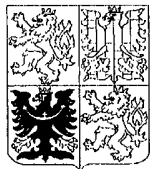


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9806312**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/GB99/00922**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/48499**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3489

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4525

A 61 P 25/24

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Craig Andrew Simon, Tonbridge, GB;

Ward Nead, Tonbridge, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Paroxetinové kompozice

(57) Anotace:

Přítomné řešení se týká paroxetinové kompozice, ve které je paroxetin adsorbován na nosič, za účelem přípravy volně tekoucího prášku vhodného pro plnění do kapslí nebo pro přípravu tablet, a použití této kompozice pro terapii deprese.

CZ 2000 - 3489 A3

Oblast techniky

Přítomný vynález se týká nových prostředků obsahujících farmaceuticky účinnou sloučeninu, a konkrétně se týká nového prostředku obsahujícího paroxetin.

Dosavadní stav techniky

Farmaceutické produkty mající antidepresivní a antiparkinsonické účinky jsou popsány v dokumentech US-A-3 912 743 a US-A-4 007 196. Obzvláště důležitou sloučeninou mezi popsány je paroxetin, neboli (-)trans izomer 4-(4'-fluor-fenyl)-3-(3',4'-methylenedioxyfenoxymethyl)piperidinu.

V literatuře je tato sloučenina obvykle izolována jako kyselá sůl, obzvláště hydrochloridová sůl. Paroxetin je povoleno používat u člověka ve formě hydrochloridové soli, a bylo prokázáno, že je účinný v léčbě a profylaxi, mimo jiné, deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy a panické poruchy.

Hydrochlorid paroxetinu je v literatuře popisována jako krystalický hemihydrát (viz EP-A-0 223 403, Beecham Group) a jako různé krystalické anhydrátové formy (viz WO 96/24595 firmy SmithKline Beecham).

Paroxetin ve formě volné báze byl až dosud v literatuře popisován jako olej, takže volná báze jako taková nebyla pro léčbu používána, protože jsou upřednostňovány formy krystalické, které lze snadněji čistit a zpracovat do dávkových forem.

Podstata vynálezu

Přítomný vynález je založen na poznatku, že paroxetin, například volná báze paroxetinu, je výhodně formulován do farmaceutických prostředků, pokud je adsorbován na pevný nosič nebo absorbován pevným nosičem.

Přítomný vynález poskytuje prostředek obsahující paroxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát adsorbovaný na farmaceuticky přijatelném pevném nosiči nebo absorbovaný tímto nosičem, a použití tohoto prostředku jako terapeutického přípravku nebo pro výrobu léčiva.

Podle přítomného vynálezu může být paroxetin připraven jako volně tekoucí prášek, který lze pro léčbu použít přímo (například přímým stlačením do tabletové formy) nebo společně s dalšími složkami.

Paroxetin použitý v provedení přítomného vynálezu je s výhodou ve formě jeho volné báze, ale alternativně se může použít jeho farmaceuticky přijatelný derivát, například sůl, konkrétněji hydrochlorid.

Prostředek podle přítomného vynálezu se jednoduše získá spojením roztoku paroxetinu s vhodným adsorbentem nebo absorpčním materiálem a následným odpařením rozpouštědla, například sprejovým vysoušením. Použité rozpouštědlo je s výhodou toluen, ethanol, aceton, 2-propanol nebo ethylacetat, nebo jakékoliv jiné vhodné rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel, s koncentrací paroxetinu 1 až 20 %, výhodněji 1 až 4 %.

Alternativně může být olej získaný odpařením rozpouštědla z roztoku smísen s pevným adsorbentem nebo absorpčním materiálem.

Materiál vybraný jako nosič paroxetinu je obvykle excipient vhodný pro přípravu tablet nebo je to plnidlo želatinových kapslí, jako je například cyklodextrin (beta a/nebo gama cyklodextrin), porézní silikaty, škrob, laktóza nebo fosforečnan vápenatý, oxid křemičitý, sorbitol, maltodextrin, mikrokrystallická nebo prášková celulóza, natrium- nebo kalcium-karboxymethylcelulóza, uhličitan vápenatý, kaolin a křemičitan hořečnatohlinitý. Dále mohou být součástí fáze roztoku rozpustné excipienty, jako například stearat hořečnatý.

Nosič má také výhodně chuť modifikující účinek, například se jedná o iontoměničovou pryskyřici.

Roztok volné báze paroxetinu může být připraven přidáním báze, jako například triethylaminu, k roztoku krystalické soli paroxetinu, obzvláště hydrochloridu nebo acetatu. Alternativně může být roztok připraven alkalizací roztoku amorfního hydrochloridu paroxetinu, krystalického anhydratu nebo hydratované formy hydrochloridu paroxetinu.

Příprava volné báze a soli kyseliny maleinové jsou popsány v příkladu 2 dokumentu US 4 007 196. Jako výchozí látka může být rovněž použita acetatová sůl. Postupy přípravy solí jsou popsány v EP-A-0 223 403.

Paroxetin ve formě volné báze lze navíc připravit jako roztok nebo olej, přidáním báze, například hydroxidu draselného, k roztoku N-chráněné paroxetinové sloučeniny, jako je například N-fenoxykarbonylparoxetin.

Prostředek podle přítomného vynálezu obsahující paroxetin adsorbovaný na pevný nosič nebo absorbovaný pevným nosičem může být formulován s nebo bez běžných excipientů pro tvorbu tablet, nebo může být použit jako

prášková náplň do kapslí.

Množství použitého paroxetinu se přizpůsobí tak, aby jedna jednotková dávka obsahovala terapeuticky účinné množství paroxetinu. Jednotková dávka s výhodou obsahuje 10 až 100 mg paroxetinu (měřeno jako volná báze). Výhodnější množství paroxetinu v jednotkové dávce je 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg nebo 50 mg. Nejvýhodnější množství paroxetinu v jednotkové dávce je 20 mg.

Terapeutické použití paroxetinového produktu podle přítomného vynálezu zahrnuje léčení alkoholismu, anxiety, deprese, obsedantně-kompulsivní poruchy, panické poruchy, chronické bolesti, obezity, senilní demence, migrény, bulimie, anorexie, sociální fobie, premenstruálního syndromu, deprese dospívajících, trichotillománie, dystymie a zneužívání návykových látek, dále uváděných jako „poruchy“.

Podle toho přítomný vynález dále poskytuje

- farmaceutický prostředek pro léčení nebo profylaxi poruch, který obsahuje paroxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát adsorbovaný na pevný nosič nebo absorbovaný pevným nosičem a popřípadě alespoň jeden další farmaceuticky přijatelný excipient;
- použití paroxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu adsorbovaného na pevný nosič nebo absorbovaného pevným nosičem pro výrobu léčiva k léčení nebo profylaxi poruch; a
- způsob léčení poruch, který zahrnuje podání účinného nebo profylaktického množství paroxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu adsorbovaného na pevný nosič nebo absorbovaného pevným nosičem, osobě trpící jednou nebo více

poruchami.

Přítomný vynález je dále ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava tabletového premixu obsahujícího paroxetin ve formě volné báze

408 g směsi dihydratu hydrogenfosforečnanu vápenatého, 25 g hydroxypropylmethylcelulózy a 25 g natriumglykolatu škrobu se mísí v key-granulátoru po dobu 3 minut při míchání rychlostí otáček 240 za minutu a rychlostí otáček rychloběžného míchadla na 3000 za minutu. Rychlostí přibližně 4 ml za minutu se během 13,5 minuty přidá 57 ml čištěné vody, zatímco je uvedený granulátor nastaven na míchání rychlostí otáček 240 za minutu a rychlost rychloběžného míchadla se nastaví na otáčky 1500 za minutu. Směs se míchá po další 1 minutu a výsledné granule se vysouší v horkovzdušné sušičce při teplotě 50 °C po dobu 3 hodin.

Část granulí připravených postupem popsáním výše o hmotnosti 50 g se přidá do roztoku 2,0 g volné báze paroxetinu v 50 ml 2-propanolu a výsledná suspenze se za protřepávání vysuší ve vakuu na 50 °C.

Takto připravený produkt je vhodný pro přímé stlačení do tablet obsahujících 10, 20 nebo 30 mg paroxetinu.

Příklad 2

Příprava pevné formy volné báze paroxetinu na nosiči

Míchaná směs 50,0 g N-fenoxykarbonylparoxetinu, 45,0 g hydroxidu draselného a 750 ml toluenu se zahřívá na teplotu zpětného toku po dusíkovou atmosférou po dobu 3 hodin. Poté, co se směs ponechá ochladit na teplotu místnosti se přidá 500 ml destilované vody a směs se míchá po dobu 30 minut. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na celkový objem 85 ml.

100 ml toluenu se přidá k alikvotu 2,4 ml roztoku volného aminu paroxetinu v toluenu (0,43 g/ml) a k tomuto roztoku se přidá 25,0 g rozsivkové zeminy a směs se míchá po dobu 5 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku ve vodné lázni o teplotě 55 °C, aby se dostal volný amin paroxetinu na rozsivkové zemině, jako volně tekoucí práškovitá pevná látka, v množství 26,0 g.

Tento produkt může být smísen s dalšími excipienty a stlačen do tablet nebo přidán přímo do obalů kapslí, aby se připravil produkt obsahující terapeutickou dávku paroxetinu.

Příklad 3

Vysoušení rozprašováním roztoku hydrochloridu paroxetinu na suspendovaný nosičový materiál

60 g bezvodého hydrochloridu paroxetinu se rozpustí v 725 ml bezvodého ethanolu a čirý roztok se suspenduje s 506 g maltodextrinu DE4-6. Homogenní suspenze se vysouší rozprašováním v rozprašovací sušárně Niro Mobile Minor (TM) s uzavřeným cyklem za použití dusíku jako provozního plynu, rychlostí otáčení kola rotačního rozprašovače s frekvencí

otáček 2700 za minutu (alternativně lze použít trysky se souběžným vstřikováním dvou tekutin), teplota vstupu je 96 až 104 °C a teplota výstupu je 44 až 50 °C, při rychlosti nástřiku 4,1 kg za hodinu. Připraví se 490 g bílého volně tekoucího produktu, který má průměrnou velikost částice 84 μm .

Příklad 4

Příprava tabletového premixu obsahujícího hydrochlorid paroxetinu

408 g směsi dihydratu hydrogenfosforečnanu vápenatého, 25 g hydroxypropylmethylelulózy a 25 g natriumglykolat-škrobu se mísí v key-granulátoru po dobu 3 minut při míchání rychlostí otáček 240 za minutu a rychlostí otáček rychloběžného míchadla na 3000 za minutu. Rychlostí přibližně 4 ml za minutu se během 13,5 minuty přidá 57 ml čištěné vody, zatímco se key-granulátor nastaví na míchání rychlostí otáček 240 za minutu a rychlost rychloběžného míchadla se nastaví na otáčky 1500 za minutu. Směs se míchá po další 1 minutu a výsledné granule se vysouší v horkovzdušné sušičce při teplotě 50 °C po dobu 3 hodin.

K 50 g granulí připravených postupem popsáním výše se přidá roztok 2,0 g hemihydratu hydrochloridu paroxetinu ve 100 ml ethanolu a suspenze se vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C.

Příklad 5

Příprava tabletového premixu obsahujícího obsahující hydrochlorid paroxetinu

K 50 g rozsvíkové zeminy se přidá roztok 2,0 g

hemihydrátu hydrochloridu paroxetinu ve 150 ml ethanolu, směs se míchá a suspenze se vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C, aby se dostala volně tekoucí prášková pevná látka, vhodná pro použití jako složka prostředku ve formě tablety nebo kapsle.

Příklad 6

Příprava tabletového premixu obsahujícího hydrochlorid paroxetinu

Míchaná směs 50,0 g N-fenoxykarbonylparoxetinu, 45,0 g hydroxidu draselného a 750 ml toluenu se zahřívá v atmosféře dusíku na teplotu zpětného toku po dobu 3 hodin. Poté, co se směs nechá ochladit na teplotu místnosti, se přidá 500 ml destilované vody a směs se míchá po dobu 30 minut. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje se. Alikvot tohoto roztoku volného aminu paroxetinu (0,048 g/ml) ve 21,0 ml toluenu se zředí dalšími 30 ml toluenu a zahřeje se na teplotu 60 °C. Přidá se 0,34 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá po dobu 10 minut. Přidá se 25,0 g tabletových granulí připravených jako v příkladu 4 a směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 5 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku při teplotě 70 °C, aby se dostalo 26,0 g pohyblivé práškové pevné látky.

Příklad 7

Příprava tabletového premixu obsahujícího hydrochlorid paroxetinu

0,34 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se při teplotě 60 °C přidá k míchanému roztoku 1,18 g paroxetin-acetatu v 50 ml toluenu a směs se míchá po dobu 10 minut. Přidá se 25,0 g tabletových granulí připravených jako

v příkladu 4 a směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 5 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku při teplotě 70 °C, aby se dostalo 26,0 g volně tekoucí práškové pevné látky.

P A T E T O V É N Á R O K Y

1. Paroxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, který je adsorbován na pevný nosič nebo absorbován pevným nosičem.

2. Farmaceutický prostředek obsahující paroxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že je adsorbován na pevný nosič nebo absorbován pevným nosičem.

3. Použití paroxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, který je adsorbován na pevný nosič nebo absorbován pevným nosičem, k výrobě léčiva pro léčení deprese.

4. Způsob léčby deprese, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání účinného množství paroxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, který je adsorbován na pevný nosič nebo absorbován pevným nosičem, osobě, která to potřebuje.

5. Prostředek, použití nebo způsob podle kteréhokoliv z výše uvedených nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že paroxetin je ve formě své volné báze.

6. Způsob přípravy prostředku podle nároku 1, 2 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje spojení roztoku paroxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, s adsorbovaným pevným nosičovým materiálem nebo naabsorbovaným pevným nosičovým materiálem, a odpaření rozpouštědla.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e

t í m, že nosičový materiál je před odpařením rozpouštědla suspendován v rozpouštědle.

8. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosičový materiál je před odpařením rozpouštědla rozpuštěn v rozpouštědle.

9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 6 nebo 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že odpaření rozpouštědla se provede rozprašovacím odpařováním.