

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 100648A

(51) A61K 31/445

A61K 9/20

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100648 (22) Заявено на 06.06.1996 (24) Начало на действие на патента от:				(71) Заявител(и): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. , . , TW8 9EP BRENTFORD, MIDDLESEX , NEW HORIZONS COURT (GB) ; (72) Изобретател(и): PATNAK , RAM D . , EPSOM,SURREY (GB) ; DOUGHTY , DAVID G . , W.GARDEN CITY,HE (GB) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3 (86) № на РСТ заявка: PCT/ EP94/0 / 4164 , 14.12.1994 (87) № и дата на РСТ публикация: 95/164 / 48 , 22.06.1995	
Приоритетни данни					
(31)	9325644	(32)	15.12.1993	(33)	GB
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 2 28.02.1997 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ПАРОКСЕТИНОВИ ТАБЛЕТКИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на таблетки, съдържащи пароксетин, при който таблетите се пресоват в отсъствие на вода, при сухо гранулиране.

15 претенции , 0

BG 100648A

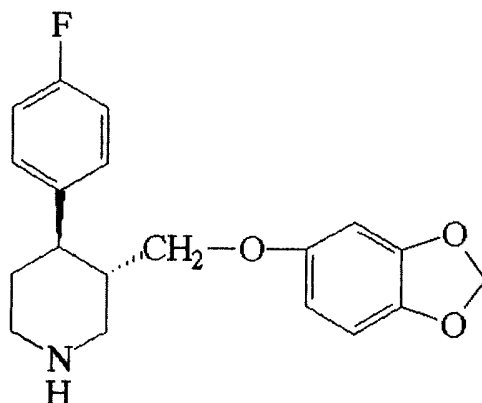
08.08.98

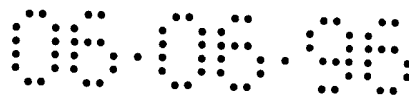
A-574/96-PC

ПАРОКСЕТИНОВИ ТАБЛЕТКИ И МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

Настоящото изобретение се отнася до нови формулировки и до прилагането на формулировката за лечение и предотвратяване на някои заболявания.

Патент на US 4,007,196 описва някои съединения, които притежават антидепресивно действие. Едно специфично съединение, споменато в този патент, е известно като пароксетин и има следната формула.





Това съединение е утвърдено за приложение в хуманитарната медицина и се продава като антидепресант в много страни по света.

Забелязано е, че пароксетиновите таблетки често се оцветяват в розово, което е крайно нежелателно

Понастоящем всички таблетки, които се продават са формулирани чрез метод за водно гранулиране. Изненадващо беше открито, че пароксетин може да се формулира надеждно в таблетки за търговски цели, като се използва метод на формулиране без вода, като например директно пресоване или сухо гранулиране.

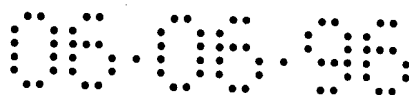
Също така изненадващо беше открито, че е много по-малко вероятно пароксетин, формулиран в таблетки по безводен метод, да се оцвети в розово.

Съгласно настоящото изобретение се предлага пароксетин, формулиран в таблетки по безводен метод.

Примери за такъв метод на формулиране са сухо директно пресоване на пароксетин или сухо гранулиране на пароксетин, последвано от пресоване в таблетки. Настоящото изобретение следователно осигурява формулировка под формата на таблетка, съдържаща директно пресован пароксетин, смесен със сухи пълнители, и формулировка под формата на таблетка, съдържаща сухо гранулиран и пресован пароксетин, смесен със сухи пълнители.

Ще стане ясно, че понятието "сух" означава главно "сух", противоположно на големите количества вода, които по-рано се използваха при мокрия метод на гранулиране.

В областта на фармацевтичната наука са известни методи за директно пресоване. Пароксетин, например, се смесва обикновено със сухи инертни пълнители и се пресова на таблетки.



В областта на фармацевтичната наука са известни методи за сухо гранулиране. Пароксетин, например, се смесва обикновено със сухи инертни пълнители и се пресова на големи блокчета или с ролков уплътнител - на ленти. Уплътненият материал се смила подходящо, за да се получи прах в насипно състояние, който след това се пресова на таблетки.

Допълнително могат да се прибавят пълнители и да се смесят с праха в насипно състояние, преди да се пресова в таблетки.

Примери за пълнители са калциев фосфат, микрокристалинна целулоза, натриев гликолат и магнезиев стеарат, които могат да се прибавят в подходящи количества.

Ще се оцени, че особено добри резултати се получават когато във формулировката отсъства микрокристалинната целулоза, това е изненадващо, тъй като таблетки, формулирани в отсъствие на микрокристалинна целулоза са склонни към начупване по време на производство или съхраняване.

Сместа от пароксетин/пълнители може да се пресова на таблетки с подходяща форма. Предпочитани форми са пентагонална, овална, кръгла биконвексна или скосена, като описаните в US патент 4,493,822.

Когато се включва във споменатите по-горе таблетки е подходящо пароксетин да бъде под формата на хидрохлорид полухидрат, който може да се получи съгласно метода, посочен в патент на US 4,721,723.

Количеството на пароксетин в споменатите по-горе таблетки е в областта от 10 до 100 mg, измерено като "свободна основа". Предпочитани количества са 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg и 50 mg пароксетин, измерен като "свободна основа". Особено предпочитани количества са 20 mg, 30 mg и 40 mg пароксетин, измерен като "свободна основа".

Подходящи методи за получаване на пароксетин са тези, споменати в патенти на US 4,009,196, 4,902,801, 4,861,893 и 5,039,803 и PCT/GB 93/00721.

Беше споменато, че пароксетин е особено полезен за лечение на депресия. Пароксетин може да се използва също за лечение на безпокойство и депресия, натрапчиви компулсивни разстройства, паника, болка, пълната сенилна деменция, мигрена, булимия, анорексия, социална фобия и депресията, която възниква в предменструалния период и пубертета.

Следователно, настоящото изобретение предлага и метод за лечение или предотвратяване на всяко от горните разстройства, включващ прилагане на ефективно или профилактично количество към пациент, нуждаещ се от пароксетин, който е формулиран на таблетки по безводен метод.

Освен това настоящото изобретение предлага фармацевтичен състав, съдържащ пароксетин, формулиран на таблетка по безводен метод, за лечение или профилактика на споменатите по-горе разстройства.

Освен това настоящото изобретение предлага използването на пароксетин, формулиран на таблетка по безводен метод, в производството на лекарство за лечение или профилактика на горните разстройства.

Следващите примери илюстрират настоящото изобретение:

Пример 1

Компоненти	20 mg таблетка	30 mg таблетка
Пароксетин хидрохлорид полухидрат	22.67 mg	34.0 mg
Дикалциев фосфат (DCP)	83.34 mg	125.0 mg
Микрокристалинна целулоза	50.67 mg	76.0 mg
Натриев гликолат	8.34 mg	12.5 mg
Магнезиев стеарат	1.67 mg	2.5 mg
Тегло на таблетката	166.7 mg	250.0 mg

Търговски източник на компонентите:

Дикалциев фосфат дихидрат - Emcompress или Datab*

Микрокристалинна целулоза - Avicel PH 102*

Натриев гликолат - Explotab*

* Търговски имена

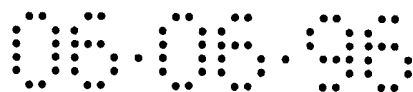
Метод

1. DCP се пресява и претегленото количество се поставя в планетарен смесител.
2. Добавя се пароксетин - 30 mesh.
3. Добавя се Avicel и Explotab и всички прахове се смесват в продължение на 10 минути.
4. Добавя се магнезиев стеарат и се смесва в продължение на 5 минути.

Приготвят се таблетки с пентагонална форма със следните поансони:

30 mg таблетка

9,5 mm окръжност



6

20 mg таблетка

8.25 mm окръжност

Таблетките са приготвени с единичен поансон или на преса с въртяща се маса.

Пример 2

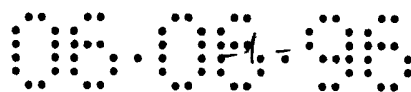
Компоненти	10 mg таблетка а	20 mg таблетка а	30 mg таблетка а
Пароксетин хидрохлорид полухидрат	11. 40 mg	22.80 mg	34.20 mg
Натриев гликолат	2.98 mg	5.95 mg	8.93 mg
Гранулиран дикалциев фосфат (DITAB) или Dicalfos	158.88 mg	317.75 mg	476.63 mg
Магнезиев стеарат	1.75 mg	3.50 mg	5.25 mg
Тегло на таблетката	175. 00 mg	350.00 mg	525.00 mg

Метод

1. Пароксетин, натриев гликолат и дикалциев фосфат дихидрат се пресяват и се смесват заедно в подходящ смесител. (планетарен или високоенергиен миксер).
2. Прибавя се магнезиев стеарат и се пресова в таблетка с единичен поансон или на ротационна машина за таблетирание.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Пароксетин, който се формулира на таблетки по безводен метод на формулиране.
2. Метод за формулиране съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се състои в директно сухо пресоване на пароксетин, последвано от пресоване на таблетки, или в сухо гранулиране на пароксетин, последвано от пресоване на таблетки.
3. Метод за формулиране съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че пароксетинът се смесва със сухи пълнители.
4. Метод за формулиране съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че смесеният със сухи пълнители пароксетин се пресова на големи блокчета или се уплътнява с ролков уплътнител на ленти.
5. Метод за формулиране съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че пресованият или уплътненият материал се смилва, за да се получи прах в насипно състояние и пресова на таблетки.
6. Метод за формулиране съгласно претенция 3, 4 или 5, характеризиращ се с това, че пълнителите се избират от калциев фосфат, микрокристалинна целулоза, натриев гликолат и магнезиев стеарат, които се смесват в подходящи съотношения.
7. Метод за формулиране съгласно претенция 3, 4 или 5, характеризиращ се с това, че във формулировката липсва микрокристалинна целулоза.
8. Метод за формулиране съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че таблетката се пресова в пентагонална, овална, кръгла биконвексна или скосена форма.
9. Метод за формулиране съгласно коя да е от претенциите от 1 до 8, характеризиращ се с това, че пароксетин е под формата на хидрохлорид полухидрат.



10. Формулировка, характеризираща се с това, че съдържа пресован пароксетин, смесен с някакви пълнители, под формата на таблетка.
11. Формулировка, характеризираща се с това, че съдържа сух гранулиран и пресован пароксетин, смесен с някакви пълнители, под формата на таблетка.
12. Формулировка съгласно претенция 10 или 11, характеризираща се с това, че пълнителите са избрани от калциев фосфат микрокристалинна целулоза, натриев гликолат и магнезиев стеарат, които могат да се прибавят в подходящи съотношения.
13. Формулировка съгласно претенция 10 или 11, характеризираща се с това, че в нея липсва микрокристалинна целулоза.
14. Формулировка съгласно коя да е от претенциите 10 до 13, характеризираща се с това, че таблетката е пресована в пентагонална, овална, кръгла биконвексна или скосена форма.
15. Формулировка съгласно коя да е от претенциите 10 до 13, характеризираща се с това, че пароксетин е под формата на хидрохлорид полухидрат.