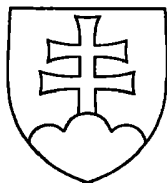


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

**1591-2000**

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :

**C 07D 405/12  
A 61K 31/445**

- (22) Dátum podania prihlášky: 23.04.1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9808896.6  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 25.04.1998  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: GB  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 09.04.2001  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/GB99/01244  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/55698

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

(72) Pôvodca vynálezu: Urquhart Michael, Tonbridge, Kent, GB;

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

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Askorbát paroxetínu, spôsob jeho výroby a jeho použitie**

(57) Anotácia:

Je opísaný askorbát paroxetínu v kryštalickej aj ne-kryštalickej forme, spôsob jeho výroby a jeho použitie na liečenie a profylaxiu CNS porúch.

## Askorbát paroxetínu, spôsob jeho výroby a jeho použitie

### Oblasť techniky

Tento vynález sa týka askorbátu paroxetínu, spôsobu jeho výroby a jeho použitia na liečenie chorobných stavov.

### Doterajší stav techniky

Farmaceutické produkty s antidepresívnymi vlastnosťami a vlastnosťami proti Parkinsonovej chorobe sú opísané v US-A-3912743 a US-A-4007196. Zvlášť dôležitou zlúčeninou spomedzi opísaných zlúčenín je paroxetín, (-)*trans* izomér 4-(4'-fluórfenyl)-3-(3',4'-metyléndioxyfenoxymetyl)piperidín. Táto zlúčenina sa používa v terapii vo forme hydrochloridovej soli na liečbu a profylaxiu okrem iného depresie, obsedantno kompulzívnych porúch (OCD) a panických stavov.

Teraz sa prekvapujúco našla nová soľ paroxetínu, ktorú možno alternatívne použiť namiesto hydrochloridu, ktorý je v súčasnosti na trhu, alebo ako medziprodukt pri výrobe hydrochloridu.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je askorbát paroxetínu.

V jednom uskutočnení sa nová soľ podľa tohto vynálezu poskytuje v nekryštalickej podobe, ktorá môže byť vo forme tuhej látky alebo oleja. Olej sa výhodne absorbuje na tuhý nosič, najmä nosič, ktorý sa používa ako zložka farmaceutického prípravku.

V ďalšom uskutočnení sa nová soľ podľa tohto vynálezu poskytuje v kryštalickej forme. Ak kryštalická forma existuje vo viacerých polymorfných formách, každá polymorfná forma znamená ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu.

Askorbát paroxetínu možno vyrobiť zmiešaním stechiometrických množstiev kyseliny askorbovej a voľnej bázy paroxetínu. Je výhodné, aby kyselina alebo báza boli v roztoku, výhodnejšie je, ak sú v roztoku obidve. Zvýšená teplota sa môže

použiť na privedenie kyseliny do roztoku, ale dobré výťažky soli sa získajú odparením niektorých alebo všetkých rozpúšťadiel alebo kontrolovaným ochladením, výhodne po etapách. Najčastejšie používané rozpúšťadlá sú vhodné na zmobilizovanie voľnej bázy paroxetínu, ako je napríklad toluén, alkoholy, napríklad metanol, etanol, propán-2-ol, estery ako je napríklad etylacetát, ketóny ako je napríklad acetón a butanón, halogenované uhľovodíky ako napríklad dichlórmétán a étery ako je napríklad tetrahydrofurán a dietyléter, ale rozpúšťadiel, v ktorých kyselina askorbová nie je veľmi rozpustná sa je výhodne vyhnúť. Vhodné rozpúšťadlá pre kyselinu askorbovú zahrnujú vodu a nižšie alkoholy.

Soľ možno izolovať v tuhej forme bežnými spôsobmi z roztoku, získaného ako bolo uvedené vyššie. Napríklad, nekryštalická soľ sa môže vyrobiť precipitáciou, sušením rozprašovaním a sušením zmrazovaním roztokov alebo vákuovým sušením olejov, alebo stuhnutím tavenín získaných z reakcie voľnej bázy a kyseliny. Kryštalická soľ sa môže vyrobiť kryštalizáciou alebo rekryštalizáciou z vhodných rozpúšťadiel.

Keď sa získa soľ ako solvát, spojením s rozpúšťadlom, v ktorom sa rozpustí, takýto solvát tvorí ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu. Solváty sa môžu obnoviť na nesolvátované soli ohriatím, napríklad sušením v peci, alebo spracovaním s odstránením rozpúšťadla, ktoré netvorí solvát.

Pred izoláciou soli paroxetínu sa môže voda odstrániť azeotropnou destiláciou, aby sa zabránilo vzniku hydrátov alebo aby sa získal produkt v bezvodnej forme. V takomto prípade vhodnými rozpúšťadlami pre roztok soli sú tie rozpúšťadlá, ktoré vytvárajú s vodou azeotropnú zmes, ako napríklad toluén a propán-2-ol. Takéto zmesi rozpúšťadiel sa môžu tiež použiť aj z dôvodu, aby sa pomohlo azeotropnému odstráneniu vody.

Bežnejšie možno kryštalizáciu uskutočniť z akéhokoľvek rozpúšťadla, ktoré umožňuje vznik požadovanej kryštalickej štruktúry, použitím naočkovania požadovanej štruktúry, ak sa to vyžaduje, alebo je to vhodné. V prípade existencie polymorfov, sú jednotlivé polymorfy výhodne kryštalizované priamo z roztoku soli, hoci možno tiež uskutočniť rekryštalizáciu roztoku jedného polymorfu použitím naočkovania iného polymorfu.

Voľná báza paroxetínu sa môže vyrobiť podľa postupov všeobecne uvedených v US patente č. 4,007,196 a EP-B-0 223 403. Kyselina askorbová je komerčne prístupná.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť použité na liečbu a prevenciu nasledovných porúch:

Alkoholizmus	Strach
Depresia	Obsedantno-kompulzívne poruchy
Panická porucha	Chronická bolesť
Obezita	Starecká demencia
Migréna	Bulímia
Anorexia	Sociálna fóbia
Premenštruačný syndróm (PMS)	Depresia v dospievaní
Trichotillománia	Dystýmia
Zneužitie liečiv	

Poruchy tu konkretizované sú ďalej označené pojmom „Poruchy“.

Tento vynález ďalej poskytuje spôsob liečby a/alebo prevencie jednej alebo viacerých Porúch podávaním efektívneho a/alebo profylaktického množstva soli podľa vynálezu pacientovi, ak je to potrebné.

Tento vynález ďalej poskytuje farmaceutický prostriedok na použitie pri liečbe a/alebo prevencii Porúch, ktorý obsahuje prísadu soli podľa vynálezu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Tento vynález taktiež poskytuje použitie soli podľa vynálezu na liečbu a/alebo prevenciu Porúch.

Tento vynález taktiež poskytuje použitie soli podľa vynálezu na výrobu lieku pri liečbe a/alebo prevenciu Porúch.

Najvýhodnejšie je tento vynález aplikovaný na liečbu depresie, OCD a paniky.

Prípravky podľa vynálezu sú zvyčajne prispôsobené na orálne podávanie, ale pod tento vynález spadajú aj prípravky určené na rozpúšťanie pri parenterálnom podávaní.

Prípravok je zvyčajne prezentovaný v jednodávkovej forme, obsahujúci od 1 do 200 mg účinnej zložky prepočítanej na voľnú bázu, častejšie od 5 do 100 mg, napríklad 10 až 50 mg tak ako 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 alebo 40 mg u ľudí. Jednotlivú dávku najvýhodnejšie predstavuje 20 mg účinnej zložky prepočítanej na voľnú bázu. Takáto zmes sa za normálnych okolností užíva 1 až 6-krát denne, napríklad 2, 3 alebo 4-krát za deň, takže celkové množstvo podávanej účinnej zložky je v rozmedzí od 5 do 400 mg účinnej zložky prepočítanej na voľnú bázu. Najvýhodnejšie sa jednotlivá dávka podáva 1 x denne.

Výhodnými dávkovými formami sú tablety alebo kapsuly.

Prípravky podľa tohto vynálezu môžu byť vyrobené bežnými spôsobmi zmiešavania, ako je miešanie, plnenie a kompresia.

Vhodné nosiče na použitie podľa tohto vynálezu zahŕňajú riedidlo, väzbové činidlo, dezintegračné činidlo, farbivo, ochucovacia činidlo a/alebo konzervačnú látku. Tieto činidlá môžu byť použité bežným spôsobom, napríklad podobným tým, ktoré sa používajú u antidepresív, ktoré sú na trhu.

Medzi špecifické príklady farmaceutických prípravkov patria tie, ktoré sú opísané v EP-B-0 223 403 a US 4,007,196, kde možno produkty podľa tohto vynálezu používať ako účinné látky.

Nasledujúce príklady ilustrujú tento vynález.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

#### Príprava askorbátu paroxetínu

1,28 mol roztoku paroxetínovej bázy v toluéne (5 ml, 6,38 mmol) sa pridá k roztoku kyseliny askorbovej (1,12 g, 6,38 mmol) v metanole (15 ml). Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšný olej sa rozriedi s toluénom (15 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Trituráciou s dietyléterom (približne 15 ml) a filtráciou pod dusíkom sa získa bledožltá látka, ktorá sa premyje s dietyléterom (2 x 10 ml) a po dobu 3 hodín suší vo vakuovej sušičke.

Výťažok 2,99 g.

IR nujolová gáza:

Pásky na 1716, 1603, 1510, 1465, 1377, 1224, 1186, 1136, 1037, 930, 831, 722, 540  $\text{cm}^{-1}$ .

## Príklad 2

### Výroba tabliet

Zložky	20 mg tableta	30 mg tableta
Askorbát paroxetínu	20,00 mg (prepočítané ako voľná báza)	30,0 mg (prepočítané ako voľná báza)
Fosforečnan vápenatý (DCP)	83,34 mg	125,0 mg
Mikrokryštalická celulóza	50,67 mg	76,0 mg
Sodná soľ glykolátu škrobu	8,34 mg	12,5 mg
Stearan horečnatý	1,67 mg	2,5 mg

### Komerčné zdroje zložiek

Fosforečnan vápenatý - Emcompress alebo Dítab\*

Mikrokryštalická celulóza - Avicel PH 102\*

Sodná soľ glykolátu škrobu - Explotab\*

\* obchodné názvy

### Spôsob

1. Preosiať DCP cez sito a navážiť do Planetového mixéra.
2. Pridať 30 mesh askorbátu paroxetínu do nádoby.
3. Pridať 20 mesh Avicelu a Explotabu a miešať všetky prášky po dobu 10 minút.
4. Pridať stearan horečnatý a miešať 5 minút.

Pri tabletovaní do päťuholníkových tabliet použiť nasledujúce razidlá:

30 mg tableta	9,5 mm	s kruhovým obvodom
20 mg tableta	8,25 mm	s kruhovým obvodom

### Príklad 3

#### Výroba tabliet

Zložky	10 mg tableta	20 mg tableta	30 mg tableta
Askorbát paroxetínu	10 mg (prepočítané ako voľná báza)	20 mg (prepočítané ako voľná báza)	30 mg (prepočítané ako voľná báza)
Sodná soľ glykolátu škrobu	2,98 mg	5,95 mg	8,93 mg
Granulárny fosforečnan vápenatý (DITAB) alebo Dicafos	158,88 mg	317,75 mg	476,63 mg
Štearan horečnatý	1,75 mg	3,50 mg	5,25 mg

#### Spôsob

1. Paroxetín askorbát, sodná soľ glykoláty škrobu a dihydrát fosforečnanu vápenatého sa preosiať a miešať spolu vo vhodnom mixéri.  
(Planetový, Cuble alebo vysokovýkonný s nožmi)
2. Pridať stearan horečnatý a zmes komprimovať do tablety za použitia jednoduchého razidla alebo pomocou rotačného tabletovacieho stroja.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Askorbát paroxetínu.

2. Askorbát paroxetínu podľa nároku 1 v nekryštalickej forme.

3. Askorbát paroxetínu podľa nároku 1 v kryštalickej forme.

4. Spôsob výroby askorbátu paroxetínu podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u-  
j ú c i s a t ý m, že zahrnuje precipitáciu, sušenie rozprašovaním alebo sušenie  
zmrazovaním roztoku askorbátu paroxetínu, alebo vákuové sušenie olejov  
askorbátu paroxetínu, alebo stuhnutie tavenín askorbátu paroxetínu.

5. Spôsob výroby askorbátu paroxetínu podľa nároku 1 alebo 3, v y z n a č u-  
j ú c i s a t ý m, že zahrnuje kryštalizáciu alebo re-kryštalizáciu z roztoku  
askorbátu paroxetínu.

6. Spôsob podľa nároku 4 alebo 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že roztok,  
olej alebo tavenina askorbátu paroxetínu sa pripraví spracovaním voľnej bázy  
paroxetínu s kyselinou askorbovou.

7. Askorbát paroxetínu podľa nárokov 1 až 3 na použitie na liečenie a/alebo  
prevenciu jednej alebo viacerých porúch, vybraných zo skupiny zahrnujúcej:  
alkoholizmus, strach, sepreziu, obsedantno-kompulzívne poruchy, panickú poruchu,  
chronickú bolesť, obezitu, stareckú demenciu, migrénu, bulímiu, anorexiu, sociálnu  
fóbiu, premenštruačný syndróm (PMS), depresiu v dospievaní, trichotillomániu,  
dystýmiu a zneužitie liečiv.