[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
A61K 31/445
A61K 9/14 A61K 9/16

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98803170.1

[43]公开日 2000年4月5日

[11]公开号 CN 1249686A

[22]申请日 1998.1.12 [21]申请号 98803170.1
[30]优先权
[32]1997.1.15 [33]GB [31]9700692.8
[32]1997.7.15 [33]GB [31]9714873.8
[86]国际申请 PCT/GB98/00081 1998.1.12
[87]国际公布 WO98/31365 英 1998.7.23
[85]进入国家阶段日期 1999.9.7
[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司
地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡
[72]发明人 V·W·杰斯维茨 N·瓦德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 温宏艳

权利要求书2页 说明书4页 附图页数0页

[54]发明名称 帕罗西丁制剂

[57]摘要

通过喷雾干燥帕罗西丁盐酸盐的半水合物或其它无水物/水合物/溶剂化物/无定形形式的溶液,以得到自由流动和易溶解形式的帕罗 西丁盐酸盐(适于制备固体制剂或适于不经肠胃使用的)水溶液。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.帕罗西丁盐酸盐自由流动形式的制备方法，它包括对帕罗西丁盐酸盐溶液的喷雾干燥。

2.根据权利要求 1 的方法，其中所述的喷雾干燥的原料是通过使帕罗西丁游离碱溶解于盐酸水溶液中来制备的。

3.根据权利要求 1 的方法，其中所述的原料是通过使无定形的帕罗西丁盐酸盐或晶状帕罗西丁盐酸盐的无水物、水合物或溶剂化物溶于合适的溶剂中来制备的。

4.根据权利要求 1、2 或 3 的方法，其中所述的溶剂是纯净水或水与一种或多种相容的有机溶剂的混合物。

5.根据权利要求 1 或 3 的方法，其中所述的帕罗西丁盐酸盐的溶解是无水情况下在合适有机溶剂中进行的.

6.根据权利要求 4 或 5 的方法，其中所述的有机溶剂选自吡啶、乙酸、乙腈、丙酮、乙醇、丙-1-醇、丁-1-醇和四氢呋喃。

7.根据前述任一项权利要求的方法，其中所述的帕罗西丁盐酸盐浓度在 5%-20%(重量)之间。

8.喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐。

9.一种治疗和预防所述疾病的药用组合物，其包含，喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐和药学上可接受的载体或可重新配制的喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐的水溶液。

10.喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐用于制备固体或可重新配制的液体形式的药物以治疗或预防所述疾病。

11.治疗所述疾病的方法，其包括对患有一种或多种所述疾病的病人，给予有效或预防量的喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐，所述帕罗西丁盐酸盐是作为固体口服组合物或作为可重新配制的含水的口服的或不经肠胃的组合物给予的。

12.根据权利要求 9 的组合物、权利要求 10 的用途或权利要求 11

的方法，其中所述的喷雾干燥帕罗西丁盐酸盐是权利要求1至7任一项要求保护的方法的所述产品。

说　明　书

帕罗西丁制剂

本发明涉及药用活性的化合物的制备方法，及所制备的化合物在治疗方面的应用。本发明特别涉及帕罗西丁(paroxetine)盐酸盐自由流动的形式的制备。

具有抗抑郁和抗帕金森氏病功能的药品，在 US-A-3912743 和 US-A-4007196 已有介绍。这些论述中尤为重要的一种化合物是帕罗西丁，4-(4′-氟代苯基)-3′,4′-(亚甲基二氧苯氧基甲基)-哌啶的反式异构体。所述化合物以盐酸盐形式特别用于治疗抑郁症、强迫性障碍(OCD)和恐慌症。

在文献中，帕罗西丁盐酸盐被描述为晶状半水合物（参见 Beecham Group 的 EP-A-0223403）和各种晶状的无水形式（参见 SmithKline Beecham plc 的 WO96/24595）。这些已知的形式所具有的性质对于所有的制药应用来说是不理想的，并且，它们要经多步方法制备，包括需小心控制条件的析出、过滤、干燥和均化等。较好的结晶过程使用有机溶剂，它比水成本更高、且会带来安全与环境的问题。进一步地，用均匀、规则的粒度制备晶体产品的困难带来了制剂的包胶囊的问题。晶体产品的流动性质限止了大量的传送和制剂技术的选择应用，同时灰尘的形成和静电性质是有害的。另外，已知的帕罗西丁盐酸盐固体形式是相对不溶的，要很久才能完全溶解。

这就需要具有改进加工和配制特性的帕罗西丁盐酸盐形式。

根据本发明的第一方面，它提供了制备自由流动形式的帕罗西丁盐酸盐的方法，它包括喷雾干燥帕罗西丁盐酸盐溶液。

喷雾干燥的原料可以方便地通过例如使帕罗西丁游离碱溶解于盐酸水溶液中制得，尽管帕罗西丁盐酸盐的其它固体形式也可以溶解。例如，通过溶解无定形的帕罗西丁盐酸盐或晶状的的帕罗西丁

盐酸盐无水物、水合物或合适溶剂的溶剂化物来制得原料。所用的溶剂可以是纯净水或一种水与可溶混的有机溶剂的混合物。适用的可混溶的有机溶剂包括吡啶(pyridinem)乙酸、乙腈、丙酮、乙醇、丙-1-醇、丁-1-醇和四氢呋喃。或也可以用一合适的有机溶剂单独与帕罗西丁盐酸盐形成一种溶液。可用稍稍加热来达到及维持完全溶解，尽管一旦溶解且在无晶种存在的情况下，含水溶液在室温下可以稳定许多天。帕罗西丁盐酸盐的适于喷雾干燥的浓度范围为 1-30%（重量），优选 5-20%（重量）。

在通常条件下，采用常规的喷雾干燥方法常常产生粘性的帕罗西丁盐酸盐颗粒，它们附着在仪器的表面且互相粘在一起。然而，当选择合适的仪器和操作条件以保证颗粒在撞击仪器壁之前充分冷却时，可成功地完成喷雾干燥。需要小心地控制喷嘴的液滴大小、气流的速度和温度以与所采用的仪器相适应。

上述工艺的帕罗西丁产品是自由流动的，是快湿及速溶的。高浓度溶液的制备不需要加热。

因此，本发明的第二个方面是喷雾干燥帕罗西丁盐酸盐。

发现本发明中喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐特别适合于以均匀的颗粒大小和良好的流动性质作为优点的应用当中。再者，因为在喷雾干燥中尽可能严密地控制颗粒的大小，所以所述产品可方便、安全地进行处理，而没有常规制备帕罗西丁盐酸盐固体时所产生的灰尘有关的危害。均匀的颗粒大小为优点的实施例包括控释和微胶囊化（颗粒的包衣技术）。用特殊用途的颗粒大小比如 10-1000 微米范围的颗粒，可以制备样品。

微胶囊化可以与所述的喷雾干燥工艺相结合，或在后续步骤中采用。这种工艺可用于掩蔽味道、及用于快释或控释制剂中、以及包括与组合产品的药物动力学性质相配的药物动力学的控制。

只用一个工艺步骤从原料溶液中分离出固体产品是可能的。因此，一般说来，不需要混合、制粒或干燥，尽管如果需要，可以增

加一个额外的干燥步骤。如果采用含水原料，可完全避免通常与有机溶剂有关的成本和环境问题。

本发明的喷雾干燥产品可以在 EP-A-0223403 或 WO96/24595 中描述的剂型进行配制而用于治疗。自由流动性质有利于固体制剂的制备。而且，喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐的易溶性质使它适于制备不经肠使用的溶液。

本发明所述帕罗西丁产品在治疗方面的应用包括治疗酒精中毒、焦虑、忧郁、强迫性障碍、恐慌症、慢性疼痛、肥胖症、老年痴呆、偏头痛、易饿病、厌食症、社交恐怖症、经前综合征（PMS）、青春期抑郁症、trichotillomania、精神抑郁症和药物滥用，以下指“所述疾病”。

因此，本发明也提供:

为治疗或预防所述疾病的药用组合物，其包括喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐和药学上可接受的载体或可重新配制的喷雾干燥帕罗西丁盐酸盐的水溶液;

喷雾干燥的帕罗西丁盐酸盐用于制备固体或重新配制的液体形式的药物，该药物用以治疗或预防上述疾病;

治疗上述疾病的方法，其包括：对于患有一种或多种上述疾病的病人，给予为固体口服组合物或为口服或不经胃肠的组合物的有效治疗或预防量的帕罗西丁盐酸盐。

本发明通过下列实施例来说明。

实施例

在下列条件下，对 10%的帕罗西丁盐酸盐水进行喷雾干燥:

仪器:	Niro Fielder Mobile Minor
入口温度设定:	185°C
实际入口温度:	184°C-185°C
出口温度:	94°C -95°C
喷雾速度:	40,000-50,000 rpm

泵速(蠕动泵):	32-34 rpm
空气供给	4.8-5.2 巴
经过滤器的压差(DP):	
过滤袋:	流过起始 57 毫米水柱
	流过结束 65 毫米水柱
Hepa 过渡器:	流过起始 7 毫米水柱
	流过结束 7 毫米水柱
经过孔板的压差:	流过起始 80+毫米水柱
	流过结束 80+毫米水柱