

OLDOTT PAROXETINT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány olyan, paroxetint tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyekben a paroxetin egy szilárd, félszilárd vagy folyékony hordozóval alkotott oldat formájában van jelen. Az oldatok kapszulákba tölthetők, illetve az önhor-
dozó szilárd oldatok szilárd dózisformákká, például tablettákká vagy pelletekké alakíthatók. A találmány tárgyát képezik az olyan, új, folyékony készítmények is, amelyekben a paroxetin olajokban és/vagy lipidekben történő oldódásához szolubilizáló-
szereket alkalmaznak. A találmány tárgyát képezik továbbá olyan eljárások is, amelyekben a paroxetin hemihidrátból eltérő más formáinak a hemihidrátból történő átalakulását megakadályozandó, vízmentes vagy hidrofób hordozókat vagy vivőanyagokat alkalmaz-
nak.

Buzsáczai

Jelentés replet: ϕ

70.387/DE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

34.9.18

A2

OLDOTT PAROXETINT TARTALMAZÓ KÉSZÍTMÉNYEK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány gyógyászatilag aktív vegyületek új készítményeire vonatkozik. Közelebbről a találmány tárgyát a depresszióellenes paroxetin új készítményei képezik.

Antidepresszív és Parkinson-ellenes hatású gyógyszertermékeket ismertetnek a 3 912 743. és a 4 007 196. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Az itt ismertetett vegyületek közül különösen jelentős a paroxetin néven ismert (-)-transz-4-(4-fluor-fenil)-3-[[3,4-(metilén-dioxi)-fenoxi]-metil]-piperidin. A paroxetin-hidroklorid-hemihidrátot a gyógyászatban — egyebek mellett — például a depresszió, a rögeszmés kényszeres rendellenesség (obsessive compulsive disorder, OCD), valamint a pánikbetegség kezelésére alkalmazzák.

A paroxetin-hidroklorid-hemihidrátot a 0 223 403. számú európai szabadalmi bejelentésben írták le. A WO 96/24595. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben a paroxetin-hidroklorid A., B., C. és D. anhidrát formáját ismertették. A paroxetin-hidrokloridnak az eddigiekben árusított valamennyi szilárd, orális dózisformája a hemihidrátot tartalmazó orális, lenyelendő tabletta volt. A WO 95/16448. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírták, hogy a paroxetin hajlamos lila elszíneződésre, kivéve, ha a hatóanyagot víz kizárásával végzett formálási eljárásokkal formálják tablettákká, például ha a paroxetint közvetlen száraz préseléssel alakítják tablettákká, illetve ha a paroxetint száraz granulálás után préselik tablettákká.

Az adagolási előírások egyszerűbb végrehajtása érdekében továbbra is igény van a lenyelendő tabletták alternatív dózisformái iránt. Ennek a célnak az elérését azonban jelentősen megnehezíti, hogy a paroxetin-hidrokloridnak számos oldószerben igen kicsi az oldhatósága. A korábbiakban nem tűnt megvalósíthatónak kapszulázásra alkalmas, gyógyászatilag elfogadható oldószer alkalmazásával olyan lenyelendő kapszulák előállítását, amelyek elegendően kis méretűek ahhoz, hogy könnyen lenyelhetők legyenek, ugyanakkor oldatban a hatásos dózist elérő mennyiségű paroxetint tartalmazzanak. A jelen találmány kidolgozásával megoldottuk ezt a problémát.

A találmány egyik tárgya hordozóban oldott paroxetint tartalmazó, orális, lenyelendő kapszulákra vonatkozik.

Jellemzően az orális, lenyelendő kapszulák olyan kapszulahéjakból állnak, amelyek szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható sók formájában lévő paroxetint egy hordozóval alkotott oldat formájában tartalmazznak. A hordozó folyékony vagy szilárd lehet.

A folyékony hordozók például olyan oldószer lehetnek, amelyek a kapszulában könnyen folyó folyadék, viszkózus folyadék, félszilárd anyag vagy gél formájában vannak jelen. A hordozó ezenkívül lehet egy szilárd vagy félszilárd oldószer, amelynek például a zsírok és viaszok, illetve egy filmképző vagy hőre lágyuló polimer. Különösen előnyösek azok az oldószer, amelyekben túltelített oldatok hozhatók létre, mivel az ilyen oldószerben lehetőség nyílik a hatóanyag-tartalom növelésére.

Amennyiben a hordozó egy szilárd vagy félszilárd anyag,

illetve egy gél, a paroxetintartalmú hordozó kapszulázás nélkül, önállóan is felhasználható [a továbbiakban: "önhordozó" (self-supporting)]. Az önhordozó készítményeket előre kialakított kapszulahéjakba történő töltésen kívül más módon is kapszulázhatjuk, például bevonhatjuk egy kapszulázóanyaggal. Az önhordozó készítményeket ezenkívül kapszulázás nélküli dózisformákként is felhasználhatjuk.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát szilárd, félszilárd vagy gél hordozóban oldott paroxetint tartalmazó orális, lenyelendő, szilárd dózisformák képezik.

A szilárd dózisformák jellemzően tabletták, pelleték, szferoidok, granulák, gyógycukorkák vagy gélek, amelyekben a paroxetin egy polimer hordozóval alkotott szilárd oldat formájában van jelen.

A hatóanyag beadásának elősegítése érdekében a találmány szerinti kapszulákat és szilárd dózisformákat bevonattal láthatjuk el, például egy bélben oldódó bevonóanyag alkalmazásával megakadályozhatjuk, hogy a paroxetin a gyomorban szabaduljon fel, ezenkívül alkalmazhatunk késleltetett vagy szabályozott paroxetin-felszabadítást biztosító bevonatokat, illetve ízelfedő szereket tartalmazó bevonatokat. Egy másik megoldás szerint ugyanilyen hatás eléréséhez az említett anyagokat beépíthetjük a hordozóba is.

A paroxetint előnyösen a hidrokloridsója formájában használjuk, illetve a hatóanyagot hemihidrátjaként, vagy A., B., C. vagy D. anhidrát formájaként, illetve a paroxetin-hidroklorid vagy a paroxetin bármely más formájában, például a hidroklo-



ridsótól eltérő más gyógyászatilag elfogadható sóinak a formájában alkalmazhatjuk. A paroxetin egyéb alkalmas formái közé tartoznak például a következők: paroxetin szabad bázis, a paroxetin amorf vagy nemkristályos formái, valamint a paroxetin gyógyászatilag elfogadható származékai.

Az egyik egyedi megoldásban a találmány szerinti kapszulákban vagy szilárd dózisformákban a paroxetin-hidrokloridot a hemihidrátból eltérő egyéb formában alkalmazzuk, és a formálást olyan körülmények között hajtjuk végre, amelyek között a gyártási folyamat során nem lép fel detektálható mértékű hemihidrátból történő átalakulás.

Ily módon megoldható az a váratlanul felismert probléma, miszerint a paroxetin-hidroklorid-anhidrát a tablettázás ideje alatt még viszonylag száraz körülmények között is hajlamos legalább részben átalakulni a hemihidrátá. Bár ez nem túl veszélyes, de megnehezíti egy szabályozási és minőségellenőrzési célokat szolgáló referencia standard előállítását és fenntartását.

A paroxetin-hidroklorid például amorf formában vagy kristályos anhidrát formában lehet, és egy olyan hordozóban vagy olyan vivőanyagok jelenlétében lehet oldva, amelyek lényegében hidrofóbok vagy lényegében vízmentesek, jellemzően 2 tömeg%-nál kevesebb, még inkább 1,5 tömeg%-nál kevesebb, előnyösen 1 tömeg%-nál kevesebb vizet tartalmaznak.

Az egyes kapszulákban alkalmazott paroxetin-mennyiséget előnyösen úgy választjuk meg, hogy egyetlen dózisegységben a paroxetin gyógyászatilag hatásos mennyisége legyen jelen. A dó-



zisegység (a szabad bázis formában mérve) előnyösen 5-100 mg paroxetint tartalmaz. Egy dózisegységben a paroxetin mennyisége még előnyösebben 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg vagy 50 mg. Egy dózisegységben a paroxetin mennyisége legelőnyösebben 20 mg.

Ahhoz, hogy egy, a paroxetint a hordozóban oldott állapotban tartalmazó kapszulában elérjük a kívánt dózisegységet, a paroxetinnek oly mértékben kell oldhatónak lennie a hordozóban, ami lehetővé teszi akkora koncentráció elérését, hogy a kiválasztott kapszula térfogatába beleférjen a kívánt dózisegység. Az oldószernek (amellett, hogy oldania kell a paroxetint) kompatibilisnek kell lennie a kapszula anyagával, valamint élettanilag elfogadhatónak kell lennie ahhoz, hogy beadható legyen a betegeknek.

Mivel a paroxetin szilárd formái általában csak igen mérsékelten oldódnak a szokásos oldószerekben, a kapszulákban történő felhasználásra, valamint a betegeknek történő beadásra alkalmas oldószereket szokásos oldhatósági tesztekben kell megvizsgálni arra nézve, hogy képesek-e megfelelő paroxetin-koncentráció fenntartására. Egy alkalmas oldószerben nagyobb hatóanyag-tartalmú oldatok állíthatók elő egy adott paroxetin formából hagyományos fizikai módszerek, például melegítés, rázás és ultrahangkezelés alkalmazásával. Alternatív módon a paroxetin jó oldószerei kis mennyiségekben társoldószerekként alkalmazhatók a paroxetin olyan folyadékokban történő oldásához, amelyek megfelelőek a kapszulázáshoz, de amelyekben a paroxetin csak gyengén oldódik. A kapszulázás céljaira alkalmas, de a paroxetint csak gyengén oldó oldószerekben szolubilizálószereket,

például poliszorbátokat, poloxamereket, ciklodextrineket, ionos és nemionos felületaktív anyagokat, például Pluronic F60-at és szorbitán észtereket alkalmazhatunk a paroxetin-hidroklorid oldhatóságának a fokozására.

Az "orális, lenyelendő kapszula" kifejezés legalkalmasabban egy olyan kapszulát jelöl, amely legfeljebb 0,86 ml térfogatú. Az előnyös találmány szerinti kapszulák körülbelül 0,45 ml maximális térfogatúak, még inkább 0,2-0,4 ml térfogatúak, bár a találmány szerinti megoldásban akár 0,14 ml-es kis térfogatú kapszulákat is felhasználhatunk. A gyógyszerészeti felhasználásra elfogadható jellegzetes kapszulák mérettartományának a felső határát a 0,86 ml-es térfogat jelenti (Soft Gel Size 14 Oblong). Egy 10 mg-os (szabad bázis) paroxetin dózishoz 11,11 mg paroxetin-hidrokloridot igényel, ami a kapszula 0,86 ml-es térfogatát figyelembe véve 12,9 mg/ml-es vagy 1,29 tömeg/térfogat%-os koncentráció elérését teszi szükségessé. Ennek megfelelően azaz az oldószer tekinthető előnyösnek, amely a paroxetin-hidroklorid esetén legalább 10 mg/ml oldhatóságot biztosít, még előnyösebben legalább 25 mg/ml-es paroxetin-hidroklorid-koncentráció elérését teszi lehetővé. Ugyanilyen összetételek esetén nagyobb hatóanyag dózisok biztosításához azonban bizonyos esetekben nagyobb méretű kapszulákat is alkalmazhatunk, amilyen például a 0,96 ml térfogatú Hard Shell Size, a 0,68 ml-es Supro A és az 1,01 ml kapacitású Softgel Size 12 Oblong kapszula.

Ezek az oldékonysági követelmények számos olyan, a kapszulázott hatóanyagok folyékony hordozóiként hagyományosan alkal-

mazott oldószer felhasználást kizárják, amelyenek — egyebek mellett — például a következők: növényi olajok, például napraforgó-, pórsáfrány-, földimogyoró-, szójabab-, gyapotmag-, kukorica-, ricinus-, sárgabarackmag-, olíva-, búzacsíra-, szeszám-, ligetszépe- és repcemagolaj, valamint ásványi olajok és folyékony paraffin. A 10 mg/ml-nél kisebb oldékonyság miatt más olyan, jól ismert folyékony hordozók alkalmazására sincs lehetőség, amelyenek — egyebek mellett — például a következők: Miglyol (810 és 812), olajsav, etil-oleát, Span 80 és 85, Labrafac lipofil, Plurol Oleique és Peceol (gliceril-oleát).

Vizsgálataink során azonosítottunk néhány olyan oldószert és oldószerrendszert, amelyek eleget tesznek a szükséges oldékonysági követelményeknek. A megfelelő oldhatóságot biztosító oldószerek körébe — egyebek mellett — például a következők tartoznak: propilén-karbonát, triacetin, glicerín, leuroglikol, propilénglikol, polietilénglikol (PEG) 300, glikofurol, polietilénglikol 400, izopropil-alkohol (IPA), Span 20, transzkutol, Labrasol, Labrafil, Olepal, gliceril-linoleát (Maisine 35-1) és Pharmasolve. Az fiziológiai alkalmazhatósághoz az említett oldószereket kívánt esetben egy társoldószerral, például etanollal együtt használjuk. A találmány szerinti megoldásban alkalmazható ilyen oldószereket és oldószerrendszereket, valamint funkcionális ekvivalenseiket az alábbiakban ismertetett módszerekkel azonosíthatjuk.

Azt tapasztaltuk, hogy a paroxetin, különösen a hidroklorid, még inkább a hemihidrát folyékony, félszilárd vagy szilárd hordozóban, különösen olajokban és lipidekben történő oldásához

rendkívül hatásos lehet egy szolubilizálószernek, például *N*-metil-2-pirrolidonnak (Pharmasolve, International Speciality Products, Texas, Amerikai Egyesült Államok) társoldószerként történő alkalmazása.

Ennek megfelelően az egyik előnyös találmány szerinti megoldás értelmében paroxetint, adott esetben szabad bázis formájában lévő paroxetint, de inkább egy gyógyászatilag elfogadható sójának, például hidrokloridsójának formájában lévő paroxetint egy szolubilizálószerben oldunk, ezt követően az oldatot összekeverjük egy olaj vagy lipid hordozóval, majd az így nyert keveréket kapszulákba töltjük.

A találmány tárgyát képezi egy olyan, új készítmény is, amely paroxetinnek, adott esetben szabad bázis formájában lévő paroxetinnek, de inkább egy gyógyászatilag elfogadható sójának, például hidrokloridsójának formájában lévő paroxetinnek egy szolubilizálószer és egy lipid és/vagy olaj keverékével alkotott oldatából áll.

Szolubilizálószer alkalmazásával lehetőség nyílik arra is, hogy a paroxetint korábban alkalmatlan oldószereknek minősített olajokban és lipidekben, például szójababolajban, napraforgóolajban és arachiszolajban oldjuk.

Hasonló segítséggel a paroxetint lipidekben, különösen természetes anyagokból származó lipidekben, például kókuszdió-eredetű gliceridekben, Cuthrol 4DL-ben (PEG-8 dilaurát) is feloldhatjuk. A kókuszdió-eredetű gliceridek körébe tartozik — egyebek mellett — például a Labrasol és a Labrafac CM10 (Gattefosse, Franciaország), amelyek — az előbbi sorrendnek

megfelelően — 14-es és 10-es hidrofil/lipofil egyensúllyal rendelkező, kókuszdióolajból származó, C₈/C₁₀ poliglikozilezett gliceridek.

Az oldat tárolás közbeni stabilitásának fenntartása érdekében a szolubilizálószeren és olajokon/lipideken alapuló készítményeket előnyösen legalább egy antioxidánssal együtt formáljuk. Szükséges esetben meg kell vizsgálni a kapszulákba töltendő oldatok és a kapszula anyagának a kompatibilitását.

A találmány további tárgyát képezi szilárd vagy félszilárd oldószerekkel, például zsírokkal és viaszokkal készített túltelített oldatok alkalmazása is. Ilyen túltelített oldatokat melegítéssel könnyen előállíthatunk; egyebek mellett rendkívül nagy viszkozitásuk miatt ezek a túltelített oldatok különösen stabilak.

A találmány szerinti megoldásokban alkalmazott oldószerek előnyösen 2 tömeg%-nál kevesebb, még előnyösebben 1,5 tömeg%-nál kevesebb, különösen előnyösen 1 tömeg%-nál kevesebb vizet tartalmaznak, illetve alapvetően hidrofób jellegűek.

Az oldat adott esetben egy vagy több antioxidánst, például tokoferolokat, aszkorbinsavat, aszkorbin-palmitátot, tioldipropionsavat, bisz(hidroxi-toluol)-t (BHT), bisz(hidroxi-anizol)-t (BHA), galluszsavat, galluszsav-propil-/oktil-/dodecil-észtert, benzil-alkoholt és nordihidroguajaretinsavat, valamint adott esetben pH-módosítókat és kelátképzőket, például citromsavat és EDTA-t is tartalmazhat.

A kapszulahéj anyaga bármilyen olyan anyag lehet, ami s folyékony hordozóval és az oldat anyaggal szemben stabil;

például a kapszulák kemény vagy lágy zselatin kapszulák, valamint keményítő kapszulák lehetnek. A folyékony hordozó oldó hatásával szembeni ellenálló képesség mellett figyelni kell a kapszulában lévő folyadék pH-jára is. Lágy gélek esetén például a pH-határ 2,5-7,5. Mivel a paroxetin-hidrokloridnak az oldószerrendszerhez történő hozzáadása legalább 1 egységgel csökkenti a pH értékét, a 3,5-nél kisebb pH-jú oldószerrendszerek alkalmazása nem előnyös.

A találmány további tárgyát olyan kapszulák képezik, amelyek az emésztőcsatornával szemben ellenálló bevonattal vannak ellátva, illetve amelyek a kapszulahéjba beépített, az emésztőcsatornával szemben ellenálló anyagokat tartalmaznak, és így a paroxetin nem válik szabaddá a gyomor savas közegében. Ennek az a célja, hogy megakadályozzuk a paroxetinnek az oldatból történő nemkívánatos, szabályozatlan precipitációját, illetve hogy a nemvizes oldatban lévő paroxetinnek a bélnyálkahártyához történő eljuttatásával kívánt esetben lehetővé tegyük a hatóanyag felszívódási jellemzőinek a módosítását.

A kapszulában a folyékony hordozó könnyen folyó folyadék, viszkózus folyadék, félszilárd anyag vagy gél formájában lehet jelen. A viszkozitási jellemzőket az oldószer megválasztásával, illetve társoldószeres vagy sűrítőszeres megfelelő alkalmazásával módosíthatjuk.

Az oldott paroxetint tartalmazó folyékony hordozót, vagy a melegítéssel előzetesen meglágyított vagy folyékonnyá tett szilárd vagy félszilárd hordozót hagyományos kapszulázási módszerekkel tölthetjük be a kapszulákba.

A paroxetin-hidrokloridot előnyösen egy, a hemihidrátból eltérő formában alkalmazzuk, amit olyan körülmények között formálunk kapszulákká vagy szilárd dózisformákká, amely körülmények között a gyártási folyamat ideje alatt nem lép fel detektálható hemihidrátból történő átalakulás. A paroxetin-hidroklorid például egy amorf formában vagy egy kristályos anhidrát formájában lehet.

Az előbbi célt például olyan vivőanyagok vagy hordozók alkalmazásával érhetjük el, amelyek lényegében vízmentesek (azaz 2 tömeg%-nál kevesebb, még inkább 1,5 tömeg%-nál kevesebb, előnyösen 1 tömeg%-nál kevesebb vizet tartalmaznak), illetve amelyek lényegében hidrofóbok. Annak érdekében, hogy a megakadályozzuk az anhidrátnak a tárolás ideje alatti hemihidrátból történő átalakulását, a kapszulákat és a szilárd dózisformákat ezt követően egy deszikkáns jelenlétében csomagoljuk.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát képezi egy eljárás detektálható hemihidrátból mentes paroxetin-hidroklorid-anhidrát kapszulák vagy szilárd dózisformák előállítására, amelynek során olyan körülményeket alkalmazunk, amelyek között a gyártási folyamat ideje alatt nem lép fel detektálható mértékű, anhidrátból hemihidrátból történő átalakulás. Az ilyen körülmények úgy érhetők el, hogy alacsony relatív páratartalmú körülmények között lényegében vízmentes/hidrofób vivőanyagokat és/vagy hordozókat alkalmazunk.

A szükséges alacsony nedvességtartalmú vivőanyagok példái közé — egyebek mellett — a következő anyagok tartoznak: vízmentes kalcium-dihidrogén-foszfát, vízmentes laktóz, monosza-

charid cukrok, például mannit, diszacharid cukrok, például lak-
tit, porított cellulóz, prezelatinizált keményítő és ezekhez
hasznó egyéb anyagok. A vízmentes kalcium-dihidrogén-foszfát
gyógyászatiilag elfogadható tisztaságban is beszerezhető a ke-
reskedelemben (például A-TAB, Rhone Poulenc).

A szükséges hidrofobicitással rendelkező folyékony és fél-
szilárd vivőanyagok példái közé tartoznak — egyebek mellett —
a következő anyagok: poliglikozilezett gliceridek, például
Gelucire 44/14; növényi eredetű komplex zsírok, például teobro-
maolaj, karnaubaolaj; növényi olajok, például mogyoró-, olíva-,
pálmabél-, gyapot-, kukorica-, szójaolaj; hidrogénezett növényi
olajok, például hidrogénezett mogyoró-, pálmabél-, gyapot-,
szója-, ricinus-, kókuszdióolaj; állati eredetű természetes
zsírok, például méhviasz, lanolin, zsíralkoholok, például ce-
til-, sztearil-, leuril-, mirisztal-, palmitil-, sztearil-alko-
hol, észterek, például gliceril-sztearát, glikol-sztearát,
etil-oleát, izopropil-mirisztát; szilárd, átészterezett, fél-
szintetikus gliceridek, például Suppocire, Witepsol; folyékony,
átészterezett, félszintetikus gliceridek, például Miglyol
810/812; amidok vagy zsírsav-alkolamidok, például sztearamid-
etanol, kókuszssírsavak dietanol-amidjai; poli(oxi-etilén)-gli-
kolok, például PEG 600, PEG 4000.

Az oldott paroxetin hordozóiként funkcionáló, a megfelelő
oldási jellemzőkkel rendelkező, valamint a fentiekben ismerte-
tett folyékony vivőanyagokéhoz hasonló hidrofobicitású folyadé-
kok és félszilárd anyagok körébe tartozik például a Labraphil,
ami egy folyékony, átészterezett, félszintetikus glicerid, va-

lamint a poli(oxi-etilén)-glikol típusú PEG 400.

A fenti szilárd és folyékony vivőanyagokat a fentiekben ismertetett, a paroxetint megfelelően oldani képes hordozókkal, és annak érdekében, hogy vízmentes/hidrofób paroxetinoldatokat nyerjünk, kívánt esetben társoldószerekkel keverhetjük. Az alkalmas vízmentes/hidrofób tulajdonságokkal már rendelkező hordozókat közvetlenül is keverhetjük paroxetinnel, amelynek során az oldódás elősegítésére ebben az esetben is alkalmazhatunk társoldószereket. A készítményeket kapszulákba, például zselatin kapszulahéjakba vagy alacsony belső nedvességtartalmú cellulóz kapszulahéjakba (például Shionogi Qualicap, < 3 %) tölthetjük.

A gyógyászatilag elfogadható minőségben is megvásárolható folyékony, átészterezett, félszintetikus gliceridek körébe tartozik — egyebek mellett — például a Labrafil M 2125CS (Gattefosse, Franciaország). Az egyik konkrét találmány szerinti eljárásban egy kemény vagy lágy zselatin kapszulákba kapszulázandó készítmény előállításához paroxetin-hidroklorid-anhidrátot Labrafil M 2125CS-sel (Gattefosse) keverünk össze.

A hidroklorid-anhidrát formájában lévő paroxetint a WO 96/24595. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően állíthatjuk elő. A paroxetin előállítására alkalmas eljárásokat — egyebek mellett — például a következő szabadalmi dokumentumokban írnak le: 4 009 196., 4 902 801., 4 861 893. és 5 039 803. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, valamint PCT/GB93/00721. számú nemzetközi szabadalmi bejelentés.

A találmány tárgyát képezik a paroxetin olyan, orális, lenyelendő, szilárd dózisformái is, amelyekben a paroxetin egy polimer hordozóban van feloldva. Ezek a formák szilárd oldatban lévő paroxetint tartalmazó például tabletták, pelletek, szferoidok, granulák, gyógycukorkák vagy gélek lehetnek.

Ahhoz, hogy a például olyan olvadékextrudált tabletta formájában lévő kívánt egységdózis megvalósítható legyen, amelyben a paroxetin a polimer hordozóval alkotott oldat formájában van jelen, a paroxetinnek oly mértékben oldhatónak kell lennie a polimer hordozóban, illetve egy, a polimer hordozóban oldható oldószerben/társoldószerben, amely lehetővé teszi elegendően nagy koncentráció elérését ahhoz, hogy a választott tablettaméret és -térfogat tartalmazzassa a kívánt egységdózist. Az oldószernek/társoldószernek azonkívül, hogy oldania kell a paroxetint, kompatibilisnek kell lennie a polimer hordozó anyagával, valamint fiziológiásan elfogadhatónak kell lennie ahhoz, hogy a betegeknek be lehessen adni.

Amennyiben a szilárd dózisform granulákból vagy pelletekből áll, nagyszámú granulából vagy pelletből álló akkora agglomerátumot alakíthatunk ki, amely egészében alkot egy egységdózist. A granulákat vagy pelleteket kapszulákba tölthetjük vagy — adott esetben kötőanyagokkal vagy vivőanyagokkal — tablettaformává préselhetjük.

Mivel a paroxetin szilárd formái általában csak igen mérsékelten oldódnak a szokásos oldószerekben, a fenti dózisformákban történő felhasználásra, valamint a betegeknek történő beadásra alkalmas oldószereket/társoldószereket és hordozókat

szokásos oldhatósági tesztekben kell megvizsgálni arra nézve, hogy képesek-e megfelelő paroxetin-koncentráció fenntartására. Egy alkalmas oldószerben nagyobb hatóanyag-tartalmú oldatok állíthatók elő egy adott paroxetin formából hagyományos fizikai módszerek, például melegítés, rázás és ultrahangkezelés alkalmazásával. Alternatív módon a paroxetin jó oldószerei kis mennyiségekben társoldószerekként alkalmazhatók a paroxetin olyan polimerekben történő oldásához, amelyek megfelelőek az olvadék-extrudáláshoz, olvadékgranuláláshoz, gélképzéshez, de amelyekben a paroxetin csak gyengén oldódik. A tabletták, pelleték, granulák, szferoidok formájában lévő szilárd oldatrendszer előállítására alkalmazott polimerek számára alkalmas, de a paroxetint csak gyengén oldó oldószerekben szolubilizálószereket, például poliszorbátokat, poloxamereket, ciklodextrineket, ionos és nemionos felületaktív anyagokat, például Pluronic F60-at és szorbitán észtereket alkalmazhatunk a paroxetin-hidroklorid oldhatóságának a fokozására.

Az alkalmazott polimer és/vagy oldószer a paroxetin-hidroklorid esetén előnyösen legalább 10 mg/ml oldhatóságot biztosít, még előnyösebben legalább 25 mg/ml-es paroxetin-hidroklorid-koncentráció elérését teszi lehetővé.

A találmány szerinti megoldásban polimereknek a félszilárd/szilárd oldatrendszer előállítása érdekében történő alkalmazása igen rugalmas felhasználást tesz lehetővé. A kemény/lágy zselatin kapszulák történő töltés mellett az ilyen rendszereket felhasználhatjuk olvadékextrudált rendszerek, például tabletták, pelleték, szferoidok és más, az extrúderszerszám alakjától

függő formák előállítására, illetve pelletek vagy granulák előállításához az említett rendszereket különböző formákba fröccsönthetjük és/vagy olvadékgranulálhatjuk. Alternatív módon a granulákat őrölhetjük és tablettákká vagy a présforma alakjától és tervezésétől függő más formákká préselhetjük.

A fenti felhasználásokban alkalmazott gyógyszerészeti polimerek példái közé — egyebek mellett — például a következők tartoznak: filmképző és termoplasztikus polimerek közül azok az általánosan elfogadott anyagok, amelyek a nemzetközi gyógyszerkönyvekben felsorolásra kerültek, például poli(etilén-oxid) vízzoldható gyanták, etoxilezett gliceridek és trigliceridek, cetil-észterek, cetil-palmitát, gliceril-észterek, poli(vinil-acetát), cellulóz, lanolinalapú ermékek, vinilgyanták, latextermékek, carbowax polietilénglikolok, zselatin (protein), etilén-oxid/glikol, például etilénglikol, glikoléterek és etanol-aminok, unipol polimerek, polipropilén-gyanták, szilikontermékek, telített poliglikozilezett gliceridek, gliceril-behenát, gliceril-palmitosztearát, félszintetikus gliceridek és vinil-acetát monomerek. Ezek a polimerek a következő funkciókat tölthetik be: hatóanyag-hordozó és/vagy szolubilizátor és/vagy kötőanyag és/vagy permeabilitásfokozó.

A paroxetinnek a fentiekben említett szilárd, félszilárd és polimer hordozókban történő szolubilizációjának elősegítése érdekében társoldószerként olyan, a paroxetint megfelelően oldó oldószereket alkalmazhatunk, amilyenek — egyebek mellett — például a fentiekben már említett következő oldószerek: propilén-karbonát, triacetin, glicerín, leuroglikol, propilénglikol,

polietilénglikol (PEG) 300, glikofurol, polietilénglikol 400, izopropil-alkohol (IPA), Span 20, transzkutol, Labrasol, Labrafil, Olepal, gliceril-linoleát (Maisine 35-1) és Pharmasolve. Az fiziológiai alkalmazhatósághoz az említett oldószereket kívánt esetben egy társoldószerrel, például etanollal együtt használjuk. A találmány szerinti megoldásban alkalmazható ilyen oldószereket és oldószerrendszereket, valamint funkcionális ekvivalenseiket az alábbiakban ismertetett módszerekkel azonosíthatjuk.

Egy megfelelő lanolinszármazék, nevezetesen az etoxi-75 lanolin gyógyszerészetileg elfogadható minőségben is kapható [Solan E (Croda)]. Az egyik konkrét találmány szerinti eljárás során paroxetin-hidroklorid-hemihidrátot Pharmasolve-ban oldunk, ezt követően egy alkalmas keverőben összekeverjük olvadt Solan E-vel, majd hűtéssel, szárítással és szitálással granulákat hozunk létre, amiket préseléssel szilárd oldattablettákká alakítunk.

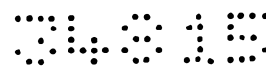
Az egyik poliglikozilezett glicerid gyógyszerészetileg elfogadható minőségben is kapható [Gelucire 44/14 (Gattefosse)]. Az egyik konkrét találmány szerinti eljárás során paroxetin-hidroklorid-hemihidrátot Pharmasolve-ban oldunk, ezt követően olvadt Gelucire 44/14-gyel keverjük össze, majd a keverékből tabletták formájában lévő olvadékextrudátumot és/vagy lehűtés után pelleteket képezünk.

Különböző molekulatömegű polietilénglikolok gyógyszerészetileg elfogadható minőségben is kaphatók, amilyen például a PEG 400 (Union Carbide Corp., BASF). Az egyik konkrét találmány

A szilárd oldat adott esetben egy vagy több antioxidánst, például tokoferolokat, aszkorbinsavat, aszkorbin-palmitátot, tioldipropionsavat, bisz(hidroxi-toluol)-t (BHT), bisz(hidroxi-anizol)-t (BHA), galluszsavat, galluszsav-propil-/oktil-/dodecil-észtert, benzil-alkoholt és nordihidroguajaretinsavat, valamint adott esetben pH-módosítókat és kelátképzőket, például citromsavat és EDTA-t is tartalmazhat.

A találmánynak egy további tárgyát olyan szilárd dózisformák képezik, amelyek az emésztőcsatornával szemben ellenálló bevonattal vannak ellátva, és így a paroxetin nem válik szabaddá a gyomor savas közegében. Ennek az a célja, hogy megakadályozzuk a paroxetinnek az oldatból történő nemkívánatos, szabályozatlan precipitációját, illetve hogy a nemvizes oldatban lévő paroxetinnek a bélnyálkahártyához történő eljuttatásával kívánt esetben lehetővé tegyük a hatóanyag felszívódási jellemzőinek a módosítását.

A találmány szerinti szilárd oldat/félszilárd rendszereket olvadékgranulálás vagy forró olvadékbevonás alkalmazásával egy megfelelő polimerrel vonhatjuk be, például a paroxetin ízének elfedése érdekében Precirol ATO 5-tel (gliceril-palmitosztearát) és/vagy entericus bevonat kialakítása érdekében matakril-sav kopolimer C-vel (például Eudragit L 30 D-55) vonhatjuk be.



A félszilárd vagy gél formájú készítményeket adott esetben kapszulázhatjuk is. A félszilárd vagy gél formájú készítmények viszkozitási jellemzőit a kezdeti oldószer kiválasztásával és az oldószer mennyiségével, vagy társoldószer, illetve sűrítőszer megfelelő alkalmazásával módosíthatjuk.

Az oldott paroxetint tartalmazó félszilárd vagy gél hordozót szokásos kapszulázásai módszerekkel tölthetjük kapszulákba.

Solan E, Gelucire, nagyobb molekulatömegű polietilén-glikolok (PEG-ek) és zselatinalapú gélek, valamint különféle társoldószer komponensek alkalmazásával eredményesen állíthatunk elő tabletták, pelleték, szferoidok vagy granulák formájában lévő önhordozó, szilárd paroxetinoldatokat.

Például a paroxetint először társoldószer komponensekben, például PEG 300-ban, Pharmasolve-ban és víz/etanol elegyben oldjuk (amelynek során a tökéletes nedvesedés/szolubilizáció biztosításához megfelelő keverést alkalmazunk). Az így nyert keveréket előmelegítjük, majd hozzáadjuk egy megolvasztott polimer, például Gelucire 44/14 (olvadáspont: 42-46 °C), Solan E (olvadáspont: 45-50 °C), PEG 6000 (olvadáspont: 55-63 °C), PEG 4000 (olvadáspont: 50-58 °C) vagy zselatin (folyékony társoldószerekben 50-55 °C-on olvasztott zselatin) megfelelő részleteihez. A mintákat ezt követően környezeti körülmények között hagyjuk a polimer viaszszilárdulásához. A szilárd dózisformák, például tabletták, pelleték, szferoidok és gélek előállításához ezt követően megfelelő alakítóeszközöket alkalmazhatunk. Az olvadákfázis ideje alatt a polimerben oldódott hatóanyag-molekulák a végtermékben is oldott állapotban, szilárd oldat formá-

jában maradnak. Zselatinalapú készítményekkel oldott hatóanyagot tartalmazó átlátszó szilárd oldatok állíthatók elő.

Amint azt a fentiekben említettük, a paroxetin-hidrokloridot előnyösen a hemihidrátból eltérő egyéb formában alkalmazzuk, és az önhordozó szilárd dózisformák formálását olyan körülmények között hajtjuk végre, amelyek között a gyártási folyamat során nem lép fel detektálható mértékű hemihidrátból történő átalakulás. A paroxetin-hidroklorid például egy amorf formában vagy egy kristályos anhidrát formájában lehet.

Amint azt a fentiekben már ugyancsak említettük, az előbbi célt például olyan vivőanyagok vagy hordozók alkalmazásával érhetjük el, amelyek lényegében vízmentesek (azaz 2 tömeg%-nál kevesebb, még inkább 1,5 tömeg%-nál kevesebb, előnyösen 1 tömeg%-nál kevesebb vizet tartalmaznak), illetve amelyek lényegében hidrofóbok.

A találmány szerinti paroxetin készítmények gyógyászati alkalmazásai — egyebek mellett — például a következő rendellenességek kezelését foglalják magukban: alkoholizmus, szorongás, depresszió, rögeszmés kényszeres rendellenesség (OCD), pánikbetegség, krónikus fájdalom, obesitas, dementia senilis, migrén, bulimia, anorexia, szociális fóbia, premenstruációs szindróma (PMS), serdülőkori depresszió, trichotillomania, dysthymia, valamint kábítószer-élvezet (a felsoroltakat a továbbiakban összefoglalóan "Rendellenességek"-ként említjük).

A találmány további tárgyait képezik a következők:

- hordozóban oldott paroxetin alkalmazása egy vagy több Rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére szolgáló, orá-

lis, lenyelendő kapszulák vagy szilárd dózisformák előállítására;

- eljárás a Rendellenességek kezelésére, amelynek során egy egy vagy több Rendellenességben szenvedő betegnek orális, lenyelendő kapszulában vagy szilárd dózisformában beadjuk egy hordozóval alkotott paroxetinoldat hatásos vagy profilaktikus mennyiségét;
- eljárás a Rendellenességek kezelésére, amelynek során egy egy vagy több Rendellenességben szenvedő betegnek egy találmány szerinti folyékony készítmény formájában beadjuk egy hordozóval alkotott paroxetinoldat hatásos vagy profilaktikus mennyiségét.

A találmány szerinti készítményeket állatok állatgyógyászati kezelésére is felhasználhatjuk.

A találmányt az alábbi példákkal illusztráljuk.

(10,0 mg vízmentes paroxetin szabad bázis 11,8 mg paroxetin-hidrokloriddal ekvivalens; a paroxetin-hidroklorid $\rightarrow$ vízmentes paroxetin bázis átszámítási tényező értéke 0,8787).

Az 1-10. példában a paroxetint feloldjuk egy hordozóban, amit adott esetben egy társoldószerrel segítünk elő, majd az oldatot kapszulákba töltjük.

1. példa

Vivőanyag	mg/kapszula
paroxetin-hidroklorid	22,22
polietilénglikol 400	450,0
kapszula	Size 11 Oblong Soft Gel

2. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	polietilén-glikol 400	400,0
	etanol	45,0
kapszula	Size 0 Hard Shell, réteges	

3. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	propilén-glikol	350,0
kapszula	Size 8 Oblong Soft Gel	
entericus bevonat	metakrilsav	32,0
	C. típusú kopolimer	
	propilén-glikol	8,0

4. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	frakcionált kókuszdióolaj	300,0
	polietilén-glikol 400	150,0
	poliszorbát 80	50,0
kapszula	Size 11 Oblong Soft Gel	

5. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22

	glicerín	100,0
	propilén-glikol	100,0
	ptopil-gallát	0,3
kapszula	Size 5 Oblong Soft Gel	

6. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	glikofurol	100,0
	polietilén-glikol 300	50,0
	citromsav	1,5
	BHT	0,02
kapszula	Size 4 Oblong Soft Gel	

7. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	Pharmasolve	50,0
	nagy tisztaságú gyapotmagolaj	150,0
	propil-gallát	0,2
kapszula	Size 4 Oblong Soft Gel	

8. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	polietilén-glikol 400	50,0
	Pharmasolve	10,0

	citromsav	2,0
kapszula	Size 3 Oval Soft Gel	

9. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	lauroglikol 400	100,0
	Pharmasolve	10,0
	citromsav	2,0
kapszula	Size 3 Hard Shell, réteges	

10. példa

	Vivőanyag	mg/kapszula
	paroxetin-hidroklorid	22,22
	polietilén-glikol 400	50,0
	Pharmasolve	10,0
	citromsav	2,0
kapszula	Starch Capil	

A 11. példában a paroxetint egy hidrofób hordozóban oldjuk.

11. példa

	mg
paroxetin-hidroklorid †	22,22
Labrafil M 2125CS	227,78
kapszulatömeg	250,00

A 12-30. példában a paroxetint feloldottuk egy társoldószerben, majd az oldatot összekevertük egy olvadt polimerrel. A polimerek megszilárdulása előtt tiszta paroxetinoldatokat nyertünk.

12. példa

	paroxetin-hidroklorid	22,76 mg
	PEG 300	200,00 mg
	PEG 4000	300,00 mg
	D,L- α -tokoferol	0,1 tömeg%
tabletta	aszkorbil-palmitát	0,1 tömeg%

13. példa

	paroxetin-hidroklorid	45,52 mg
	Gelucire 44/14	227,78 mg
tabletta	Pharmasolva	100,00 mg

14. példa

	paroxetin-hidroklorid	22,76 mg
tabletta	Gelucire 44/14	227,78 mg

15. példa

	paroxetin-hidroklorid	68,28 mg
	Solan E (etoxi-75 lanolin)	350,00 mg
tabletta	Pharmasolve	150,00 mg

16. példa

	paroxetin-hidroklorid	22,76 mg
tabletta	PEG 1450	227,78 mg

17. példa

	paroxetin-hidroklorid	22,76 mg
tabletta	PEG 4000	227,78 mg

18. példa

	paroxetin-hidroklorid	19,91 mg
	PEG 300	200,00 mg
	PEG 1450	300,00 mg
	D,L- α -tokoferol	0,1 tömeg%
tabletta	aszorbil-palmitát	0,1 tömeg%

19. példa

	paroxetin-hidroklorid	22,76 mg
tablett	Suppocire DM	227,78 mg

20. példa

	paroxetin-hidroklorid	72,96 mg
	zselatin	100,00 mg
	tisztított víz	350,00 mg
	Pharmasolve	150,00 mg
	poliszorbát 80	1 csepp
gél	metil-parabén	0,2 tömeg%

21. példa

	paroxetin-hidroklorid	42,67 mg
	zselatin	50,00 mg
	tisztított víz	200,00 mg
	propilénglikol	400,00 mg
	propil-gallát	0,1 tömeg%
	aszkorbinsav	0,1 tömeg%
gél	poliszorbát 80	1 csepp

22. példa

	paroxetin-hidroklorid	113,79 mg
	zselatin	50,00 mg
	tisztított víz	200,00 mg
	Pharmasolve	200,00 mg
	propilénglikol	200,00 mg
	poliszorbát 80	1 csepp
gél	metil-parabén	0,2 tömeg%

23. példa

	paroxetin-hidroklorid	102,41 mg
	zselatin	50,00 mg
	tisztított víz	200,00 mg
	Pharmasolve	200,00 mg
	etanol	200,00 mg
	poliszorbát 80	1 csepp
gél	metil-parabén	0,2 tömeg%

24. példa

	paroxetin-hidroklorid	28,45 mg
	zselatin	50,00 mg
	tisztított víz	200,00 mg
	etanol	200,00 mg
	propilénglikol	200,00 mg
gél	poliszorbát 80	1 csepp

25. példa

	paroxetin-hidroklorid	45,52 mg
	zselatin	50,00 mg
	tisztított víz	200,00 mg
	propilénglikol	400,00 mg
	PEG 300	50,00 mg
gél	poliszorbát 80	1 csepp

26. példa

	paroxetin-hidroklorid	11,38 mg
	zselatin	50,00 mg
	tisztított víz	500,00 mg
	propilénglikol	100,00 mg
gél	poliszorbát 80	1 csepp

27. példa

	paroxetin-hidroklorid	28,45 mg
	zselatin	50,00 mg
	tisztított víz	500,00 mg
	propilénglikol	300,00 mg

gél	poliszorbát 80	1 csepp
-----	----------------	---------

28. példa

paroxetin-hidroklorid	68,28 mg
zselatin	50,00 mg
tisztított víz	300,00 mg
Pharmasolve	150,00 mg
propilénglikol	150,00 mg

gél	poliszorbát 80	1 csepp
-----	----------------	---------

29. példa

paroxetin-hidroklorid	79,65 mg
zselatin	50,00 mg
tisztított víz	300,00 mg
Pharmasolve	150,00 mg
etanol	150,00 mg
poliszorbát 80	1 csepp

gél	metil-parabén	0,2 tömeg%
-----	---------------	------------

30. példa

paroxetin-hidroklorid	17,07 mg
zselatin	50,00 mg
tisztított víz	300,00 mg
propilénglikol	150,00 mg
etanol	150,00 mg

gél	poliszorbát 80	1 csepp
-----	----------------	---------

A 31-44. példában a paroxetint először Pharmasolve-ban oldjuk, majd az így nyert oldatot keverjük össze az olaj és lipid hordozókkal, és a paroxetint így oldva a hordozóban olyan folyékony készítményeket nyerünk, amelyek kapszulázhatók (36-42. példa) és entericus bevonattal is elláthatók (43-45. példa).

	Összetétel	Rendszer/oldat megjelenése^	Paroxetinoldat stabilitása*
31. példa	Labrasol 2,25 ml Pharmasolve 0,25 ml hatóanyag 125 mg	tiszta, halvány sárga oldat	tiszta, nagyon halvány rózsaszín oldat
32. példa	Cithrol 4Dl 2,25 ml Pharmasolve 0,25 ml hatóanyag 125 mg	tiszta, halvány sárga oldat	tiszta, halványrózsaszín oldat
34. példa	napraforgó-olaj 2,25 ml Pharmasolve 0,25 ml hatóanyag 125 mg	tiszta, halvány sárga oldat	nincs változás tiszta, nagyon halvány sárga oldat
35. példa	szójababolajolaj 2,25 ml Pharmasolve 0,25 ml hatóanyag 125 mg	tiszta, halvány sárga oldat	nincs változás tiszta, halvány sárga oldat
36. példa	arachiszolaj 2,25 ml Pharmasolve 0,25 ml hatóanyag 125 mg	tiszta, halvány sárga oldat	nincs változás tiszta, nagyon halvány sárga oldat

*: tárolás 25 napon keresztül szobahőmérsékleten (vizuális megfigyelés)

^: az előállítás idejében (friss minta)

Pl.	Összetétel	Rendszer/oldat megjelenése^	Paroxetin-oldat stabilitása*	Kompatibilitás Locaps kapszulával
36.	Labrafac CM10 4,50 ml Pharmasolve 0,50 ml Tween 80 1 csepp hatóanyag 250 mg	tiszta, halvány-sárga oldat	tiszta, halvány-sárga oldat	igen
37.	Labrafil M 1994Cs 4,50 ml Pharmasolve 0,50 ml Tween 80 1 csepp hatóanyag 250 mg	tiszta, halvány-sárga oldat	sárga, viszkózus/-félszilárd	igen
38.	Labrasol 4,50 ml Pharmasolve 0,50 ml Tween 80 1 csepp hatóanyag 250 mg	tiszta, halvány-sárga oldat	tiszta, halvány-sárga oldat	igen
39.	Cithrol 4DL 4,50 ml Pharmasolve 0,50 ml Tween 80 1 csepp hatóanyag 250 mg	tiszta, halvány-sárga oldat	tiszta, nagyon halvány rózsaszín oldat	igen

*: tárolás 10 napon keresztül szobahőmérsékleten (vizuális megfigyelés)

^: az előállítás idejében (friss minta)

Pl.	Összetétel	Rendszer/oldat megjelenése^	Paroxetin-oldat stabilitása*	Kompatibilitás Locaps kapszulával
40.	Labrafac CM10 9,0 ml Pharmasolve 1,0 ml Tween 80 2 csepp aszkorbinsav 1,0 mg propil-gallát 1,0 mg hatóanyag 500 mg	tiszta, halvány-sárga oldat	tiszta, halvány-sárga oldat	igen
41.	Labrasol 9,0 ml Pharmasolve 1,0 ml Tween 80 2 csepp aszkorbinsav 1,0 mg propil-gallát 1,0 mg hatóanyag 500 mg	tiszta, halvány-sárga oldat	tiszta, halvány-sárga oldat	igen
42.	Cithrol 4DL 9,0 ml Pharmasolve 1,0 ml Tween 80 2 csepp aszkorbinsav 1,0 mg propil-gallát 1,0 mg hatóanyag 500 mg	tiszta, halvány-sárga oldat	tiszta, halvány-sárga oldat	igen

*: tárolás 10 napon keresztül szobahőmérsékleten (vizuális megfigyelés)

^: az előállítás idejében (friss minta)

43. példa

Labrasol	9,0 ml
Pharmasolve	1,0 ml
Tween 90	2 csepp
aszkorbinsav	1,0 mg
propil-gallát	1,0 mg

Sureteric	32,0 mg
hatóanyag	500 mg

Kapszula: Licaps size 1 (20 kapszula töltésére)

44. példa

Labrasol	9,0 ml
Pharmasolve	1,0 ml
Tween 90	2 csepp
aszkorbinsav	1,0 mg
propil-gallát	1,0 mg
Eudragit L30D55	42,0 mg
hatóanyag	500 mg

Kapszula: Size 11 Oblonge Soft Gel (15 kapszula töltésére)

45. példa

Labrafac CM10	9,0 ml
Pharmasolve	1,0 ml
Tween 90	2 csepp
aszkorbinsav	1,0 mg
propil-gallát	1,0 mg
Aquateric	52,0 mg
hatóanyag	500 mg

Kapszula: Size 0 Hard Shell, réteges (15 kapszula töltésére)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Orális, lenyelendő kapszula, amely hordozóban oldott paroxetint tartalmaz.

2. Orális, lenyelendő kapszula, amely egy olyan kapszulahéjból áll, amely paroxetint szabad bázisként vagy gyógyászati-lag elfogadható sójaként vagy szolvátjaként egy folyékony vagy szilárd hordozóval alkotott oldat formájában tartalmaz.

3. Egy 2. igénypont szerinti kapszula, amelyben a hordozó egy, a kapszulában könnyen folyó folyadék, viszkózus folyadék, félszilárd anyag vagy gél formájában lévő folyékony oldószer.

4. Egy 2. igénypont szerinti kapszula, amelyben a hordozó egy szilárd vagy félszilárd oldószer.

5. Egy 4. igénypont szerinti kapszula, amelyben a szilárd vagy félszilárd oldószer a következők közül kerül kiválasztásra: természetes és szintetikus zsírok és viaszok, valamint filmképző és termoplasztikus polimerek.

6. Orális, lenyelendő, szilárd dózisforma, amely szilárd, félszilárd vagy gél hordozóban oldott paroxetint tartalmaz.

7. Tablettákból, pelletekből, szferoidokból, granulákból, gyógycukorkákból vagy gélekből álló szilárd dózisforma, amelyben polimer hordozóval alkotott szilárd oldat formájában paroxetin van jelen.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti kapszulák és szilárd dózisformák, amelyek a hatóanyag beadásának elősegítése érdekében bevonattal vannak ellátva,

9. A 8. igénypont szerinti kapszulák és szilárd dózisfor-

mák, amelyek a paroxetin késleltetett vagy szabályozott felszabadulását biztosító bevonatokkal és/vagy ízfelfedő bevonatokkal vannak bevonva.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti kapszulák és szilárd dózisformák, amelyekben a paroxetint a hidroklorid-hemihidrát vagy anhidrát formájában alkalmazzuk.

11. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti kapszulák és szilárd dózisformák, amelyekben a paroxetin-hidrokloridot a hemihidrátból eltérő egyéb formában alkalmazzuk, és a formálást olyan körülmények között hajtjuk végre, amelyek között a gyártási folyamat során nem lép fel detektálható mértékű hemihidrátból történő átalakulás.

12. A 11. igénypont szerinti kapszulák és szilárd dózisformák, amelyek a paroxetin-hidrokloridot egy amorf formában vagy egy kristályos anhidrát formájában alkalmazzuk.

13. A 12. igénypont szerinti kapszulák és szilárd dózisformák, amelyekben a paroxetin-hidroklorid egy lényegében hidrofób vagy vízmentes hordozóban van oldva.

14. A 12. vagy 13. igénypont szerinti kapszulák és szilárd dózisformák, amelyekben a paroxetin-hidroklorid lényegében hidrofób vagy vízmentes vivőanyagok jelenlétében van egy hordozóban oldva.

15. Gyógyszerkészítmény, amely paroxetinnek egy szolubilizálószer és egy lipid és/vagy olaj keverékével alkotott oldatából áll.

16. Eljárás egy 15. igénypont szerinti készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy paroxetint feloldunk egy



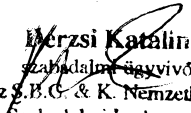
szolubilizálószerben, majd az így nyert oldatot összekeverjük egy olajjal és/vagy lipiddel.

17. Hordozóban oldott paroxetin alkalmazása egy vagy több Rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére szolgáló, az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti orális, lenyelendő kapszulák vagy szilárd dózisformák előállítására.

18. Eljárás a Rendellenességek kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy egy vagy több Rendellenességben szenvedő emlősnek egy 1-14. igénypontok bármelyike szerinti orális, lenyelendő kapszulában vagy szilárd dózisformában beadjuk egy hordozóval alkotott paroxetinoldat hatásos vagy profilaktikus mennyiségét.

19. Eljárás a Rendellenességek kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy egy vagy több Rendellenességben szenvedő emlősnek egy 15. igénypont szerinti készítmény formájában beadjuk egy paroxetinoldat hatásos vagy profilaktikus mennyiségét.

A meghatalmazott:


Kőrösi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-320

Buzdse