

(19)



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 407 528 B**

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 210/96
(22) Anmeldetag: 05.02.1996
(42) Beginn der Patentdauer: 15.08.2000
(45) Ausgabetag: 25.04.2001

(51) Int. Cl.⁷: **C07D 405/12**

(30) Priorität:
06.02.1995 GB 9502297 beansprucht.
17.02.1995 GB 9503112 beansprucht.
15.05.1995 GB 9509807 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:
EP 374675A2 EP 374674A2 EP 223403A2
US 4007196A
CHEMICAL ABSTRACTS: 109:197033M,
108:192668S, 105:218899H, 120:164027,
120:217361Z

(73) Patentinhaber:
SMITHKLINE BEECHAM PLC
TW8 9EP BRENTFORD (GB).

(54) NEUE FORMEN VON PAROXETIN-HYDROCHLORID-ANHYDRAT

AT 407 528 B

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Paroxetinhydrochloridanhydrat, welches im wesentlichen frei von Propan-2-ol und Aceton ist, wobei Paroxetinhydrochlorid in:

- i) einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus organischen Lösungsmitteln, welche(s) mit dem Paroxetinhydrochlorid ein Solvat bilden, aber durch herkömmliche Trocknungstechniken nicht entfernbar sind; oder
- ii) einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus organischen Lösungsmitteln, welche(s) mit dem Paroxetinhydrochlorid kein Solvat bilden, aber mit herkömmlicher Vakuumofentrocknung entfernbar sind; kristallisiert wird; und wobei danach im Falle i.) das (die) solvatierte(n) Lösungsmittel verdrängt und im Falle ii) das Lösungsmittel entfernt wird, sowie danach hergestellte Paroxetinhydrochloridformen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, welches im wesentlichen frei von Propan-2-ol und Aceton ist.

EP-B-223403 (Beecham Group plc) beschreibt Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat und seine Verwendung zur Behandlung bestimmter Erkrankungen. Beispiel 8 in diesem Dokument beschreibt die Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (unter diesem Begriff wird nachstehend Paroxetin-Hydrochlorid verstanden, das kein oder im wesentlichen kein Kristallwasser enthält, d.h. kein gebundenes Wasser) als bei 118°C schmelzende Plättchen und mit IR-Banden bei 890, 1200, 1490, 3400 und 3640 cm⁻¹ durch Kristallisation aus einem Wasser-enthaltenden Lösungsmittel. Dieses Material wird nachstehend als Form Z bezeichnet. Die nachfolgende Wiederholung des in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrens führte jedoch nicht mehr zu irgendeiner Art von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, und es gibt an keiner anderen Stelle in dem Dokument eine klare Lehre irgendeines alternativen Weges oder einer Modifizierung des Verfahrens, die das Anhydrat erzeugen wurde.

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat soll auch angeblich in dem International Journal of Pharmaceutics 42, (1988) 135-143, veröffentlicht von Elsevier, offenbart sein. Es heißt, daß das Anhydrat durch Kristallisieren von Paroxetin-Hydrochlorid aus wasserfreiem Propan-2-ol erhalten werden soll. Die nachfolgende Wiederholung dieses Verfahrens führte zu einem Propan-2-ol-Solvat von Paroxetin-Hydrochlorid. Das heißt, daß Propan-2-ol in dem Produkt gebunden ist. Dieses gebundene Propan-2-ol kann durch herkömmliche Trocknungsverfahren, wie das Trocknen in einem Vakuumofen, nicht entfernt werden.

Es wurden überraschenderweise vier neue Formen von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat sowie Verfahren zu ihrer Herstellung gefunden, die nachstehend als A, B, C beziehungsweise D bezeichnet werden. Die charakterisierenden Werte der Formen A, B, C und D entsprechen nicht den in Beispiel 8 von EP-A-223403 angegebenen, charakterisierenden Werten.

Geeigneterweise wird Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der genannten Formen A, B, C, und D, das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol ist, mit einer Reinheit des von größer als 50 %, bevorzugt größer als 60 %, besonders bevorzugt größer als 70 %, noch stärker bevorzugt größer als 80 % und am stärksten bevorzugt größer als 90 %, bereitgestellt. Insbesondere bevorzugt wird das Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in weitgehend reiner Form bereitgestellt, d.h. das im wesentlichen von gebundenem Propan-2-ol freie Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat weist eine größere Reinheit als 95 % auf.

Erfindungsgemäß herstellbare Formen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats, das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol oder im wesentlichen frei von gebundenem organischem Lösungsmittel ist, umfassen:

- i) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form A, (wie nachstehend definiert)
- ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form B, (wie nachstehend definiert)
- iii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form C, (wie nachstehend definiert)
- iv) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form D, (wie nachstehend definiert)

Alle erfindungsgemäß herstellbaren Formen haben neben einer guten Verträglichkeit den Vorteil, daß sie gegenüber den bekannten Formen eine wesentlich höhere Füllichte besitzen, was neben einer leichteren Lagerung eine leichtere Handhabung ermöglicht. Dies ist bei Pharmazeutika auch deshalb wesentlich, weil die in Tonnenmengen erzeugten Produkte bei ihrer Formulierung in kleine Dosiseneinheiten aufzuteilen sind.

Die Formen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats können voneinander und von dem Material, das als Ergebnis der Durchführung der in EP-B-0 223 403 und in dem International Journal of Pharmaceutics 42, (1988), 135-143 erwähnten Verfahren erhalten wurde, durch die Kristallform, Lösungsmittelanalyse oder Verfahren, wie IR, Schmelzpunkt, Röntgenbeugung, NMR, DSC, Mikroskopie und beliebige weitere analytische Verfahren, die eine Form von der anderen unterscheiden, klar unterschieden werden.

Zum Beispiel kann die im wesentlichen von Lösungsmittel freie Form A durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen unterschieden werden. Form A weist einen Schmelzpunkt von etwa 123-125°C auf, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 1 beschriebene Material erhalten wird, die durch herkömmliche Verfahren, wie HPLC, bestimmt werden kann, und signifikante IR-Bande (Figur 1) bei etwa 513, 538, 571, 592, 613, 665, 722, 761, 783, 806, 818, 839, 888, 906, 924, 947, 966, 982, 1006, 1034, 1068, 1091, 1134, 1194, 1221, 1248, 1286, 1340,

1387, 1493, 1513, 1562, 1604, 3402, 3631 cm^{-1} .

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigt unter Verwendung einer offenen Schale ein Maximum bei etwa 126°C und unter Verwendung einer geschlossenen Schale ein Maximum bei etwa 121°C. Die Form A zeigt auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm, wie das in Figur 4 gezeigte, zum Beispiel liegen charakteristische Signale bei 6,6, 8,0, 11,2, 13,1° 2 θ vor, und ein weitgehend ähnliches Festphasen NMR-Spektrum, wie das in Figur 7 gezeigte, zum Beispiel mit charakteristischen Signalen bei 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm.

Die im wesentlichen von Lösungsmittel freie Form B kann durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen unterschieden werden, d.h. sie weist einen Schmelzpunkt von etwa 138°C auf, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 5 beschriebene Material erhalten wird, die durch herkömmliche Verfahren, wie HPLC, bestimmt werden kann, und signifikante IR-Bande (Figur 2) bei etwa 538, 574, 614, 675, 722, 762, 782, 815, 833, 884, 925, 938, 970, 986, 1006, 1039, 1069, 1094, 1114, 1142, 1182, 1230, 1274, 1304, 1488, 1510, 1574, 1604, 1631 cm^{-1} .

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigt sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 137°C. Die Form B zeigt auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm, wie das in Figur 5 gezeigte, zum Beispiel liegen charakteristische Signale bei 5,7, 11,3, 12,4, 14,3° 2 θ vor, und ein weitgehend ähnliches Festphasen-NMR-Spektrum, wie das in Figur 8 gezeigte, zum Beispiel mit charakteristischen Signalen bei 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm.

Form C kann durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen unterschieden werden, d.h. sie weist einen Schmelzpunkt von etwa 164°C auf, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 6 beschriebene Material erhalten wird, die durch herkömmliche Verfahren, wie HPLC, bestimmt werden kann, und signifikante IR-Bande (Figur 3) bei etwa 540, 574, 615, 674, 720, 760, 779, 802, 829, 840, 886, 935, 965, 984, 1007, 1034, 1092, 1109, 1139, 1183, 1218, 1240, 1263, 1280, 1507, 1540, 1558, 1598, 1652 cm^{-1} .

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigt sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 161°C.

Form C zeigt auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm, wie das in Figur 6 gezeigte, zum Beispiel liegen charakteristische Signale bei 10,1, 12,1, 13,1, 14,3 2 θ vor, und ein weitgehend ähnliches Festphasen-NMR-Spektrum, wie das in Figur 7 gezeigte, zum Beispiel mit charakteristischen Signalen bei 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm.

Form D kann durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen dadurch unterschieden werden, daß sie als halbkristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von etwa 125°C vorkommt, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 12 beschriebene Material erhalten wird, die durch herkömmliche Verfahren wie HPLC bestimmt werden kann.

Form D kann auch dadurch charakterisiert werden, daß sie im wesentlichen ähnliche physikalische Eigenschaften aufweist, wenn sie aus einem Toluol-Solvat als Vorstufe unter Verwendung hier allgemein beschriebener Verfahren hergestellt wird, wobei die Toluol-Solvat-Vorstufe signifikante IR-Bande bei etwa 1631, 1603, 1555, 1513, 1503, 1489, 1340, 1275, 1240, 1221, 1185, 1168, 1140, 1113, 1101, 1076, 1037, 1007, 986, 968, 935, 924, 885, 841, 818, 783, 760, 742, 720, 672, 612, 572, 537 und 465 cm^{-1} und charakteristische Röntgenbeugungssignale bei 7,2, 9,3, 12,7 und 14,3° 2 θ aufweist.

Die Frage, welche besondere Form eine spezielle Probe des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats aufweist, kann von einem Fachmann unter Verwendung herkömmlicher, in den Beispielen angegebener Verfahren an Hand der vorstehend angegebenen Werte und beliebiger weiterer herkömmlicher Mittel ohne weiteres bestimmt werden.

Die Formen A und B kommen bevorzugt als Nadeln vor, und Form C kommt als Nadeln oder Prismen vor.

Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung dieser neuer Formen von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von Propan-2-ol ist, bereit, welches Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß das Paroxetin-Hydrochlorid kristallisiert wird im

i) einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus organischen Lösungsmitteln, welche(s) mit dem Paroxetin-Hydrochlorid ein Solvat bilden, aber durch herkömmliche Trocknungsverfahren nicht entfernbar sind; oder

ii) einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus organischen Lösungsmitteln, welche(s) mit dem Paroxetin-Hydrochlorid ein Solvat oder kein Solvat bilden, aber mit herkömmlicher Vakuumofentrocknung entfernbare sind;

5 wobei danach im Fall von i) das die solvatisierten Lösungsmittel verdrängt und im Fall von ii) das Lösungsmittel entfernt wird.

In einer Ausführungsform wird die Kristallisation des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats durch das in Kontakt bringen einer Lösung der freien Base Paroxetin in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmitteln mit trockenem Chlorwasserstoffgas erreicht.

10 In einer anderen Ausführungsform kann das Wasser vor der Kristallisation des Paroxetin-Hydrochlorids durch azeotrope Destillation entfernt werden. Dafür geeignete Lösungsmittel umfassen die, die mit Wasser ein Azeotrop bilden, wie Pyridin und Propan-2-ol. Es ist auch zu beachten, daß auch Lösungsmittelgemische zur Unterstützung der azeotropen Entfernung von Wasser verwendet werden können.

15 Somit wird in einer weiteren Ausführungsform Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat durch Lösen von Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat in einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert, das weitgehend wasserfrei ist und ein Azeotrop mit Wasser bildet. Geeigneterweise wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, und frisches, weitgehend wasserfreies Lösungsmittel zugegeben, bis das gesamte Wasser entfernt ist.

20 Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat oder dessen freie Base kann gemäß den allgemein in EP-B-0 223 403 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

25 Die organischen Lösungsmittel sollten im wesentlichen bis zu dem Grad wasserfrei sein, daß zum Zeitpunkt der Kristallisation nicht genügend Wasser vorliegt, um die Umwandlung in das Hydrochlorid-Hemihydrat zu bewirken. Organische Lösungsmittel, die weitgehend wasserfrei sind, können auf herkömmliche Art und Weise erhalten werden. Sie können zum Beispiel unter Verwendung herkömmlicher Verfahren, wie das Trocknen über Molekularsieben, getrocknet werden oder sie können gekauft werden.

Die Form des erhaltenen Produkts beeinflussende Faktoren sind u.a. die spezielle Auswahl der (des) zu verwendenden organischen Lösungsmittel(s), von der die besondere Form des erwünschten Produkts abhängt.

30 Es ist auch zu beachten, daß das Verfahren der Lösungsmittelentfernung auch von der besonderen Form des erwünschten Produkts abhängt.

Für die Variante i) des Verfahrens sollte erkannt werden, daß ein organisches Lösungsmittel oder Lösungsmittel, die mit dem kristallisierten Paroxetin-Hydrochlorid ein Solvat bilden, und die durch herkömmliche Trocknungsverfahren nicht entfernbare sind, durch übliche Versuche bestimmt werden können. Beispiele dieser organischen Lösungsmittel umfassen, sind jedoch keineswegs beschränkt auf Alkohole, im besonderen Alkanole, wie Propan-2-ol, Ethanol und Propan-1-ol, organische Säuren, wie Essigsäure, organische Basen, wie Pyridin, Nitrile, wie Acetonitril, Ketone, wie Aceton, Ether, wie Tetrahydrofuran und chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform.

40 Das durch die Variante i) des Verfahrens erzeugte Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat wird geeigneterweise isoliert und durch herkömmliche Verfahren, wie Trocknen unter reduziertem Druck, getrocknet, wobei ein Teil oder das gesamte freie oder ungebundene Lösungsmittel entfernt wird. Zu beachten ist, daß es bevorzugt und unerwartet ist, daß der Trocknungsgrad so reguliert wird, daß nur freies Lösungsmittel entfernt wird. Das gebundene Lösungsmittel wird anschließend mit einem Verdrängungsmittel, wie Wasser oder überkritisches Kohlendioxid, verdrängt. Es ist möglich, weitere Verdrängungsmittel zu verwenden, die durch übliche Versuche ausgewählt werden können.

50 Gasförmiges oder flüssiges Wasser kann bevorzugt als Verdrängungsmittel verwendet werden. Es ist wichtig, daß das Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat eine genügend lange Zeit mit ausreichend Wasser in Kontakt gebracht wird, um das Lösungsmittel zu verdrängen, jedoch nicht genügend lange, um eine Umwandlung in das Hydrochlorid-Hemihydrat zu bewirken.

Die Wassermenge, die Form des Wassers, z.B. flüssig oder gasförmig, und die Zeitdauer, die das Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat mit Wasser in Kontakt gebracht wird, unterscheidet sich von Solvat zu Solvat. Dies hängt weitgehend von der Löslichkeit des in Frage kommenden Solvats ab.

55 Spezielle Verhältnisse von Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat zu Wasser sind hier in den nachstehend beschriebenen Beispielen (Beispiele 1, 4 bis 6, 9 bis 11, 13 und 15) dargestellt. Es sollte

erkannt werden, daß das Pyridin-Solvat offensichtlich in Wasser löslicher ist als zum Beispiel das Propan-2-ol-Solvat. Somit kann die Anwendung des allgemeinen Ioneneffekts bei der Verwendung von verdünnter Chlorwasserstoffsäure helfen, die Auflösung des Solvats und die nachfolgende Umwandlung in das Hydrochlorid-Hemihydrat zu verhindern.

5 Nach dem Kontakt mit Wasser, wobei das gebundene Lösungsmittel verdrängt wird, wird das Produkt geeigneterweise, zum Beispiel unter reduziertem Druck bei erhöhter Temperatur, getrocknet. Geeignetes Trocknen kann über einem Trockenmittel, wie Phosphorpentoxid, erfolgen.

10 Wenn überkritisches Kohlendioxid verwendet wird, ist zu beachten, daß die Durchflußgeschwindigkeit, Temperatur und der Druck des Kohlendioxids reguliert werden können, um eine optimale Entfernung des Lösungsmittels aus dem Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat zu erreichen. Im allgemeinen kann Kohlendioxid unter hohem Druck, zum Beispiel bei etwa 2500 psi verwendet werden. Erhöhte Temperaturen, wie zwischen 50 und 80°C, besonders bevorzugt zwischen 55 und 75°C, können auch bevorzugt angewendet werden.

Die Variante i) des Verfahrens wird bevorzugt zur Herstellung der Form A verwendet.

15 Die Kristallisation der Solvatvorstufe des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A kann bevorzugt durch die Zugabe von Impfkristallen der Solvatvorstufe des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A erleichtert werden.

20 In einer anderen Ausführungsform können Impfkristalle des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A zur Erleichterung der Kristallisation der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A verwendet werden.

Für die Variante ii) des Verfahrens ist zu beachten, daß ein organisches Lösungsmittel oder ein Gemisch organischer Lösungsmittel, das ein oder kein Solvat mit dem Paroxetin-Hydrochlorid bildet, jedoch durch herkömmliches Trocknen in einem Vakuumofen entfernbar ist, durch übliche Versuche bestimmt werden kann.

25 Ein Beispiel eines Lösungsmittels, das mit dem Paroxetin-Hydrochlorid ein gebundenes Solvat bildet, das jedoch durch herkömmliches Trocknen in einem Vakuumofen entfernbar ist, ist Toluol.

Toluol wird bevorzugt zur Herstellung von Form D verwendet.

30 Die Kristallisation der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D kann durch die Zugabe von Impfkristallen der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D erleichtert werden.

Impfkristalle des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D können zur Erleichterung der Kristallisation der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D verwendet werden.

35 Beispiele von Lösungsmitteln, die mit Paroxetin-Hydrochlorid kein gebundenes Solvat bilden, jedoch durch herkömmliches Trocknen in einem Vakuumofen entfernbar sind, sind Butan-1-ol und Essigsäureethylester.

Butan-1-ol wird bevorzugt zur Herstellung von Form B und Butan-1-ol oder Essigsäureethylester werden bevorzugt zur Herstellung von Form C verwendet.

Falls Form B gewünscht wird, kann diese nach oder analog zu den in Beispiel 7 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

40 Die Verwendung von Impfkristallen von Form B kann bevorzugt zur Erleichterung der Kristallisation von Form B verwendet werden.

Falls Form C gewünscht wird, kann diese nach oder analog zu den in den Beispielen 8 und 12 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

45 Es ist zu beachten, daß die Verwendung von Impfkristallen von Form C zur Erleichterung der Kristallisation von Form C verwendet werden kann.

50 Impfkristalle der Formen A, B, C und D können nach den hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden oder sind auf Wunsch von Corporate Intellectual Property, SmithKline Beecham plc im New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, GB frei erhältlich. Form A ist BRL 29060F, Form B ist BRL 29060G, Form C ist BRL 29060H und Form D ist BRL 29060H. Proben von Impfkristallen der Formen A, B, C und D können auch von NCIMB, 23 St. Machor Drive, Aberdeen, AB2 1RY, Schottland, GB erhalten werden.

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von Propan-2-ol ist, und die Formen A, B, C und D (die nachstehend alle als "Produkte der Erfindung" bezeichnet werden), können zur Behandlung und Vorbeugung der nachstehenden Erkrankungen verwendet werden:

55 Alkoholismus

Angstzustände
 Depressionen
 Zwangsneurosen (OCD)
 Panikerkrankungen
 5 chronische Schmerzen
 Fettsucht
 Altersdemenz
 Migräne
 Bulimie
 10 Anorexie
 soziale Phobie
 prämenstruelles Syndrom (PMS)
 Depressionen im Jugendalter
 Trichotillomanie
 15 Dysthymie

Mißbrauch chemischer oder pharmazeutischer Stoffe oder von Drogen.

Diese Erkrankungen werden hier nachstehend als "die Erkrankungen" bezeichnet.

Die gemäß vorliegender Erfindung hergestellten Verbindungen eignen sich besonders zur
 20 Behandlung und/oder Vorbeugung einer beliebigen oder mehrerer der Erkrankungen durch das
 Verabreichen einer wirksamen und/oder prophylaktischen Menge eines Produkts der Erfindung an
 einen Leidenden, der sie benötigt, bereit.

Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung der Produkte der Erfindung zur Herstel-
 lung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Vorbeugung der Erkrankungen bereit.

Bevorzugte Erkrankungen umfassen Depressionen, OCD und Panikzustände.

Die Zusammensetzungen dieser Erfindung sind in der Regel der oralen Verabreichung ange-
 25 paßt, aber Formulierungen zur Auflösung zur parenteralen Verabreichung liegen ebenfalls inner-
 halb des Umfanges dieser Erfindung.

Die Zusammensetzung wird in der Regel als eine Einheitsdosierungszusammensetzung mit
 30 1 bis 200 mg des Wirkstoffes, berechnet auf der Grundlage der freien Base, meistens mit 5 bis
 100 mg, zum Beispiel 10 bis 50 mg, wie 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 oder 40 mg bei einem mensch-
 lichen Patienten vorgelegt. Insbesondere bevorzugt enthalten Einheitsdosen 20 mg des Wirk-
 stoffes, berechnet auf der Grundlage der freien Base. Diese Zusammensetzung wird in der Regel 1
 bis 6 mal täglich, zum Beispiel 2, 3 oder 4 mal täglich eingenommen, so daß die Gesamtmenge
 35 des verabreichten Wirkstoffes innerhalb des Bereiches von 5 bis 400 mg des Wirkstoffes,
 berechnet auf der Grundlage der freien Base, liegt. Insbesondere bevorzugt wird die Einheitsdosis
 einmal pro Tag eingenommen.

Bevorzugte Einheitsdosierungsformen umfassen Tabletten oder Kapseln.

Die Zusammensetzungen dieser Erfindung können durch herkömmliche Mischverfahren, wie
 40 Mischen, Füllen und Pressen, formuliert werden.

Zur Verwendung in dieser Erfindung geeignete Träger umfassen ein Verdünnungsmittel, ein
 Bindemittel, ein Tablettensprengmittel, ein farbgebendes Mittel, einen Geschmacksstoff und/oder
 ein Konservierungsmittel. Diese Mittel können auf herkömmliche Art und Weise verwendet werden,
 zum Beispiel in einer Art und Weise, die bereits für auf dem Markt befindliche antidepressive Mittel
 verwendet wird.

Spezifische Beispiele von Arzneimitteln umfassen die in EP-B0 223 404 und U.S. 4 007 196
 45 beschriebenen, in denen die Produkte der vorliegenden Erfindung als Wirkstoffe verwendet wer-
 den.

Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung:

50

BEISPIEL 1

Kristallines, im wesentlichen von gebundenem Propan-2-ol freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-2-ol-Solvat

55 150 g Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat wurden mit 1000 ml Propan-2-ol und 300 ml Toluol in
 einem Rundkolben gerührt und zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation

entfernt, wobei das Gesamtvolumen durch die Zugabe von frischem Propan-2-ol aufrechterhalten wurde, bis der Siedepunkt etwa 82°C erreicht hatte, was zeigte, daß das gesamte Wasser entfernt war.

Man ließ das Gemisch auf etwa 50°C abkühlen, worauf es spontan kristallisierte. Der Kolbeninhalt verfestigte sich schnell zu einem dicken Brei, der mit etwa 500 ml Propan-2-ol verdünnt und kräftig gerührt wurde. Man ließ die entstandene Suspension auf etwa 30°C abkühlen und filtrierte unter reduziertem Druck, wobei man darauf achtete, daß die Absorption von atmosphärischer Feuchtigkeit vermieden wurde. Der Lösungsmittel-nasse Kuchen wurde im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute des solvatisierten Paroxetin-Hydrochlorid: 151 g, Propan-2-ol-Gehalt: 13,0% (durch NMR geschätzt).

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) zeigte unter anderem eine charakteristische Bande bei 667 cm^{-1} .

ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

110 g Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-2-ol-Solvat [Propan-2-olgehalt 13 %] wurden in einem Becherglas 20 Minuten mit 275 ml Wasser gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck filtriert, und der feuchte Feststoff wurde unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A: 91,0 g

Wassergehalt: 0,13 % (KF), Propan-2-ol-Gehalt: 0,05 % (durch NMR geschätzt).

Schmelzpunkt: 123-125°C

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigte unter Verwendung einer offenen Schale ein Maximum bei etwa 126°C und unter Verwendung einer geschlossenen Schale ein Maximum bei etwa 121°C.

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) zeigte unter anderem charakteristische Bande bei 665, 3631 und 3402 cm^{-1} (siehe Figur 1).

Elementaranalyse:

Gefordert für Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat: C 62,38 H 5,79 N 3,83 %

Gefunden: C 62,10 H 5,89 N 3,67 %

Die Probe wurde auch durch Röntgenbeugung eines Pulvers (siehe Figur 4) und Festphasen- ^{13}C -NMR (siehe Figur 7) untersucht.

BEISPIEL 2

Kristallines, im wesentlichen von gebundenem Pyridin freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Pyridin-Solvat

20,0 g Paroxetin-Hydrochlorid mit ca. 2 % Propan-2-ol wurden in 200 ml heißem Pyridin gelöst, und ein Teil des Lösungsmittels wurde durch Destillation entfernt. Der Kolben wurde verschlossen, und man ließ ihn abkühlen, worauf die blaßrote Lösung spontan kristallisierte. Die dicke Suspension wurde gut gerührt, filtriert, wobei ein übermäßiger Kontakt mit atmosphärischer Feuchtigkeit vermieden wurde, und der Feststoff wurde auf dem Filter mit 25 ml Pyridin gewaschen. Das Produkt wurde unter Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 22,0 g.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß das Produkt in Form von Kristallnadeln vorlag, und die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 15,2 Gew.-% Pyridin (Theorie für ein 1:1 Solvat 17,77 %). Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) des Pyridin-Solvats unterschied sich sowohl von dem des Hemihydrats als auch von dem des Anhydrats Form A und zeigte im besonderen keine signifikanten Bande im Bereich von 3000 cm^{-1} . Das Pyridin-Solvat ergab auch ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster für das Pulver.

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

5,00 g Paroxetin-Hydrochlorid-Pyridin-Solvat wurden zu 25 ml 5 M Chlorwasserstoffsäure in einem Becherglas gegeben und 5 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, gut abgesaugt und mit 15 ml Wasser gewaschen. Die Kristalle wurden unter Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 4,00 g.

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) stimmte mit dem des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A überein, und durch NMR-Analyse konnte kein Pyridin festgestellt werden.

BEISPIEL 3

Im wesentlichen von gebundener Essigsäure freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Essigsäure-Solvat 30,0 g Paroxetin-Hydrochlorid mit etwa 2 % Propan-2-ol wurden in 120 ml heißem Eisessig gelöst, und ein Teil des Lösungsmittels wurde durch Destillation entfernt. Der Kolben wurde verschlossen, und man ließ ihn über Nacht abkühlen. Die klare, blaßgelbe Lösung wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A angeimpft, mit Ultraschall beschallt und bei Raumtemperatur mehrere Stunden gerührt. Man ließ das Gemisch 24 Stunden stehen, filtrierte, und das Produkt wurde unter Hochvakuum in einem Exsikkator mit Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 17,29 g.

Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 13,5 Gew.-% Essigsäure (Theorie für ein 1:1 Solvat 14,10 %). Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) des Essigsäuresolvats unterschied sich sowohl von dem des Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrats als auch von dem des -Anhydrats Form A und zeigte im besonderen eine starke Bande bei 1705 cm^{-1} , die gebundene Essigsäure anzeigte, und keine signifikanten Bande im Bereich von 3000 cm^{-1} . Das Essigsäure-Solvat ergab auch ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster für das Pulver.

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

1,00 g Paroxetin-Hydrochlorid-Essigsäure-Solvat wurde mit 5 ml 5 M Chlorwasserstoffsäure behandelt und 5 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, gut abgesaugt, und die Kristalle wurden unter Hochvakuum in einem Exsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 0,80 g.

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) bestätigte, daß das Produkt Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A war. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 0,4 c-4 Essigsäure. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß das Material in Form von fragmentierten Nadeln vorlag.

BEISPIEL 4

Im wesentlichen von gebundenem Acetonitril freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Acetonitril-Solvat

10,8 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A, das unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt wurde, wurden in 40 ml warmem, wasserfreiem Acetonitril in einem Erlenmeyerkolben gelöst, dieser verschlossen und 1 Stunde im Kühlschrank gekühlt, wobei sich während dieser Zeit einige Kristalle abschieden. Das Gemisch wurde mit Ultraschall beschallt, in den Kühlschrank zurückgestellt und über Nacht belassen. Der Inhalt verfestigte sich zu einem dicken Brei. Am nächsten Morgen wurde der Brei durch kräftiges Schütteln und Beschallen mit Ultraschall aufgebrochen, und das Gemisch filtriert. Das Produkt wurde unter Hochvakuum in einem Exsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 9,30 g, Acetonitrilgehalt: 2,5 % (durch NMR).

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

4,23 Paroxetin-Hydrochlorid-Acetonitril-Solvat wurden 10 Minuten in 20,6 g Wasser gerührt. Der Feststoff wurde durch Vakuumfiltration aufgenommen, auf dem Filter mit 10 ml Wasser gewaschen und in einem Vakuumofen mit Phosphorpentoxid bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 3,75 g.

Das IR-Spektrum zeigte, daß das Produkt Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A war.

Acetonitrilgehalt: etwa 0,5 % (durch NMR).

BEISPIEL 5

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form B)

10,0 g der freien Base Paroxetin wurden bei Raumtemperatur in 25 ml Butan-1-ol gelöst, und eine Lösung von 1,25 g Chlorwasserstoffgas in 15 ml Butan-1-ol wurde zugegeben. Die klare, blasse, rotbraune Lösung wurde verschlossen und über Nacht in einem Kühlschrank aufbewahrt.

Eine kleine Menge kristallines Material bildete sich auf dem Boden des Kolbens, und die Beschallung mit Ultraschall wurde zur Kristallisation der Hauptmenge verwendet. Das Gemisch wurde erneut über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, dann ließ man es auf Raumtemperatur erwärmen und filtrierte es ab. Das Produkt wurde unter Hochvakuum in einem Exsikkator mit Phosphor-
 5 pentoxid getrocknet.

Die mikroskopische Untersuchung mit einem Polarisationsmikroskop zeigte, daß die Probe in Form von federförmigen Kristallen vorlag.

Schmelzpunkt: 137-138°C

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) entsprach dem einer Standardprobe von Paroxetin-Hydrochlorid.

10 Die Elementaranalyse stimmte mit wasserfreiem Paroxetin-Hydrochlorid überein:

Gefordert für C₁₉H₂₁NCIF₃: C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69

Gefunden: C 62,08 H 5,75 N 3,81 Cl 9,62

Das Röntgenbeugungsdiagramm des Pulvers bestätigte, daß die Probe kristallin war (siehe Figur 5). Das Beugungsdiagramm unterschied sich sowohl von dem des Hemihydrats als auch von dem des Anhydrats Form A.
 15

Das IR-Spektrum (Nujolsuspension) unterschied sich auch sowohl von dem des Hemihydrats als auch von dem des Anhydrats Form A (siehe Figur 2).

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigte sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 137°C.

20 Die Probe wurde auch durch Festphasen-¹³C-NMR (siehe Figur 8) untersucht.

BEISPIEL 6

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form C)

300 g Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat und 1200 ml Toluol wurden unter Rückfluß erhitzt, und das Wasser wurde unter Verwendung eines Dean-und-Stark-Apparates entfernt. Als kein weiteres Wasser mehr aufgefangen werden konnte, wurde die Hauptmenge des Toluols durch Destillation entfernt und durch wasserfreies Butan-1-ol ersetzt. Die Destillation wurde fortgesetzt, bis die Temperatur des Destillationsapparates etwa 117°C erreichte, was anzeigte, daß das gesamte Toluol entfernt war. Das Gemisch wurde mit Butan-1-ol auf etwa 1200 ml verdünnt, und man ließ es abkühlen. Bei etwa 42°C wurden Impfkristalle des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form B (Nadeln) zugegeben. Obwohl die Kristallisation dann begann, wurde beobachtet, daß das Produkt in Form von gut geformten Prismen vorlag, was anzeigte, daß das Produkt in einer zu den zugegebenen Impfkristallen unterschiedlichen Form kristallisierte.
 30

Man ließ das Gemisch über Nacht stehen und filtrierte es anschließend ab. Die Kristalle wurden auf dem Filter mit Butan-1-ol gewaschen und anschließend unter reduziertem Druck bei 50°C über Phosphorpentoxid getrocknet.
 35

Ausbeute: 250 g

Schmelzpunkt: 162-164°C

Die Analyse durch NMR (CDCl₃) bestätigte, daß das Produkt Paroxetin-Hydrochlorid war, und zeigte die Gegenwart einer Spur von ca. 0,1 Gew.-% Butan-1-ol. Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) unterschied sich sowohl von Form A als auch B (siehe Figur 3).
 40

Wassergehalt: 0,06 % (KF)

Die Elementaranalyse stimmte mit wasserfreiem Paroxetin-Hydrochlorid überein:

Gefordert für C₁₉H₂₁NCIF₃: C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69 %

45 Gefunden: C 62,23 H 5,67 N 3,83 Cl 9,74 %

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigte sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 161°C.

Das Röntgenbeugungsdiagramm des Pulvers bestätigte, daß die Probe kristallin war (siehe Figur 6). Das Beugungsdiagramm unterschied sich sowohl von dem des Anhydrats Form A als auch von dem des Anhydrats Form B.
 50

Die Probe wurde auch durch Festphasen-¹³C-NMR (siehe Figur 9) untersucht.

BEISPIEL 7**Im wesentlichen von gebundenem Aceton freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)**

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Aceton-Solvat

5 10,51 g der freien Base Paroxetin wurden in 40 ml Aceton (mit einem Molekularsieb mit 4 Å getrocknet) gelöst, und eine Lösung von 1,31 g Chlorwasserstoffgas in 10 ml trockenem Aceton wurde unter Rühren zugegeben. Die Kristallisation trat innerhalb 1 Minute spontan ein, und das Gemisch wurde schnell nicht mehr rührbar. Nach etwa einer halben Stunde wurde das Produkt
10 filtriert, in einen Exsikkator über Phosphorpentoxid gegeben und über Nacht bei Umgebungstemperatur getrocknet.

Gewicht des Produkts: 11,24 g. Acetongehalt (durch NMR geschätzt) 4 % Gew./Gew.. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande bei 667 cm^{-1} .

15 Etwa die Hälfte des Produkts wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und weiter bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 1,2 % Gew./Gew. Aceton.

ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

5,18 g einer Probe des Aceton-Solvats wurden 10 Minuten in 20 ml Wasser gerührt, filtriert und in einem Vakuumofen mit Phosphorpentoxid bei 50°C getrocknet.

20 Gewicht des Produkts: 4,63 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 0,6 % Gew./Gew. Aceton. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

BEISPIEL 8**Im wesentlichen von gebundenem Ethanol freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)**

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Ethanol-Solvat

25 11,25 g der freien Base Paroxetin wurden in 40 ml absolutem Ethanol gelöst, und eine Lösung von 1,9 g Chlorwasserstoffgas in 20 ml absolutem Ethanol wurde unter Rühren zugegeben. Nach 10 Minuten gab es kein Anzeichen einer Kristallisation, so daß die klare Lösung mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A angeimpft wurde. Nach 30 Minuten gab es noch kein Anzeichen
30 einer Kristallisation, so daß die Lösung unter reduziertem Druck auf etwa die Hälfte des Volumens eingedampft und erneut angeimpft wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine langsame Kristallisation beobachtet, und das Gemisch wurde eine weitere Stunde belassen. Die entstandene kristalline Masse wurde bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid ge-
35 trocknet.

Gewicht des Produkts: 11,87 g. Ethanolgehalt (durch NMR geschätzt) 4 % Gew./Gew. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande bei 667 cm^{-1} .

40 Eine kleine Probe wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und weiter getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 0,7 % Gew./Gew. Ethanol. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

5,3 g einer Probe des Ethanol-Solvats wurden 10 Minuten in 20 ml Wasser gerührt, filtriert und in einem Exsikkator mit Phosphorpentoxid über Nacht bei Umgebungstemperatur getrocknet.

45 Gewicht des Produkts: 4,56 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von weniger als 0,4 % Gew./Gew. Ethanol. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

BEISPIEL 9**Im wesentlichen von gebundenem Chloroform freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)**

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Chloroform-Solvat

50 8,54 g der freien Base Paroxetin wurden in 30 ml Chloroform gelöst, und eine Lösung von 1,05 g Chlorwasserstoffgas in 10 ml Chloroform wurde unter Rühren zugegeben. Nach 5 Minuten
55 gab es kein Anzeichen einer Kristallisation, so daß die klare Lösung mit Paroxetin-Hydrochlorid-An-

hydrat Form A angeimpft wurde. Nach 15 Minuten gab es noch kein Anzeichen einer Kristallisation, so daß Chlorwasserstoff durch die Lösung geleitet wurde, bis die orange Farbe verschwand. Nach 1 Stunde konnte man Anzeichen einer sehr langsamen Kristallisation in Form von großen, für das Auge sichtbaren Kristallnadeln beobachten. Das Gemisch wurde eine weitere Stunde zur Kristallisation in einem verschlossenen Kolben belassen, anschließend filtriert und bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

Gewicht des Produkts: 5,65 g. Chloroformgehalt (durch NMR geschätzt): 12 % Gew./Gew. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande bei 667 cm^{-1} .

Eine kleine Probe wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und weiter getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 3,4 % Gew./Gew. Chloroform.

ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

2,0 g einer Probe des Chloroformsolvats mit 12,5 % Chloroform wurden 10 Minuten in 8 ml Wasser gerührt, filtriert und über Nacht in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet.

Gewicht des Produkts: 1,09 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 0,8 % Gew./Gew. Chloroform. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

BEISPIEL 10

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form C)

8,5 g der freien Base Paroxetin wurden in 40 ml Essigsäureethylester gelöst, und Chlorwasserstoffgas wurde eingeleitet, bis sich das Gewicht des Kolbens und Inhalts auf 1,1 g erhöht hatte. Nach 15 Minuten gab es kein Anzeichen einer Kristallisation, so daß die klare Lösung mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A angeimpft wurde. Nach weiterem 1-stündigem Rühren konnte man Anzeichen einer sehr langsamen Kristallisation beobachten. Man ließ das Gemisch über Nacht zur Kristallisation in einem verschlossenen Kolben rühren, filtrierte es anschließend und trocknete es bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid.

Gewicht des Produkts: 7,56 g. Essigsäureethylestergehalt (durch NMR geschätzt): 0,4 % Gew./Gew.. Das Infrarotspektrum unterschied sich sowohl von dem des Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrats als auch von dem des -anhydrats Form A und stimmte mit dem in Beispiel 8 erhaltenen Infrarotspektrum überein.

BEISPIEL 11

Im wesentlichen von gebundenem Propan-1-ol freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-1-ol-Solvat

10,6 g der freien Base Paroxetin wurden in 30 ml Propan-1-ol gelöst, und 1,25 g Chlorwasserstoffgas wurden in die Lösung geleitet. Die warme Lösung wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form B angeimpft und mit Ultraschall beschallt, worauf die blaßrote Lösung schnell kristallisierte. Die dicke Suspension wurde mit 25 ml Propan-1-ol verdünnt, filtriert, wobei ein übermäßiger Kontakt mit atmosphärischer Feuchtigkeit vermieden wurde, und das Produkt wurde unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 10,3 g.

Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 7 Gew.-% Propan-1-ol. Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) zeigte, daß das Produkt nicht in der Form B, sondern als solvatisierte Spezies mit einer signifikanten Bande bei etwa 667 cm^{-1} vorlag. Das Propan-1-ol-Solvat ergab auch ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster für das Pulver.

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

5,24 g Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-1-ol-Solvat wurden 10 Minuten in 25 ml Wasser gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Produkt wurde mit 10 ml Wasser gewaschen. Die Kristalle wurden im Hochvakuum über Phosphorpentoxid bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 4,35 g

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) bestätigte, daß das Produkt das Anhydrat Form A war. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von ca. 0,25 Gew.-% Propan-1-ol.

BEISPIEL 12

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form D)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat

100 g Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat wurden unter Rückfluß in 1000 ml Toluol gerührt, und das Wasser wurde unter Verwendung eines Dean-und-Stark-Apparates entfernt. Man ließ die Lösung abkühlen, impfte mit Paroxetin-Hydrochlorid Form A an und beschallte mit Ultraschall. Die Kristallisation wurde nicht ausgelöst, aber nach 40-minütigem Rühren bei Raumtemperatur verfestigte sich der Kolbeninhalt plötzlich zu einem dicken Brei. Das Produkt wurde durch Filtration aufgenommen und unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet.

Die NMR-Analyse des Produkts zeigte die Gegenwart von etwa 10 % Gew./Gew. Toluol. Das Toluol-Solvat ergab ein charakteristisches IR-Spektrum, das eine charakteristische Bande bei 672 cm^{-1} zeigte.

Das vorstehende Verfahren wurde unter Animpfen mit Toluol-Solvat wiederholt, und das Produkt wurde unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute des Toluol-Solvats: 106,7 g

Die NMR-Analyse des Produkts zeigte die Gegenwart von etwa 10 % Gew./Gew. Toluol. Das Produkt ergab ein charakteristisches Röntgenbeugungsdiagramm des Pulvers.

ii) Auflösen des Toluol-Solvats

20,0 g Toluol-Solvat wurden 18 Stunden auf 80°C unter reduziertem Druck über Phosphor-pentoxid erhitzt. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 0,3 % Gew./Gew. Toluol.

Wassergehalt: 0,08 % (KF)

Schmelzpunkt: ca. 125°C

BEISPIEL 13

Im wesentlichen von gebundenem Tetrahydrofuran freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Tetrahydrofuran-Solvat

10,26 g der freien Base Paroxetin wurden in 35 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, und eine Lösung von 1,3 g Chlorwasserstoffgas in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter kräftigem Rühren zugegeben. Nach einer kurzen Zeitdauer, während die Lösung klar blieb, begann eine schnelle Kristallisation, so daß das Gemisch innerhalb weniger Minuten nicht mehr rührbar wurde. Nach einer weiteren halben Stunde wurde das Produkt durch Filtration aufgenommen und bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

Gewicht des Produkts: 12,31 g. Tetrahydrofuran-gehalt (durch NMR geschätzt): 11,4 % Gew./Gew.. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande des Solvats bei 667 cm^{-1} .

Eine kleine Probe wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und über das Wochenende getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 1,3 % Gew./Gew. Tetrahydrofuran.

ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

Eine Probe von 5,0 g Tetrahydrofuran-Solvat mit 11,4 % Tetrahydrofuran wurde 10 Minuten in 20 ml Wasser gerührt, filtriert und in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet.

Gewicht des Produkts: 3,79 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 0,02 % Gew./Gew. Tetrahydrofuran. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

BEISPIEL 14

Im wesentlichen von gebundenem Propan-2-ol freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

70 mg Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-2-ol-Solvat (mit 11,6 % Propan-2-ol) wurden mit einem Kohlendioxidstrom (3 ml/Minute, 55°C und 2500 psi) behandelt. Nach 30 Minuten war der Propan-2-olgehalt auf 5,2 % erniedrigt und nach insgesamt 120 Minuten war er weiter auf 0,4 % erniedrigt. Die Temperatur wurde anschließend auf 75°C erhöht, und nach 30 Minuten betrug der Propan-2-olgehalt 0,13 %. Nach weiteren 60 Minuten bei 75°C betrug der Propan-2-olgehalt 0,07 %.

In einem getrennten Versuch wurden 70 mg Propan-2-ol-Solvat mit Kohlendioxid (3 ml/Minute, 75°C und 2500 psi) extrahiert. Nach 150 Minuten betrug der Propan-2-olgehalt 0,19%.

Dieser Versuch wurde an einer größeren Probe des Solvats mit 350 mg unter denselben Bedingungen wiederholt, und der Propan-2-olgehalt betrug nach 150 Minuten 0,16 %.

BEISPIEL 15

Kristallisation von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C aus 2-Butanon durch Animpfen

7,0 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C wurden in 40 ml wasserfreiem 2-Butanon zum Sieden erhitzt, und man ließ die Lösung auf ca. 40° C abkühlen. Impfkristalle der Form C wurden zugegeben, und man ließ das Gemisch unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Das Produkt wurde durch Filtration aufgenommen, mit 20 ml wasserfreiem 2-Butanon gewaschen und in einem Ofen bei 100°C getrocknet.

Gewicht des getrockneten Produkts: 5,95 g

Schmelzpunkt: 162-163°C

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) stimmte mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C überein.

BEISPIEL 16

Kristallisation des Paroxetin-Hydrochlorids aus Toluol durch Animpfen

20,0 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C wurden in 200 ml siedendem Toluol gelöst, und in 4 Erlenmeyerkolben wurden jeweils etwa 50 ml der Lösung gegeben. Jeder Kolben wurde zur Entfernung von Impfkristallen erneut zum Sieden erhitzt, wobei man einen Teil des Toluoldampfes unter Rückfluß entweichen ließ. Kolben 1 wurde sofort mit einem Schliffstopfen verschlossen und zum Abkühlen beiseite gestellt. Die übrigen Kolben wurden mit Folie verschlossen, und man ließ sie etwas abkühlen, bevor die Impfkristalle wie nachstehend zugegeben wurden:

Kolben 2 wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat angeimpft.

Kolben 3 wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form B angeimpft.

Kolben 4 wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C angeimpft.

Die zugegebenen Impfkristalle blieben ungelöst. Die Kolben wurden mit Schliffstopfen verschlossen, einige Sekunden leicht gerührt, und anschließend zum Abkühlen beiseite gestellt. Im Kolben 2 wurde eine sehr schnelle Kristallisation beobachtet, während in den Kolben 3 und 4 die Kristallisation langsamer stattfand. Zu diesem Zeitpunkt blieb der Kolben 1 vollständig klar, und alle 4 Kolben wurden über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Am nächsten Morgen enthielt der Kolben 1 nur wenige Kristalle, während die Kolben 2, 3 und 4 eine beträchtliche Kristallisation aufwiesen.

Der Kolben 1 wurde mehrere Stunden leicht gerührt, wobei während dieser Zeit die Hauptmenge des Paroxetin-Hydrochlorids kristallisierte.

Das Produkt aus jedem Kolben wurde durch Filtration aufgenommen und bei 50°C unter reduziertem Druck getrocknet.

Kolben 1 (nicht angeimpft):

Gewicht des Produkts: 4,25 g

Aussehen: kurze Nadeln/Stäbchen

Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C

Schmelzpunkt: 161-162°C

Kolben 2 (mit Toluol-Solvat angeimpft):

Gewicht des Produkts: 3,80 g

Aussehen: lange, feine Nadeln

Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat

Lösungsmittelgehalt: 11 % Gew./Gew. Toluol durch NMR

Schmelzpunkt: erstes Schmelzen bei etwa 70°C mit nachfolgender

Wiederverfestigung und weiteres Schmelzen bei 161-162°C

Kolben 3 (mit Anhydrat Form B angeimpft):

Gewicht des Produkts: 4,20 g

Aussehen: Nadeln

Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form B

Lösungsmittelgehalt: 0,8 % Gew./Gew. Toluol durch NMR

Schmelzpunkt: 138-140°C
 Kolben 4 (mit Anhydrat Form C angeimpft):
 Gewicht des Produkts: 4,93 g
 Aussehen: Nadeln
 5 Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C
 Lösungsmittelgehalt: 0,8 % Gew./Gew. Toluol durch NMR
 Schmelzpunkt: 161-162°C

BEISPIEL 17**Kristallines, im wesentlichen von gebundenem Propan-2-ol freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)**

10 1 g Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-2-ol-Solvat mit 2,6 % Propan-2-ol, das in einem Vakuumofen getrocknet wurde, wurde in ein Glasrohr gegeben. Das Rohr wurde in ein auf 50°C eingestelltes Wasserbad getaucht, und bei einer Temperatur von 40°C wurde mit Wasserdampf gesättigter, gasförmiger Stickstoff durch die Probe geleitet. Nach 10 Stunden wurde eine kleine Probe
 15 entfernt und durch NMR analysiert, das zeigte, daß die Konzentration von Propan-2-ol auf 2,0 % gesunken war. Die Temperatur des das Rohr umgebenden Wasserbades wurde auf 80°C erhöht, und die Temperatur, bei der das durch die Probe geleitete Gas gesättigt war, wurde auf 70°C erhöht. Nach 10 Stunden wurde aus dem Rohrinhalt erneut eine Probe entnommen und durch
 20 NMR analysiert, das zeigte, daß die Propan-2-ol-Konzentration weiter auf 1,0 % gefallen war.

BEISPIEL 18**Im wesentlichen von gebundenem Aceton freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)**

25 i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Aceton-Solvat

Eine Suspension von 5,0 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C (Prismen) in 75 ml Aceton wurde zum Sieden erhitzt, wobei sich eine Menge feiner Nadeln ergab. Der Kolben wurde verschlossen, und man ließ ihn über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde bei
 30 niedriger Temperatur unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt und durch 100 ml Hexan ersetzt. Das Lösungsmittel wurde erneut bei niedriger Temperatur entfernt, wobei sich das Aceton-Solvat als kristalliner Rückstand ergab. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 12,2 Gew.-% Aceton, und das IR-Spektrum (Nujolsuspension) zeigte charakteristische Bande bei 667 und 1714 cm⁻¹.

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A) aus dem Aceton-Solvat

35 5,3 g Paroxetin-Hydrochlorid Form C wurden durch ein ähnliches Verfahren wie das vorstehend beschriebene in das Aceton-Solvat umgewandelt. 50 ml Wasser wurden zugegeben, und die entstandene Suspension wurde 10 Minuten leicht geschüttelt. Der weiße Feststoff wurde durch Filtration aufgenommen, sorgfältig abgesaugt und in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet.

40 Ausbeute: 4,60 g. Acetongehalt (NMR): 0,1 Gew.-%. Das IR-Spektrum (Nujolsuspension) stimmte mit dem einer Standardprobe von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A überein.

BEISPIEL 19**Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form D)**

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat

45 Eine wasserfreie Lösung von Paroxetin-Hydrochlorid in Toluol wurde durch das Refluxieren eines Gemisches aus Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat und Toluol in einem Dean-und-Stark-Apparat hergestellt, bis kein Wasser mehr aufgefangen werden konnte. Man ließ die Lösung abkühlen und impfte mit Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat an. Das Produkt wurde durch Filtration aufgenommen, mit Toluol gewaschen und in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet.
 50 NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 18 Gew.-% Toluol. Das Infrarotspektrum, das bei 22°C unter Verwendung eines Perkin-Elmer 1720X FT-IR-Spektrometers, das mit einem Spectra-Tech IR-Plan-Mikroskop verbunden war, aufgenommen wurde, ist in den Figuren 10A und 10B gezeigt.

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form D

55 Eine kleine Probe von Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat (Toluolgehalt: 18 % Gew./Gew.) wurde auf 80°C erhitzt und das erzeugte Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form D wurde durch

Infrarotmikrospektrometrie unter Verwendung eines Perkin-Elmer 1720X FT-IR-Spektrometers, das mit einem Spectra-Tech IR-Plan-Mikroskop verbunden war, untersucht. Das entstandene Infrarotspektrum ist in den Figuren 11A und 11B, gezeigt.

5

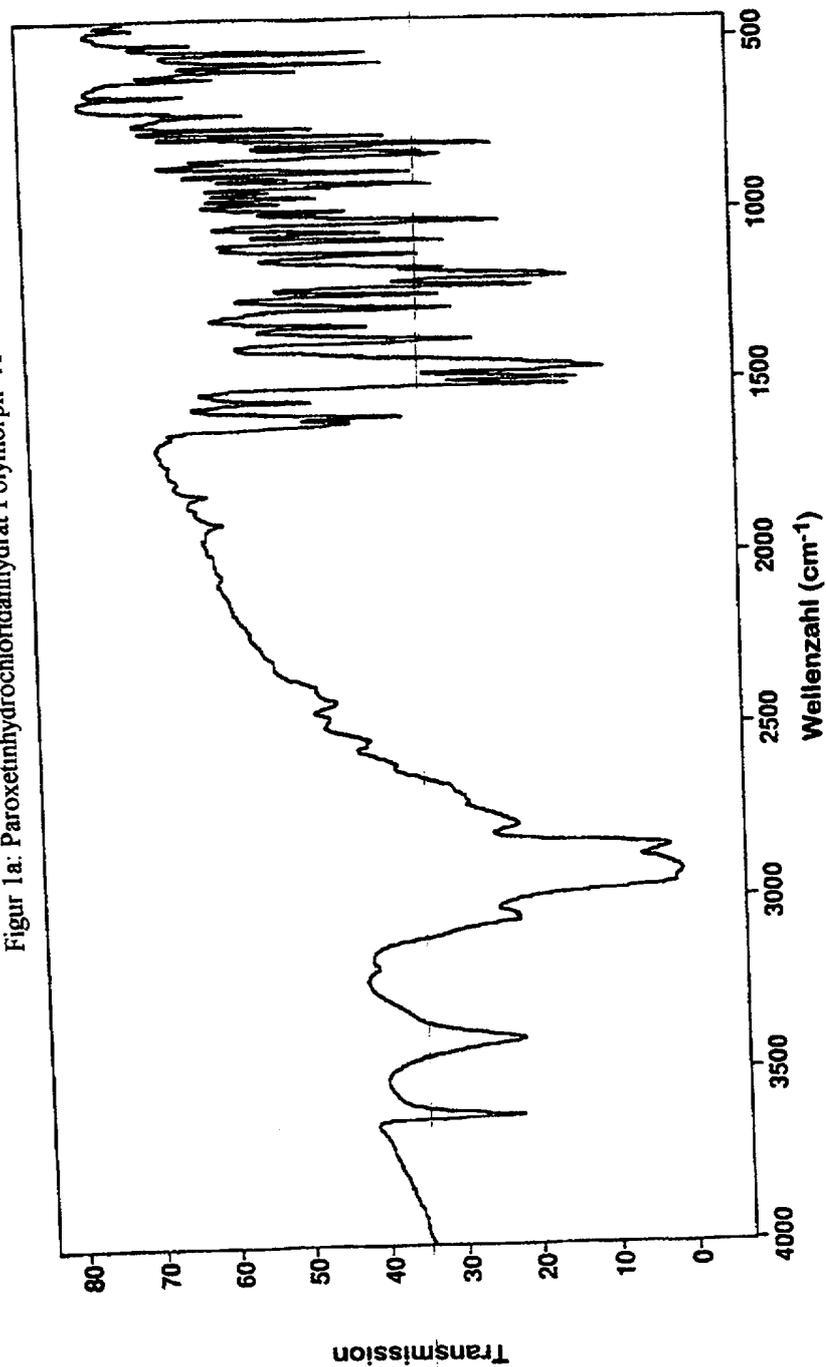
PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Paroxetinhydrochloridanhydrat, welches im wesentlichen frei von Propan-2-ol und Aceton ist, dadurch gekennzeichnet, daß Paroxetinhydrochlorid kristallisiert wird in
- 10 i) einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus organischen Lösungsmitteln, welche(s) mit dem Paroxetinhydrochlorid ein Solvat bilden, aber durch herkömmliche Trocknungstechniken nicht entfernbar sind; oder
- 15 ii) einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus organischen Lösungsmitteln, welche(s) mit dem Paroxetinhydrochlorid kein Solvat bilden, aber mit herkömmlicher Vakuumofentrocknung entfernbar sind;
- wobei danach im Falle i.) das (die) solvatierte(n) Lösungsmittel verdrängt und im Falle ii) das Lösungsmittel entfernt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Paroxetinhydrochlorid in einem organischen Lösungsmittel kristallisiert wird, das ausgewählt ist aus der Gruppe aus Propan-2-ol, Pyridin, Essigsäure, Acetonitril, Ethanol, Chloroform, Propan-1-ol und Tetrahydrofuran, um ein Paroxetinhydrochloridsolvat zu bilden, und danach das solvatierte organische Lösungsmittel durch Wasser verdrängt wird.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Paroxetinhydrochlorid in Propan-2-ol kristallisiert, um Paroxetinhydrochlorid-Propanol-2-ol Solvat zu bilden, und nachfolgend das solvatierte Propan-2-ol durch Wasser verdrängt wird.
- 25 4. Ein nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3 hergestelltes Paroxetinhydrochlorid der Form A, dadurch gekennzeichnet, daß es
- 30 i) weniger als 2 Gew.-% gebundenes organisches Lösungsmittel enthält;
- ii) einen Schmelzpunkt von etwa 123 - 125°C aufweist;
- iii) signifikante IR-Bande (Figur 1) bei etwa 513, 538, 571, 592, 613, 665, 722, 761, 783, 806, 818, 839, 888, 906, 924, 947, 966, 982, 1006, 1034, 1068, 1091, 1134, 1194, 1221, 1248, 1286, 1340, 1387, 1493, 1513, 1562, 1604, 3402, 3631 cm^{-1} aufweist,
- 35 iv) die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme unter Verwendung einer offenen Schale ein Maximum bei etwa 126°C und unter Verwendung einer geschlossenen Schale ein Maximum bei etwa 121°C zeigt,
- v) es auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm wie das in Figur 4 gezeigte, umfassend charakteristische Signale bei 6,6, 8,0, 11,2, 13,1° 2θ , und
- 40 vi) ein weitgehend ähnliches Festphasen-NMR-Spektrum wie das in Figur 7 gezeigte, umfassend charakteristische Signale bei 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm, aufweist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Paroxetinhydrochloridanhydrat in Butan-1-ol kristallisiert und anschließend das Butan-1-ol durch Trocknen im Hochvakuum über Phosphorpentoxid entfernt wird.
- 45 6. Ein nach dem Verfahren nach Anspruch 1 oder 5 hergestelltes Paroxetinhydrochloridanhydrat der Form B, dadurch gekennzeichnet, daß es
- i) weniger als 2 Gew.-% gebundenes organisches Lösungsmittel enthält;
- ii) einen Schmelzpunkt von etwa 138°C aufweist,
- iii) signifikante IR-Bande (Figur 2) bei etwa 538, 574, 614, 675, 722, 762, 782, 815, 833, 884, 925, 938, 970, 986, 1006, 1039, 1069, 1094, 1114, 1142, 1182, 1230, 1274, 1304, 1488, 1510, 1574, 1604, 1631 cm^{-1} aufweist,
- 50 iv) die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme sowohl in offenen als auch in geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 137°C zeigt,
- v) auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm wie das in Figur 5 gezeigte, umfassend charakteristische Signale bei 7,5, 11,3, 12,4, 14,3° 2θ , und
- 55 vi) ein weitgehend ähnliches Festphasen-NMR-Spektrum wie das in Figur 8 gezeigte,

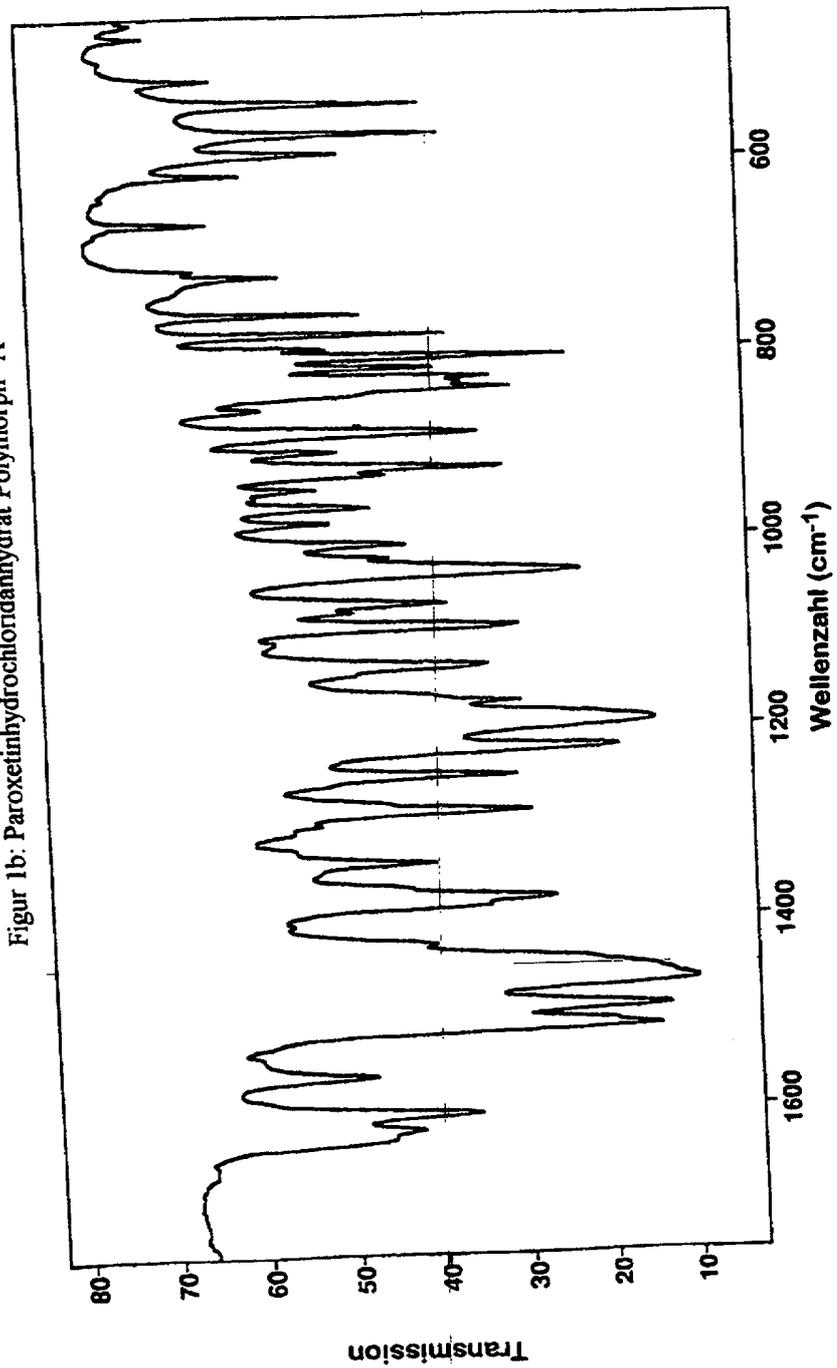
- umfassend charakteristische Signale bei 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm, aufweist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Paroxetinhydrochloridanhydrat in Butan-1-ol oder Ethylacetat kristallisiert und anschließend das Butan-1-ol oder Ethylacetat durch Vakuumtrocknung bei 50°C entfernt wird.
 8. Nach dem Verfahren nach Anspruch 1 oder 7 hergestelltes Paroxetinhydrochloridanhydrat der Form C, dadurch gekennzeichnet, daß es
 - i) weniger als 2 Gew.-% gebundenes organisches Lösungsmittel enthält,
 - ii) einen Schmelzpunkt von etwa 164°C aufweist,
 - iii) signifikante IR-Bande (Figur 3) bei etwa 540, 574, 615, 674, 720, 760, 779, 802, 829, 840, 886, 935, 965, 984, 1007, 1034, 1092, 1109, 1139, 1183, 1218, 1240, 1263, 1280, 1507, 1540, 1558, 1598, 1652 cm⁻¹ aufweist,
 - iv) die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme sowohl in offenen als auch in geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 161°C zeigt,
 - v) auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm wie das in Figur 6 gezeigte, umfassend charakteristische Signale bei 10,1, 12,1, 13,1, 14,3° 2θ, und
 - vi) ein weitgehend ähnliches Festphasen-NMR-Spektrum wie das in Figur 7 gezeigte, umfassend charakteristische Signale bei 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm, aufweist.
 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Paroxetinhydrochloridanhydrat in Toluol kristallisiert wird, um Paroxetinhydrochloridanhydrat-Toluol-Solvat zu bilden, und daß anschließend solvatisiertes Toluol durch Vakuumtrocknung bei 80°C über Phosphor-pentoxid entfernt wird.
 10. Paroxetinhydrochloridanhydrat der Form D, dadurch gekennzeichnet, daß es nach Verfahren 1 oder 9 hergestellt ist und als semikristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von etwa 125°C vorliegt.
 11. Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat nach Anspruch 4 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt in Form von Nadeln vorliegt.
 12. Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt in Form von Nadeln oder Prismen vorliegt.
 13. Verwendung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat nach einem der Ansprüche 4, 6, 8 und 10, in einem Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Alkoholismus, Angstzuständen, Depressionen, Zwangsneurosen (OCD), Panikerkrankungen, chronischen Schmerzen, Fettsucht, Altersdemenz, Migräne, Bulimie, Anorexie, sozialer Phobie, prämenstruellem Syndrom (PMS), Depressionen im Jugendalter, Trichotillomanie, Dysthymie oder Mißbrauch chemischer oder pharmazeutischer Stoffe oder von Drogen.

HIEZU 16 BLATT ZEICHNUNGEN

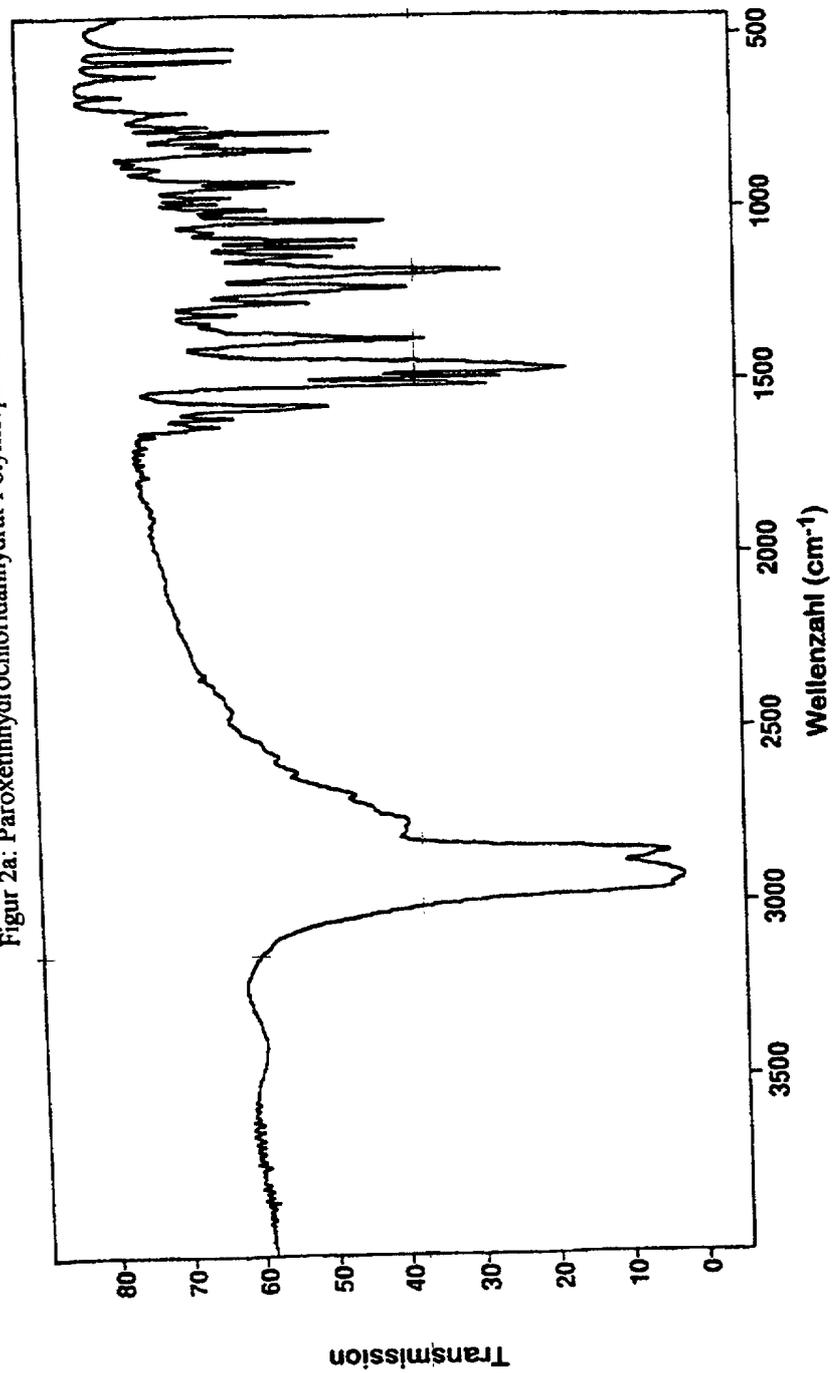
Figur 1a: Paroxetinhydrochloridhydrat Polymorph "A"



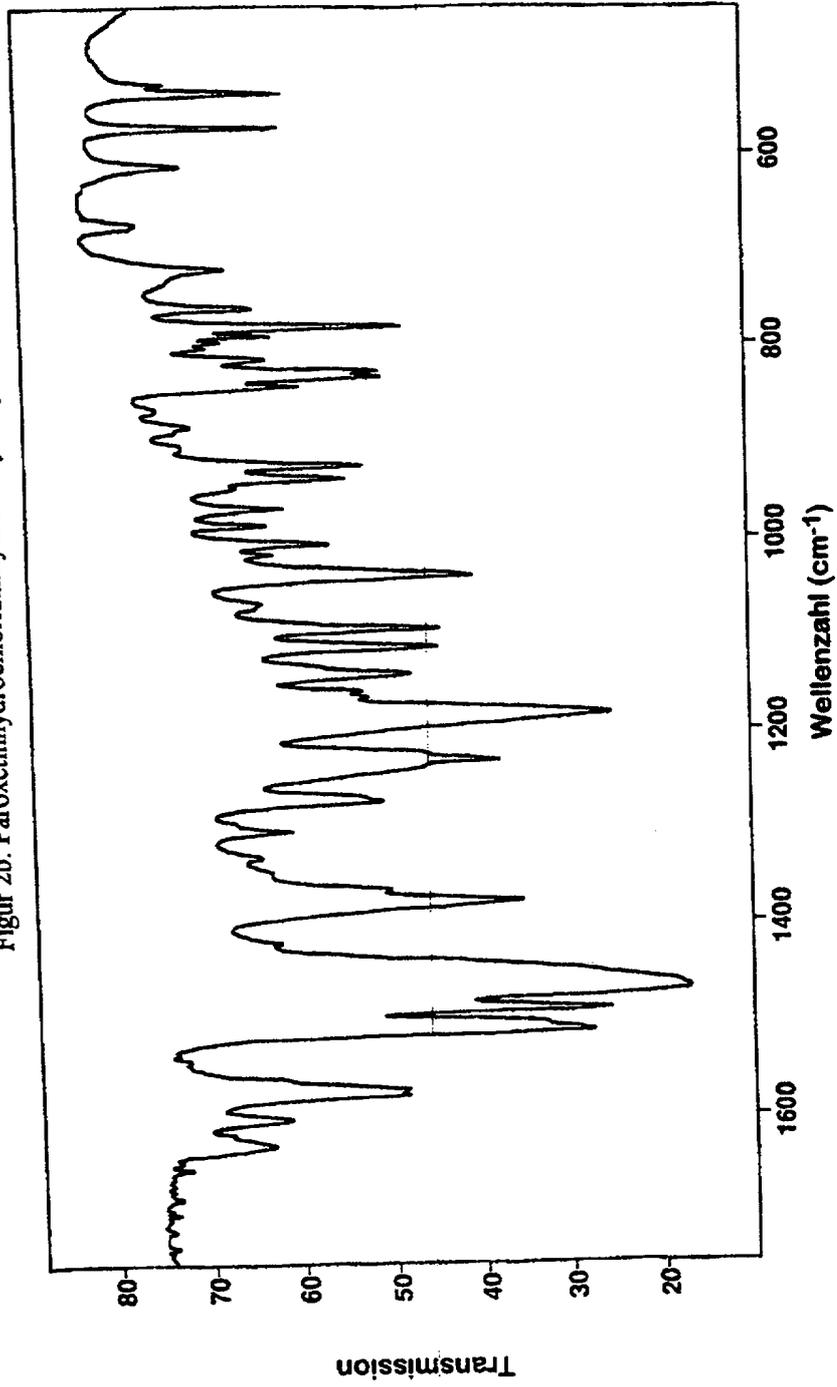
Figur 1b: Paroxetinhydrochloridhydrat Polymorph "A"



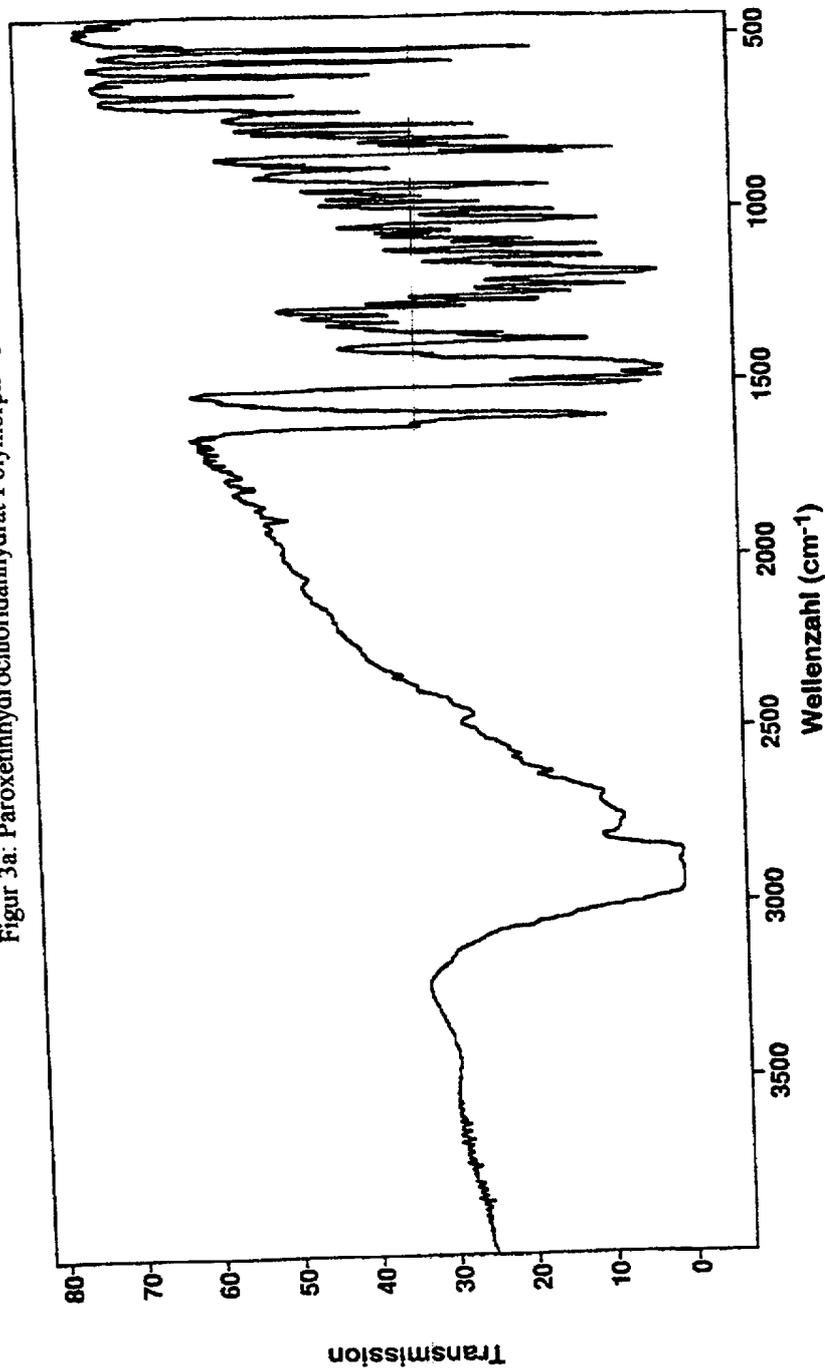
Figur 2a: Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph "B"



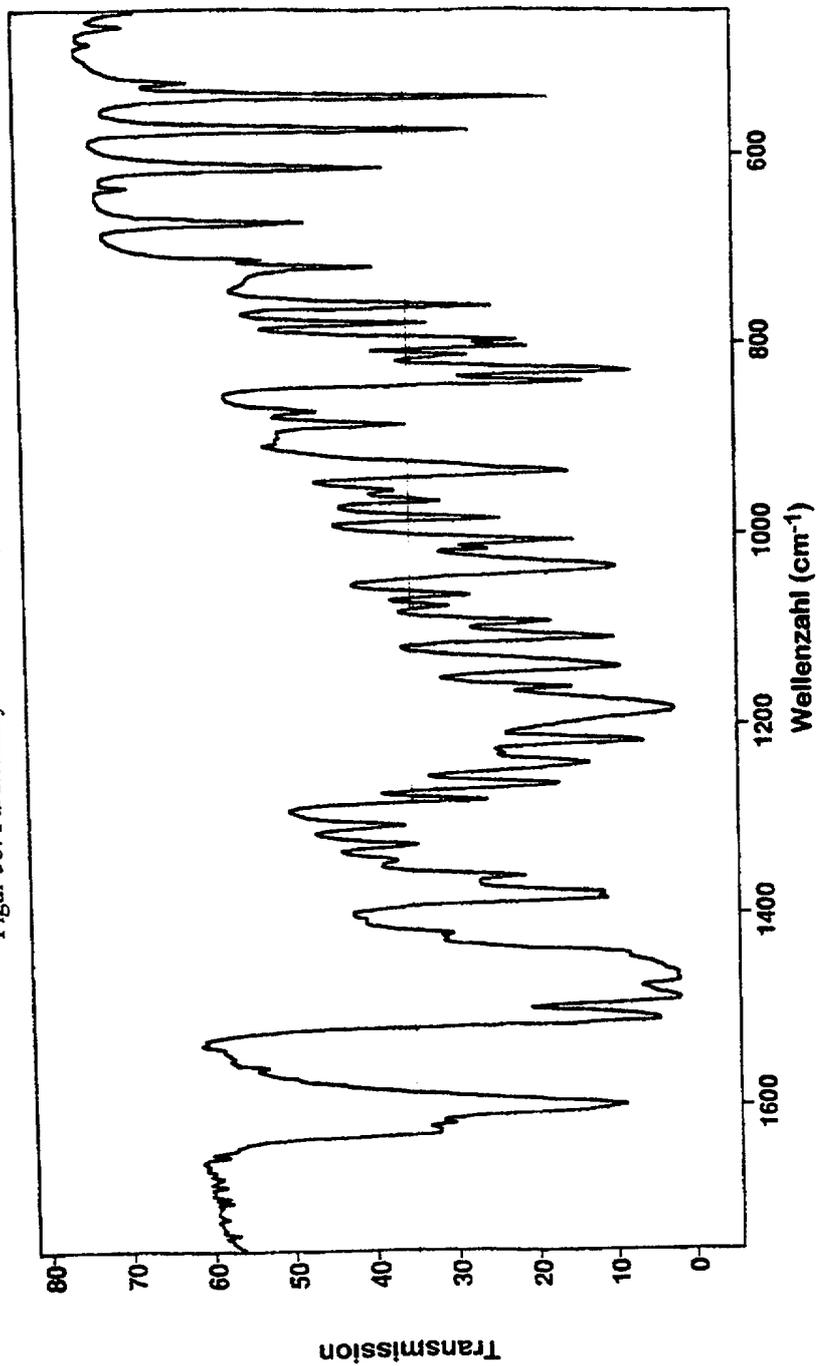
Figur 2b: Paroxetinhydrochloridhydrat Polymorph "B"

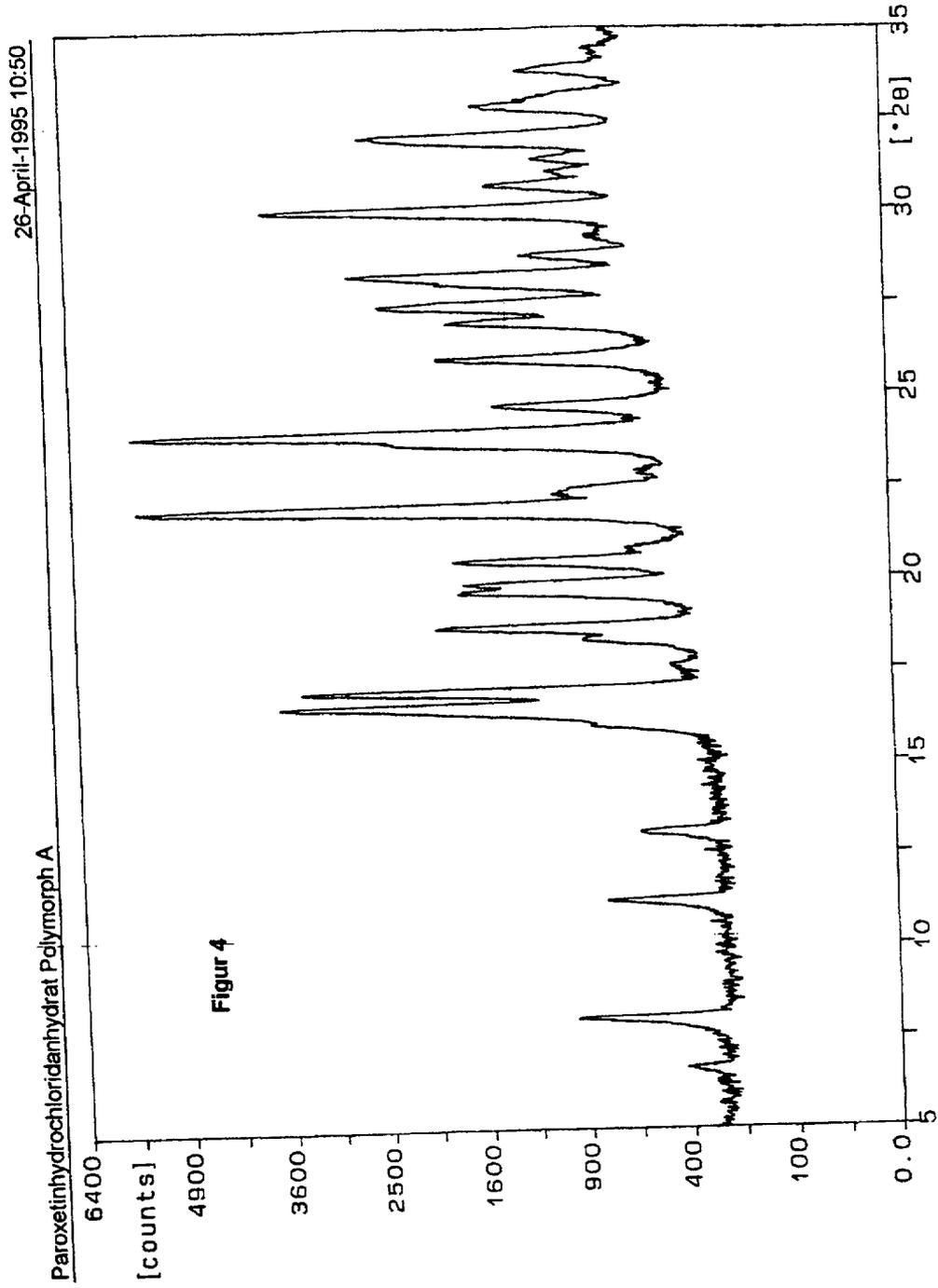


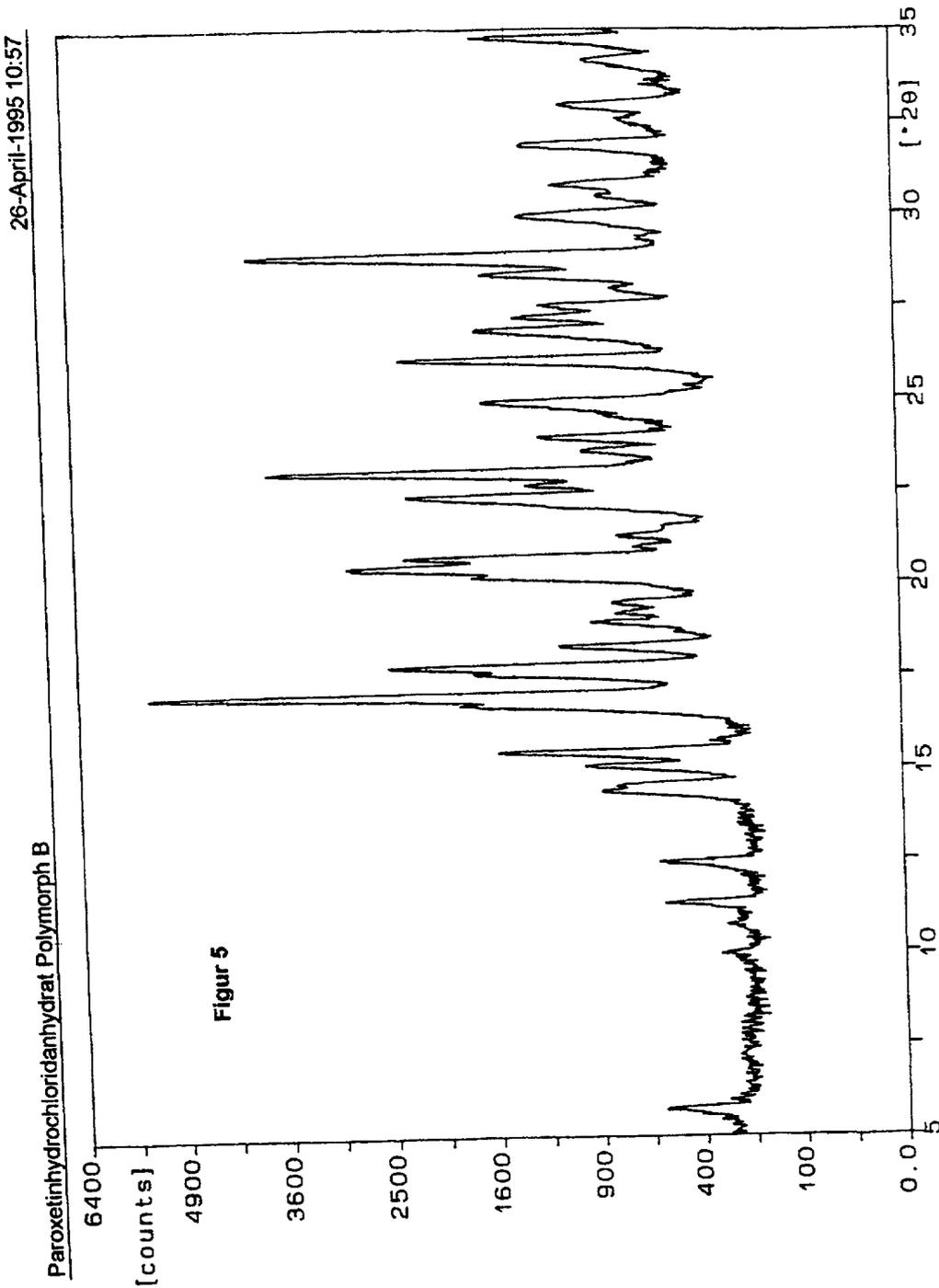
Figur 3a: Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph "C"

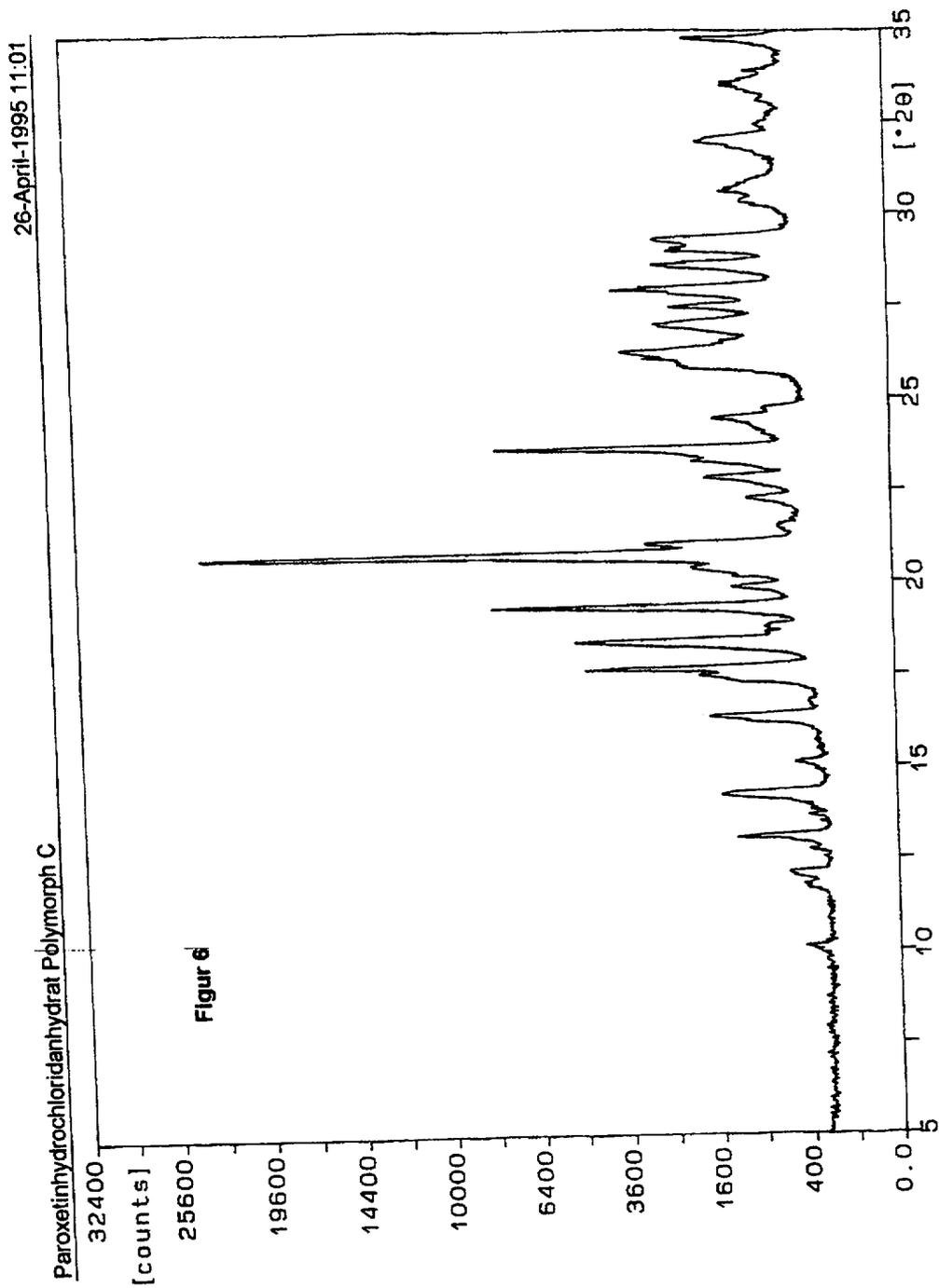


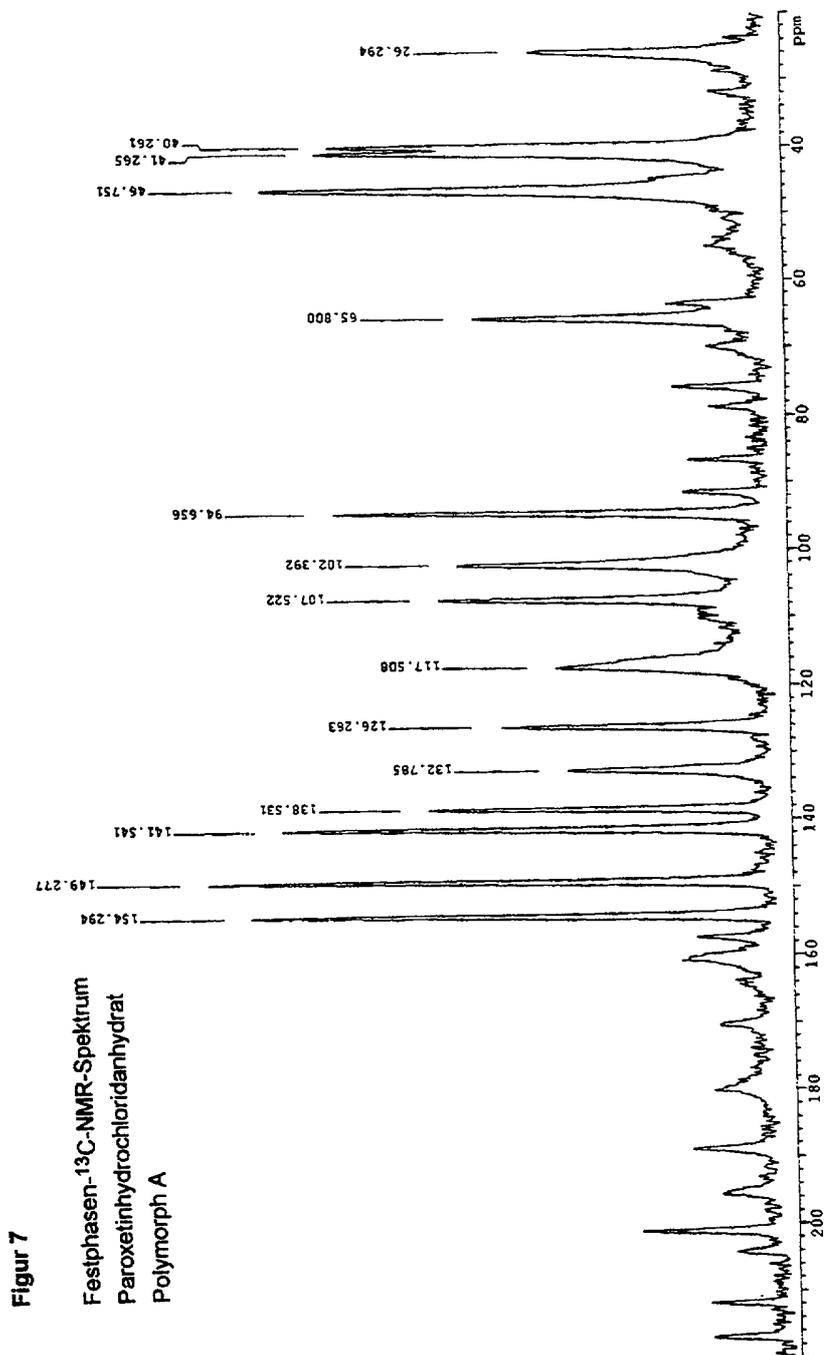
Figur 3b: Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph "C"

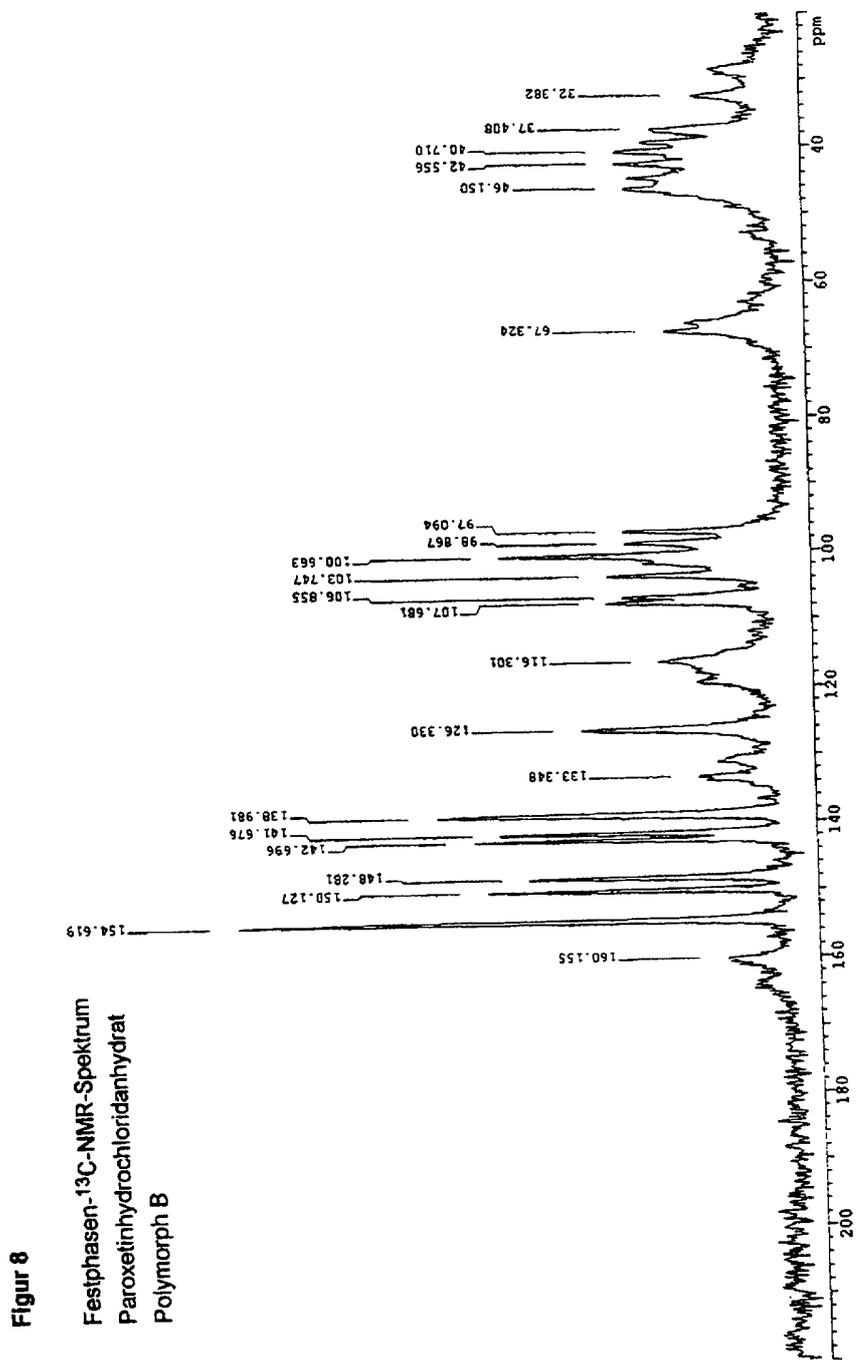


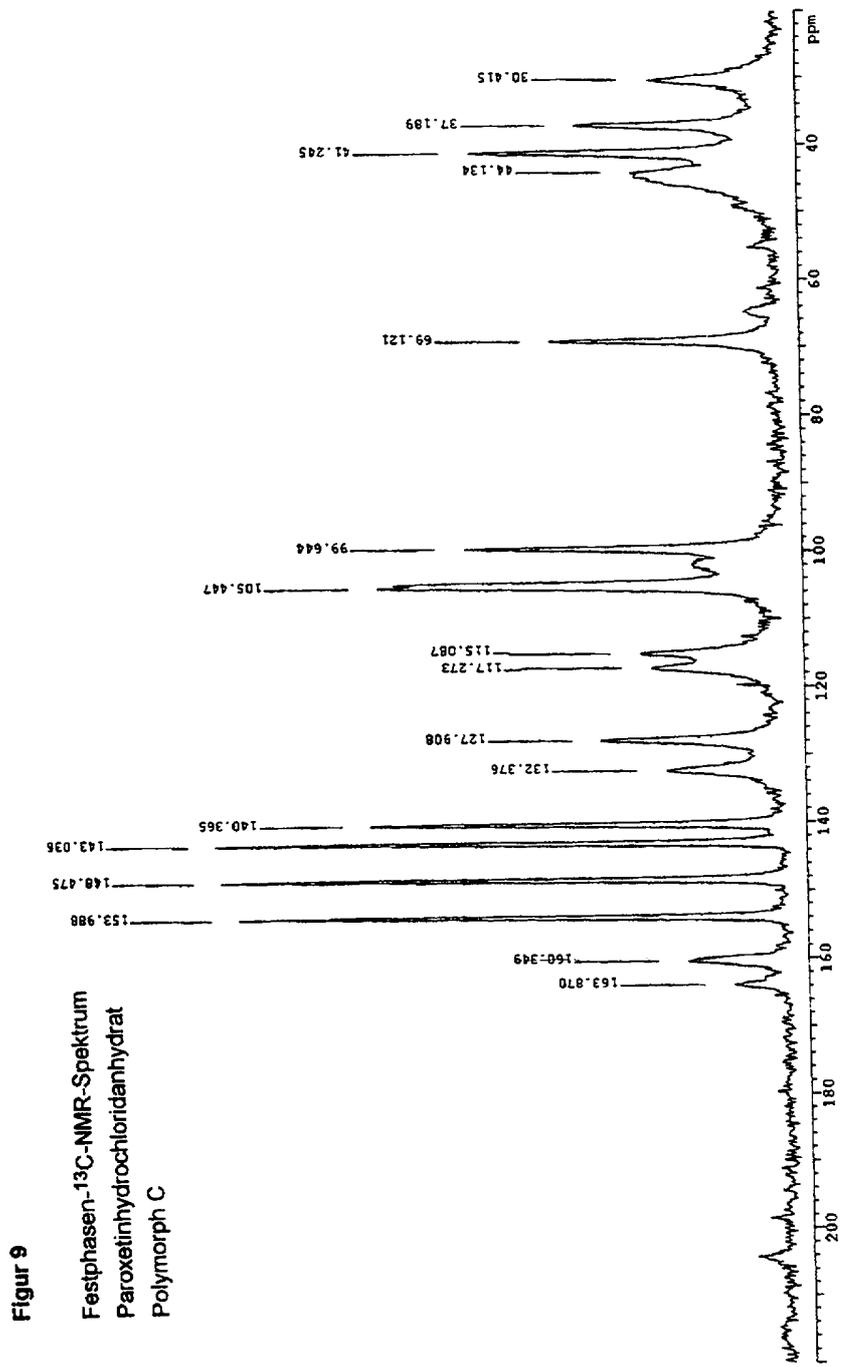


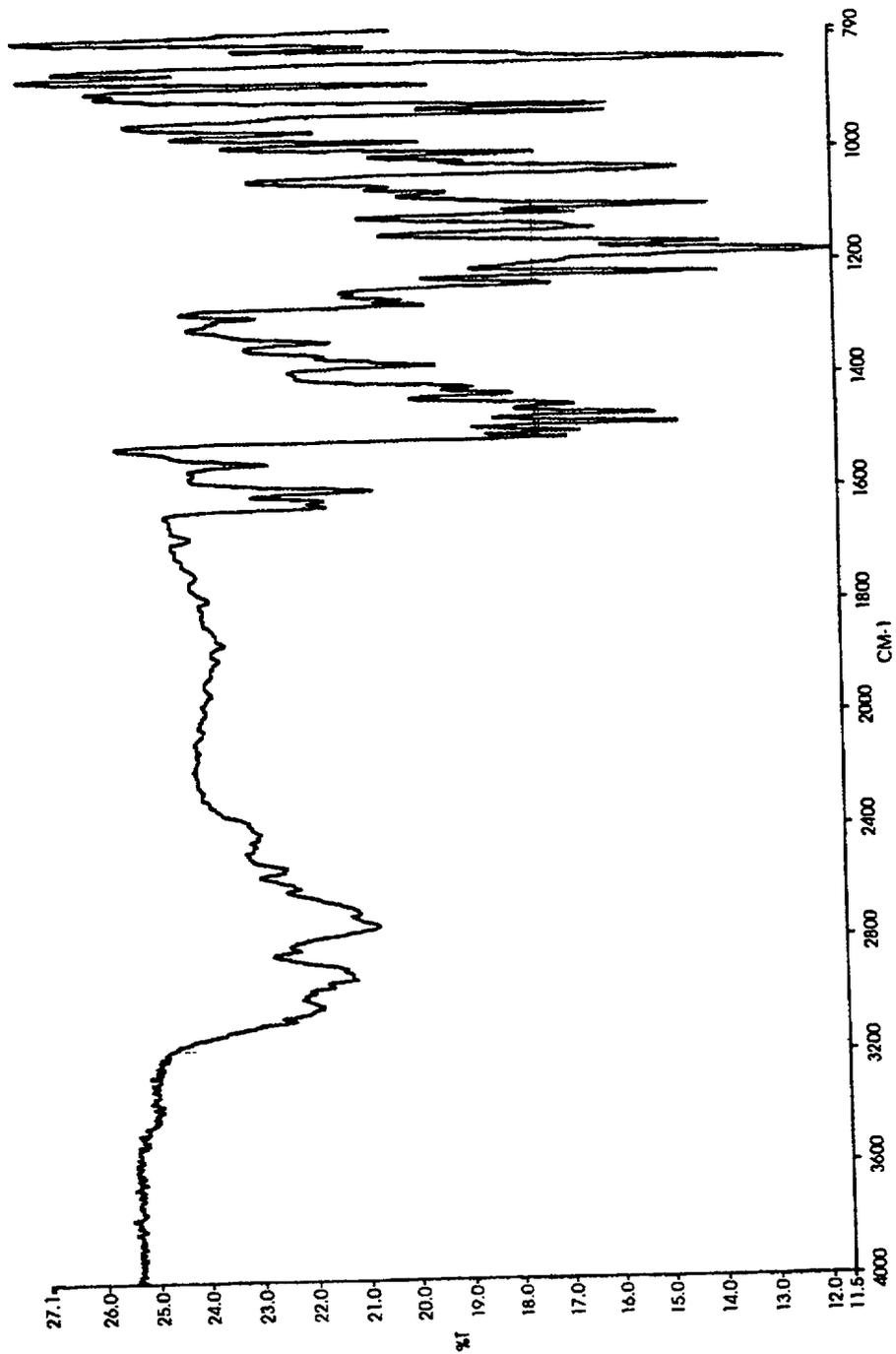




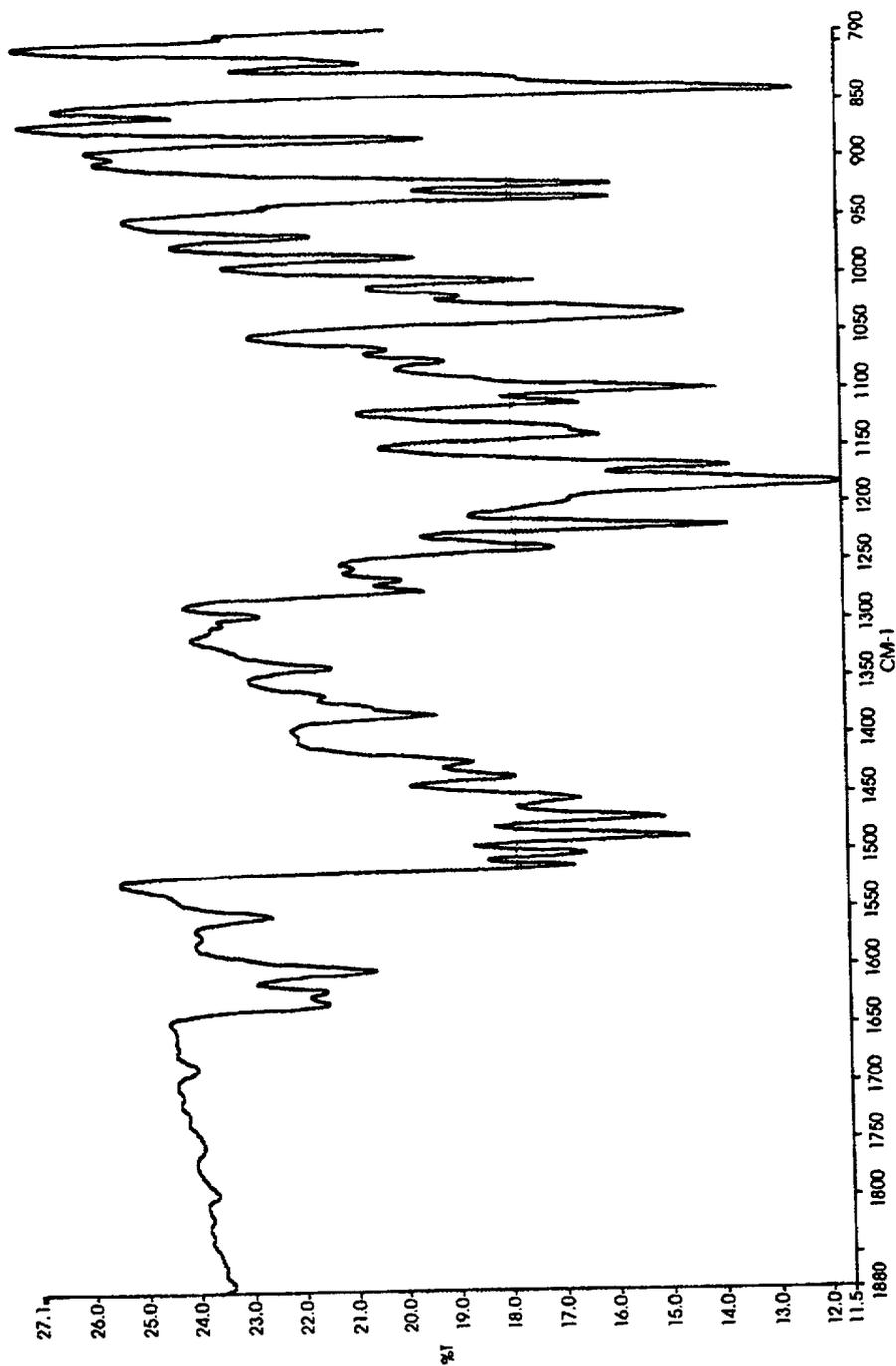




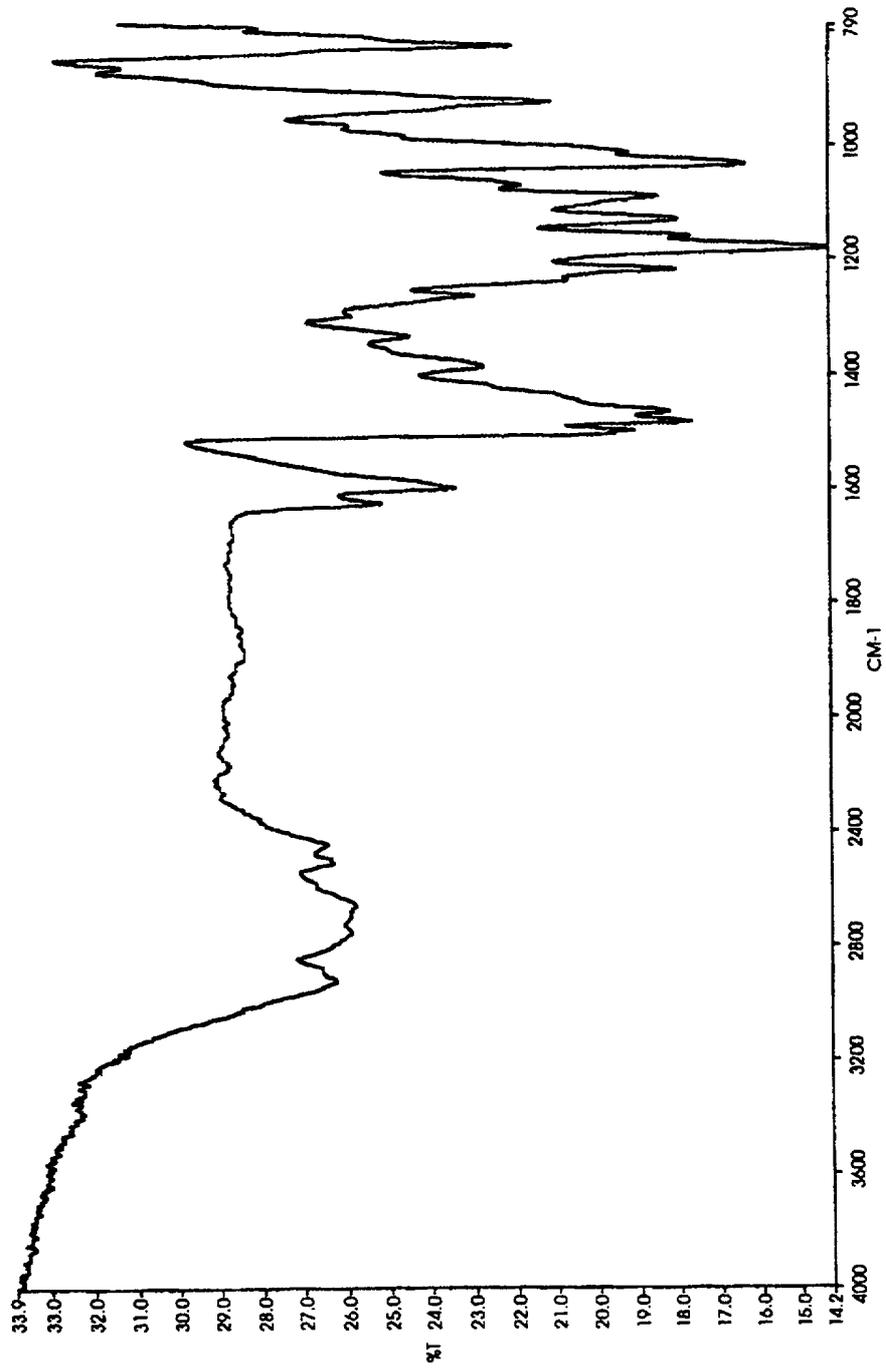




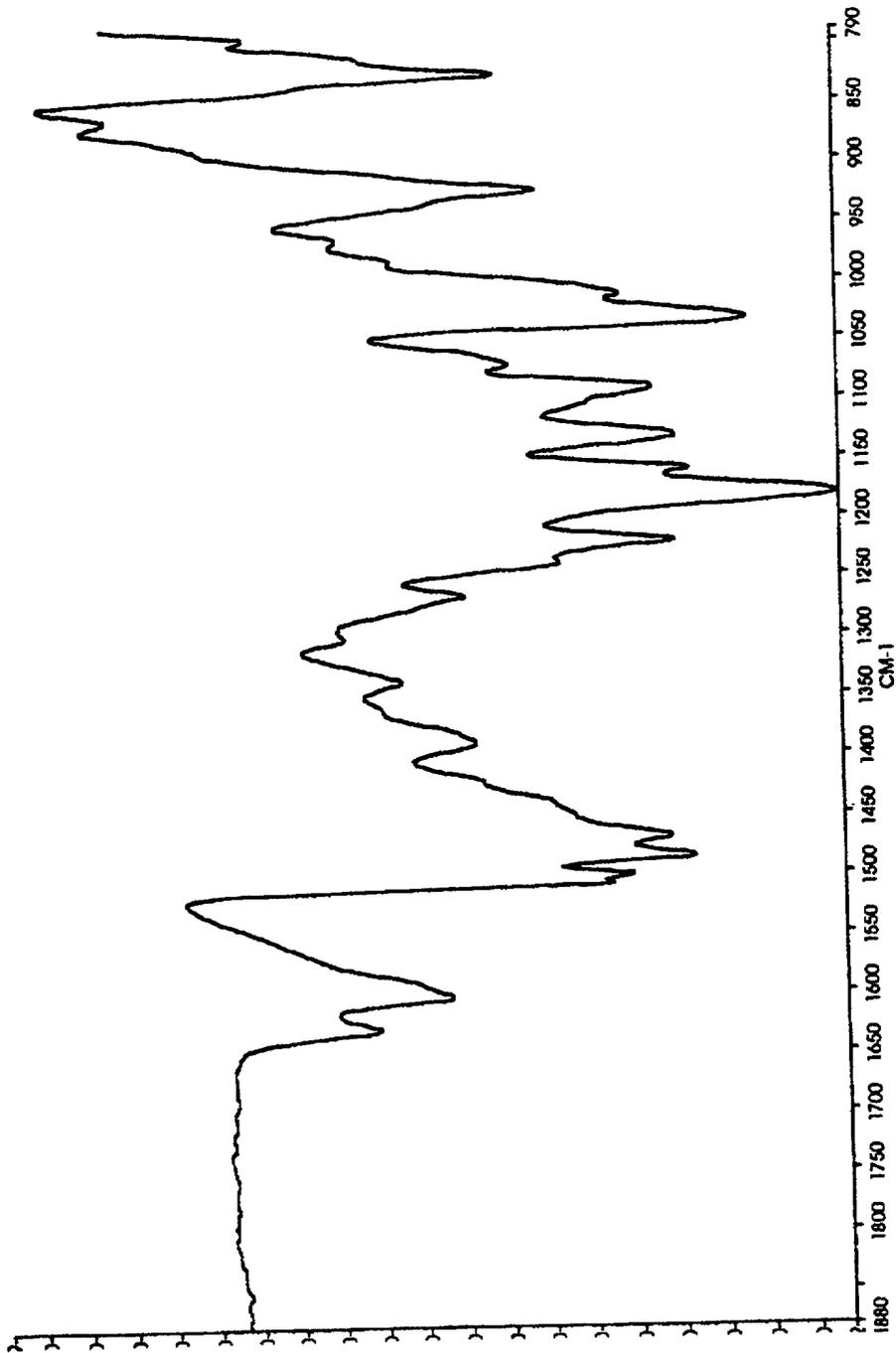
Figur 10A: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridtoluolsolvat



Figur 10B: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridtoluolsolvat



Figur 11A: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridanhydrat Form D



Figur 11B: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridanhydrat Form D