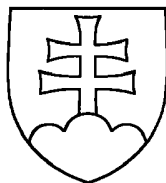


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 12.01.98
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9700692.8, 9714873.8
(32) Dátum priority: 15.01.97, 15.07.97
(33) Krajina priority: GB, GB
(40) Dátum zverejnenia: 18.01.2000
(86) Číslo PCT PCT/GB98/00081, 12.01.98

(21) Číslo dokumentu:

950-99

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61K 31/445
A 61K 9/14
A 61K 9/16

(71) Prihlasovateľ: SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Jacewicz Viktor Witold, Tonbridge, Kent, GB;
Ward Neal, Tonbridge, Kent, GB;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK,

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby voľne tečúcej formy hydrochloridu paroxetínu, hydrochlorid paroxetínu, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie**

(57) Anotácia:

Je opisovaný spôsob výroby voľne tečúcej formy hydrochloridu paroxetínu zahŕňajúci sušenie roztoku hydrochloridu paroxetínu rozprašovaním. Roztok na sušenie rozprašovaním sa môže pripraviť rozpustením paroxetínovej voľnej bázy vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej alebo rozpustením amorfného hydrochloridu paroxetínu alebo kryštalického anhydrátu hydrochloridu paroxetínu, hydrátu alebo solvátu vo vhodnom rozpúšťadle. Opísaný je aj farmaceutický prostriedok na liečbu alebo profylaxiu porúch, ktorý obsahuje hydrochlorid paroxetínu sušený rozprašovaním a farmaceuticky prijateľný nosič alebo vodný roztok zriedeného hydrochloridu paroxetínu sušeného rozprašovaním. Hydrochlorid paroxetínu, sušený rozprašovaním, je vhodný na výrobu liečiva v tuhej alebo zriedenej tekutej forme na liečbu alebo profylaxiu porúch.

Spôsob výroby voľne tečúcej formy hydrochloridu paroxetínu, hydrochlorid paroxetínu, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka spôsobu výroby farmaceuticky aktívnej zlúčeniny a použitie takto vyrobenej zlúčeniny v terapii. Tento vynález sa týka hlavne výroby voľne tečúcej formy hydrochloridu paroxetínu.

Doterajší stav techniky

Farmaceutické výrobky s antidepresívnymi a anti-parkinsonovými účinkami sú opísané v US-A-3912743 a US-A-4007196. Obzvlášť dôležitá zlúčenina spomedzi tam priblížených je paroxetín, (-)-trans izomér 4-(4'-fluorofenyl)-3',4'-metyléndioxyfenoxymetyl)-piperidínu. Táto zlúčenina sa používa v terapii ako hydrochloridová soľ na liečbu medzi iným aj depresie, obsedanto-kompulzívnych porúch (OCD) a paniky.

Hydrochlorid paroxetínu bol opísaný v literatúre ako kryštalický hemihydrát (pozri EP-A-0223403 Beecham Group) a rôzne formy kryštalického anhydrátu (pozri WO 96/24595 SmithKline Beecham plc.). Tieto známe formy majú vlastnosti, ktoré nie sú ideálne na farmaceutické použitie a sú vyrábané v spôsoboch s veľkým počtom krokov vrátane precipitácie za starostlivo kontrolovaných podmienok, filtrácie, sušenia a homogenizácie. Výhodné kryštalizačné postupy využívajú organické rozpúšťadlá, ktoré keď sa porovnajú s vodou sú drahé a sú spájané s bezpečnosťou a problémami životného prostredia. Navyše ťažkosti s výrobou kryštalických výrobkov s jednotnou a pravidelnou veľkosťou častíc spôsobujú problémy s formulovaním enkapsuláciou. Tiež vlastnosti tečenia kryštalických výrobkov obmedzujú výber presunu voľne sypaných hmôt a technológie výroby prostriedkov, ktoré sa môžu použiť, pričom prachové formácie a elektrostatické vlastnosti môžu byť riskantné. Navyše, známe predávané formy hydrochloridu paroxetínu sú relatívne nerozpustné a úplné rozpustenie je veľmi pomalé.

Ostáva tu potreba vytvoriť formu hydrochloridu paroxetínu so zlepšenými spracovateľskými a formulačnými vlastnosťami.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob výroby voľne tečúcej formy hydrochloridu paroxetínu, ktorý zahŕňa sušenie rozprašovaním hydrochloridu paroxetínu.

Zásobný roztok na sušenie rozprašovaním môže byť výhodne pripravený napríklad rozpustením paroxetínovej voľnej bázy vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej, aj keď aj ostatné tuhé formy hydrochloridu paroxetínu sa môžu rozpustiť. Napríklad, zásobný roztok je možné pripraviť rozpustením amorfného hydrochloridu paroxetínu alebo kryštalického anhydrátu hydrochloridu paroxetínu, hydrátu alebo solvátu vo vhodnom rozpúšťadle.

Použitým rozpúšťadlom môže byť čistá voda alebo zmes vody s kompatibilným organickými rozpúšťadlami. Vhodnými kompatibilnými organickými rozpúšťadlami sú pyridín, kyselina octová, acetonitril, acetón, etanol, 1-propanol, 1-butanol a tetrahydrofurán. Prípadne je možné použiť jediné vhodné organické rozpúšťadlo na vytvorenie roztoku hydrochloridu paroxetínu. Zahriatím je možné dosiahnuť a udržať úplný roztok, aj keď vodné roztoky sú pri laboratórnej teplote stabilné po dlhý čas, keď sa raz rozpustia a bez prítomnosti zárodkov kryštalickej formy. Vhodné koncentrácie hydrochloridu paroxetínu na sušenie rozprašovaním sú v rozpätí od 1 do 30 % hmotn., výhodne v rozpätí od 5 do 20 % hmotn.

Použitím bežných postupov sušenia rozprašovaním pri bežných podmienkach sa často vytvoria častice hydrochloridu paroxetínu, ktoré sú lepkavé a lepia sa na steny zariadenia ako aj jedna k druhej. Ale ak sa vyberú podmienky, pri ktorých sa častice dostatočne ochladia pred tým ako narazia na steny zariadenie je možné uskutočniť úspešné sušenie rozprašovaním. Dôsledná kontrola veľkosti kvapiek v rozprašovacích tryskách, rýchlosti prúdenia vzduchu a teploty je potrebná aby použité zariadenie vyhovovalo.

Paroxetínový výrobok vyrobený spôsobom už opísaným je voľne tečúci, ľahko vlhne a rýchlo sa rozpúšťa; roztoky s vysokými koncentraciami je možné pripraviť aj bez zahriatia.

Podstatu tohto vynálezu tvorí aj sušenie rozprašovaním hydrochloridu paroxetínu.

Zistilo sa, že hydrochlorid paroxetínu sušený rozprašovaním podľa tohto vynálezu je najmä vhodný na také použitie kde je výhodná jednotná veľkosť častíc a dobré vlastnosti tečenia. Navyše výsledkom prísnej kontroly veľkosti častíc pomocou sušenia rozprašovaním je, že s výrobkom je možné nakladať výhodne a bezpečne bez rizík spojených s prachom vytvoreným pri výrobe bežne pripravovaného hydrochloridu paroxetínu. Príklady aplikácií pri ktorých je výhodná jednotná veľkosť častíc zahŕňajú kontrolované uvoľňovanie a mikroenkapsuláciu (technológia potahovania častíc). Vzorky je možné vyrobiť s veľkosťou častíc pre špecifické aplikácie, napríklad v rozpätí 100 až 1000 μm (mikrónov).

Mikroenkapsulácia môže byť začlenená do procesu sušenia rozprašovaním alebo môže byť uskutočnená v následnom kroku. Táto technológia je užitočná na zastieranie chuti, rýchle alebo kontrolované uvoľňovanie formulácií, a tým kontrolu farmakokinetických vlastností vrátane spájania farmakokinetických vlastností pri kombinácii výrobkov.

Izolácia tuhého výrobku zo zásobného roztoku je možná pomocou iba jedného kroku; a tak všeobecne nie je potrebné miešanie, granulovanie alebo sušenie, aj keď ďalší krok sušenia sa môže uskutočniť v prípade potreby. V prípade použitia vodných zásobných roztokov sa úplne zabráni nákladom a problémom životného prostredia bežne spojeným s organickými rozpúšťadlami.

Výrobok sušený rozprašovaním podľa tohto vynálezu môže byť formulovaný na terapiu v dávkových formách opísaných v EP-A-00223403 alebo WO96/24595. Vlastnosti voľného tečenia sú výhodné na výrobu tuhých formulácií. Tiež ľahko rozpustná povaha hydrochloridu paroxetínu sušeného rozprašovaním ho robí vhodným pre výrobu roztokov pre parenterálne použitie.

Terapeutické použitia paroxetínového výrobku podľa tohto vynálezu zahŕňa liečbu alkoholizmu, úzkosti, depresie, obsedanto-kompulzívnych porúch, paniky, chronickej bolesti, obezity, senilnej demencie, migrény, bulímie, anorexie, sociálnej fobie, pred-menštruačného syndrómu (PMS), adolescentnej depresie, trichotilománie, dystymie, a nadmerného používania liečiv, ktoré je považované za menej ako „poruchy“.

Tento vynález tiež poskytuje:
farmaceutický prostriedok na liečbu alebo profylaxiu porúch, obsahujúci hydrochlorid paroxetínu sušený rozprašovaním a farmaceuticky prijateľný nosič alebo vodný roztok zriedeného hydrochloridu paroxetínu sušeného rozprašovaním; použitie hydrochloridu paroxetínu sušeného rozprašovaním na výrobu liečiva v tuhej alebo zriedenej tekutej forme na liečbu alebo profylaxiu porúch a spôsob liečby porúch, ktorý zahŕňa podávanie efektívneho alebo profylaktického množstva hydrochloridu paroxetínu sušeného rozprašovaním ako tuhého prostriedku podávaného orálne alebo zriedeného vodného prostriedku podávaného orálne alebo parenterálne osobe s jednou alebo viacerými poruchami.

Vynález bližšie vysvetľujú nasledujúce príklady.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad

10% vodný roztok hydrochloridu paroxetínu sa sušil rozprašovaním pri nasledovných podmienkach:

Zariadenie:

Vstupné nastavenie teploty:	185 °C
Aktuálna vstupná teplota:	184 až 185 °C
Výstupná teplota	94 až 95 °C
Rýchlosť atomizéra:	40000 až 50000 ot./min.
Rýchlosť čerpadla:	32 až 34 ot./min.
Prívod vzduchu:	$4,8 \cdot 10^5$ kPa až $5,2 \cdot 10^5$ kPa
Rozdiel tlaku cez filtre:	
Vreckový filter:	začiatok činnosti 57 mm vody koniec činnosti 65 mm vody
Hepa filter:	začiatok činnosti 7 mm vody koniec činnosti 7 mm vody
Rozdiel tlaku cez clonu:	začiatok činnosti 80+ mm vody koniec činnosti 80+ mm vody

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby voľne tečúcej formy hydrochloridu paroxetínu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa sušenie roztoku hydrochloridu paroxetínu rozprašovaním.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zásobný roztok na sušenie rozprašovaním sa pripraví rozpustením voľnej bázy paroxetínu vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zásobný roztok na sušenie rozprašovaním sa pripraví rozpustením amorfného hydrochloridu paroxetínu alebo kryštalického anhydrátu hydrochloridu paroxetínu, hydrátu alebo solvátu vo vhodnom rozpúšťadle.

4. Spôsob podľa nárokov 1, 2 alebo 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlom je čistá voda s jedným alebo viacerými kompatibilnými organickými rozpúšťadlami.

5. Spôsob podľa nárokov 1 alebo 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrochlorid paroxetínu sa rozpúšťa vhodnom organickom rozpúšťadle bez prítomnosti vody.

6. Spôsob podľa nárokov 4 alebo 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že organické rozpúšťadlo je vybrané zo skupiny pyridín, kyselina octová, acetonitril, acetón, etanol, 1-propanol, 1-butanol alebo tetrahydrofurán.

7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že koncentrácia hydrochloridu paroxetínu je v rozpätí od 5 % do 20 % hmotn..

8. Hydrochlorid paroxetínu sušený rozprašovaním.

9. Farmaceutický prostriedok na liečbu alebo profylaxiu porúch, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že obsahuje hydrochlorid paroxetínu, sušený rozprašovaním, a farmaceuticky prijateľný nosič alebo vodný roztok zriedeného hydrochloridu paroxetínu sušeného rozprašovaním.

10. Použitie hydrochloridu paroxetínu sušeného rozprašovaním, na výrobu liečiva v tuhej alebo rozriedenej tekutej forme na liečbu alebo profylaxiu porúch.

11. Hydrochlorid paroxetínu sušený rozprašovaním vo forme tuhého orálneho prostriedku alebo zriedeného vodného prostriedku podávaného orálne alebo parenterálne na použitie na liečbu porúch.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, použitie podľa nároku 10 alebo spôsob podľa nároku 11, kde hydrochlorid paroxetínu sušený rozprašovaním je výrobok vyrobený spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7.