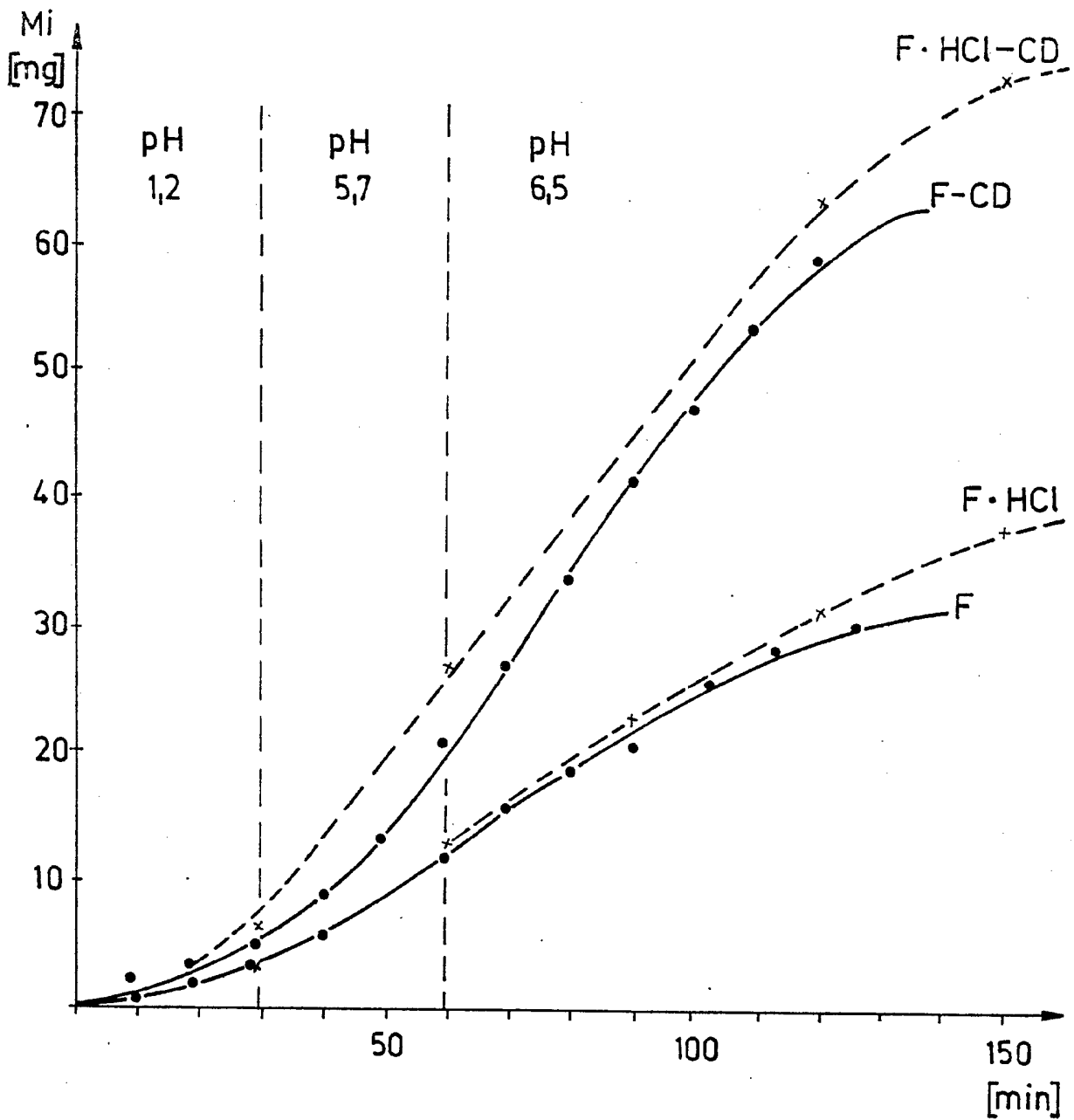


Diagramm Nr.2