

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.01.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.01.1997 15.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9700692 1997/9714873**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/00081**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/31365**

(21) Číslo dokumentu:

1999 -2497

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/445

A 61 K 9/14

A 61 P 25/16

A 61 P 25/24

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Jacewicz Victor Witold, Tonbridge, GB;

Ward Neal, Tonbridge, GB;

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Paroxetinová kompozice

(57) Anotace:

Hydrochloridová sůl paroxetinu je získána v sypké a snadno rozpustné formě rozstříkovacím sušením roztoků hemihydrátu hydrochloridové soli paroxetinu nebo jiných anhydrátových, hydrátových, solvátových nebo amorfních forem paroxetinu. Tato sůl je vhodná pro přípravu prostředků v pevné nebo kapalné formě k parentálnímu podávání.

^{a'} Paroxetinové kompozice

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobů přípravy farmaceuticky aktivních sloučenin a použití takto připravených sloučenin v terapii. Přesněji je předkládaný vynález zaměřen na přípravu sypké formy hydrochloridové soli paroxetinu.

Dosavadní stav techniky

Farmaceutické prostředky s antidepresivními a anti-parkinsonickými vlastnostmi jsou popsány v US-A-3912743 a US-A-4007196. Zejména významnou z těchto popsanych sloučenin je paroxetin, (-)trans izomer 4-(4'-fluorfenyl)-3',4'-methylenedioxy-fenoxymethyl)-piperidinu. Tato sloučenina je používána v terapii ve formě hydrochloridové soli pro léčbu mimo jiné deprese, obscesivně-kompulsivních onemocnění (OCD) a panických poruch.

V literatuře byla hydrochloridová sůl paroxetinu popsána jako krystalický hemihydrát (viz EP-A-0223403, Beecham Group) a různé krystalické anhydrátové formy (viz WO 96/24595, SmithKline Beecham plc). Tyto známé formy mají vlastnosti, které nejsou ideální pro všechny farmaceutické aplikace a které jsou vyráběny mnohostupňovými procesy, které zahrnují srážení za pečlivě kontrolovaných podmínek, filtraci, sušení a homogenizaci. Výhodné krystalizační postupy využívají organická rozpouštědla, která jsou ve srovnání s vodou nákladná a jsou spojena s bezpečnostními problémy a problémy týkajícími se životního prostředí. Kromě toho, obtížná produkce krystalických forem s jednotnou a pravidelnou velikostí částic způsobuje problémy s výrobou prostředku za použití enkapsulace. Také sypkost krystalických produktů limituje volbu přenosu objemu materiálu a technologií.

výroby prostředku, které mohou být použity a tvorba prachu a elektrostatické vlastnosti mohou být nebezpečné. Kromě toho, známé prodávané formy hydrochloridové soli paroxetinu jsou relativně nerozpustné a jejich úplné rozpuštění je pomalé.

Přetrvává potřeba formy hydrochloridové soli paroxetinu se zlepšenými vlastnostmi pro zpracování a výrobu prostředku.

Podstata vynálezu

V prvním aspektu vynález obsahuje způsob výroby sypké formy hydrochloridové soli paroxetinu, který obsahuje sušení rozprašováním roztoku hydrochloridové soli paroxetinu.

Surovina pro sušení rozprašováním může být připravena běžným způsobem, například rozpuštěním volné baze paroxetinu ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové, ačkoliv mohou být rozpuštěny také jiné pevné formy hydrochloridové soli paroxetinu. Například, surovina může být připravena rozpuštěním amorfní hydrochloridové soli paroxetinu nebo krystalického paroxetin hydrochlorid anhydratu, hydratu nebo solvatu ve vhodném rozpouštědle. Použitým rozpouštědlem může být čistá voda nebo voda s kompatibilními organickými rozpouštědly. Mezi vhodná kompatibilní organická rozpouštědla patří pyridin, kyselina octová, acetonitril, aceton, ethanol, propan-1-ol, butan-1-ol a tetrahydrofuran. Alternativně může být vhodné organické rozpouštědlo použito jako takové za vzniku roztoku s hydrochloridovou solí paroxetinu. Určité tepelné zpracování může být použito pro dosažení a udržení kompletního roztoku, ačkoliv po rozpuštění a za absence krystalových zárodků jsou vodné roztoky stabilní při teplotě okolí po dobu mnoha dnů. Výhodné koncentrace hydrochloridové soli paroxetinu pro sušení rozprašováním jsou v rozmezí od 1 do 30% hmotnostních, výhodně v rozmezí od 5% do 20% hmotnostních.

Použití běžných postupů sušení rozprašováním za normálních podmínek často vede ke tvorbě částic hydrochloridové soli paroxetinu, které jsou lepidivé a adherují na stěny přístroje a na sebe navzájem. Nicméně, pokud je přístroj a podmínky zpracování vybrán tak, aby byly částice dostatečně chladné v době dosažení stěn přístroje, může být sušení rozprašováním úspěšně provedeno. Pečlivou kontrolu velikosti kapek ve sprejových tryskách, rychlosti toku vzduchu a teploty je nutno provádět pro použitý přístroj.

Paroxetin vyrobený výše uvedeným způsobem je sypký, snadno se zvlhčuje a rychle se rozpouští; mohou být připraveny roztoky s vysokými koncentracemi bez nutnosti opakovaného zahřívání.

V souladu s tím je druhým aspektem vynálezu hydrochloridová sůl paroxetinu sušená rozprašováním.

Rozprašováním sušená hydrochloridová sůl paroxetinu je zejména vhodná pro ta použití, při kterých je výhodou jednotná velikost částic a dobrá sypkost. Dále, v důsledku přísné kontroly velikosti částic, která je možná při sušení rozprašováním, může být produkt snadno zpracováván bez rizik spojených s tvorbou prachu, která jsou přítomná při zpracování běžně vyráběných pevných forem hydrochloridové soli paroxetinu. Příklady použití, ve kterých je výhodná jednotná velikost částic, jsou prostředky s kontrolovaným uvolňováním a mikroenkapsulace (technologie potažených částic). Vzorky mohou být vyrobeny s velikostí částic pro určité použití, například s velikostí v rozmezí 10-1000 mikronů.

Mikroenkapsulace může být provedena během procesu sušení rozprašováním, nebo může být provedena jako další krok. Tato technologie je vhodná pro zamaskování chuti, pro prostředky s

rychlým nebo kontrolovaným uvolňováním, protože kontrola farmakokinetických parametrů zahrnuje upravení farmakokinetických parametrů pro tyto kombinované prostředky.

Izolaci pevného prostředku ze suroviny je možno provést pouze v jednom stupni; proto obecně není nutné mísení, granulování nebo sušení, ačkoliv může být přidán zvláštní krok sušení, pokud je to nutné. Vzhledem k použití vodných roztoků surovin jsou náklady a problémy s vlivem na životní prostředí, které jsou spojeny s použitím organických rozpouštědel, zcela eliminovány.

Rozprašováním sušené prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny pro terapii v dávkových formách popsanych v EP-A-0223403 nebo WO 96/24595. Sypkost je výhodná pro přípravu prostředků v pevné formě. Také snadná rozpustnost rozprašováním sušené hydrochloridové soli paroxetinu je výhodná pro přípravu roztoků pro parenterální použití.

Terapeutické použití prostředků obsahujících paroxetin podle předkládaného vynálezu zahrnuje léčbu alkoholismu, úzkosti, deprese, obscesivně-kompulsivních onemocnění, panické poruchy, chronické bolesti, obezity, senilní demence, migrény, bulimie, anorexie, sociální fobie, premenstruačního syndromu (PMS), adolescentní deprese, trichotillomanie, dysthymie a lékových závislostí, kde uvedená onemocnění jsou dále označena jako "onemocnění".

V souladu s tím předkládaný vynález také poskytuje:

farmaceutický prostředek pro léčbu nebo pro profylaxi onemocnění obsahující rozprašováním sušenou hydrochloridovou sůl paroxetinu a farmaceuticky přijatelný nosič nebo vodný roztok rekonstituované rozprašováním sušené hydrochloridové soli

paroxetinu;

použití rozprašováním sušené hydrochloridové soli paroxetinu pro výrobu léku v pevné formě nebo v rekonstituované kapalně formě pro léčbu nebo profyaxi onemocnění; a

způsob léčby onemocnění, který obsahuje podání účinného nebo profylaktického množství rozprašováním sušené hydrochloridové soli paroxetinu jako orálního prostředku v pevné formě nebo jako rekonstituovaného vodného orálního nebo parenterálního prostředku jedinci, který trpí jedním nebo více z uvedených onemocnění.

Vynález je dále dokreslen následujícím příkladem.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

10% vodný roztok hydrochloridové soli paroxetinu je sušen rozprašováním za následujících podmínek:

Přístroj:

Nastavení vstupní teploty:

Skutečná vstupní teplota:

Výstupní teplota:

Rychlost rozprašovače:

Rychlost pumpy (peristaltické):

Tlak vzduchu:

DP na filtrech:

Pytlíkový filtr:	zahájení - 57 mm vody
	ukončení - 65 mm vody

Hepa filtr:	zahájení - 7 mm vody
	ukončení - 7 mm vody

6 11.10.99

DP na vstupní desce: zahájení - 80+ mm vody

ukončení - 80+ mm vody

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob pro přípravu sypké formy hydrochloridové soli paroxetinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje sušení roztoku hydrochloridové soli paroxetinu rozprašováním.
2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že surovina pro sušení rozprašováním je připravena rozpuštěním paroxetinu ve formě volné baze ve vodné kyselině chloro-vodíkové.
3. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že surovina je připravena rozpuštěním amorfni hydrochloridové soli paroxetinu nebo krystalického anhydratu, hydratu nebo solvatu hydrochloridové soli paroxetinu ve vhodném rozpouštědle.
4. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlem je čistá voda nebo směs vody s jedním nebo více slučitelnými organickými rozpouštědly.
5. Způsob podle nároků 1 až 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že roztok hydrochloridové soli paroxetinu je ve vhodném organickém rozpouštědle za nepřítomnosti vody.
6. Způsob podle nároků 4 nebo 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že organické rozpouštědlo je vybráno ze skupiny zahrnující pyridin, kyselinu octovou, acetonitril, aceton, ethanol, propan-1-ol, butan-1-ol nebo tetrahydrofuran.
7. Způsob podle jakéhokoliv z předchozích nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace hydrochloridové soli paroxetinu je v rozmezí 5 až 20 % hmotnostních.

8. Rozprašováním sušená hydrochloridová sůl paroxetinu.

9. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo profylaxi onemocnění, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje rozprašováním sušenou hydrochloridovou sůl paroxetinu a farmaceuticky přijatelný nosič nebo vodný roztok rekonstituované rozprašováním sušené hydrochloridové soli paroxetinu.

10. Použití rozprašováním sušené hydrochloridové soli paroxetinu pro výrobu léku v pevné formě nebo v rekonstituované kapalně formě pro léčbu nebo profylaxi onemocnění.

11. Způsob léčby onemocnění v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné nebo profylaktické množství rozprašováním sušené hydrochloridové soli paroxetinu jako orální prostředek v pevné formě nebo jako rekonstituovaný vodný orální nebo parenterální prostředek jedinci, který trpí jedním nebo více onemocněními.

12. Prostředek podle nároku 9, použití podle nároku 10 nebo způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozprašováním sušená hydrochloridová sůl paroxetinu je produktem způsobu přípravy podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7.