

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



FI000111544B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 111544 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

15.08.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 405/12 // (C07D 405/12, 211:22)
(C07D 405/12, 317:64)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

960519

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

05.02.1996

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag

05.02.1996

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

07.08.1996

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

06.02.1995 GB 9502297 P

17.02.1995 GB 9503112 P

15.05.1995 GB 9509807 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •SmithKline Beecham p.l.c., New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Jacewicz,Victor Witold, c/o SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Ward,Neal, c/o SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä sitoutunutta orgaanista liuotinta oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin valmistamiseksi

Förfarande för framställning av ett anhydrat av paroxetinhydroklorid som väsentligen inte innehåller ett bundet organiskt lösningsmedel.

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 223403

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee paroksetiinihydrokloridin anhydraattia, joka on sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämätön, sen erilaisia muotoja, menetelmiä mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi, uusia väliaineita, jotka ovat käyttökelpoisia valmistettaessa mainittuja yhdisteitä.

Uppfinningen avser ett paroxetinhydroklorid-anhydrat som väsentligen ej innehåller bunden propan-2-ol, dess olika former, förfaranden för framställning av nämnda föreningar, nya mellanprodukter, vilka är användbara vid framställning av nämnda föreningar.

Menetelmä sitoutunutta orgaanista liuotinta oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin valmistamiseksi

5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää sitoutunutta orgaanista liuotinta oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin valmistamiseksi.

 Julkaisussa EP-B-223 403 (Beecham Group plc) on kuvattu paroksetiinihydrokloridin hemihydraatti ja sen
10 käyttö eräiden lääketieteellisten häiriöiden hoidossa. Julkaisun esimerkissä 8 kuvataan menetelmä, jossa valmistetaan paroksetiinihydrokloridin anhydraattia hiutaleina, jotka sulavat 118 °C:ssa ja joilla on IR-piikit kohdissa 890, 1 200, 1 490, 3 400 ja 3 640 cm^{-1} , suorittamalla ki-
15 teytys vettä sisältävästä liuottimesta. Tästä materiaalis- ta käytetään tästä eteenpäin nimitystä Z-muoto. Yritettä- essä myöhemmin toistaa esimerkissä 8 kuvattu valmistus ei onnistuttu saamaan minkään tyyppistä paroksetiinihydroklo-
ridin anhydraattia, ja julkaisussa ei esitetä selvästi mi-
20 tään sellaista vaihtoehtoista tietä tai menetelmän muun- nosta, joka tuottaisi anhydraattia.

 Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti on myös tar- koitettu sisällytettäväksi julkaisuun, International Jour-
nal of Pharmaceutics 42, (1988) 135 - 143, julkaisija El-
25 sevier. Esitetyn mukaan anhydraattia voidaan valmistaa ki- teyttämällä paroksetiinihydrokloridi vedettömästä propan- 2-olista. Toistettaessa tämä menetelmä myöhemmin on saatu paroksetiinihydrokloridin propan-2-olisolvaattia. Tämä tarkoittaa, että tuotteessa on sitoutunutta propan-2-olia.
30 Tätä sitoutunutta propan-2-olia ei voida poistaa konven- tionaalisilla kuivausmenetelmillä, kuten vakuumiunikuiv- vauksella.

 Kirjallisuudessa ei ole kuvattu paroksetiinihydro- kloridin anhydraattia, joka on sitoutunutta propan-2-olia
35 oleellisesti sisältämätön, eikä myöskään ole kuvattu me-

netelmää, jolla saataisiin väistämättömästi tällaista tuotetta. Nyt on keksitty menetelmä sellaisen paroksetiinihydrokloridin anhydraatin valmistamiseksi, joka on sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämätön.

5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää sitoutunutta orgaanista liuotinta oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että paroksetiinihydrokloridi kiteytetään orgaanisessa liuottimessa tai orgaanisten liuottimien seoksessa, joka/jotka muodostaa solvaatin paroksetiinihydrokloridin kanssa ja joka/jotka ei ole poistettavissa konventionaalisilla kuivausmenetelmillä, minkä jälkeen solvatoitunut liuotin tai solvatoituneet liuottimet korvataan käyttäen korvaavaa ainetta, joka käsittää kaasumaista tai nestemäistä vettä tai ylikriittistä hiilidioksidia.

10

15

Sitoutunutta orgaanista liuotinta oleellisesti sisältämättömällä tarkoitetaan pienempää määrää kuin sellainen propan-2-olin määrä, joka pysyisi solvatoituneena, so. sitoutuneena, tuotteen kidehilassa konventionaalisissa vakuumiuunikuivausolosuhteissa.

20

Edullisesti tuodaan esiin sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämätön paroksetiinihydrokloridin anhydraatti oleellisesti puhtaassa muodossa. Edelleen edullisesti tuodaan esiin sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämätön paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, jossa paroksetiinihydrokloridin anhydraatin puhtaus on yli 50 %, edullisesti yli 60 %, edullisemmin yli 70 %, vielä edullisemmin yli 80 %, ja jopa vielä edullisemmin yli 90 %. Edullisimmin tuodaan esiin paroksetiinihydrokloridin anhydraatti oleellisesti puhtaassa muodossa, so. paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämätön, on yli 95-%:isesti puhdasta.

25

30

On ymmärrettävä, että esillä olevassa keksinnössä paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämätön, voi sisältää sitoutumatonta vettä, so. vettä, joka on muuta kuin
5 kidevettä.

Tyypillisesti, sitoutuneen orgaanisen liuottimen paino/painosta laskettu määrä, voi olla alle 2,0 %, edullisesti alle 1,8 %, edullisemmin alle 1,5 %, vielä edullisemmin alle 1,0 %, jopa vielä edullisemmin alle 0,5 % ja
10 kaikkein edullisimmin alle 0,1 %.

Yleisesti kaikki prosenttiosuudet, jotka tässä yhteydessä esitetään, ovat paino/paino-perusteisia ellei toisin mainita.

Sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämättömän tai sitoutunutta orgaanista liuotinta oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin edullisiin muotoihin kuuluu:

(i) paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on A-muodossa; (kuten myöhemmin määritellään)

20 (ii) paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on B-muodossa; (kuten myöhemmin määritellään)

(iii) paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on C-muodossa; (kuten myöhemmin määritellään)

25 (iv) paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on D-muodossa; (kuten myöhemmin määritellään).

Nämä paroksetiinihydrokloridin anhydraattimuodot voidaan erottaa toisistaan ja materiaaleista, joita on saatu suoritettaessa julkaisuissa EP-B-0 223 403 ja the International Journal of Pharmaceutics 42, (1988) 135 -
30 143, kidemuodon, liuotinanalyysin tai menetelmien, kuten IR-, sulamispiste-, röntgendiffraktio-, NMR-, DSC-, mikroskopia- ja muiden, aineet toisistaan erottavien analyytisten menetelmien perusteella.

Esimerkiksi liuotinta oleellisesti sisältämätön A-
35 muoto voidaan erottaa muista muodoista seuraavien analyyt-

- tisten tietojen perusteella. A-muodon sulamispiste on n. 123 - 125 °C saataessa se esimerkissä 1 kuvattua materiaalia vastaavassa puhtaudessa, joka voidaan määrittää konventionaalisin menetelmin, kuten HPLC:llä, ja sen merkittävät IR-piikit on kohdissa (kuvio 1) n. 513, 538, 571, 592, 613, 665, 722, 761, 783, 806, 818, 839, 888, 906, 924, 947, 966, 982, 1 006, 1 034, 1 068, 1 091, 1 134, 1 194, 1 221, 1 248, 1 286, 1 340, 1 387, 1 493, 1 513, 1 562, 1 604, 3 402, 3 631 cm^{-1} .
- 10 DSC-eksotermissä, mitattuna 10 °C per minuutti -asetuksella, nähdään maksimi n. 126 °C:ssa käytettäessä avointa levyä ja maksimi n. 121 °C:ssa käytettäessä suljettua levyä. Myös A-muodon röntgendiffraktogrammi vastaa oleellisesti kuviossa 4 esitettyä sisältäen esimerkiksi
- 15 tunnusomaisia piikkejä kohdissa 6,6, 8,0, 11,2, 13,1 astetta 2 theta, ja sen kiinteän tilan NMR-spektri vastaa oleellisesti kuviossa 7 esitettyä sisältäen esimerkiksi tunnusomaisia piikkejä kohdissa 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm.
- 20 Liuotinta oleellisesti sisältämätön B-muoto voidaan erottaa muista muodoista seuraavien analyyttisten tietojen perusteella, so. sen sulamispiste on n. 138 °C saataessa se esimerkissä 7 kuvattua materiaalia vastaavassa puhtaudessa, joka voidaan määrittää konventionaalisin menetel-
- 25 min, kuten HPLC:llä, ja sen merkittävät IR-piikit on kohdissa (kuvio 2) n. 538, 574, 614, 675, 722, 762, 782, 815, 833, 884, 925, 938, 970, 986, 1 006, 1 039, 1 069, 1 094, 1 114, 1 142, 1 182, 1 230, 1 274, 1 304, 1 488, 1 510, 1 574, 1 604, 1 631 cm^{-1} .
- 30 DSC-eksotermissä, mitattuna 10 °C per minuutti -asetuksella, nähdään maksimi n. 137 °C:ssa sekä avoimessa levyssä että suljetussa levyssä. Myös B-muodon röntgendiffraktogrammi vastaa oleellisesti kuviossa 5 esitettyä sisältäen esimerkiksi tunnusomaisia piikkejä kohdissa
- 35 11,3, 12,4, 14,3 astetta 2 theta, ja sen kiinteän tilan

NMR-spektri vastaa oleellisesti kuviossa 8 esitettyä sisältäen esimerkiksi tunnusomaisia piikkejä kohdissa 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm.

C-muoto voidaan erottaa muista muodoista seuraavien analyttisten tietojen perusteella, so. sen sulamispiste on n. 164 °C saataessa se esimerkissä 8 kuvattua materiaalia vastaavassa puhtaudessa, joka voidaan määrittää konventionaalisin menetelmin, kuten HPLC:llä, ja sen merkittävät IR-piikit on kohdissa (kuvio 3) n. 540, 574, 615, 674, 720, 760, 779, 802, 829, 840, 886, 935, 965, 984, 1 007, 1 034, 1 092, 1 109, 1 139, 1 183, 1 218, 1 240, 1 263, 1 280, 1 507, 1 540, 1 558, 1 598, 1 652 cm⁻¹.

DSC-eksotermissä, mitattuna 10 °C per minuutti -asetuksella, nähdään maksimi n. 161 °C:ssa sekä avoimessa levyssä että suljetussa levyssä.

Myös C-muodon röntgendifraktogrammi vastaa oleellisesti kuviossa 6 esitettyä sisältäen esimerkiksi tunnusomaisia piikkejä kohdissa 10,1, 12,1, 13,1, 14,3 astetta 2 theta, ja sen kiinteän tilan NMR-spektri vastaa oleellisesti kuviossa 7 esitettyä sisältäen esimerkiksi tunnusomaisia piikkejä kohdissa 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm.

D-muoto voidaan erottaa muista muodoista seuraavien analyttisten tietojen perusteella siten, että se esiintyy puolikiteisenä kiintoaineena sulamispisteen ollessa n. 125 °C, kun se saadaan esimerkissä 14 kuvattua materiaalia vastaavassa puhtaudessa, joka voidaan määrittää konventionaalisin menetelmin, kuten HPLC:llä.

D-muodolle on myös tunnusomaista, että sillä on olennaisesti samanlaiset fysikaaliset ominaispiirteet, kun se valmistetaan tolueeniesiastesolvaatista käyttäen tässä yhteydessä yleisesti kuvattuja menetelmiä, jolloin tolueeniesiastesolvaatilla on merkittävät IR-piikit kohdissa n. 1 631, 1 603, 1 555, 1 513, 1 503, 1 489, 1 340, 1 275, 1 240, 1 221, 1 185, 1 168, 1 140, 1 113, 1 101, 1 076, 1 037, 1 007, 986, 968, 935, 924, 885, 841, 818, 783, 760,

742, 720, 698, 672, 612, 572, 537 ja 465 cm^{-1} ja luonteenomaiset röntgendiffraktiopiikit kohdissa 7,2, 9,3, 12,7 ja 14,3 astetta 2 theta.

Alan ammattilainen ratkaisee helposti, mikä jonkin
5 paroksetiinihydrokloridin anhydraatin erityinen muoto on kyseessä, käyttämällä konventionaalisia menetelmiä, viitaten edellä esitettyihin tietoihin, esimerkeissä esitettyihin tietoihin ja mitä tahansa muita konventionaalisia keinoja.

10 A- ja B-muodot esiintyvät edullisesti neulasina ja C-muoto esiintyy neulasina tai prismoina.

Esillä oleva keksintö tuo edelleen esiin menetelmän propan-2-olia oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin valmistamiseksi, jolloin menetelmässä solvatoitunut propan-2-oli korvataan paroksetiinihydrokloridin solvaatista käyttäen korvaavaa ainetta,
15 joka käsittää kaasumaista tai nestemäistä vettä tai yli-kriittistä hiilidioksidia.

Edullisesti keksinnön mukaisesti, paroksetiinihydrokloridin anhydraatin kiteytys aikaansaadaan saattamalla
20 liuos, jossa on vapaata paroksetiiniemästä orgaanisessa liuottimessa tai liuottimissa, kosketukseen kuivan vetykloridikaasun kanssa.

Vaihtoehtoisesti, ennen paroksetiinihydrokloridin
25 kiteytystä vesi voidaan poistaa atseotrooppisella tislauksella. Sopiviin liuottimiin kuuluu siten sellaiset, jotka muodostavat atseotroopin veden kanssa, esim. pyridiini ja propan-2-oli. On myös ymmärrettävä, että veden atseotrooppisessa poistossa voidaan käyttää apuna liuottimien seoksia.
30

Siten edelleen keksinnön mukaisesti, paroksetiinihydrokloridin anhydraatti kiteytetään liuottamalla paroksetiinihydrokloridin hemihydraatti asianmukaiseen liuottimeen, joka on oleellisesti vettä sisältämätön ja joka muodostaa atseotroopin veden kanssa. Liuotin poistetaan sopi-
35

vasti tislaamalla ja lisätään tuoretta liuotinta, joka on oleellisesti vettä sisältämätön, kunnes kaikki vesi on poistettu.

Paroksetiinihydrokloridin hemihydraatti tai paroksetiinin vapaa emäsmuoto voidaan valmistaa menetelmillä, joiden pääpiirteet on esitetty yleisesti julkaisussa EP-B-0 223 403.

Orgaanisten liuottimien tulisi olla vettä oleellisesti sisältämättömiä siinä määrin, että kiteytyksen aikana läsnä olevan veden määrä olisi riittämätön aiheuttamaan konversiota hydrokloridin hemihydraatiksi. Orgaanisia liuottimia, jotka ovat vettä oleellisesti sisältämättömiä, voidaan saada konventionaaliseen tapaan. Ne voidaan esimerkiksi kuivata käyttäen konventionaalisia menetelmiä, kuten kuivausta molekyyliseuloilla, tai niitä voidaan os-
taa.

Tekijöihin, jotka vaikuttavat siihen, mitä tuotteen muotoa saadaan, kuuluu käytettävän erityisen orgaanisen liuottimen tai liuottimien valinta, joka riippuu halutusta erityisestä tuotemuodosta.

Lisäksi on ymmärrettävä, että myös liuottimen poistomenetelmä riippuu halutusta erityisestä tuotemuodosta.

Orgaaninen liuotin tai liuottimet, joka/jotka muodostaa solvaatin kiteytyneen paroksetiinihydrokloridin kanssa ja joka/jotka ei ole poistettavissa konventionaalisilla kuivausmenetelmillä, voidaan määrittää rutiiniko-
keilla. Esimerkkeihin tällaisista orgaanisista liuottimis-
ta kuuluu, näihin millään tavoin rajoittumatta, alkoholit, erityisesti alkanolit, kuten propan-2-oli, etanoli ja pro-
pan-1-oli; orgaaniset hapot, kuten etikkahappo; orgaaniset emäkset, kuten pyridiini; nitriilit, kuten asetonitriili; ketonit, kuten asetoni; eetterit, kuten tetrahydrofuraani, ja klooratut hiilivedyt, kuten kloroformi.

Keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti valmistettu paroksetiinihydrokloridin solvaatti sopivasti eris-

tetään ja kuivataan konventionaalisilla menetelmillä, kuten kuivaamalla vakuumissa osan tai kaiken vapaan tai sitoutumattoman liuottimen poistamiseksi. On ymmärrettävä, että on edullista ja odottamatonta, että kuivaamisastetta 5 kontrolloidaan siten, että vain vapaa liuotin poistetaan. Sitoutunut liuotin sitten korvataan korvaavalla aineella, kuten vedellä tai ylikriittisellä hiilidioksidilla. On mahdollista käyttää muita korvaavia aineita, jotka voidaan valita ruutinikokeita käyttäen.

10 Edullisesti voidaan käyttää kaasumaista tai nestemäistä vettä korvaavana aineena. On tärkeää, että paroksetiinihydrokloridisolvaatti saatetaan veden kanssa kosketukseen siten, että vesimäärä ja kosketuksessa oloaika ovat riittäviä liuottimen korvaamiseen mutta riittämättömiä hydrokloridin hemihydraatiksi konvertoitumisen aikaan-
15 saamiseen.

Veden määrä, veden olomuoto, esim. nestemäinen tai kaasumainen, ja aika, jonka paroksetiinihydrokloridin solvaatti on kosketuksessa veden kanssa, vaihtelee eri solvaattien välillä. Tämä riippuu suuresti kyseessä olevan
20 solvaatin liukoisuudesta.

Paroksetiinihydrokloridin solvaatin ja veden erityisiä suhteita on esitetty pääpiirteittäin myöhemmin kuvatuissa esimerkeissä (esimerkit 1, 4 - 6, 9 - 11, 13 ja
25 15). On ymmärrettävä, että pyridiinisolvaatin oletetaan olevan liukoisempi veteen kuin esim. propan-2-olisolvaatin. Siten yleisen ionivaikutuksen hyödyntäminen käytettäessä laimennettua suolahappoa voi auttaa estämään solvaatin liukenemistä ja myöhempää konvertoitumista hydrokloridin hemihydraatiksi.
30

Sen jälkeen kun tuote on saatettu kosketukseen veden kanssa sitoutuneen liuottimen korvaamiseksi, tuote sopivasti kuivataan, esim. vakuumissa käyttäen kohotettua lämpötilaa. Sopiva kuivaus voi käsittää kuivausaineen, kuten fosforipentoksidin käytön.
35

Käytettäessä ylikriittistä hiilidioksidia on ymmärrettävä, että hiilidioksidin virtausnopeutta, lämpötilaa ja painetta voidaan kontrolloida liuottimen optimaalisen poistumisen paroksetiinihydrokloridin solvaatista saavuttamiseksi. Yleensä voidaan käyttää korkeapaineista hiilidioksidia, esim. n. 17 236 kPa:n (2 500 psi) painetta. Myös kohotettuja lämpötiloja voidaan edullisesti käyttää, esim. lämpötilaa välillä 50 - 80 °C. Edullisesti käytetään lämpötilaa 55 - 75 °C.

10 Keksinnön mukaista menetelmää käytetään edullisesti A-muodon valmistukseen.

Edullisesti, paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon esiastesolvaatin kiteytymistä voidaan helpottaa lisäämällä paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon
15 esiastesolvaatin ympikiteitä.

Vaihtoehtoisesti, paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon ympikiteitä voidaan käyttää helpottamaan paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon esiastesolvaattien kiteytymistä.

20 Eräs esimerkki liuottimesta, joka muodostaa sitoutuneen solvaatin paroksetiinihydrokloridin kanssa mutta joka on poistettavissa konventionaalisella vakuumiunikuvauksella, on tolueeni.

Tolueenia käytetään edullisesti D-muodon valmistukseen.
25

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muodon esiastesolvaattien kiteytymistä voidaan helpottaa lisäämällä paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muodon esiastesolvaattien ympikiteitä.

30 Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muodon ympikiteitä voidaan käyttää helpottamaan paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muodon esiastesolvaattien kiteytymistä.

Esimerkkejä liuottimista, jotka eivät muodosta sitoutunutta solvaattia paroksetiinihydrokloridin kanssa
35

mutta jotka on poistettavissa konventionaalisella vakuuni-
uunikuivauksella, ovat butan-1-oli ja etyyliasetaatti.

Butan-1-olia käytetään edullisesti B-muodon val-
mistukseen ja butan-1-olia tai etyyliasetaattia käytetään
5 edullisesti C-muodon valmistukseen.

Mikäli tarvitaan B-muotoa, se voidaan valmistaa
esimerkissä 7 pääpiirteittäin esitetyn menetelmän mukai-
sesti tai analogisesti sen kanssa.

Edullisesti voidaan käyttää B-muodon ymppekiteitä
10 helpottamaan B-muodon kiteytymistä.

Mikäli tarvitaan C-muotoa, se voidaan valmistaa
esimerkeissä 8 ja 12 pääpiirteittäin esitettyjen menetel-
mien mukaisesti tai analogisesti niiden kanssa.

Lisäksi on ymmärrettävä, että C-muodon ymppekiteitä
15 voidaan käyttää helpottamaan C-muodon kiteytymistä.

A-, B-, C- ja D-muotojen ymppekiteitä voidaan val-
mistaa tässä yhteydessä kuvattujen menetelmien mukaisesti
tai ne on vapaasti saatavilla tiedusteltaessa niitä Corpo-
rate Intellectual Property'lta, SmithKline Beecham plc,
20 New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex,
CM19 5AW, UK. A-muoto on BRL 29 060F; B-muoto on BRL
29 060G; C-muoto on BRL 29 060H; D-muoto on BRL 29 060H.
A-, B-, C- ja D-muotojen ymppekidenäytteitä voidaan saada
myös NCIMB'ltä, 23 St. Machor Drive, Aberdeen, AB2 1 RY,
25 Skotlanti, UK.

Propan-2-olia oleellisesti sisältämätöntä parokse-
tiinihydrokloridin anhydraattia sekä A-, B-, C- ja D-muo-
toja (joista kaikista käytetään tässä yhteydessä nimitystä
"keksinnön mukaiset tuotteet") voidaan käyttää seuraavien
30 häiriötilojen hoitoon ja ehkäisyyn:

Alkoholismi

Ahdistuneisuus

Masennus

Pakkomiellehäiriöt (Obsessive Compulsive Disorder, OCD)

35 Paniikkihäiriö

- Krooninen kipu
 Liikalihavuus
 Vanhuusiän dementia
 Migreeni
 5 Bulimia
 Anoreksia
 Sosiaalinen fobia
 Kuukautisia edeltävä syndrooma (Pre-Menstrual Syndrome, PMS)
 10 Nuoruusiän masennus
 Karvojen repimishimo (Trichostillomania)
 Dysthymia
 Aineiden väärinkäyttö.

Näistä häiriötiloista käytetään tästä eteenpäin nimitystä "edellä mainitut häiriötilat".

Edullisiin häiriötiloihin kuuluu masennus, OCD ja paniikki.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetut tuotteet voidaan saattaa farmaseuttisten koostumusten muotoon. Tällaiset koostumukset sovitetaan tavallisesti annettavaksi oraalisesti, mutta formulaatiot voidaan saattaa myös parenteraaliseen antomuotoon.

Koostumus on järjestetty tavallisesti yksikköannoskoostumukseksi, joka sisältää 1 - 200 mg aktiivista aineosaa laskettuna vapaaseen emäkseen perustuen, tavallisemmin 5 - 100 mg, esim. 10 - 50 mg, kuten 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 tai 40 mg, ihmisen ollessa potilaana. Edullisimmin yksikköannokset sisältävät 20 mg aktiivista aineosaa laskettuna vapaaseen emäkseen perustuen. Tällainen koostumus otetaan yleensä 1 - 6 kertaa päivässä, esim. 2, 3 tai 4 kertaa päivässä siten, että annetun aktiivisen aineen kokonaismäärä on välillä 5 - 400 mg aktiivista aineetta laskettuna vapaaseen emäkseen perustuen. Erityisen edullisesti, yksikköannos otetaan kerran päivässä.

Edullisiin yksikköannosmuotoihin kuuluu tabletit tai kapselit.

Edellä mainitut koostumukset voidaan formuloida käyttäen seoksille konventionaalisia menetelmiä, kuten sekoittamista, seoksilla täyttämistä ja puristamista.

Esillä olevassa keksinnössä käyttökelpoisein kantaja-aineisiin kuuluu laimennusaineet, sideaineet, hajotusaineet, väriaineet, makuaineet ja/tai säilöntäaineet. Näitä aineita voidaan käyttää konventionaaliseen tapaan, esim. markkinoilla olevien antidepressanttien yhteydessä jo käytettyä käytäntöä vastaavasti.

Spesifisiin esimerkkeihin farmaseuttisista koostumuksista kuuluu julkaisussa EP-B-0 223 403 ja US-patenttijulkaisussa 4 007 196 kuvatut koostumukset, joissa esillä olevan keksinnön mukaisia tuotteita käytetään aktiivisina aineosina.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä:

Esimerkki 1

Kiteinen paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämättömän, (A-muoto)

(i) Paroksetiinihydrokloridin propan-2-olisolvaatti

Paroksetiinihydrokloridin hemihydraattia [150 g] sekoitettiin propan-2-olin [1 000 ml] ja toluenin [300 ml] kanssa pyöreäpohjaisessa astiassa ja kuumennettiin kiehuvaan. Liuotinta poistettiin tislamalla pitäen kokonaistilavuus samana lisäämällä tuoretta propan-2-olia, kunnes kiehumispiste saavutti likimain 82 °C lämpötilan, mistä voitiin päätellä, että kaikki vesi oli poistunut.

Seoksen annettiin jäähtyä n. 50 °C:seen, jolloin se kiteytyi spontaanisti. Astian sisältö muuttui nopeasti paksuksi tahnaksi, jota laimennettiin propan-2-olilla [n. 500 ml] ja sekoitettiin voimakkaasti. Saadun suspension annettiin jäähtyä n. 30 °C:seen ja se suodatettiin vakuu-
missa huolehtien siitä, että atmosfääristä kosteutta ei

päässyt absorboitumaan. Liuottimesta märkä kakku kuivatettiin korkeavakuumissa käyttäen fosforipentoksidia.

Solvatoituneen paroksetiinihydrokloridin saanto oli 151 g, propan-2-olipitoisuus oli 13,0 % (arvioitu NMR:llä).

Infrapunaspektrissä (Nujol mull) näkyi mm. tunnusomainen piikki 667 cm^{-1} kohdalla.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (A-muoto)

Paroksetiinihydrokloridin propan-2-olisolvaattia [110 g, propan-2-olipitoisuus 13,0 %] sekoitettiin astias-
sa veden [275 ml] kanssa 20 minuutin ajan. Seos suodatettiin vakuumissa ja kostea kiintoaine kuivatettiin vakuumissa vakiopainoon fosforipentoksidia käyttäen.

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon saanto oli 91,0 g.

Vesipitoisuus oli 0,13 % (KF), propan-2-olipitoisuus oli 0,05 % (arvioitu NMR:llä).

Sulamispiste: 123 - 125 °C.

DSC-eksotermissä, mitattuna 10 °C per minuutti -asetuksella, näkyi maksimi n. 126 °C:ssa käytettäessä avointa levyä ja maksimi n. 121 °C:ssa käytettäessä suljettua levyä.

Infrapunaspektrissä [Nujol mull] näkyi tunnusomaiset piikit mm. kohdissa 665, 3 631 ja 3 402 cm^{-1} (ks. kuvio 1).

Alkuaineanalyysi: Paroksetiinihydrokloridin anhydraatille tarvitaan: C 62,38 H 5,79 N 3,83 %. Havaittu: C 62,10 H 5,89 N 3,67 %.

Näytettä tutkittiin myös käyttäen röntgenjauhediffraktiota (ks. kuvio 4) ja kiinteän tilan C13-NMR:ää (ks. kuvio 7).

Esimerkki 2

Paroksetiinihydrokloridin propan-2-olisolvaatti

Vapaata paroksetiiniemästä (42,09 g) liuotettiin propan-2-oliin (Fisons SLR -laatua, 210 ml). Vetykloridi-

kaasua kuplitettiin jäädytettyyn astiaan, joka sisälsi propan-2-olia (157 g), kunnes vetykloridia oli absorboitunut 20,8 g. Tätä liuosta lisättiin nopeasti 39 g (sisälsi n. 4,6 g vetykloridia) paroksetiiniliuokseen ja seosta sekoitettiin voimakkaasti. Noin 1 minuutin kuluttua alkoi kiteytyminen ja seos muuttui nopeasti tahnaksi, jota ei voitu sekoittaa, ja sen annettiin seistä yhden tunnin ajan. Tuote kerättiin suodattamalla, sitä pestiin propan-2-olilla (50 ml) ja kuivattiin eksikkaattorissa vallitsevassa lämpötilassa vakiopainoon käyttäen vakuumia ja fosforioksidia. Näyte analysoitiin NMR-spektrometrisesti ja sen havaittiin sisältävän n. 6 paino-% propan-2-olia. Osa näytteestä asetettiin vakuumiuniin, joka oli säädetty 50 °C:seen, kuivausta jatkettiin vakuumpainoon, mikä kesti vielä 4 päivää. NMR-spektri osoitti, että näyte sisälsi n. 2 paino-% propan-2-olia.

Esimerkki 3

Paroksetiinihydrokloridin propan-2-olisolvaatti

Vapaata paroksetiiniemästä (52,37 g) liuotettiin kuivaan propan-2-oliin (250 ml) ja liuosta, jossa oli kuivaa vetykloridia kuivassa propan-2-olissa (50 g liuosta, sisälsi n. 5,8 g vetykloridia), lisättiin nopeasti samalla voimakkaasti sekoittaen. Noin 30 minuutin kuluttua alkoi kiteytyminen ja seosta sekoitettiin vielä 30 minuutin ajan vallitsevassa lämpötilassa kiteytymisen saattamiseksi loppuun. Tuote eristettiin vakuumisuolettamalla, sitä pestiin 25 ml:lla kuivaa propan-2-olia ja kuivattiin fosforioksidia sisältävässä eksikkaattorissa, vallitsevassa lämpötilassa ja vakuumissa.

Näyte analysoitiin 3 päivän kuluttua NMR:llä ja sen havaittiin sisältävän 10,5 % propan-2-olia. Loppuosaa materiaalista kuivattiin edelleen vakiopainoon tuoretta fosforioksidia sisältävässä eksikkaattorissa 3 päivän ajan käyttäen vakuumia. NMR-analyysi osoitti, että tuote sisälsi 5,7 paino-% propan-2-olia.

Esimerkki 4

Kiteinen paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta pyridiiniä oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)

5 **(i) Paroksetiinihydrokloridin pyridiinisolvaatin valmistus**

Paroksetiinihydrokloridia, joka sisälsi n. 2 % propan-2-olia [20,0 g], liuotettiin kuumaan pyridiiniin [200 ml] ja osa liuottimesta poistettiin tislamalla. Astia suljettiin ja sen annettiin jäähtyä, jolloin vaaleanpunainen liuos alkoi kiteytyä spontaanisti. Paksua suspensiota sekoitettiin hyvin, se suodatettiin välttämättä liiallista altistusta atmosfääriseksi kosteudelle ja kiintoainetta pestiin suodattimella pyridiinillä [25 ml]. Tuote 15 kuivattiin käyttäen korkeavakuumia ja fosforipentoksidia.

Saanto oli 22,0 g.

Mikroskooppinen tarkastelu osoitti tuotteen olevan neulakiteiden muodossa ja NMR-analyysin perusteella läsnä oli 15,2 paino-% pyridiiniä (teoriassa 1:1-solvaatin tapauksessa 17,77 %). Pyridiinisolvaatin infrapunaspektri (Nujol mull) erosi sekä hemihydraatin että anhydridin A-muodon spektristä ja erityisesti siinä ei esiintynyt merkittäviä piikkejä 3 000 cm^{-1} alueella. Pyridiinisolvaatti tuotti myös selvästi erilaisen röntgenjauhediffraktiomallin.

25 **(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin (A-muoto) valmistus**

Paroksetiinihydrokloridin pyridiinisolvaatti [5,00 g] lisättiin 5 molaariseen suolahappoon [25 ml] dekantteriasiassa ja saatua seosta sekoitettiin 5 minuutin ajan. Seos suodatettiin, valutettiin kunnolla ja pestiin vedellä [15 ml]. Kiteet kuivattiin käyttäen korkeavakuumia ja fosforipentaoksidia.

Saanto oli 4,00 g.

Infrapunaspektri (Nujol mull) vastasi paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muotoa ja NMR-analyysissä ei voitu todeta mitään pyridiiniä.

Esimerkki 5

5 **Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta etikkahappoa oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)**

(i) Paroksetiinihydrokloridin etikkahapposolvaatin valmistus

Paroksetiinihydrokloridia, joka sisälsi n. 2 % propan-2-olia [30,0 g], liuotettiin kuumaan jääetikkaan [120 ml] ja osa liuottimesta poistettiin tislaamalla. Astia suljettiin ja sen annettiin jäähtyä yön yli. Kirkkaaseen vaaleankeltaiseen liuokseen saatettiin paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon ympikiteitä, sitä
15 käsiteltiin ultraäänellä ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa usean tunnin ajan. Seoksen annettiin seistä 24 tunnin ajan, se suodatettiin ja tuote kuivattiin kaliumhydroksidia sisältävässä eksikkaattorissa käyttäen korkeava-
kuumia.

20 Saanto oli 17,29 g.

NMR-analyysin perusteella etikkahappoa oli läsnä 13,5 paino-% (teoriassa 1:1-solvaatin tapauksessa 14,10 %). Etikkahapposolvaatin infrapunaspektri (Nujol mull) erosi sekä paroksetiinihydrokloridin hemihydraatin
25 että anhydraatin A-muodon spektristä ja siinä näkyi erityisesti voimakas piikki 1 705 cm^{-1} :n kohdalla, mikä viittasi sitoutuneeseen etikkahappoon, ja 3 000 cm^{-1} :n alueella ei näkynyt mitään merkittäviä piikkejä. Etikkahapposolvaatti tuotti myös erilaisen röntgenjauhediffraktiomallin.

30 **(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin (A-muoto) valmistus**

Paroksetiinihydrokloridin etikkahapposolvaattia [1,0 g] käsiteltiin 5 molaarisella suolahapolla [5 ml] ja sekoitettiin 5 minuutin ajan. Seos suodatettiin, valutet-

tiin hyvin ja kiteet kuivattiin fosforipentoksidia sisältävässä eksikkaattorissa käyttäen korkeavakuumia.

Saanto oli 0,80 g.

Infrapunaspektri (Nujol mull) vahvisti, että tuote
5 oli paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muotoa. NMR-analyysin perusteella etikkahappoa oli läsnä n. 0,4 %. Mikroskooppinen tutkimus osoitti materiaalin olevan fragmentoituneiden neulasten muodossa.

Esimerkki 6

10 **Sitoutunutta asetonitriiliä oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin (A-muoto) valmistus**

(i) Paroksetiinihydrokloridin asetonitriilisolvaa-
tin valmistus

15 Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muotoa (10,8 g), joka oli valmistettu käyttäen esimerkin 1 mukaista menetelmää, liuotettiin lämpimään vedettömään asetonitriiliin (40 ml) kartiomaisessa astiassa, astia suljettiin ja sitä jäädytettiin jääkaapissa 1 tunnin ajan,
20 jona aikana erottui joitakin kiteitä. Seosta käsiteltiin ultraäänellä, palautettiin jääkaappiin ja jätettiin sinne yöksi. Sisältö muuttui paksuksi tahnaksi. Seuraavana aamuna tahna rikottiin ravistamalla voimakkaasti ja käsittelemällä ultraäänellä, jonka jälkeen seos suodatettiin. Tuote
25 kuivattiin fosforipentoksidia sisältävässä eksikkaattoris-
sa käyttäen korkeavakuumia.

Saanto oli 9,30 g, asetonitriilipitoisuus 2,5 % (NMR:llä).

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin (A-muo-
30 **to) valmistus**

Parokstiinihydrokloridin asetonitriilisolvaaattia (4,23 g) sekoitettiin vedessä (20,6 g) 10 minuutin ajan. Kiintoaine kerättiin vakuumisuodattamalla, sitä pestiin suodattimella vedellä (10 ml) ja kuivattiin 50-°C:isessa
35 vakuumiuunissa, joka sisälsi fosforipentoksidia.

Saanto oli 3,75 g.

IR-spektri osoitti, että tuote oli paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muotoa.

Asetonitriilipitoisuus oli n. 0,5 % (NMR:llä).

5

Esimerkki 7

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (B-muoto)

Vapaata paroksetiiniemästä [10,0 g] liuotettiin huoneenlämpötilassa butan-1-oliin [25 ml] ja joukkoon lisättiin liuos, joka sisälsi vetykloridikaasua [1,25 g] butan-1-olissa [15 ml]. Kirkas vaaleanpunainen/ruskea liuos suljettiin astiaan ja säilytettiin jääkaapissa yön yli. Astian pohjalle muodostui pieni määrä kiteistä materiaalia ja käytettiin ultraääntä liuoksen kiteytymisen käynnistämiseksi. Seosta säilytettiin jälleen jääkaapissa yön yli, sitten sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Tuote kuivattiin fosforipentoksidia sisältävässä eksikkaattorissa käyttäen korkeavakuumia.

Mikroskooppinen tarkastelu käyttäen polarisoivaa mikroskooppia osoitti näytteen olevan höyhenmäisten kiteiden muodossa.

Sulamispiste: 137 - 138 °C.

NMR (CDCl₃) -spektri vahvistettiin paroksetiinihydrokloridin standardinäytteeseen nähden.

Alkuaineanalyysi vastasi vedettömän paroksetiinihydrokloridin vastaavaa: Vaadittu C₁₉H₂₁NClFO₃:lle: C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69 %. Havaittu: C 62,08 H 5,75 N 3,81 Cl 9,62 %.

Röntgenjauhediffraktogrammi vahvisti, että näyte oli kiteinen (ks. kuvio 5). Diffraktogrammi poikkesi sekä hemihydraatin että anhydraatin A-muodon vastaavasta.

IR-spektri (Nujol mull) poikkesi sekä hemihydraatin että anhydraatin A-muodon vastaavasta (ks. kuvio 2).

DSC-eksotermissä, mitattuna 10 °C per minuutti -asetuksella, näkyi maksimi n. 137 °C:ssa sekä avoimen etä suljetun levyn tapauksessa.

Näytettä tutkittiin myös kiinteän tilan C13 NMR:llä (ks. kuvio 8).

Esimerkki 8

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (C-muoto)

5 Paroksetiinihydrokloridin hemihydraattia [300 g] ja tolueenia [1 200 ml] kuumennettiin refluksoiden ja vettä poistettiin käyttäen Dean-Stark-laitetta. Kun vettä ei enää kerääntynyt, tolueeniliuos poistettiin tislaamalla ja korvattiin vedettömällä butan-1-olilla. Tislausta jatkettiin, kunnes tisleen lämpötila tuli n. 117 °C:seen, mistä
10 voitiin päätellä, että kaikki tolueeni oli poistunut. Seos laimennettiin n. 1 200 ml:lla butan-1-olia ja annettiin jäähtyä. N. 42 °C:ssa joukkoon lisättiin paroksetiinihydrokloridin anhydraatin B-muodon ymppekiteitä (neulasia).
15 Vaikka kiteytyminen lähti tällöin käyntiin, havaittiin, että tuote oli hyvin muodostuneiden prismojen muodossa, mikä viittasi tuotteen kiteytymiseen lisätyistä ymppekiteistä poikkeavassa muodossa.

Seoksen annettiin seistä yön yli, jonka jälkeen se
20 suodatettiin. Kiteitä pestiin suodattimella butan-1-olilla, sitten ne kuivattiin vakuuissa 50 °C:ssa käyttäen fosforipentoksidia.

Saanto oli 250 g.

Sulamispiste: 162 - 164 °C.

25 NMR-analyysi (CDCl₃) vahvisti, että tuote oli paroksetiinihydrokloridia ja siinä oli hivenen läsnä butan-1-olia (n. 0,1 paino-%). Infrapunaspektri (Nujol mull) poikkesi sekä A-muodosta että B-muodosta (ks. kuvio 3).

Vesipitoisuus oli 0,06 % (KF).

30 Alkuaineanalyysi vastasi vedettömän paroksetiinihydrokloridin vastaavaa: Vaadittu C₁₉H₂₁NClFO:lle: C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69 %: Havaittu: C 62,23 H 5,67 N 3,83 Cl 9,74 %.

DSC-eksotermissä, mitattuna 10 °C per minuutti-asetuksella, näkyi maksimi n. 161 °C:ssa sekä avoimen että suljetun levyn tapauksessa.

Röntgenjauhedifraktogrammi vahvisti, että näyte oli kiteinen (ks. kuvio 6). Difraktogrammi poikkesi sekä anhydraatin A-muodon että anhydraatin B-muodon vastaavasta.

Näytettä tutkittiin myös kiinteän tilan C13-NMR:llä (ks. kuvio 9).

Esimerkki 9

10 **Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta asetonia oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)**

(i) Paroksetiinihydrokloridin asetonisolvaatti

Vapaata paroksetiiniemästä (10,51 g) liuotettiin asetoniin (40 ml, kuivattu 4A:n molekyylliseuloilla) ja joukkoon lisättiin sekoituksessa vetykloridikaasun (1,31 g) liuos kuivassa asetonissa (10 ml). Kiteytyminen tapahtui spontaanisti yhden minuutin sisällä ja seosta oli pian mahdotonta sekoittaa. Noin puolen tunnin kuluttua tuote suodatettiin, asetettiin eksikkaattoriin fosforipentoksidin päälle ja kuivattiin vallitsevassa lämpötilassa yön yli.

Tuotteen paino: 11,24 g. Asetonipitoisuus (arvioitu NMR:llä) oli 4 paino-%. Infrapunaspektrissä näkyi tunnusomainen piikki 667 cm⁻¹:n kohdalla.

25 Tuotteesta asetettiin noin puolet vakuumiuniin, joka oli säädetty 50 °C:seen, ja kuivattiin vielä vakio-painoon. Saadun tuotteen NMR-analyysin perusteella läsnä oli 1,2 paino-% asetonia.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (A-muoto)

30 Asetonisolvaattinäytettä (5,18 g) sekoitettiin 10 minuutin ajan vedessä (20 ml), se suodatettiin ja kuivatettiin 50 °C:isessä vakuumiunissa, joka sisälsi fosforipentoksidia.

Tuotteen paino: 4,63 g. NMR-analyysin perusteella 35 läsnä oli 0,6 paino-% asetonia. Infrapunaspektri vastasi

paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon spektriä ja siinä näkyi tunnusomainen piikki 665 cm^{-1} :n kohdalla.

Esimerkki 10

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on si-
5 toutunutta etanolia oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)

(i) Paroksetiinihydrokloridin etanolisolvaatti

Vapaata paroksetiiniemästä (11,25 g) liuotettiin
absoluuttiseen etanoliin (40 ml) ja joukkoon lisättiin
sekoituksessa liuos, jossa oli vetykloridikaasua (1,9 g)
10 liuotettuna absoluuttiseen etanoliin (20 ml). Kiteytymi-
sestä ei näkynyt merkkiäkään 10 minuutin kuluttua, joten
kirkkaaseen liuokseen lisättiin paroksetiinihydrokloridin
anhydraatin A-muodon ymppikiteitä. Kolmenkymmenen minuutin
kuluttua ei ollut vielääkään merkkejä kiteytymisestä, joten
15 liuos haihdutettiin alipaineessa noin puoleen tilavuuteen
ja ympätettiin uudelleen kiteillä. Tällöin havaittiin hidas-
ta kiteytymistä ja seoksen annettiin olla vielä tunti.
Saatu kiteinen massa kuivattiin vallitsevassa lämpötilassa
vakuumieksikkaattorissa, joka sisälsi fosforipentoksidia.

20 Tuotteen paino: 11,87 g. Etanolipitoisuus (arvi-
oitu NMR:llä) oli 4 paino-%. Infrapunaspektrissä näkyi
tunnusomainen piikki 667 cm^{-1} :n kohdalla.

Pieni näyte asetettiin vakuumiuuniin, joka oli
säädetty $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, ja sen kuivaamista jatkettiin. Saadun
25 tuotteen NMR-analyysin perusteella läsnä oli 0,7 paino-%
etanolia. Infrapunaspektri vastasi paroksetiinihydroklori-
din anhydraatin A-muodon spektriä ja siinä näkyi tunnus-
omainen piikki 665 cm^{-1} :n kohdalla.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (A-muoto)

30 Etanolisolvaattinäytettä (5,3 g) sekoitettiin 10
minuutin ajan vedessä (20 ml), se suodatettiin ja kuivat-
tiin yön yli vallitsevassa lämpötilassa eksikkaattorissa,
joka sisälsi fosforipentoksidia.

Tuotteen paino: 4,56 g. NMR-analyysin perusteella
35 läsnä oli alle 0,4 paino-% etanolia. Infrapunaspektri vas-

tasi paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon spektriä ja siinä oli tunnusomainen piikki 665 cm^{-1} :n kohdalla.

Esimerkki 11

5 **Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunut kloroformia oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)**

(i) Paroksetiinihydrokloridin kloroformisolvaatti

Vapaata paroksetiiniemästä (8,54 g) liuotettiin kloroformiin (30 ml) ja joukkoon lisättiin sekoituksessa liuos, joka sisälsi vetykloridikaasua (1,05 g) liuotettuna 10 kloroformiin (10 ml). Kiteytymisestä ei ollut mitään merkkejä 5 minuutin kuluttua, joten kirkkaaseen liuokseen saatiin paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon ympikiteitä. Viidentoista minuutin kuluttua ei vielääkään ollut merkkejä kiteytymisestä, joten vetykloridikaasua 15 kuplitettiin liuoksen läpi, kunnes oranssi väri katosi. Yhden tunnin kuluttua voitiin havaita merkkejä hyvin hitaasta kiteytymisestä ja silmin voitiin havaita suuria neulakiteitä. Seos jätettiin kiteytymään korkilla suljetuun astiaan vielä tunnin ajaksi, sitten se suodatettiin 20 ja kuivattiin vallitsevassa lämpötilassa vakuumieksikkaattorissa, joka sisälsi fosforipentoksidia.

Tuotteen paino: 5,65 g. Kloroformipitoisuus (arvioitu NMR:llä) oli 12,5 paino-%. Infrapunaspektrissä näkyi tunnusomainen piikki 667 cm^{-1} :n kohdalla.

25 Pieni näyte asetettiin vakuumiuuniin, joka oli säädetty $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, ja sen kuivaamista jatkettiin. Saadun tuotteen NMR-analyysin perusteella läsnä oli 3,4 paino-% kloroformia.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (A-muoto)

30 12,5 % kloroformia sisältävää kloroformisolvaattinäytettä (2,0 g) sekoitettiin 10 minuutin ajan vedessä (8 ml), suodatettiin ja kuivattiin yön yli vakuumiuunissa $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Tuotteen paino: 1,09 g. NMR-analyysin perusteella läsnä oli n. 0,8 paino-% kloroformia. Infrapunaspektri vastasi paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-

35

muodon spektriä ja siinä näkyi tunnusomainen piikki 665 cm^{-1} :n kohdalla.

Esimerkki 12

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (C-muoto)

5 Vapaata paroksetiiniemästä (8,5 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (40 ml) ja seosta kuplitettiin vetykloridikaasulla, kunnes astian paino ja sisältö oli lisääntynyt 1,1 g. Kiteytymisestä ei näkynyt merkkiäkään 15 minuutin jälkeen, joten kirkkaaseen liuokseen saatettiin
10 paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon ymppekiteitä. Yhden tunnin lisäsekoituksen jälkeen voitiin havaita merkkejä hyvin hitaasta kiteytymisestä. Seos jätettiin sekoittumaan yön yli korkilla varustettuun astiaan, sitten se suodatettiin ja kuivattiin vallitsevassa lämpötilassa
15 vakuumieksikkaattorissa, joka sisälsi fosforipentoksidia.

Tuotteen paino: 7,56 g. Etyyliasetaattipitoisuus (arvioitu NMR:llä) oli 0,4 paino-%. Infrapunaspektri poikkesi sekä paroksetiinihydrokloridin hemihydraatin että anhydraatin A-muodon vastaavasta ja se vastasi esimerkissä
20 8 saatua infrapunaspektriä.

Esimerkki 13

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta propan-1-olia oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)

25 (i) **Paroksetiinihydrokloridin propan-1-olisolvaatin valmistus**

Vapaata paroksetiiniemästä [10,6 g] liuotettiin propan-1-oliin [30 ml] ja liuoksen läpi johdettiin vetykloridikaasua (1,25 g). Lämpimään liuokseen saatettiin
30 paroksetiinihydrokloridin anhydraatin B-muodon ymppekiteitä ja sitä käsiteltiin ultraäänellä, jolloin vaaleanpunainen liuos nopeasti kiteytyi. Paksu suspensio laimennettiin propan-1-olilla (25 ml), suodatettiin välttämättä liiallista altistusta atmosfääriseksi kosteudelle ja tuote kuivattiin
35 käyttäen vakuumia ja fosforipentoksidia.

Saanto oli 10,3 g.

NMR-analyysin perusteella läsnä oli n. 7 paino-% propan-1-olia. Infrapunaspektri (Nujol mull) osoitti, että tuote ei ollut B-muotoa vaan sellaista solvatoitunutta la-
5 jia, jolla oli merkittävä piikki n. 667 cm^{-1} :n kohdalla. Propan-1-olisolvaatti tuotti myös erilaisen röntgenjauhe-
diffraktiomallin.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin (A-muoto)

valmistus

10 Paroksetiinihydrokloridin propan-1-olisolvaattia
[5,24 g] sekoitettiin vedessä [25 ml] 10 minuutin ajan.
Seos suodatettiin ja tuotetta pestiin vedellä [10 ml].
Kiteet kuivattiin $50\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, korkeavakuumissa käyttäen
fosforipentoksidia.

15 Saanto oli 4,35 g.

Infrapunaspektri (Nujol mull) vahvisti, että tuote
oli anhydraatin A-muotoa. NMR-analyysin perusteella läsnä
oli n. 0,25 paino-% propan-1-olia.

Esimerkki 14

20 **Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (D-muoto)**

(i) Paroksetiinihydrokloridin tolueenisolvaatin

valmistus

Paroksetiinihydrokloridin hemihydraattia [100 g]
sekoitettiin tolueenissa [1 000 ml] refluksoiden ja vesi
25 poistettiin käyttäen Dean-Stark-laitetta. Liuoksen annet-
tiin jäähtyä, siihen saatettiin paroksetiinihydrokloridin
A-muodon ympikiteitä ja sitä käsiteltiin ultraäänellä.
Kiteytyminen ei indusoitunut, mutta 40 minuutin huoneen-
lämpötilassa sekoituksen jälkeen astian sisältö muuttui
30 yhtäkkiä paksuksi tahnaksi. Tuote kerättiin suodattamalla
ja kuivattiin vakuumissa käyttäen fosforipentoksidia.

Tuotteen NMR-analyysin perusteella läsnä oli n. 10
paino-% tolueenia. Tolueenisolvaatti tuotti erilaisen IR-
spektrin, jossa näkyi tunnusomainen piikki 672 cm^{-1} :n koh-
35 dalla.

Yllä esitetty toimepide toistettiin käyttäen ympikiteinä tolueenisolvaattia ja tuote kuivattiin vakuumis-
sa käyttäen fosforipentoksidia.

Tolueenisolvaatin saanto: 106,7 g.

5 Tuotteen NMR-analyysin perusteella läsnä oli n. 10
paino-% tolueenia. Tuote tuotti erilaisen röntgenjauhe-
diffraktiogrammin.

(ii) Tolueenisolvaatin solvaatin poisto

10 Tolueenisolvaattia [20,0 g] kuumennettiin 18 tun-
tia 80 °C:ssa vakuumissa käyttäen fosforipentoksidia. NMR-
analyysin perusteella läsnä oli n. 0,3 paino-% tolueenia.

Vesipitoisuus: 0,08 % (KF)

Sulamispiste: n. 125 °C.

Esimerkki 15

15 **Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on si-
toutunutta tetrahydrofuraania oleellisesti sisältämätön,
(A-muoto)**

**(i) paroksetiinihydrokloridin tetrahydrofuraani-
solvaatti**

20 Vapaata paroksetiiniemästä (10,26 g) liuotettiin
kuivaan tetrahydrofuraaniin (35 ml) ja liuos, jossa oli
vetykloridikaasua (1,3 g) liuotettuna tetrahydrofuraaniin
(15 ml), lisättiin voimakkaasti sekoittaen. Hetken kulut-
tua, kun liuos pysyi kirkkaana, tapahtui nopeaa kiteytymis-
25 tä siten, että muutamassa minuuttissa seosta oli mahdoton
sekoittaa. Tästä puolen tunnin kuluttua tuote kerättiin
suodattamalla ja kuivattiin vallitsevassa lämpötilassa
vakuumieksikkaattorissa, joka sisälsi fosforipentoksidia.

30 Tuotteen paino: 12,31 g. Tetrahydrofuraanipitoisuus
(arvioitu NMR:llä) oli 11,4 paino-%. Infrapunaspektrissä
näkyi tunnusomainen solvaattipiikki 667 cm^{-1} :n kohdalla.

Pieni näytemäärä asetettiin vakuumiuniin
50 °C:seen ja sitä kuivattiin viikonlopun yli. Saadun
tuotteen NMR-analyysin perusteella läsnä oli 1,3 paino-%
35 tetrahydrofuraania.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti (A-muoto)

Tetrahydrofuraanisolvaattinäytettä, joka sisälsi 11,4 % tetrahydrofuraania (5,0 g), sekoitettiin 10 minuutin ajan vedessä (20 ml), se suodatettiin ja kuivattiin vakuumiunissa, 50 °C:ssa. Tuotteen paino: 3,79 g. NMR-analyysin perusteella läsnä oli n. 0,02 paino-% tetrahydrofuraania. Infrapunaspektri vastasi paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon spektriä ja siinä näkyi tunnusomainen piikki 665 cm⁻¹:n kohdalla.

10 **Esimerkki 16**

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)

Paroksetiinihydrokloridin propan-2-olisolvaattia (70 mg, sisälsi 11,6 % propan-2-olia) (esimerkki 2 tai 3) käsiteltiin hiilidioksidivirralla (3 ml/minuutti, 55 °C ja 17 237 kPa (2 500 psi)). Kun oli kulunut 30 minuuttia, propan-2-olipitoisuus oli laskenut 5,2 %:iin ja kaikkiaan 120 minuutin kuluttua se oli laskenut vielä 0,4 %:iin. Lämpötila sitten nostettiin 75 °C:seen ja 30 minuutin kuluttua propan-2-olin pitoisuuden havaittiin olevan 0,13 %. Vielä 60 minuuttia 75 °C:ssa pitämisen jälkeen propan-2-olipitoisuus oli 0,07 %.

Erillisessä kokeessa 70 mg propan-2-olisolvaattia uutettiin hiilidioksidilla (3 ml/minuutti, 75 °C ja 17 237 kPa (2 500 psi)). Kun oli kulunut 150 minuuttia, propan-2-olipitoisuuden havaittiin olevan 0,19 %.

Tämä koe toistettiin suuremmalla solvaattinäytteellä (350 mg) käyttäen samoja olosuhteita, jolloin 150 minuutin kuluttua propan-2-olipitoisuuden havaittiin olevan 0,16 %.

Esimerkki 17**Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin C-muodon kiteytys 2-butanonista käyttäen ympikiteitä**

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin C-muotoa
5 [7,0 g] kuumennettiin vedettömässä 2-butanonissa [40 ml]
kiehuvaksi ja liuoksen annettiin jäähtyä n. 40 °C:seen. C-
muodon ympikiteitä lisättiin ja sekoitetun seoksen annet-
tiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Tuote kerättiin suodatta-
malla, sitä pestiin vedettömällä 2-butanonilla [20 ml] ja
10 kuivattiin uunissa 100 °C:ssa.

Tuotteen paino: 5,95 g.

Sulamispiste: 162 - 163 °C.

Infrapunaspektri (Nujol mull) vastasi paroksetii-
nihydrokloridin anhydraatin C-muodon spektriä.

15

Esimerkki 18**Paroksetiinihydrokloridin kiteytys tolueenista käyttäen ympikiteitä**

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin C-muotoa
[20,0 g] liuotettiin kiehuvaan tolueeniin [200 ml] ja tätä
20 liuosta lisättiin n. 50 ml 4:ään kartiomaiseen astiaan.
Kukin astia kuumennettiin kiehuvaksi ja tolueenihöyryä
annettiin hieman refluksoitua ympikiteiden poistamiseksi.
Astia 1 suljettiin välittömästi lasihiostulpalla ja siir-
rettiin sivuun jäähtymään. Jäljelle jääneet astiat suljet-
25 tiin foliolla ja annettiin jonkin verran jäähtyä ennen
ympikiteiden lisäämistä seuraavasti:

Astiaan 2 saatettiin paroksetiinihydrokloridin to-
lueenisolvaatin ympikiteitä.

Astiaan 3 saatettiin paroksetiinihydrokloridin an-
30 hydraatin B-muodon ympikiteitä.

Astiaan 4 saatettiin paroksetiinihydrokloridin an-
hydraatin C-muodon ympikiteitä.

Lisätyt ympikiteet pysyivät liukenemattomina. As-
tiat suljettiin lasihiostulpalla, niitä sekoitettiin varo-
35 vasti muutaman sekunnin ajan ja sitten siirrettiin sivuun

jäähtymään. Astiassa 2 havaittiin tapahtuneen nopeasti kiteytymistä, kun taas astioissa 3 ja 4 kiteytymistä tapahtui paljon hitaammin. Tässä vaiheessa astia 1 pysyi täysin kirkkaana, ja kaikki 4 astiaa jätettiin huoneenlämpötilaan yön ajaksi. Seuraavana aamuna astia 1 sisälsi vain muutamia kiteitä, kun taas astioissa 2, 3 ja 4 oli tapahtunut runsasta kiteytymistä.

Astiaa 1 sekoitettiin varovasti muutaman tunnin ajan, jona aikana paroksetiinihydrokloridiliuos kiteytyi.

10 Jokaisen astian tuote kerättiin suodattamalla ja kuivattiin 50 °C:ssa vakuuissa.

Astia 1 (ei lisätty ympypikiteitä):

Tuotteen paino: 4,25 g.

Ulkonäkö: lyhyitä neulasia/sauvoja.

15 Infrapunaspektri: vastasi paroksetiinihydrokloridin anhydraatin C-muodon spektriä.

Sulamispiste: 161 - 162 °C.

Astia 2 (lisätty tolueenisolvaatin ympypikiteitä):

Tuotteen paino: 3,80 g.

20 Ulkonäkö: pitkiä hienoja neulasia.

Infrapunaspektri: vastasi paroksetiinihydrokloridin tolueenisolvaatin spektriä.

Liuottimen pitoisuus: NMR:n mukaan 11 paino-% tolueenia

25 Sulamispiste: aluksi sulaa n. 70 °C:ssa, sitten tulee uudelleen kiinteäksi ja jälleen sulaa 161 - 162 °C:ssa.

Astia 3 (lisätty anhydraatin B-muodon ympypikiteitä):

Tuotteen paino: 4,20 g.

30 Ulkonäkö: neulasia.

Infrapunaspektri: vastasi paroksetiinihydrokloridin anhydraatin B-muodon spektriä.

Liuottimen pitoisuus: NMR:n mukaan 0,8 paino-% tolueenia

35 Sulamispiste: 138 - 140 °C.

Astia 4 (lisätty anhydraatin C-muodon ympykiteitä):

Tuotteen paino: 4,93 g.

Ulkonäkö: neulasia.

Infrapunaspektri: vastasi paroksetiinihydrokloridin
5 anhydraatin C-muodon spektriä.

Liuottimen pitoisuus: NMR:n mukaan 0,8 paino-% to-
luenia.

Sulamispiste: 161 - 162 °C.

Esimerkki 19

10 **Kiteinen paroksetiinihydrokloridin anhydraatti,**
joka on sitoutunutta propan-2-olia oleellisesti sisältämä-
tön, (A-muoto)

Vakuumiunissa kuivattua paroksetiinihydrokloridin
propan-2-olisolvaattia, joka sisälsi 2,6 % propan-2-olia
15 (1 g), asetettiin lasiputkeen. Putki upotettiin
50-°C:iseen vesihauteeseen ja näytteen läpi johdettiin
typpikaasua, joka oli kyllästetty vesihöyryllä, 40 °C:een
lämpötilassa. Kun oli kulunut 10 tuntia, otettiin pieni
näytemäärä, joka analysoitiin NMR:llä, jolloin nähtiin,
20 että propan-2-oli oli pudonnut 2,0 %:iin. Putkea ympäröi-
vän hauteen lämpötila nostettiin 80 °C:seen ja näytteen
läpi johdetun, kyllästetyn kaasun lämpötila nostettiin
70 °C:seen. Kun oli kulunut 10 tuntia, putken sisällöstä
otettiin taas näyte, joka analysoitiin NMR:llä, jolloin
25 nähtiin, että propan-2-olitaso oli edelleen pudonnut
1,0 %:iin.

Esimerkki 20

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, joka on si-
toutunutta asetonia oleellisesti sisältämätön, (A-muoto)

30 **(i) Paroksetiinihydrokloridin asetonisolvaatin**
valmistus

Suspensio, joka sisälsi paroksetiinihydrokloridin
anhydraatin C-muotoa (prismoja) (5,0 g) asetonissa
(75 ml), kuumennettiin kiehuvaan hienojakoisen neulasmas-
35 san saamiseksi. Astia suljettiin ja sen annettiin seistä

yön yli huoneenlämpötilassa. Liuotin poistettiin alhaisessa lämpötilassa käyttäen pyöröhaihdutinta ja korvattiin heksaanilla (100 ml). Liuotin poistettiin jälleen alhaisessa lämpötilassa, jolloin saatiin asetonisolvaattia kiteisenä jäännöksenä. NMR-analyysin perusteella läsnä oli asetonia (12,2 paino-%) ja IR-spektrissä (Nujol mull) näkyi tunnusomaiset piikit 667 ja 1 714 cm^{-1} :n kohdalla.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin (A-muoto) valmistus asetonisolvaatista

10 Paroksetiinihydrokloridin C-muoto (5,3 g) konvertoitiin asetonisolvaatiksi vastaavalla menetelmällä kuin edellä on kuvattu. Joukkoon lisättiin vettä (50 ml) ja saatua suspensiota ravisteltiin varovasti 10 minuutin ajan. Valkoinen kiintoaine kerättiin suodattamalla, valutettiin perusteellisesti ja kuivattiin vakuumiunissa 15 50 °C:ssa. Saanto oli 4,60 g. Asetonipitoisuus (NMR) oli 0,1 paino-%. IR-spektri (Nujol mull) vastasi paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon standardinäytteen spektriä.

20 **Esimerkki 21**

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muoto

(i) Paroksetiinihydrokloridin tolueenisolvaatin valmistus

Valmistettiin paroksetiinihydrokloridin vedetön 25 tolueeniliuos refluksioimalla seosta, jossa oli paroksetiinihydrokloridin hemihydraattia tolueenissa, Dean-Stark-laitteessa, kunnes vettä ei enää kerääntynyt. Liuoksen annettiin jäähtyä ja siihen saatettiin paroksetiinihydrokloridin tolueenisolvaatin ympäpikiteitä. Tuote kerättiin 30 suodattamalla, sitä pestiin tolueenilla ja kuivattiin vakuumiunissa, 50 °C:ssa. NMR-analyysin perusteella läsnä oli 18 paino-% tolueenia. Infrapunaspektri, joka otettiin 22 °C:ssa käyttäen Perkin-Elmer 1 720X FT-IR-spektrometriä, joka oli kytketty Spectra-Tech IR-Plan-mikroskooppiin, 35 esitetään kuvissa 10A ja 10B.

(ii) Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muodon valmistus

Pientä määrää paroksetiinihydrokloridin tolueeni-
solvaattinäytettä (tolueenipitoisuus 18 paino-%) kuumen-
5 nettiin 80 °C:ssa ja muodostunutta paroksetiinihydroklori-
din anhydraatin D-muotoa tarkasteltiin infrapunamikro-
spektrometrisesti käyttäen Perkin-Elmer 1 720X FT-IR-
spektrometriä, joka oli kytketty Spectra-Tech IR-Plan-
mikroskooppiin. Saatu infrapunasppektri esitetään kuvissa
10 11A ja 11B.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sitoutunutta orgaanista liuotinta oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että paroksetiinihydrokloridi kiteytetään orgaanisessa liuottimessa tai orgaanisten liuottimien seoksessa, joka/jotka muodostaa solvaatin paroksetiinihydrokloridin kanssa ja joka/jotka ei ole poistettavissa konventionaalisilla kuivausmenetelmillä ja joka/jotka ovat oleellisesti vettä sisältämättömiä siinä määrin, että kiteytyksen aikana läsnä olevan veden määrä on riittämätön aiheuttamaan konversion paroksetiinihydrokloridihemihydraatiksi, minkä jälkeen solvatoitunut liuotin tai solvatoituneet liuottimet korvataan käyttäen korvaavaa ainetta, joka käsittää kaasumaista tai nestemäistä vettä tai vesihöyryä sisältävää tyypeä tai ylikriittistä hiilidioksidia, jolloin paroksetiinihydrokloridisolvaatti saatetaan kosketuksiin veden kanssa siten, että vesimäärä ja kosketuksissa oloaika ovat riittäviä liuottimen korvaamiseksi mutta riittämättömiä aiheuttamaan konversion paroksetiinihydrokloridihemihydraatiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä propan-2-olia oleellisesti sisältämättömän paroksetiinihydrokloridin anhydraatin A-muodon valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että paroksetiinihydrokloridiin solvatoitunut propan-2-oli korvataan käyttäen korvaavaa ainetta, joka käsittää kaasumaista tai nestemäistä vettä tai vesihöyryä sisältävää tyypeä tai ylikriittistä hiilidioksidia.

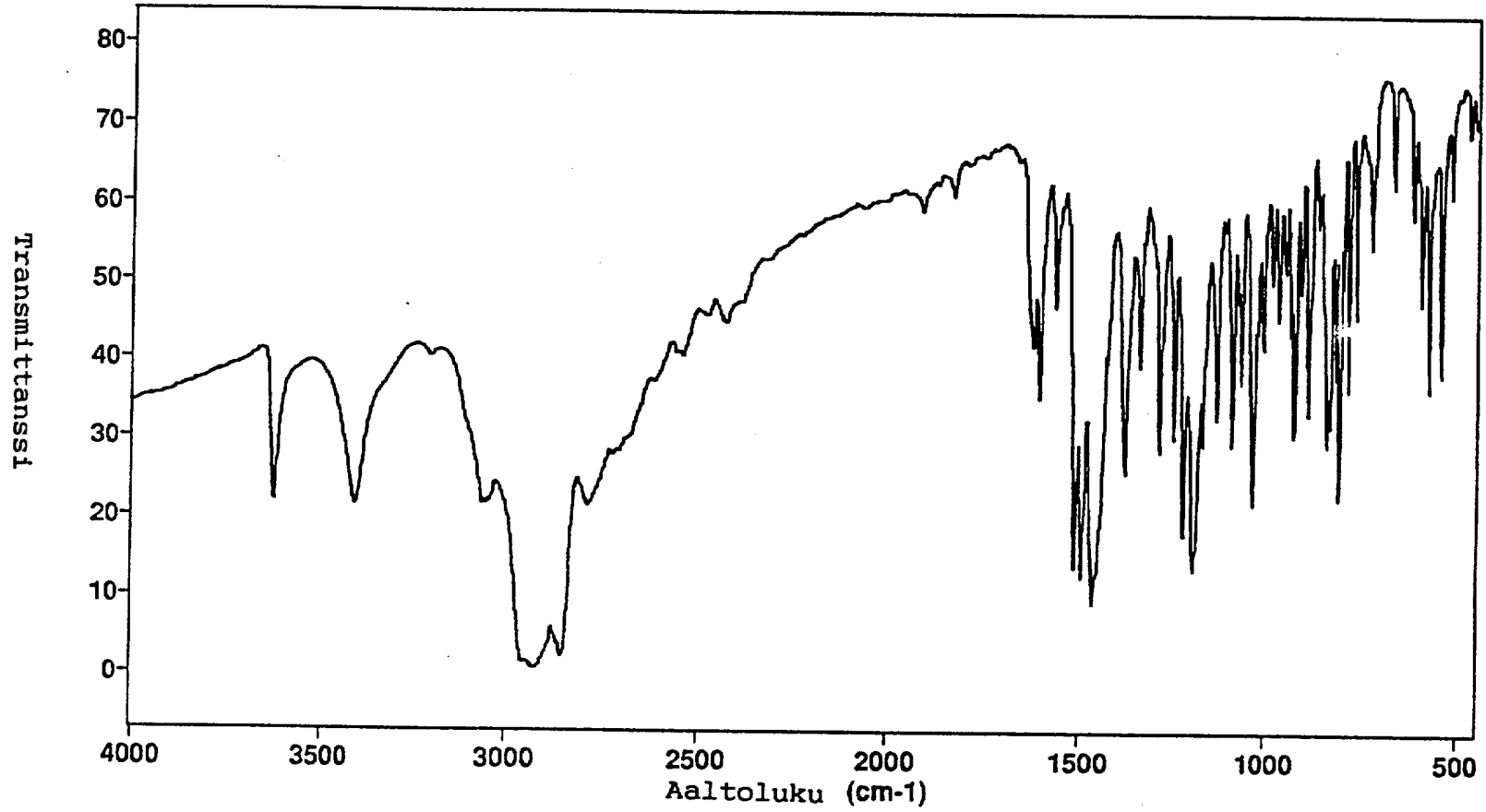
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en A-form av ett anhydrat av paroxetinhydroklorid som väsentligen inte innehåller ett bundet organiskt lösningsmedel, kännetecknat av att

paroxetinhydroklorid kristalliseras i ett organiskt lösningsmedel eller i en blandning av organiska lösningsmedel, som bildar ett solvat med paroxetinhydroklorid och som inte kan avlägsnas med konventionella torkningsförfaranden, och som är väsentligen vattenfria i den mån att den under kristallisationen närvarande vattenmängden är otillräcklig för att förorsaka konversion till paroxetinhydrokloridhemihydrat, varefter det solvatiserade lösningsmedlet eller de solvatiserade lösningsmedlen ersätts genom användning av ett ersättande medel, som omfattar gasformigt eller vätskeformigt vatten, eller kväve som innehåller vattenånga, eller överkritisk koldioxid, varvid paroxetinhydrokloridsolvatet bringas i kontakt med vatten, så att vattenmängden och kontakttiden är tillräckliga för att ersätta lösningsmedlet men otillräckliga för att förorsaka konversion till paroxetinhydrokloridhemihydrat.

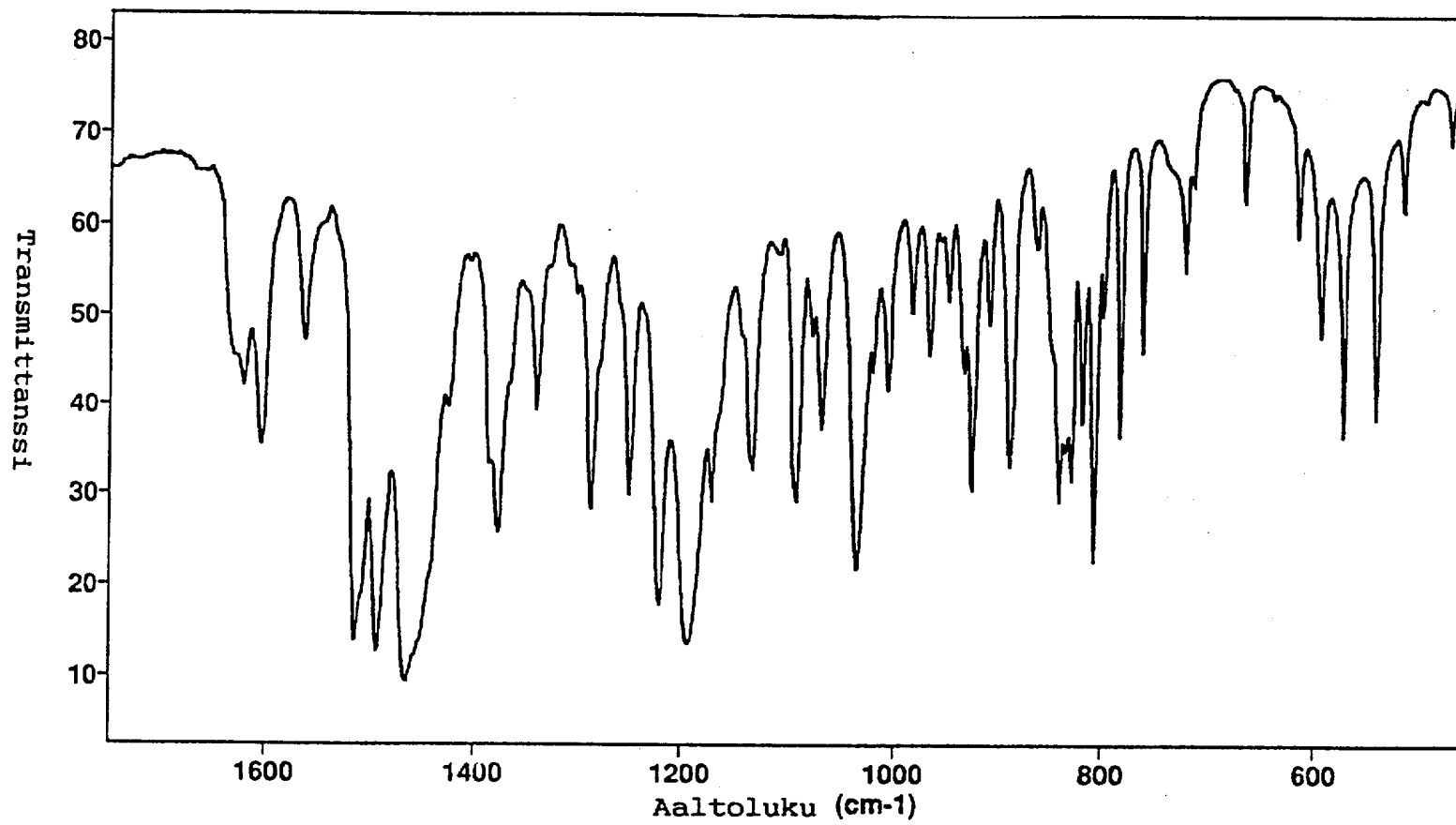
2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en A-form av ett anhydrat av paroxetinhydroklorid som väsentligen inte innehåller propan-2-ol, kännetecknat av att i paroxetinhydroklorid solvatiserad propan-2-ol ersätts genom användning av ett ersättande medel, som omfattar gasformigt eller vätskeformigt vatten, eller kväve som innehåller vattenånga, eller överkritisk koldioxid.

Fig. 1a Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi
"A"



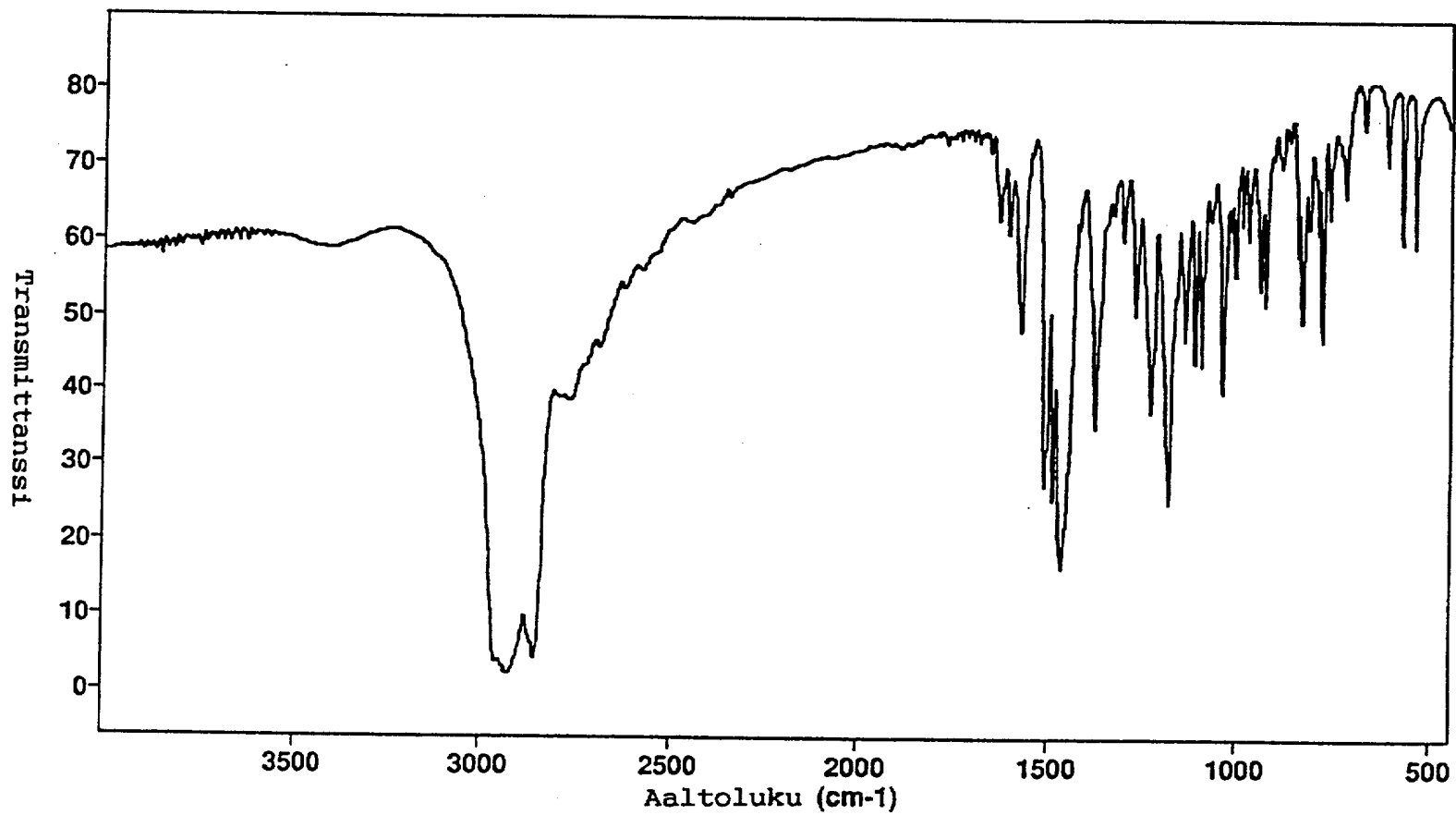
111544

Fig. 1b Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi
"A"



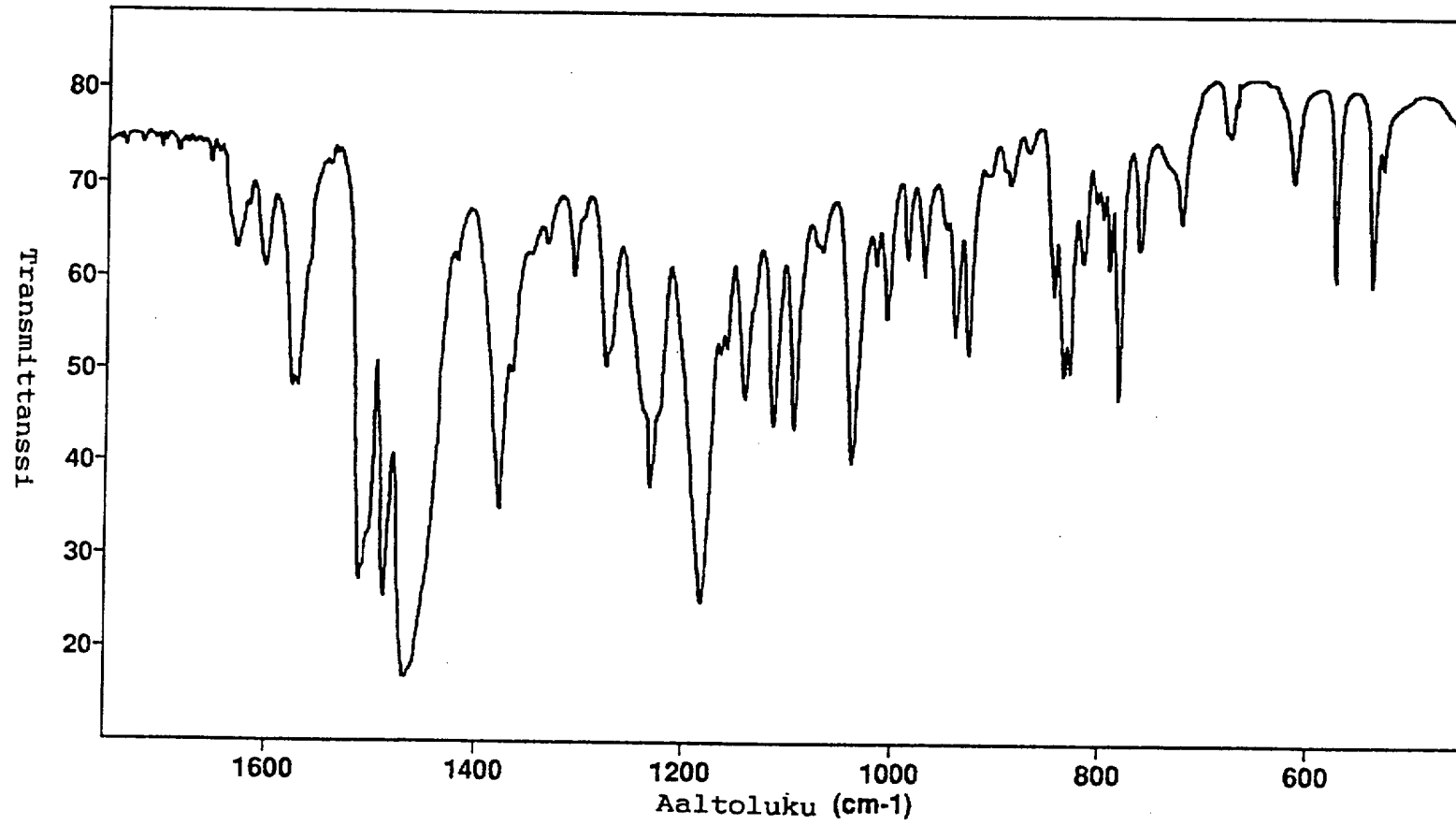
111544

Fig. 2a Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi "B"



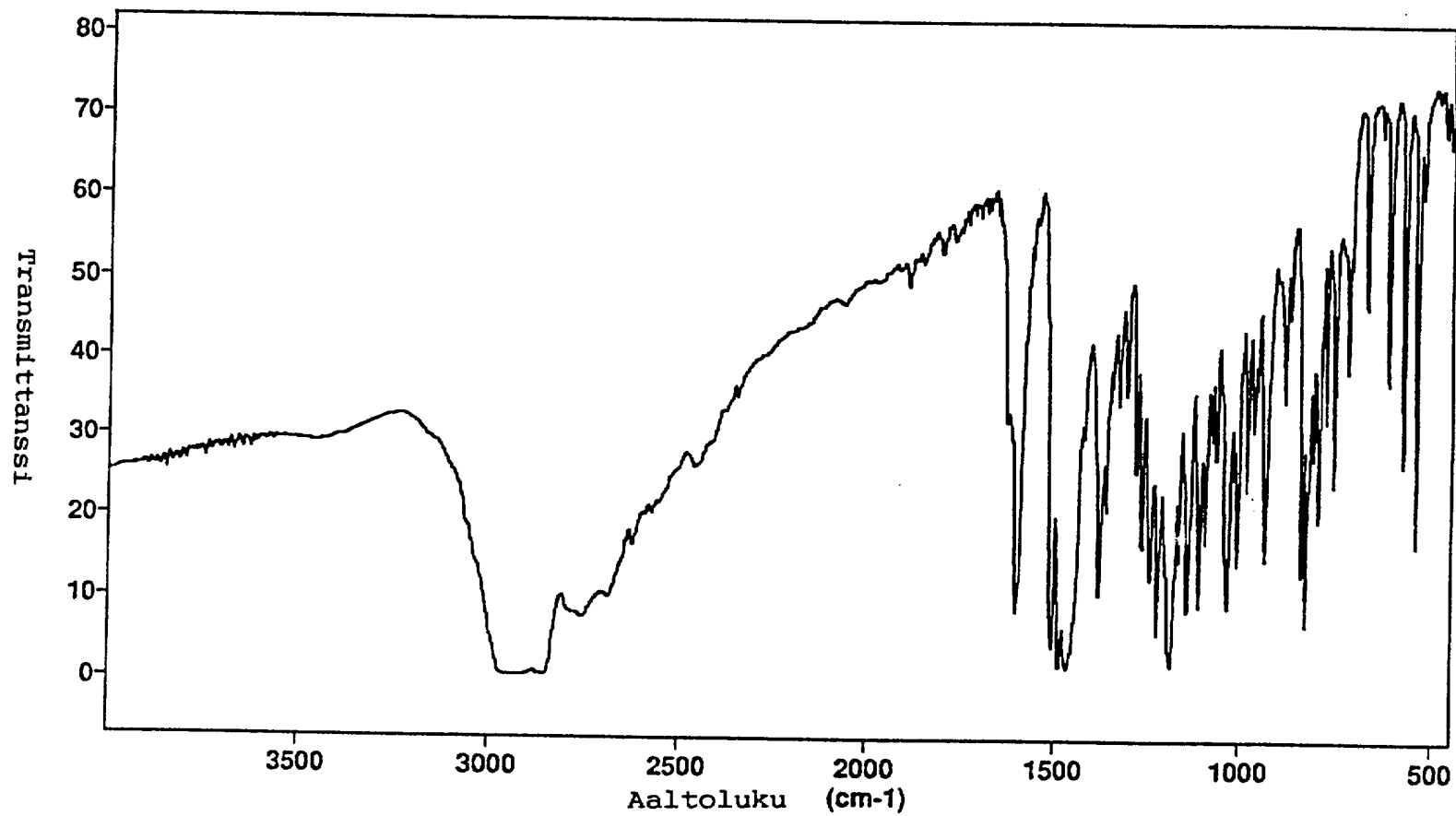
111544

Fig. 2b Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi
"B"



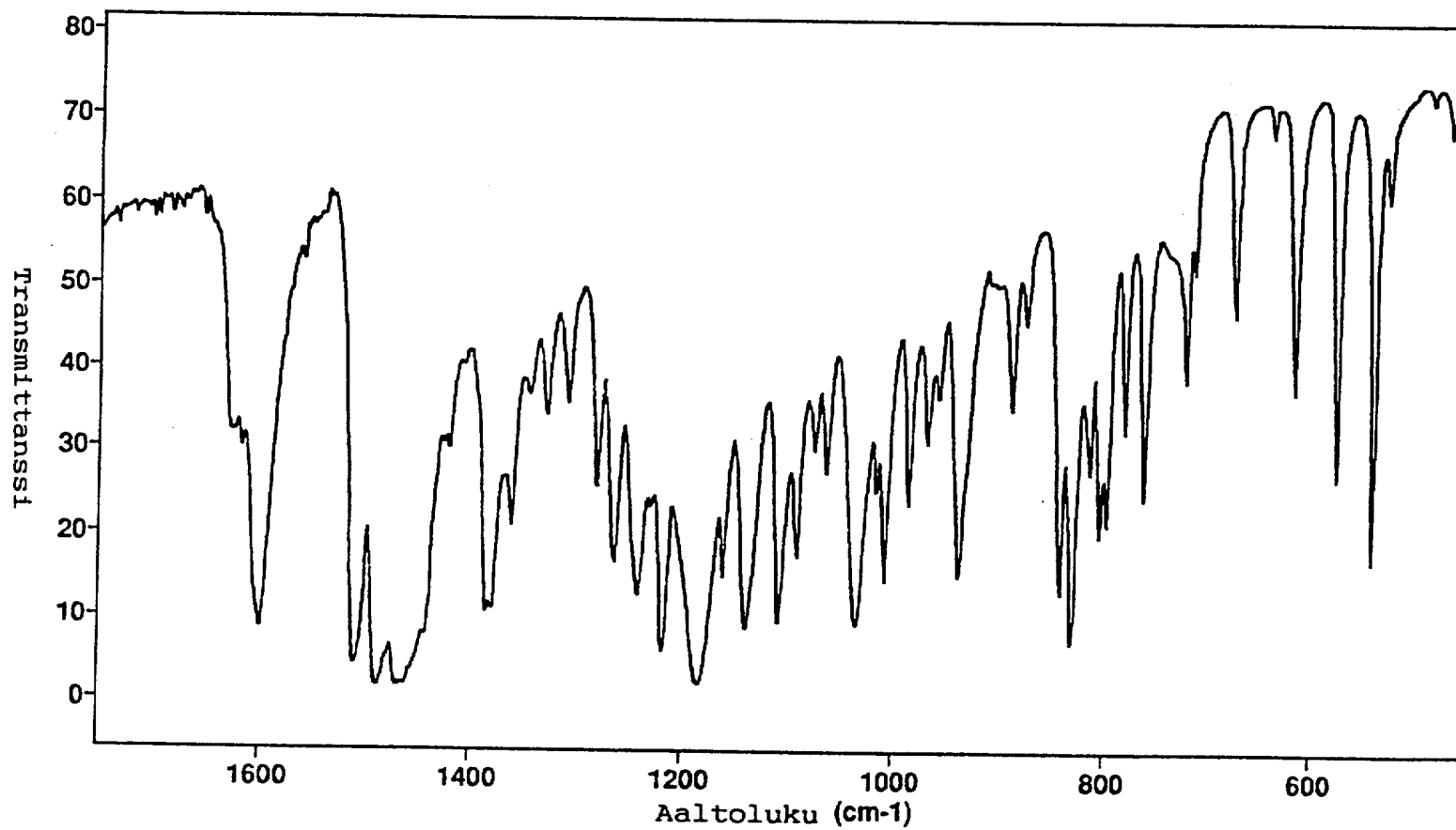
111544

Fig. 3a Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi
"C"

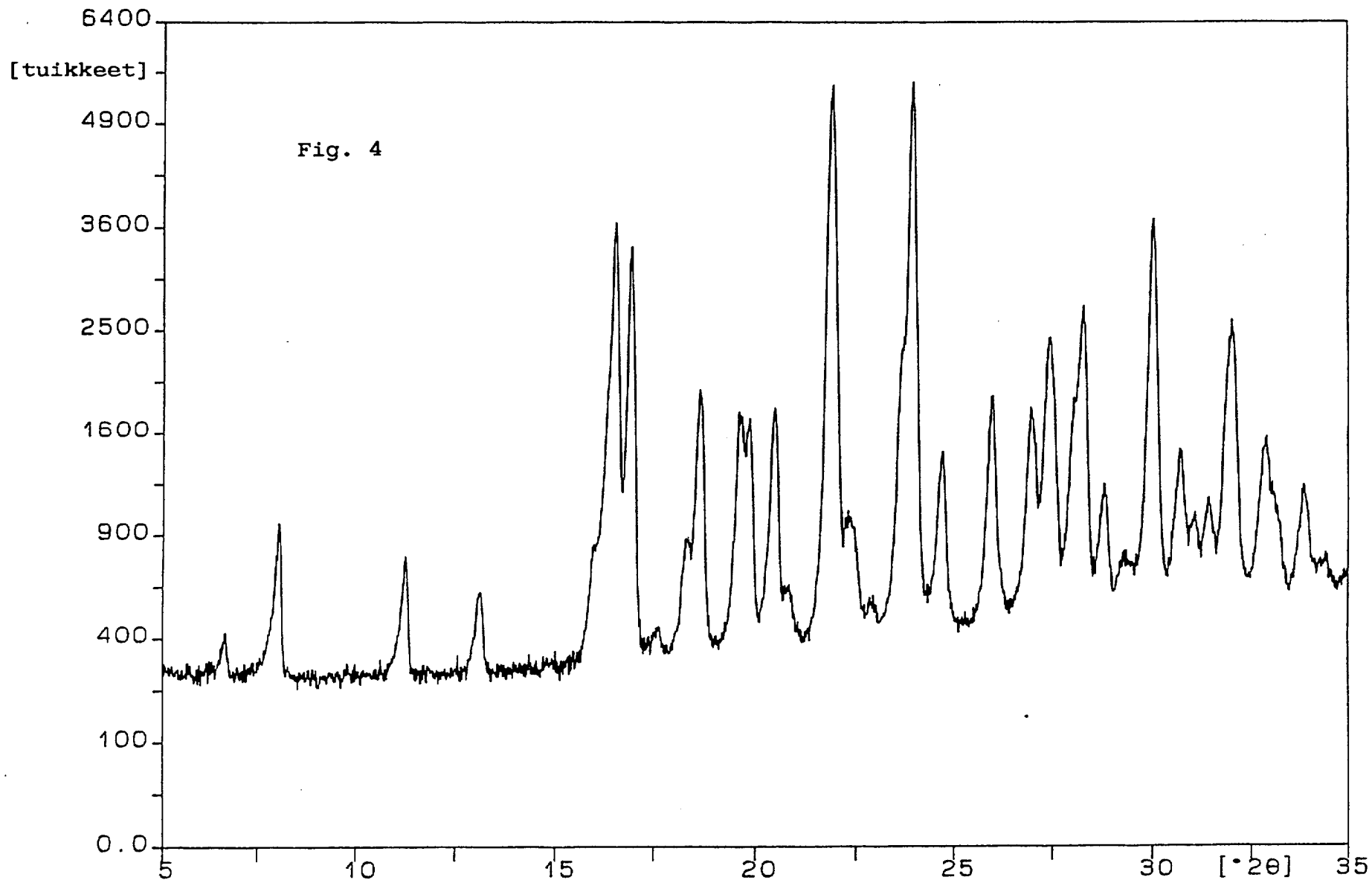


111544

Fig. 3b Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi
"C"

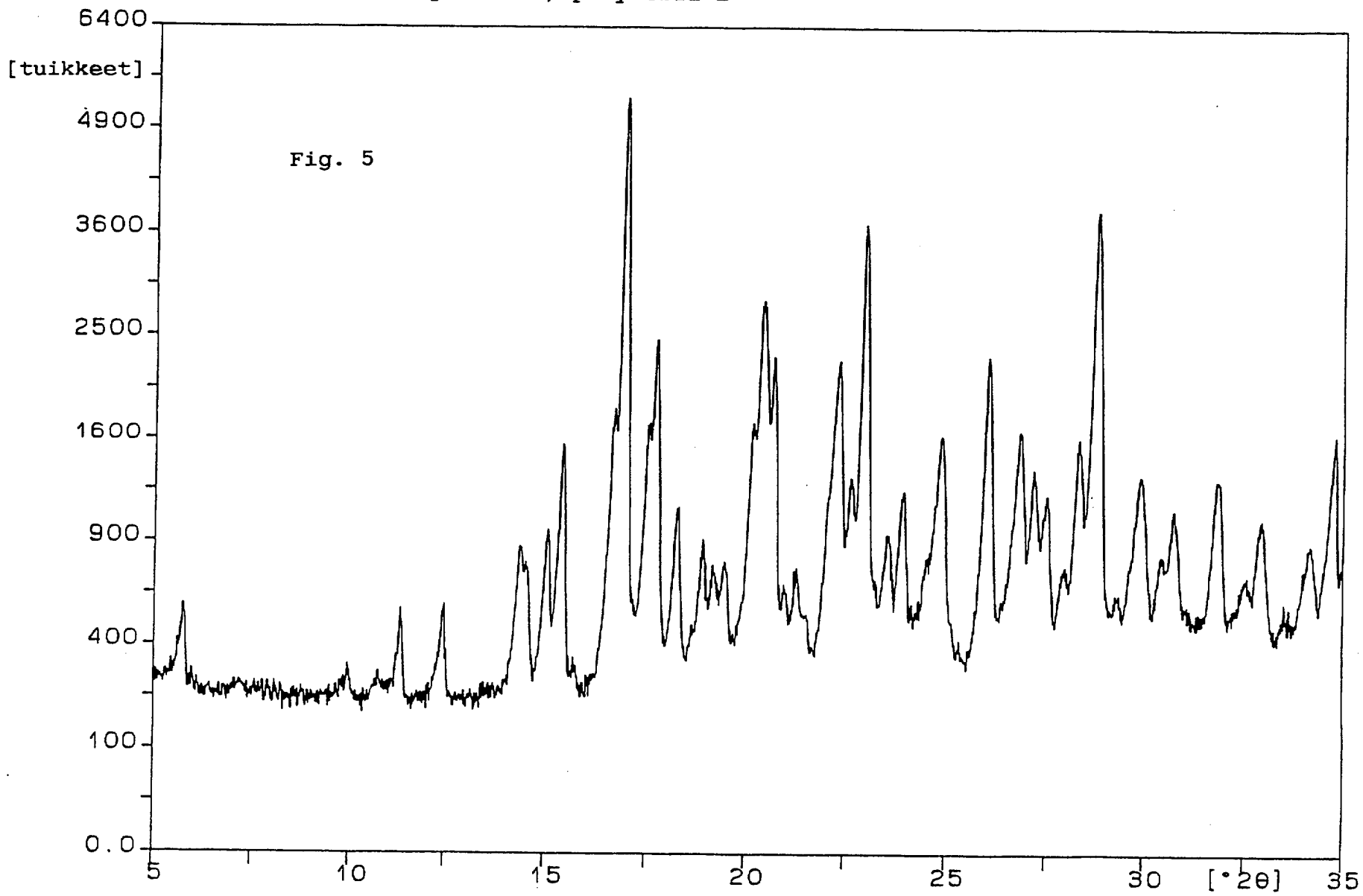


Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi A



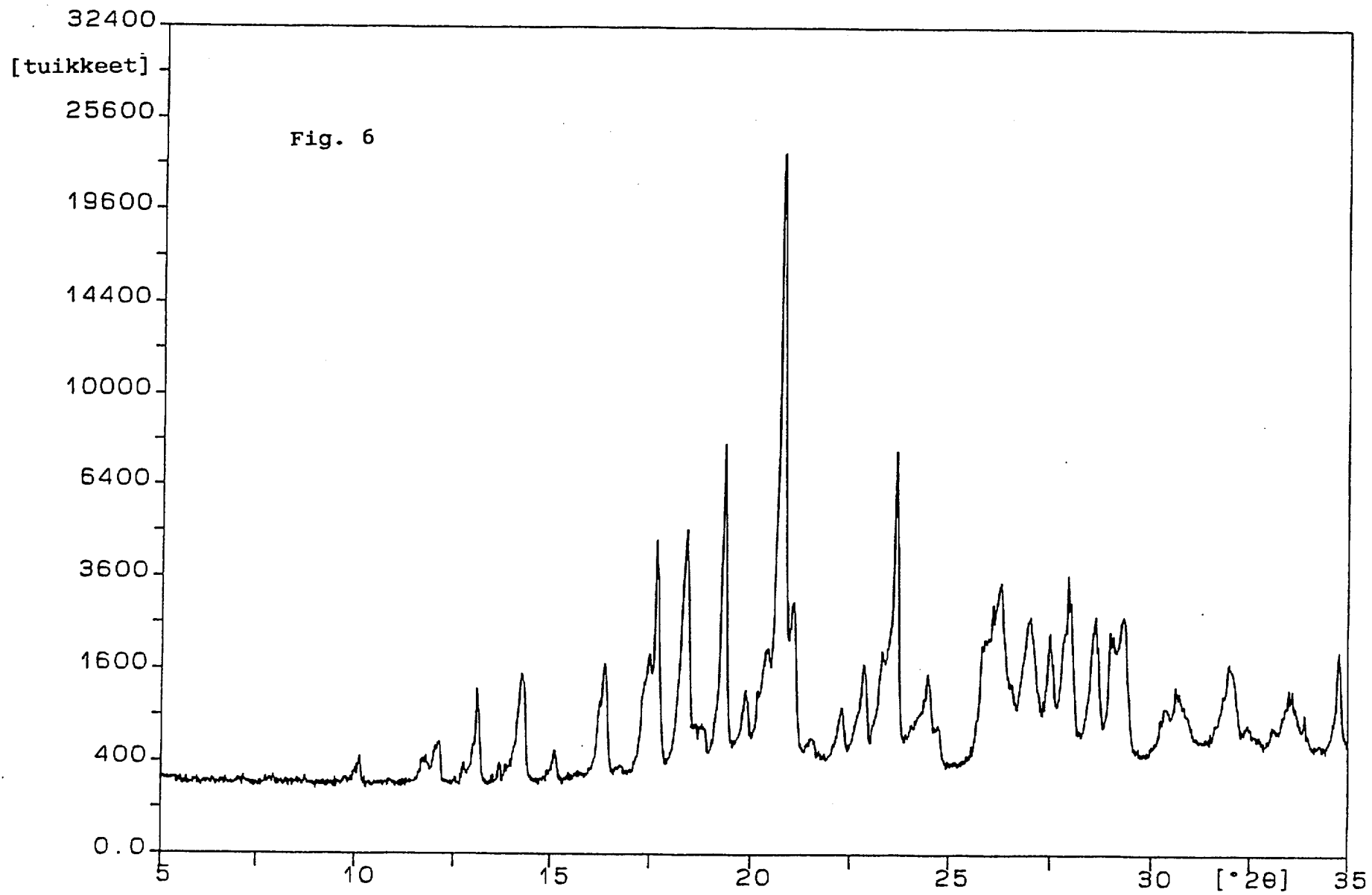
111544

Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi B



111544

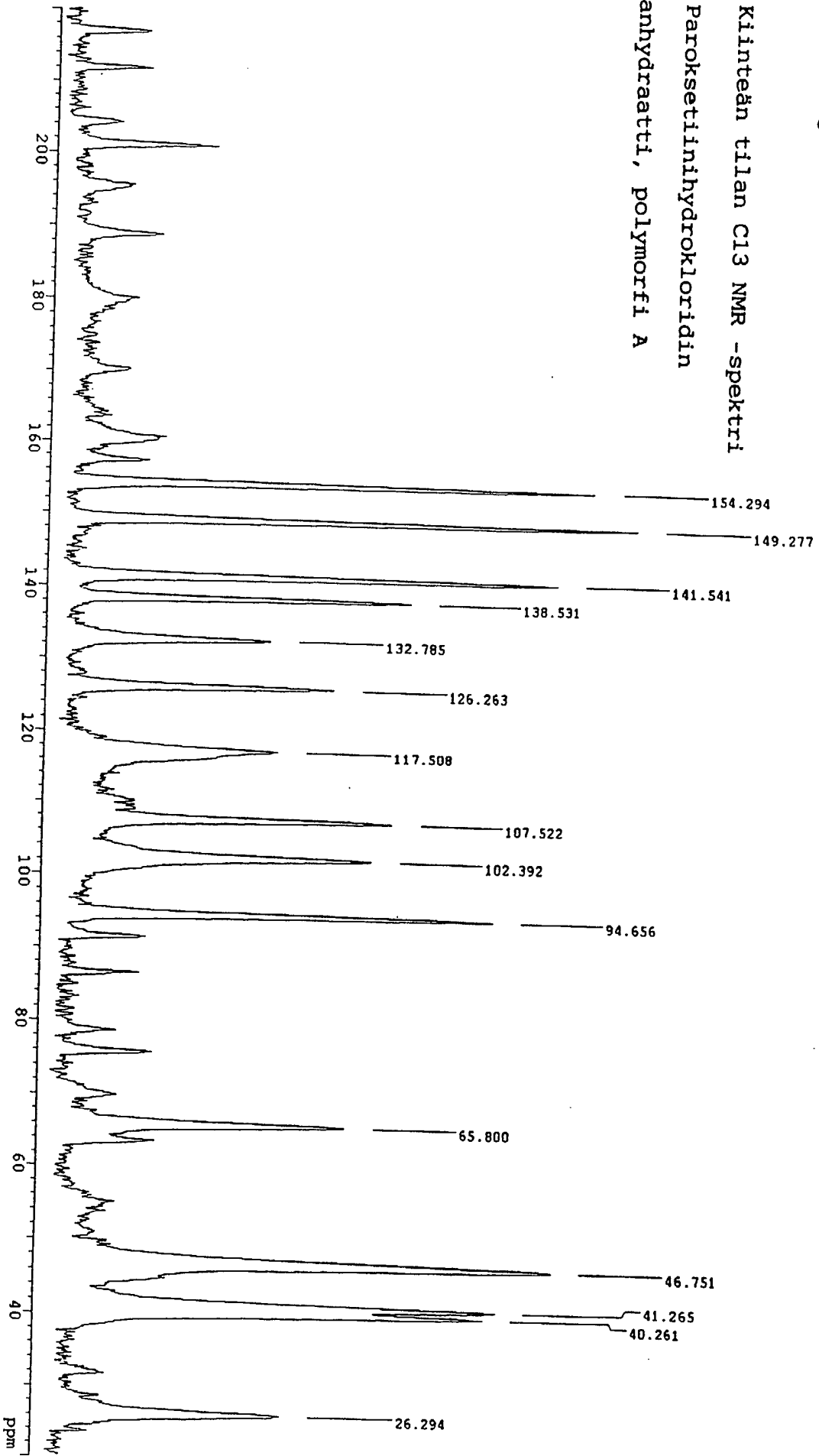
Paroksetiinihydrokloridin anhydraatti, polymorfi C



111544

Fig. 7

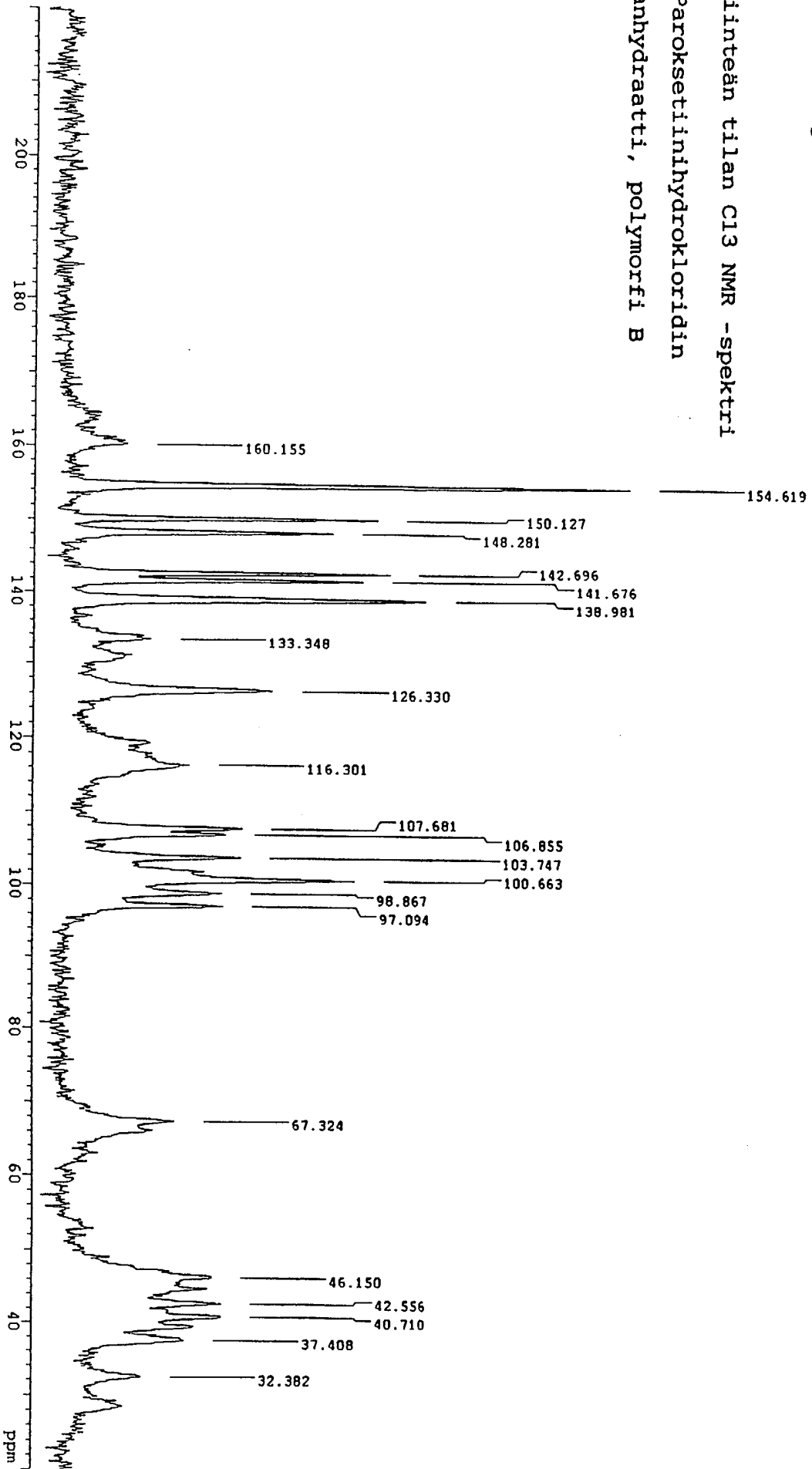
Kiinteän tilian C13 NMR -spektri
Paroksetiinihydrokloridin
anhydraatti, polymorfi A



111544

Fig. 8

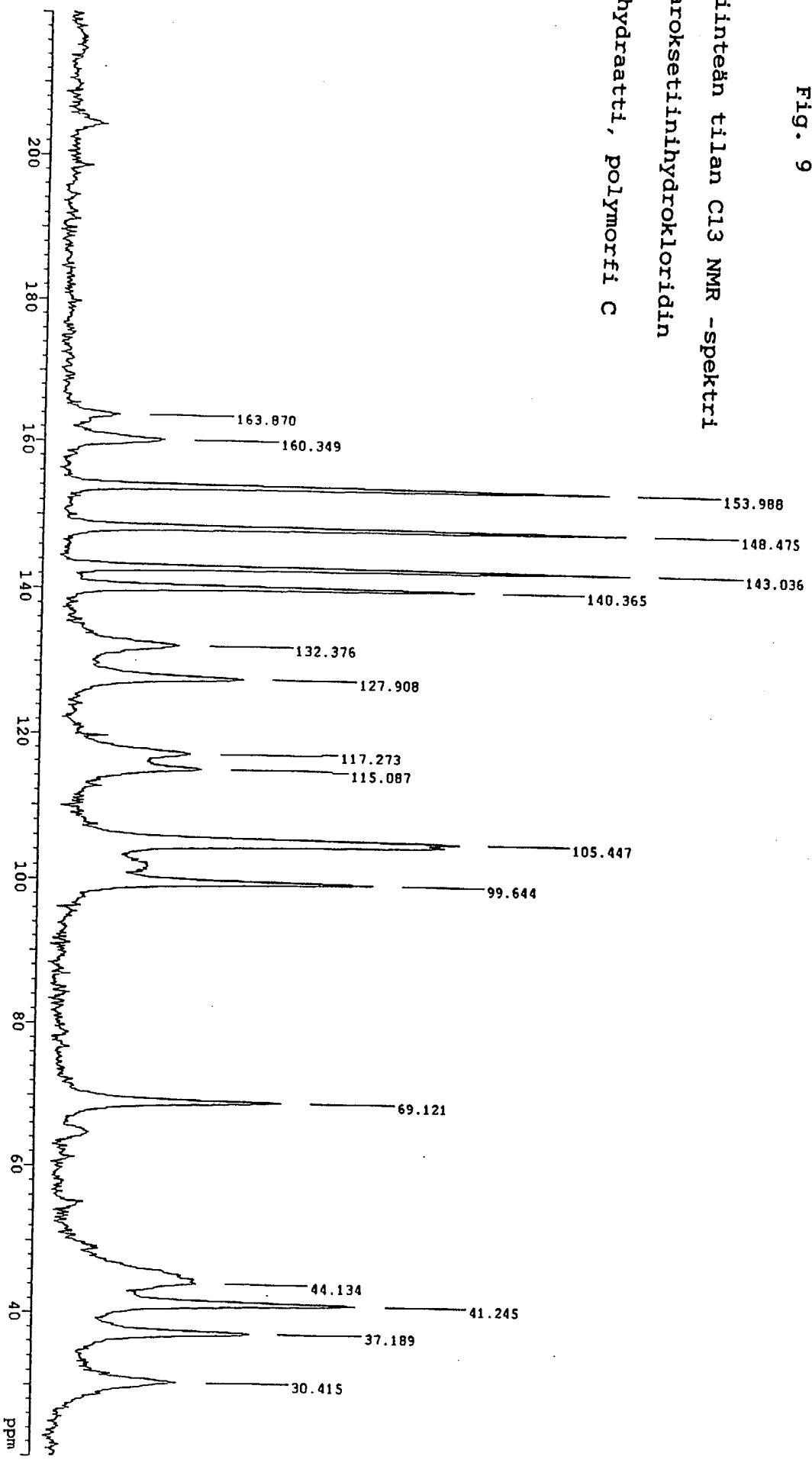
Kiinteän tilan ^{13}C NMR -spektri
Paroksetiinihydrokloridin
anhydraatti, polymorfi B



111544

Fig. 9

Kiinteän tilan C13 NMR -spektri
Paroksetiinihydrokloridin
anhydraatti, polymorfi C



117544

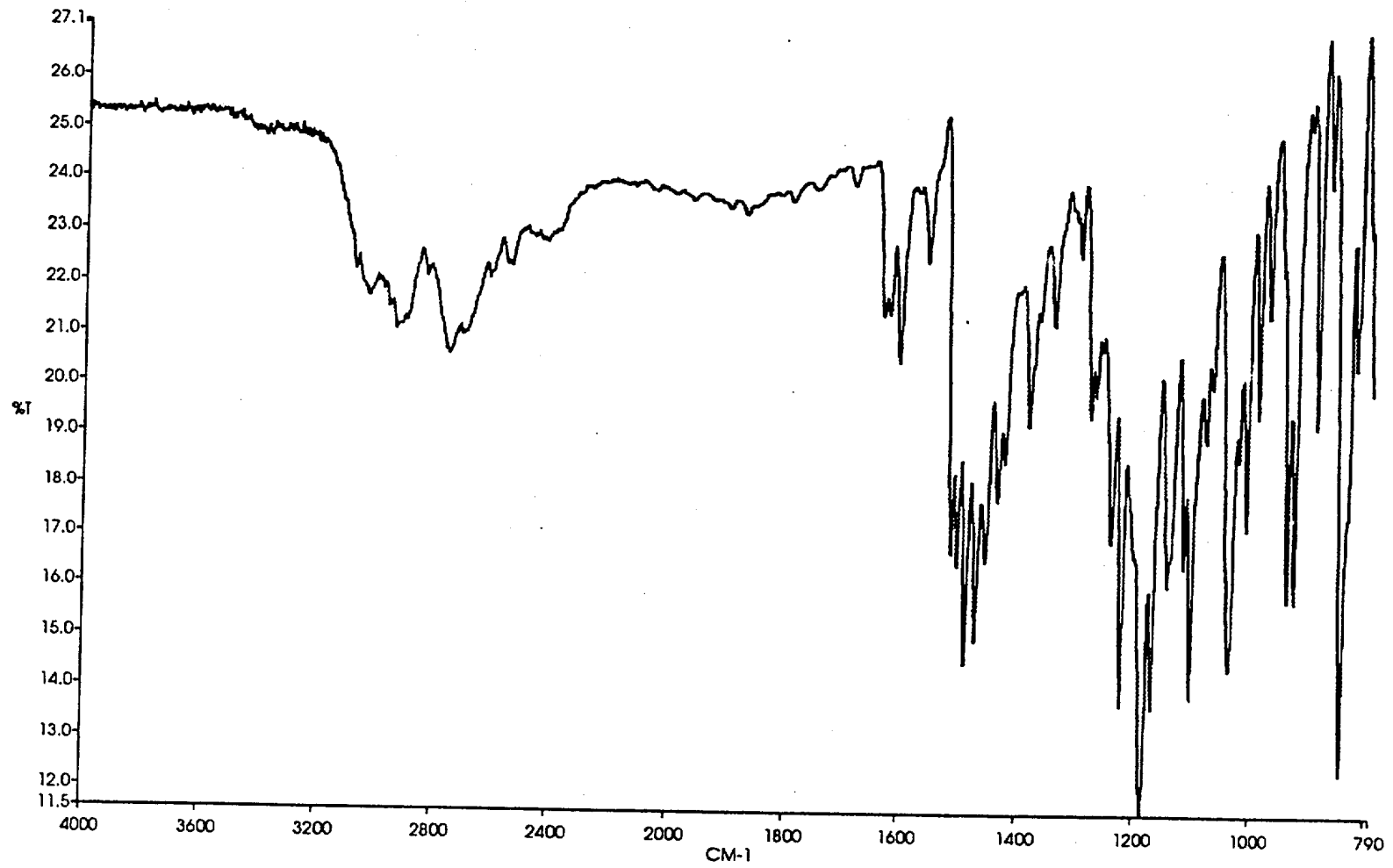


Fig. 10A
Paroksetiinihydrokloridin tolueenisolvaatin infrapuna-
spektri

111544

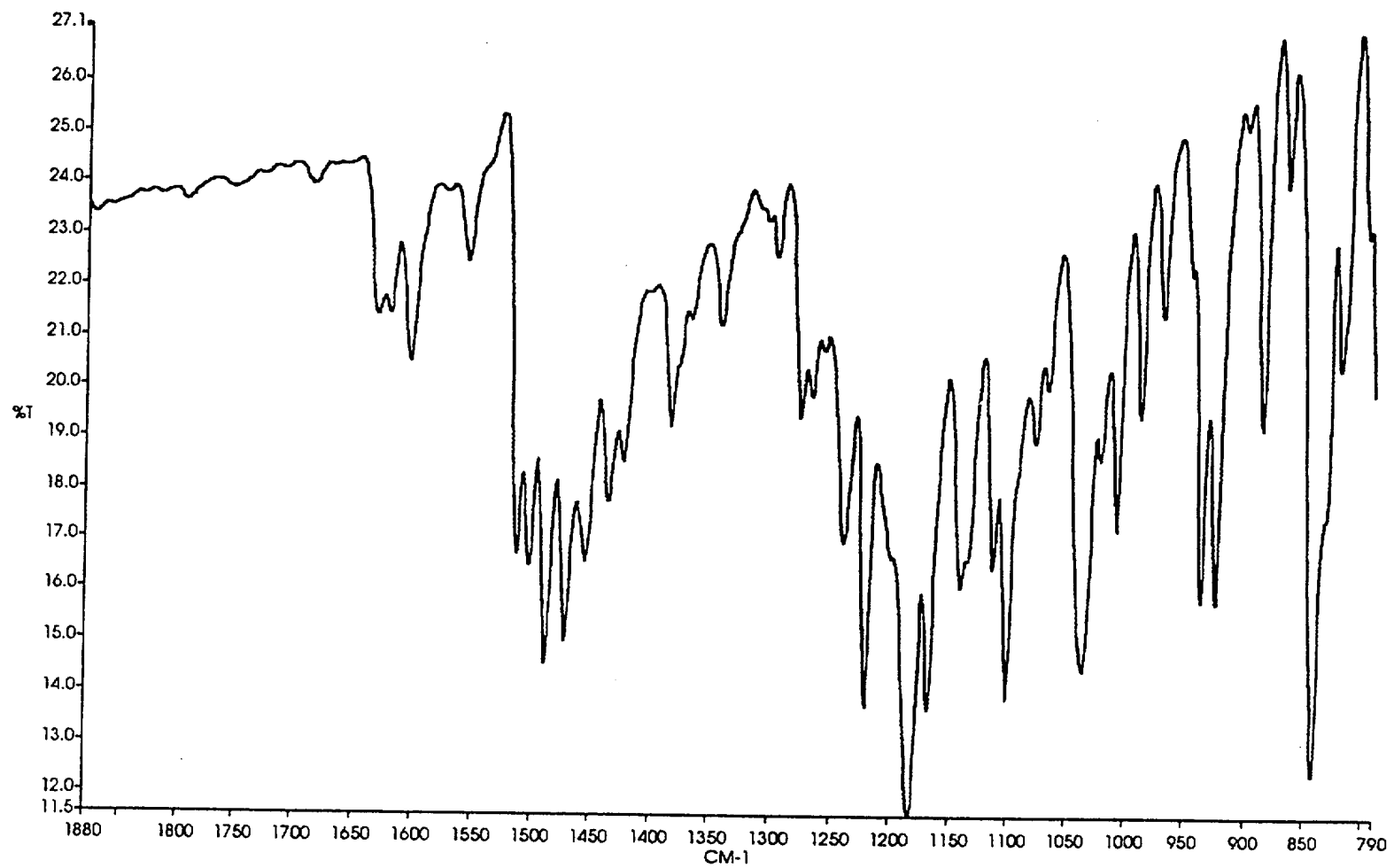


Fig. 10B
Paroksetiinihydrokloridin tolueenisolvaatin infrapuna-
spektri

111544



Fig. 11A
Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muodon infrapuna-
spektri

111544

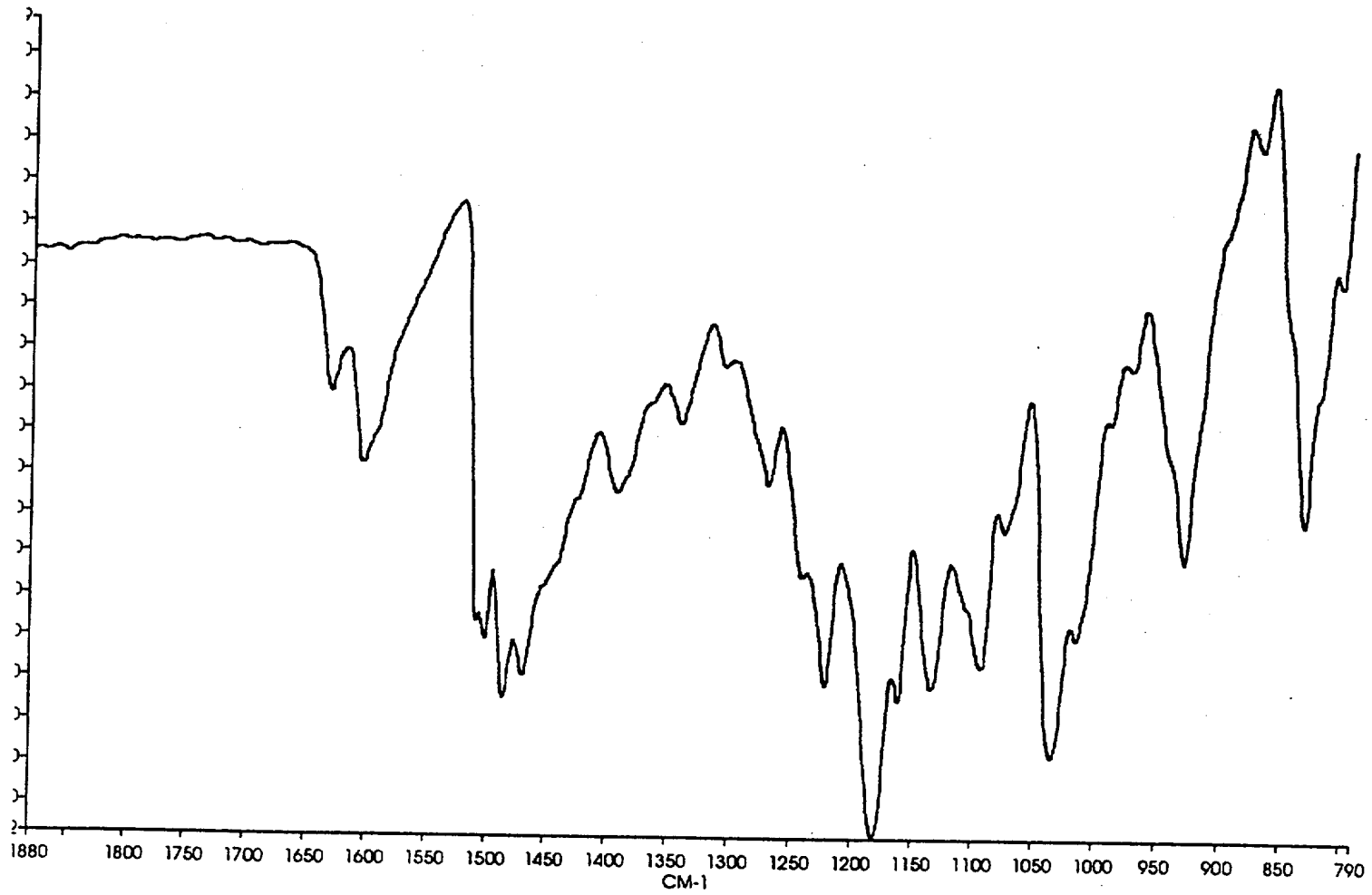


Fig. 11B
Paroksetiinihydrokloridin anhydraatin D-muodon infrapuna-
spektri

111544