



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>101996900495265</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>05/02/1996</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>05/08/1997</b>

<b>Priorità</b>	9502297.6
<b>Nazione Priorità</b>	GB
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Priorità</b>	9503112.6
<b>Nazione Priorità</b>	GB
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Priorità</b>	9509807.5
<b>Nazione Priorità</b>	GB
<b>Data Deposito Priorità</b>	

<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K		

Titolo

COMPOSTI, DI CLORIDRATO DI PAROXETINA E PROCEDIMENTI PER LA LORO PREPARAZIONE
---

5 FEB. 1996

I074114/DV/lc/mm/lm

Titolare: SmithKline Beecham p.l.c.

DESCRIZIONE

MI 96 A 0203

La presente invenzione riguarda nuovi composti, nuovi procedimenti per prepararli e il loro utilizzo nel trattamento di malattie mediche.

Il documento EP-B-223403 (Beecham Group plc) descrive il cloridrato di paroxetina emiidrato e il suo uso nel trattamento di certe malattie mediche. L'Esempio 8 in questo documento descrive la preparazione di cloridrato di paroxetina anidro in forma di piastrine con punto di fusione di 118°C e con bande IR a 890, 1200, 1490, 3400 e 3640  $\text{cm}^{-1}$ , mediante cristallizzazione da solvente contenente acqua. Questo materiale verrà in seguito denominato forma Z. Una ripetizione susseguente la preparazione descritta nell'Esempio 8 non è stata in grado di fornire nessun tipo di cloridrato di paroxetina anidro e non vi è, nel resto del documento, nessun insegnamento di una possibile via alternativa o della modificazione del procedimento per ottenere la forma anidra.

Il cloridrato di paroxetina anidro viene apparentemente reso noto nell'International Journal of Pharmaceutics 42, (1988) 135 - 143, pubblicato da

 Torquato VANNINI  
N. iscriz. ALBO 244  
(in proprio e per gli altri)

Elsevier. L'anidro viene prodotto cristallizzando il cloridrato di paroxetina da propan-2-olo anidro. Una ripetizione susseguente di questo procedimento è risultata in un solvato di cloridrato di paroxetina con propan-2-olo. Questo significa che vi è del propan-2-olo legato nel prodotto. Questo propan-2-olo legato non può essere rimosso mediante tecniche di essiccamento convenzionali come l'essiccamento in forno sotto vuoto.

Il cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato, non è stato descritto nella letteratura, neppure sono stati resi noti metodi che condurrebbero a questo prodotto con immancabile risultato. E' stato ora trovato un metodo per preparare il cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato. Inoltre, sorprendentemente, quattro nuove forme di cloridrato di paroxetina anidro sono state trovate, così come procedimenti per la loro preparazione. Queste forme verranno in seguito denominate A, B, C e D, rispettivamente. I dati di caratterizzazione per le forme A, B, C e D non corrispondono ai dati di caratterizzazione forniti nell'Esempio 8 del documento EP-A-223403.

Di conseguenza, la presente invenzione fornisce

257  
cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo.

La presente invenzione fornisce anche cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da solvente organico legato.

La presente invenzione fornisce inoltre cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo, a condizione che esso sia diverso dalla Forma Z.

Sostanzialmente libero da solvente organico legato, deve essere interpretato come minore della quantità di propan-2-olo che rimarrebbe solvatato, vale a dire, legato, all'interno del reticolo cristallino del prodotto a condizioni convenzionali di essiccamento in forno sotto vuoto.

La presente invenzione inoltre fornisce solvati di cloridrato di paroxetina diversi dal solvato con propan-2-olo, come precursori nella preparazione di cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da solvente organico legato. Esempi di tali solvati includono solvati con alcoli (diversi da propan-2-olo) come per esempio con propan-1-olo ed etanolo; solvati con acidi organici come per esempio l'acido acetico; solvati con basi organiche come per esempio la piridina; solvati con nitrili come per

esempio l'acetonitrile; solvati con chetoni come per esempio l'acetone; solvati con eteri come ad esempio tetraidrofurano e solvati con idrocarburi clorurati come ad esempio il cloroformio e solvati con idrocarburi come ad esempio il toluene.

Preferibilmente, il cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato, è ottenuto in forma sostanzialmente pura. Vantaggiosamente, il cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato è ottenuto con una purezza del cloridrato di paroxetina anidro maggiore del 50%, preferibilmente maggiore del 60%, più preferibilmente maggiore del 70%, ancora più preferibilmente maggiore dell'80%, e perfino più preferibilmente maggiore del 90%. Ottimamente il cloridrato di paroxetina anidro è ottenuto in forma sostanzialmente pura, vale a dire, la purezza del cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato è maggiore del 95%.

Dovrebbe essere compreso che la presente invenzione, comprendente cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato, può contenere acqua non legata, cioè acqua diversa dall'acqua di cristallizzazione.

Tipicamente la quantità di solvente organico

legato sarebbe minore del 2,0% in peso, preferibilmente minore dell'1,8% in peso, più preferibilmente minore dell'1,5% in peso, persino più preferibilmente minore dell'1,0% in peso, ancora più preferibilmente minore dello 0,5% in peso e ottimamente minore dello 0,1% in peso.

Generalmente, tutte le percentuali indicate qui sono peso/peso, a meno che non sia specificato-altro.

Forme preferite di cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato, o sostanzialmente libero da solventi organici legati includono;

- i) cloridrato di paroxetina anidro in Forma A;  
(come definito in seguito)
- ii) cloridrato di paroxetina anidro in Forma B;  
(come definito in seguito)
- iii) cloridrato di paroxetina anidro in forma C;  
(come definito in seguito)
- iv) cloridrato di paroxetina anidro in forma D;  
(come definito in seguito)

Le forme di cloridrato di paroxetina anidro possono essere distinte una dall'altra e il materiale formato come risultato dello svolgimento dei procedimenti menzionati nel documento EP-B-0223403 e l'International Journal of Pharmaceutics 42, (1988),

135 - 143, dalla forma cristallina, analisi del solvente o tecniche come IR, punto di fusione, diffrazione di raggi X, NMR, DSC, microscopia e tutte le altre tecniche analitiche che differenziano una forma dall'altra.

Per esempio, la Forma A sostanzialmente libera da solvente può essere distinta da altre forme dai seguenti dati analitici. La Forma A ha un punto di fusione di circa 123-125°C, quando ottenuta con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 1 che può essere determinato con metodi convenzionali come HPLC e bande IR significative (Figura 1) a circa 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  $\text{cm}^{-1}$ .

La curva DSC, misurata a 10°C al minuto, mostra un massimo a circa 126°C, usando un crogiuolo aperto, ed un massimo a circa 121°C usando un crogiuolo chiuso. La Forma A ha inoltre un diffrattogramma di raggi X sostanzialmente simile a quello mostrato nella figura 4, per esempio vi sono picchi caratteristici a 6,6, 8,0, 11,2, 13,1 gradi 2 teta ed uno spettro NMR allo stato solido sostanzialmente

simile a quello mostrato nella figura 7, per esempio con picchi caratteristici a 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm.

La Forma B sostanzialmente libera da solvente può essere distinta dalle altre forme mediante i dati analitici seguenti, cioè essa ha un punto di fusione di circa 138°C quando ottenuta con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 7 che può essere determinata con metodi convenzionali come HPLC e bande IR significative (figura 2) a circa 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  $\text{cm}^{-1}$ .

La curva DSC, misurata a 10°C al minuto, mostra un massimo a circa 137°C sia usando un crogiuolo aperto che uno chiuso. La Forma B ha inoltre un diffrattogramma di raggi X sostanzialmente simile a quello mostrato nella figura 5, per esempio vi sono picchi caratteristici a 5,7, 11,3, 12,4, 14,3 gradi 2 teta, e uno spettro NMR allo stato solido sostanzialmente simile a quello mostrato nella figura 8, per esempio con picchi caratteristici a 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm.

La Forma C può essere distinta dalle altre forme mediante i dati analitici seguenti, cioè essa ha un

punto di fusione di circa 164°C, quando ottenuta con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 8 che può essere determinata con metodi convenzionali come HPLC, e ha bande IR significative (figura 3) a circa 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<sup>-1</sup>.

La curva DSC, misurata a 10°C al minuto, mostra un massimo a circa 161°C, usando sia un crogiuolo aperto che uno chiuso.

La Forma C ha inoltre un diffrattogramma di raggi X sostanzialmente simile a quello mostrato nella figura 6, per esempio vi sono picchi caratteristici a 10,1, 12,1, 13,1, 14,3 gradi 2 teta ed ha uno spettro NMR allo stato solido sostanzialmente simile a quello della figura 7 per esempio con picchi caratteristici a 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm.

La Forma D può essere distinta dalle altre forme mediante i dati analitici seguenti, in quanto essa esiste come solido semi-cristallino con punto di fusione di circa 125°C quando ottenuta con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 14 che può essere determinata con metodi

convenzionali come HPLC.

La forma D può inoltre essere caratterizzata, in quanto essa possiede caratteristiche fisiche essenzialmente simili, quando preparata da solvato con toluene come precursore usando metodi generalmente descritti qui, detto precursore toluene avendo bande IR significative a circa 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, 698, 672, 612, 572, 537 e 465  $\text{cm}^{-1}$ , e picchi di diffrazione di raggi X caratteristici a 7,2, 9,3, 12,7 e 14,3 gradi  $2\theta$ .

Il problema di determinare di quale forma particolare è costituito un campione particolare di cloridrato di paroxetina anidro, verrebbe prontamente risolto da un esperto del ramo usando tecniche convenzionali con riferimento ai dati forniti sopra, che sono dati negli Esempi e in qualsiasi altro mezzo convenzionale.

Preferibilmente le Forme A e B esistono in forma di aghi e la Forma C esiste in forma di aghi o prismi.

La presente invenzione fornisce inoltre un procedimento per la preparazione di cloridrato di

paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo che comprende la cristallizzazione di cloridrato di paroxetina in;

- i) un solvente organico o miscela di solventi organici che formano un solvato con il cloridrato di paroxetina e che non sono rimovibili mediante tecniche di essiccamento convenzionali; oppure
- ii) un solvente organico o miscela di solventi organici che formano o non formano un solvato con il cloridrato di paroxetina, ma che sono rimovibili mediante convenzionale essiccamento in forno sotto vuoto;

In seguito, nel caso i) allontanare il solvente o i solventi solvatato(i) usando un agente di spostamento appropriato, e nel caso ii) rimuovendo il solvente.

La presente invenzione costituisce inoltre un procedimento per la preparazione di solvati di cloridrato di paroxetina diversi dal solvato con propan-2-olo, che comprende la cristallizzazione di cloridrato di paroxetina in un solvente organico o in una miscela di solventi che formano un solvato con cloridrato di paroxetina e che non sono rimovibili mediante tecniche di essiccamento convenzionali.

La presente invenzione fornisce inoltre un

procedimento per la preparazione di cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da solvente organico legato, che comprende l'allontanamento del solvente o dei solventi solvatato(i) da un solvato di cloridrato di paroxetina usando un agente di spostamento.

In un aspetto preferito dell'invenzione, la cristallizzazione di cloridrato di paroxetina anidro viene ottenuta portando a contatto una soluzione di di paroxetina base libera, in uno o più solventi organici, con cloruro di idrogeno gas secco.

In modo alternativo, prima della cristallizzazione del cloridrato di paroxetina, l'acqua può essere rimossa mediante distillazione azeotropica. I solventi adatti sono perciò quelli che formano un azeotropo con l'acqua, come ad esempio la piridina e il propan-2-olo. Si dovrebbe anche notare che possono essere usate miscele di solventi per aiutare la rimozione azeotropica dell'acqua.

Così, in un altro aspetto dell'invenzione, il cloridrato di paroxetina anidro viene cristallizzato sciogliendo il cloridrato di paroxetina emiidrato in un solvente appropriato sostanzialmente libero da acqua, che forma un azeotropo con l'acqua. Vantaggiosamente il solvente viene rimosso mediante

distillazione e nuovo solvente sostanzialmente libero da acqua, viene aggiunto fino a quando tutta l'acqua è rimossa.

Il cloridrato di paroxetina emiidrato o la paroxetina base libera possono essere preparati secondo le procedure generalmente descritte nel documento EP-B-0 223403.

I solventi organici dovrebbero essere sostanzialmente liberi da acqua, a condizione che sia presente acqua in quantità sufficiente al momento della cristallizzazione, per effettuare la reazione a cloridrato emiidrato. Solventi organici che sono sostanzialmente liberi da acqua possono essere ottenuti in maniera convenzionale. Per esempio essi possono essere essiccati usando tecniche convenzionali come per esempio l'essiccamento su filtri molecolari o possono essere acquistati.

I fattori che influenzano quale forma del prodotto sarà ottenuta, includono la particolare scelta del solvente o dei solventi organici da usare e dipenderà dalla forma particolare del prodotto desiderata.

Dovrebbe anche essere compreso che il metodo di rimozione del solvente dipende anche dalla forma particolare del prodotto desiderata.

Per la variante del procedimento i) dovrebbe essere compreso che un solvente o i solventi organici che formano un solvato con il cloridrato di paroxetina cristallizzato e che non sono rimovibili mediante tecniche di essiccamento convenzionali possono essere determinati mediante esperimenti di routine. Esempi di tali solventi organici includono, ma non limitativamente, alcoli specialmente alcanoli, come ad esempio propan-2-olo, etanolo e propan-1-olo; acidi organici come per esempio l'acido acetico; basi organiche come ad esempio la piridina; nitrili come ad esempio l'acetonitrile; chetoni come ad esempio l'acetone; eteri come ad esempio il tetraidrofurano e idrocarburi clorurati come ad esempio il cloroformio.

Il solvato di cloridrato di paroxetina prodotto con il procedimento della variante i) viene vantaggiosamente isolato ed essiccato mediante metodi convenzionali, come ad esempio l'essiccamento sottovuoto per rimuovere in parte o completamente il solvente libero o non legato. Dovrebbe essere compreso che è preferibile ed inaspettato che il grado di essiccamento venga controllato in modo tale da rimuovere unicamente il solvente libero. Il solvente legato viene poi allontanato con agenti di

spostamento come ad esempio l'acqua o l'anidride carbonica supercritica. E' possibile usare altri agenti di spostamento che possono essere selezionati facendo esperimenti di routine.

Preferibilmente può essere usata, come agente di spostamento, acqua allo stato gassoso o liquido. E' importante che il solvato di cloridrato di paroxetina venga messo in contatto con acqua in quantità sufficiente per un tempo sufficiente per rimuovere il solvente, ma insufficiente per causare la reazione a cloridrato emiidrato.

La quantità di acqua, la forma dell'acqua, per esempio liquida o gassosa, ed il periodo di contatto del solvato di cloridrato di paroxetina con l'acqua differisce da solvato a solvato. Questo dipende largamente dalla solubilità del solvato in questione.

Rapporti particolari di solvato di cloridrato di paroxetina su acqua sono descritti negli Esempi che seguono (Esempi 1, 4-6, 9-11, 13 e 15). Dovrebbe essere compreso che il solvato con piridina è presumibilmente più solubile in acqua che, per esempio, il solvato con propan-2-olo. Così l'uso del comune effetto ionico quando si usa acido cloridrico diluito può aiutare a prevenire la dissoluzione del solvato e la susseguente reazione a cloridrato

emiidrato.

Dopo esser stato in contatto con acqua per estrarre il solvente legato, il prodotto viene adeguatamente essiccato, per esempio sotto vuoto ad una elevata temperatura. L'essiccamento può avvenire su un essiccante come per esempio il pentossido di difosforo.

Se viene usata anidride carbonica supercritica, dovrebbe essere compreso che la velocità del flusso, la temperatura e la pressione dell'anidride carbonica possono essere controllati per dare una rimozione ottimale del solvente dal solvato di cloridrato di paroxetina. Generalmente, può essere usata anidride carbonica ad alta pressione, per esempio a circa 2500 psi. Possono inoltre essere preferibilmente usate temperature elevate come per esempio tra 50 e 80°C. Più preferibilmente tra 55 e 75°C.

La variante del procedimento i) viene preferibilmente usata per preparare la Forma A.

Preferibilmente la cristallizzazione del solvato precursore della Forma A di cloridrato di paroxetina anidro può essere facilitata aggiungendo germi di solvato precursore della Forma A di cloridrato di paroxetina anidro.

Alternativamente, i germi di cristallizzazione

della Forma A di cloridrato di paroxetina anidro possono essere usati per facilitare la cristallizzazione dei solvati di precursore della forma A di cloridrato di paroxetina anidro.

Per la variante del procedimento ii) dovrebbe essere compreso che un solvente organico o una miscela di solventi organici che forma o non forma un solvato con il cloridrato di paroxetina ma che è rimovibile mediante essiccamento convenzionale in forno sotto vuoto, può essere determinato mediante esperimenti di routine.

Un esempio di un solvente che forma un solvato legato con il cloridrato di paroxetina, ma che è rimovibile mediante essiccamento convenzionale in forno sotto vuoto è il toluene.

Il toluene è preferibilmente usato per preparare la Forma D.

La cristallizzazione di solvati precursori della Forma D del cloridrato di paroxetina anidro può essere facilitata mediante l'aggiunta di germi di cristallizzazione di solvati precursori della Forma D di cloridrato di paroxetina anidro.

Germi di cristallizzazione della Forma D di cloridrato di paroxetina anidro possono essere usati per facilitare la cristallizzazione di solvati

precursori della Forma D di cloridrato di paroxetina anidro.

Esempi di solventi che non formano un solvato legato con cloridrato di paroxetina ma che sono rimovibili mediante essiccamento convenzionale in forno sotto vuoto sono il butan-1-olo e l'acetato di etile.

Il butan-1-olo è preferibilmente usato per preparare la Forma B e il butan-1-olo o acetato di etile sono preferibilmente usati per preparare la Forma C.

Se la Forma B è richiesta, essa può essere preparata secondo o analogamente alle procedure descritte nell'Esempio 7.

Preferibilmente, l'uso di germi di cristallizzazione della Forma B possono essere usati per facilitare la cristallizzazione della Forma B.

Se la Forma C è richiesta, essa può essere preparata secondo o analogamente alle procedure descritte negli Esempi 8 e 12.

Dovrebbe anche essere compreso che l'uso di germi di cristallizzazione della Forma C possono essere usati per facilitare la cristallizzazione della Forma C.

Germi di cristallizzazione delle Forme A, B, C

TV

e D, possono essere preparati secondo le procedure descritte qui, o sono ottenibili liberamente su richiesta al Corporate Intellectual Property, SmithKline Beecham plc a New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex, CM195AW, Regno Unito. La Forma A è BRL 29060F; la Forma B è BRL 29060G; la Forma C è BRL 29060H; la Forma D è BRL 29060H. Campioni di germi delle Forme A, B, C e D possono anche essere ottenuti dal NCIMB, 23 St. Machor Drive, Aberdeen, AB2 1RY, Scozia, Regno Unito. La Forma A (BRL 29060F) ha numero di accessione            la Forma B (BRL 29060G) ha il numero di accessione            la Forma C (BRL29060H) ha il numero di accessione            la Forma D (BRL29060H) ha il numero di accessione            .

Il cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo e le Forme A, B, C e D (le quali sono in seguito denominate "prodotti dell'invenzione") possono essere usate per trattare e prevenire le seguenti malattie:

alcolismo

ansietà

depressione

disturbi compulsivi ossessivi

panico

malattie croniche



obesità  
demenza senile  
emicrania  
bulimia  
anoressia  
fobia sociale  
sindrome pre-mestruale  
depressione adolescenziale  
tricotillomania  
distimia  
abuso di sostanze

Queste malattie saranno in seguito denominate "le Malattie".

La presente invenzione fornisce inoltre un metodo per trattare e/o prevenire una o più delle Malattie somministrando una quantità effettiva e/o profilattica dei prodotti dell'invenzione ad un sofferente bisognoso di essi.

La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica per uso nel trattamento e/o prevenzione delle Malattie che comprende la miscelazione dei prodotti dell'invenzione con un veicolo accettabile farmaceuticamente.

La presente invenzione fornisce inoltre l'uso dei prodotti dell'invenzione per il trattamento e/o

la prevenzione delle Malattie.

La presente invenzione fornisce inoltre l'uso dei prodotti dell'invenzione nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento e/o prevenzione delle Malattie.

Nelle malattie preferite sono inclusi la depressione, l'OCD, e il panico.

Le composizioni di questa invenzione vengono normalmente adattate per la somministrazione orale, ma formulazioni per dissoluzione per somministrazione parenterale sono anch'esse comprese nell'ambito di questa invenzione.

La composizione è normalmente presentata in dose unitaria contenente da 1 a 200 mg di ingrediente attivo calcolato rispetto alla base libera, più frequentemente da 5 a 100 mg, per esempio da 10 a 50 mg, per esempio 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 o 40 mg per un paziente umano. Più preferibilmente le dosi unitarie contengono 20 mg di ingrediente attivo calcolato rispetto alla base libera. Una tale composizione viene presa normalmente da 1 a 6 volte al giorno, per esempio 2, 3 o 4 volte al giorno, cosicché la quantità totale di agente attivo somministrato rimane all'interno del range da 5 a 400 mg di ingrediente attivo calcolato rispetto alla base

libera. Più preferibilmente la dose unitaria viene presa una volta al giorno.

Forme di dosaggio unitario preferite includono compresse o capsule.

Le composizioni di questa invenzione possono essere formulate mediante metodi convenzionali come ad esempio la miscelazione, il riempimento e la compressatura.

Veicoli adatti per uso in questa invenzione includono un diluente, un legante, un disintegrante, un colorante, un aromatizzante e/o conservante. Questi agenti possono essere utilizzati in maniera convenzionale, per esempio in una maniera simile a quella già usata per agenti anti-depressivi commercializzati.

Esempi specifici di composizioni farmaceutiche includono quelle descritte nel documento EP-B-0-223403, e US 4,007,196, in cui i prodotti della presente invenzione vengono usati come componenti attive.

Gli Esempi che seguono illustrano la presente invenzione:

#### **ESEMPIO 1**

Cloridrato di paroxetina anidro cristallino  
sostanzialmente libero da propan-2-olo legato (Forma  
A)

i) Solvato di cloridrato di paroxetina con propan-  
2-olo.

Il cloridrato di paroxetina emiidrato (150 g) fu  
agitato con propan-2-olo (1000 ml) e toluene (300 ml)  
in un pallone a fondo rotondo e scaldato ad  
ebollizione. Il solvente fu rimosso distillando, il  
volume totale essendo mantenuto aggiungendo nuovo  
propan-2-olo fino a raggiungimento di un punto di  
ebollizione di approssimativamente 82°C, indicando la  
rimozione totale dell'acqua.

La miscela fu fatta raffreddare  
approssimativamente a 50°C dove spontaneamente  
cristallizzò. Il contenuto del pallone si trasformò  
rapidamente in una pasta densa che venne diluita con  
propan-2-olo (approssimativamente 500 ml) e agitato  
vigorosamente. La sospensione ottenuta fu fatta  
raffreddare a circa 30°C e filtrata sotto vuoto,  
facendo attenzione di evitare assorbimento di umidità  
atmosferica.

Il pannello bagnato di solvente venne essiccato  
sotto vuoto spinto su pentossido di difosforo.

Resa di cloridrato di paroxetina solvatato 151 g, contenuto di propan-2-olo 13,0% (stimato mediante NMR).

Lo spettro infrarosso (Nujol) mostrava tra l'altro una banda caratteristica a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

ii) Cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

Solvato di cloridrato di paroxetina con propan-2-olo (110 g, contenuto di propan-2-olo 13,0%) fu agitato in un bicchiere con acqua (275 ml) per 20 minuti. La miscela fu filtrata sotto vuoto e il solido umido essiccato, fino a peso costante, sotto vuoto su pentossido di difosforo.

Resa di cloridrato di paroxetina anidro Forma A 91,0 g.

Il contenuto di acqua 0,13% (KF), contenuto di propan-2-olo 0,05% (stimato mediante NMR).

Punto di fusione:  $123-125^{\circ}\text{C}$

La curva DSC, misurata a  $10^{\circ}\text{C}$  al minuto mostrava un massimo a circa  $126^{\circ}\text{C}$  usando un crogiuolo aperto ed un massimo a circa  $121^{\circ}\text{C}$  usando un crogiuolo chiuso.

Lo spettro infrarosso (Nujol) mostrava tra l'altro bande caratteristiche a  $665$ ,  $3631$  e  $3402\text{ cm}^{-1}$

(vedi figura 1).

Analisi elementare:

richiesti per il cloridrato di paroxetina anidro:

C 62,38 H 5,79 N 3,83%

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

Il campione fu anche esaminato mediante diffrazione di raggi X su campione in polvere (vedi figura 4) e C13 NMR allo stato solido (vedi figura 7).

#### ESEMPIO 2

Solvato di cloridrato di paroxetina con propan-2-olo.

La paroxetina base libera (42,09 g) fu disciolta in propan-2-olo (Fisons SLR grade, 210 ml). Il cloruro di idrogeno gas fu fatto gorgogliare in un pallone raffreddato contenente propan-2-olo (157 g) fino all'assorbimento di 20,8 g di cloruro di idrogeno. 39 g di questa soluzione (contenente approssimativamente 4,6 g di cloruro di idrogeno) furono aggiunti rapidamente alla soluzione di paroxetina e la miscela venne agitata vigorosamente. Dopo circa 1 minuto iniziò la cristallizzazione e la miscela si trasformò rapidamente in una pasta non più

agitabile che fu lasciata riposare per 1 ora. Il prodotto fu recuperato mediante filtrazione, lavato con propan-2-olo (50 ml) ed essiccato, fino a peso costante, sotto vuoto a temperatura ambiente in un essiccatore contenente ossido di fosforo. Il campione fu analizzato mediante spettrometria NMR e fu trovato un contenuto approssimativo del 6% in peso di propan-2-olo. Parte del campione venne messo in un forno sottovuoto a 50°C e ulteriormente essiccato fino a peso costante, impiegando ulteriori 4 giorni. La spettroscopia NMR mostrò che il campione conteneva approssimativamente il 2% in peso di propan-2-olo.

### **ESEMPIO 3**

**Solvato di cloridrato di paroxetina con propan-2-olo.**

La paroxetina base libera (52,37 g) fu disciolta in propan-2-olo secco (250 ml) e fu aggiunta rapidamente, agitando, una soluzione di cloruro di idrogeno gas in propan-2-olo secco (50 g di soluzione, contenente approssimativamente 5,8 g di cloruro di idrogeno). Dopo circa 30 secondi la cristallizzazione cominciò, e la miscela fu agitata per ulteriori 30 minuti a temperatura ambiente, per

permettere una cristallizzazione completa. Il prodotto fu isolato mediante filtrazione sottovuoto, lavato con 25 ml di propan-2-olo secco, ed essiccato in un essiccatore contenente ossido fosforico a temperatura ambiente sotto vuoto.

Dopo 3 giorni un campione fu analizzato all'NMR e si trovò un contenuto del 10,5% di propan-2-olo. Il resto del materiale fu essiccato, fino a peso costante, per ulteriori tre giorni sotto vuoto con ossido fosforico fresco nell'essiccatore. Analisi mediante NMR mostrarono che il prodotto conteneva il 5,7% in peso di propan-2-olo.

#### ESEMPIO 4.

Cloridrato di paroxetina anidro cristallino sostanzialmente libero da piridina legata (Forma A).

i) Preparazione di solvato di cloridrato di paroxetina con piridina.

Cloridrato di paroxetina contenente circa il 2% di propan-2-olo (20,0 g) fu disciolto in piridina calda (200 ml) e parte del solvente rimosso mediante distillazione. Il pallone fu chiuso a tenuta e fu fatto raffreddare, mentre la soluzione rosso pallido cristallizzava spontaneamente. La densa sospensione

venne ben agitata, filtrata, evitando un'eccessiva esposizione all'umidità atmosferica, e la parte solida lavata sul filtro con piridina (25 ml). Il prodotto venne essiccato sotto vuoto spinto su pentossido di difosforo.

Resa 22,0 g.

Un esame al microscopio mostrò che il prodotto era costituito da cristalli aghiformi, e analisi mediante NMR mostrarono la presenza del 15,2% in peso di piridina (teoricamente per un solvato 1:1 17,77%). Lo spettro infrarosso (Nujol) del solvato con la piridina differiva da entrambi quelli della Forma A emiidrata e anidra, ed in particolare non mostrava nessuna banda significativa nella regione attorno a  $3000\text{ cm}^{-1}$ . Il solvato con la piridina diede inoltre un diffrattogramma di raggi X su campione in polvere ben distinto.

ii) Preparazione di cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

Il solvato di cloridrato di paroxetina con piridina (5,00 g) venne aggiunto in un bicchiere ad acido cloridrico 5 M (25 ml) ed agitato per 5 minuti. Il miscuglio fu filtrato, ben sgocciolato e lavato con acqua (15 ml). I cristalli furono essiccati

sottovuoto spinto su pentossido di difosforo.

Resa 4,00 g

Lo spettro infrarosso (Nujol) era conforme a quello della Forma A di cloridrato di paroxetina anidro, e non fu rivelata mediante analisi NMR la presenza di piridina.

#### ESEMPIO 5

Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da acido acetico legato (Forma A).

i) Preparazione del solvato di cloridrato di paroxetina con acido acetico.

Cloridrato di paroxetina contenente approssimativamente il 2% di propan-2-olo (30,0 g) venne disciolto in acido acetico glaciale caldo (120 ml) e una parte del solvente venne rimossa mediante distillazione. Il pallone fu chiuso a tenuta e fatto raffreddare durante la notte. La soluzione limpida giallo-pallido venne indotta alla cristallizzazione mediante germi di cloridrato di paroxetina anidro Forma A, sottoposta ad ultrasuoni ed agitata per diverse ore a temperatura ambiente. La miscela fu fatta riposare per 24 ore, filtrata ed il prodotto

essiccato sotto vuoto spinto in un essiccatore contenente idrossido di potassio.

Resa 17,29 g.

Le analisi mediante NMR mostrarono la presenza del 13,5% in peso di acido acetico (teoricamente per un solvato 1:1 14,10%). Lo spettro infrarosso (Nujol) del solvato con acido acetico differiva da entrambi quelli del cloridrato di paroxetina emiidrato e anidro Forma A ed in particolare mostrava una banda intensa a  $1705\text{ cm}^{-1}$  che indica l'acido acetico legato e non mostrava bande significative nella regione attorno a  $3000\text{ cm}^{-1}$ . Il solvato con l'acido acetico diede inoltre un ben distinto diffrattogramma di raggi X su campione in polvere.

ii) Preparazione di cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

solvato di cloridrato di paroxetina con acido acetico (1,00 g) fu trattato con acido cloridrico 5 molare (5 ml) ed agitato per 5 minuti. Il miscuglio fu filtrato, ben sgocciolato ed i cristalli essiccati sotto vuoto spinto in un essiccatore contenente pentossido di difosforo.

Resa 0,80 g.

Lo spettro infrarosso (Nujol) confermò che il

prodotto era cloridrato di paroxetina anidro Forma A. Le analisi mediante NMR mostrarono la presenza di circa lo 0,4% di acido acetico. Esami al microscopio mostrarono che il materiale era in forma di aghi frammentati.

#### ESEMPIO 6

Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da acetonitrile legato (Forma A).

i) Preparazione del solvato di cloridrato di paroxetina con acetonitrile.

Cloridrato di paroxetina anidro Forma A preparato usando il metodo dell'Esempio 1 (10,8 g) venne disciolto in acetonitrile anidro caldo (40 ml) in una beuta, chiusa a tenuta, e raffreddato nel refrigeratore per 1 ora dove si separarono alcuni cristalli. La miscela fu sottoposta ad ultrasuoni, riposta nel refrigeratore e lasciata riposare durante la notte. Il contenuto si trasformò in una pasta densa. Il giorno dopo la pasta fu nuovamente fluidizzata mediante agitazione vigorosa ed ultrasuoni e la miscela fu filtrata. Il prodotto fu essiccato sotto vuoto spinto in un essiccatore

contenente pentossido di difosforo.

Resa 9,30 g, contenuto di acetonitrile 2,5%  
(mediante NMR).

ii) Preparazione di cloridrato di paroxetina anidro  
(Forma A)

Solvato di cloridrato di paroxetina con acetonitrile  
(4,23 g) venne agitato in acqua (20,6 g) per 10  
minuti. Il solido fu recuperato mediante filtrazione  
sotto vuoto, lavato su un filtro con acqua (10 ml) ed  
essiccato in un forno sotto vuoto contenente  
pentossido di difosforo a 50°C.

Resa 3,75 g

Lo spettro IR mostrava che il prodotto era  
cloridrato di paroxetina anidro Forma A.

Contenuto di acetonitrile approssimativamente  
0,5% (mediante NMR).

#### ESEMPIO 7

#### Cloridrato di paroxetina anidro (Forma B)

La paroxetina base libera (10,0 g) fu disciolta  
in butan-1-olo (25 ml) a temperatura ambiente e fu  
aggiunta una soluzione di acido cloridrico gassoso

(1,25 g) in butan-1-olo (15 ml). La soluzione limpida rosso/marrone pallido fu chiusa a tenuta e conservata nel frigorifero durante la notte. Una piccola quantità di materiale cristallino si formò sul fondo del pallone e furono usati ultrasuoni per provocare la cristallizzazione del contenuto del pallone. La miscela fu nuovamente conservata nel frigorifero durante la notte e poi fu riscaldata a temperatura ambiente e filtrata. Il prodotto fu essiccato sotto vuoto spinto in un essiccatore contenente pentossido di difosforo.

Esami con un microscopio polarizzante mostrarono che il campione era costituito da cristalli a forma di penna.

Punto di fusione: 137-138°C.

Lo spettro NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) era conforme a quello di un campione standard di cloridrato di paroxetina.

Le analisi elementari erano conformi a quelle del cloridrato di paroxetina anidro:

richiesto per  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NClF}_3$ :

C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69%

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

Il diffrattogramma di raggi X su campione in polvere confermò che il campione era cristallino (vedi figura 5). Il diffrattogramma differiva da entrambi quelli

della Forma A emiidrata e anidra. Lo spettro IR (Nujol) differiva anche da entrambi quelli della Forma A emiidrata e anidra (vedi figura 2).

La curva DSC, misurata a 10°C al minuto, mostrava un massimo a circa 137°C usando sia un crogiuolo aperto che uno chiuso.

Il campione fu anche esaminato mediante C13NMR allo stato solido (vedi figura 8).

#### ESEMPIO 8

##### Cloridrato di paroxetina anidro (Forma C)

Cloridrato di paroxetina emiidrato (300 g) e toluene (1200 ml) furono scaldati a riflusso e l'acqua venne rimossa usando un'apparecchiatura Dean e Stark.

Quando non vi fu più ulteriore acqua da recuperare, la maggior parte del toluene fu rimosso mediante distillazione e sostituito con butan-1-olo anidro. Si continuò la distillazione fino a che la temperatura ebbe raggiunto approssimativamente i 117°C, indicando che tutto il toluene era stato rimosso. La miscela fu diluita a circa 1200 ml con butan-1-olo e fatta raffreddare. A circa 42°C, furono

aggiunti germi di cloridrato di paroxetina anidro Forma B (aghi). Nonostante il conseguente inizio della cristallizzazione, fu osservato che il prodotto era in forma di prismi ben formati indicando che il prodotto stava cristallizzando in una forma differente da quella dei germi aggiunti.

La miscela fu fatta riposare durante la notte e quindi filtrata. I cristalli furono lavati sul filtro con butan-1-olo e quindi essiccati sottovuoto a 50°C su pentossido di difosforo.

Resa 250 g.

Punto di fusione: 162-164°C

Analisi mediante NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) confermarono che il prodotto era cloridrato di paroxetina e mostrarono la presenza di tracce di butan-1-olo (circa lo 0,1% in peso). Lo spettro infrarosso (Nujol) differiva da entrambe le Forme A e B, (vedi figura 3).

Contenuto di acqua 0,06% (KF)

Le analisi elementari erano conformi a quelle del cloridrato di paroxetina anidro:

richiesto per  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NClFO}$ :

C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69%

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

La curva DSC, misurata a 10°C al minuto, mostrava un massimo a circa 161°C, usando sia un crogiuolo aperto

che uno chiuso.

Il diffrattogramma di raggi X su campione in polvere confermò che il campione era cristallino (vedi figura 6). Il diffrattogramma differiva da entrambi quelli della Forma A anidra e della Forma B anidra.

Il campione fu inoltre esaminato mediante C13NMR allo stato solido (vedi figura 9).

#### ESEMPIO 9

**Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da acetone legato (Forma A).**

i) Solvato di cloridrato di paroxetina con acetone  
La paroxetina base libera (10,51 g) fu disciolta in acetone (40 ml, seccato con filtri molecolari 4A) e fu aggiunta, agitando, una soluzione di acido cloridrico gassoso (1,31 g) in acetone secco (10 ml). La cristallizzazione avvenne entro 1 minuto in modo spontaneo e la miscela divenne rapidamente non agitabile. Dopo circa mezz'ora il prodotto fu filtrato, messo in un essiccatore su pentossido di difosforo ed essiccato a temperatura ambiente durante la notte.

Peso del prodotto: 11,24 g. Contenuto di acetone (stimato mediante NMR) 4% in peso.

Lo spettro infrarosso mostrava una banda caratteristica a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

Circa metà del prodotto venne messo in un forno sotto vuoto a  $50^{\circ}\text{C}$  ed essiccato ulteriormente fino a peso costante.

Analisi mediante NMR del prodotto risultante indicarono la presenza dell'1,2% in peso di acetone.

ii) Cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

Un campione di solvato con acetone (5,18 g) fu agitato per 10 minuti in acqua (20 ml), filtrato ed essiccato a  $50^{\circ}\text{C}$  in un forno sotto vuoto contenente pentossido di difosforo.

Peso del prodotto: 4,63 g. Analisi mediante NMR indicarono la presenza dello 0,6% in peso di acetone.

Lo spettro infrarosso corrispondeva allo spettro del cloridrato di paroxetina anidro Forma A e mostrava una banda caratteristica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

#### ESEMPIO 10

Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da etanolo legato (Forma A)

i) Solvato di cloridrato di paroxetina con etanolo

La paroxetina base libera (11,25 g) fu disciolta in etanolo anidro (40 ml) e fu aggiunta, agitando, una soluzione di acido cloridrico gassoso (1,9 g) disciolto in etanolo anidro (20 ml). Non vi fu segno di cristallizzazione dopo 10 minuti, così la soluzione limpida fu indotta alla cristallizzazione mediante germi di cloridrato di paroxetina anidro Forma A. Dopo 30 minuti non vi era ancora nessun segno di cristallizzazione, così la soluzione fu fatta evaporare a pressione ridotta fino al raggiungimento approssimativo della metà del volume e nuovamente indotta alla cristallizzazione mediante germi. Questa volta fu osservata una lenta cristallizzazione e la miscela fu lasciata riposare per un'ulteriore ora. La massa cristallina risultante fu essiccata a temperatura ambiente in un essiccatore sotto vuoto contenente pentossido di difosforo.

Peso del prodotto 11,87 g e contenuto di etanolo (stimato mediante NMR) 4% in peso. Lo spettro infrarosso mostrava una banda caratteristica a 667  $\text{cm}^{-1}$ .

Un piccolo campione fu messo in un forno sotto vuoto a 50°C e ulteriormente essiccato. Analisi NMR

del prodotto risultante indicarono la presenza dello 0,7% in peso di etanolo. Lo spettro infrarosso corrispondeva a quello del cloridrato di paroxetina anidro Forma A e mostrava una banda caratteristica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

ii) Cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

Un campione di solvato con etanolo (5,3 g) fu agitato per 10 minuti in acqua (20 ml), filtrato ed essiccato durante la notte a temperatura ambiente in un essiccatore contenente pentossido di difosforo.

Peso del prodotto: 4,56 g. Analisi mediante NMR indicarono la presenza di meno dello 0,4% in peso di etanolo. Lo spettro infrarosso corrispondeva allo spettro di cloridrato di paroxetina anidro Forma A e mostrava una banda caratteristica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

#### **ESEMPIO 11**

**Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da cloroformio legato (Forma A)**

i) Solvato di cloridrato di paroxetina con cloroformio.

La paroxetina base libera (8,54 g) fu disciolta in

cloroformio (30 ml), e fu aggiunta, agitando, una soluzione di acido cloridrico gassoso (1,05 g) disciolto in cloroformio (10 ml).

Non vi fu segno di cristallizzazione dopo 5 minuti, così la soluzione limpida venne indotta alla cristallizzazione mediante germi di cloridrato di paroxetina anidro forma A. Dopo 15 minuti non vi era ancora segno di cristallizzazione, così fu fatto gorgogliare acido cloridrico gassoso nella soluzione fino ad estinzione del colore arancione. Dopo un'ora si videro segni di una cristallizzazione molto lenta, con cristalli visibili ad occhio nudo a forma di larghi aghi. La miscela fu fatta cristallizzare per un'ulteriore ora in un pallone tappato e quindi si filtrò e si fece essiccare a temperatura ambiente in un essiccatore sotto vuoto contenente pentossido di difosforo.

Peso del prodotto: 5,65 g. Contenuto di cloroformio (stimato mediante NMR) 12,5% in peso. Lo spettro infrarosso mostrava una banda caratteristica a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

Un piccolo campione fu posto in un forno sotto vuoto a  $50^{\circ}\text{C}$  e ulteriormente essiccato. Analisi mediante NMR del prodotto risultante indicarono la presenza del 3,4% in peso di cloroformio.

ii) Cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

Un campione del solvato con cloroformio contenente 12,5% di cloroformio (2,0 g) fu agitato per 10 minuti in acqua (8 ml), filtrato, ed essiccato durante la notte in un forno sotto vuoto a 50°C.

Peso del prodotto: 1,09 g. Analisi mediante NMR indicarono la presenza di approssimativamente lo 0,8% in peso di cloroformio. Lo spettro infrarosso corrispondeva a quello del cloridrato di paroxetina anidro Forma A e mostrava una banda caratteristica a 665  $\text{cm}^{-1}$ .

#### ESEMPIO 12

##### Cloridrato di paroxetina anidro (Forma C)

La paroxetina base libera (8,5 g) fu disciolta in acetato di etile (40 ml) e acido cloridrico gassoso fu fatto gorgogliare fino ad un aumento del peso del pallone con il contenuto di 1,1 g.

Non vi fu segno di cristallizzazione dopo 15 minuti così che la soluzione limpida venne indotta alla cristallizzazione mediante germi con cloridrato di paroxetina anidro Forma A. Dopo aver agitato per un'ulteriore ora, si poterono vedere segni di una

cristallizzazione molto lenta. La miscela fu agitata durante la notte in un pallone tappato per cristallizzare e poi filtrata ed essiccata a temperatura ambiente in un essiccatore sotto vuoto contenente pentossido di difosforo.

Peso del prodotto: 7,56 g. Contenuto di acetato di etile (stimato mediante NMR) 0,4% in peso. Lo spettro infrarosso differiva da entrambi quelli del cloridrato di paroxetina emiidrato e idrato Forma A e corrispondeva allo spettro infrarosso ottenuto nell'Esempio 8.

#### ESEMPIO 13

Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-1-olo legato (Forma A)

i) Preparazione del solvato di cloridrato di paroxetina con propan-1-olo.

La paroxetina base libera (10,6 g) fu disciolta in propan-1-olo (30 ml) e acido cloridrico gassoso (1,25 g) fu fatto passare nella soluzione. La soluzione calda venne indotta alla cristallizzazione mediante germi di cloridrato di paroxetina anidro Forma B e sottoposta ad ultrasuoni, con conseguente

cristallizzazione della soluzione rosso pallido. La densa sospensione fu diluita con propan-1-olo (25 ml), filtrata evitando un'esposizione eccessiva all'umidità atmosferica, e il prodotto essiccato sotto vuoto su pentossido di difosforo.

Resa 10,3 g.

L'analisi mediante NMR mostrò la presenza di approssimativamente il 7% in peso di propan-1-olo.

Lo spettro infrarosso (Nujol) mostrava che il prodotto non era la Forma B, ma una specie solvatata con una banda significativa a circa  $667\text{ cm}^{-1}$ . Il solvato con propan-1-olo diede inoltre un diffrattogramma di raggi X su campione in polvere ben distinto.

ii) Preparazione di cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

Il solvato di cloridrato di paroxetina con propan-1-olo (5,24 g) fu agitato in acqua (25 ml) per 10 minuti. La miscela fu filtrata ed il prodotto lavato con acqua (10 ml). I cristalli furono essiccati in un forno sotto vuoto spinto su pentossido di difosforo a  $50^{\circ}\text{C}$ .

Resa 4,35 g.

Lo spettro infrarosso (Nujol) confermò che il

prodotto era la Forma A anidra.

Le analisi mediante NMR mostrarono la presenza di circa lo 0,25% in peso di propan-1-olo.

#### ESEMPIO 14

##### Cloridrato di paroxetina anidro (Forma D)

i) Preparazione del solvato di cloridrato di paroxetina con toluene.

Cloridrato di paroxetina emiidrato (100 g) fu agitato a riflusso in toluene (1000 ml) e l'acqua fu rimossa usando un'apparecchiatura Dean e Stark. La soluzione fu fatta raffreddare, indotta alla cristallizzazione mediante germi di cloridrato di paroxetina (Forma A) e sottoposta ad ultrasuoni. La cristallizzazione non fu indotta, ma dopo avere agitato per 40 minuti a temperatura ambiente il contenuto del pallone improvvisamente si trasformò in una densa pasta. Il prodotto fu recuperato mediante filtrazione ed essiccato in un forno sottovuoto su pentossido di difosforo.

Le analisi del prodotto mediante NMR mostrarono la presenza di circa il 10% in peso di toluene. Il solvato con toluene diede uno spettro infrarosso ben

distinto, mostrando una banda caratteristica a 672  $\text{cm}^{-1}$ .

Il procedimento sopra descritto fu ripetuto, inducendo alla cristallizzazione mediante germi di solvato con toluene, e il prodotto fu essiccato in un forno sottovuoto su pentossido di difosforo.

Resa del solvato con toluene 106,7 g.

Le analisi del prodotto mediante NMR mostrarono la presenza di circa il 10% in peso di toluene. Il prodotto diede un tipo di diffrattogramma di raggi X su campione in polvere ben distinto.

ii) Desolvatazione del solvato con toluene

Il solvato con toluene (20,0 g) fu riscaldato per 18 ore a 80°C sotto vuoto su pentossido di difosforo. Analisi mediante NMR mostrarono la presenza di circa lo 0,3% in peso di toluene.

Contenuto di acqua: 0,08% (KF).

Punto di fusione: circa 125°C.

#### ESEMPIO 15

Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da tetraidrofurano legato (Forma A)

i) Solvato di cloridrato di paroxetina con tetraidrofurano.

La paroxetina base libera (10,26 g) fu disciolta in tetraidrofurano secco (35 ml), e fu aggiunta, agitando vivacemente, una soluzione di acido cloridrico gassoso (1,3 g) disciolto in tetraidrofurano secco (15 ml). Dopo un breve periodo quando la soluzione rimase chiara, cominciò una rapida cristallizzazione, cosicché entro alcuni minuti la miscela divenne non più agitabile. Dopo un'ulteriore mezzora, il prodotto fu recuperato mediante filtrazione ed essiccato a temperatura ambiente in un essiccatore sottovuoto contenente pentossido di difosforo.

Peso del prodotto 12,31 g. Contenuto di tetraidrofurano (stimato mediante NMR) 11,4% in peso. Lo spettro infrarosso mostrava una banda caratteristica del solvato a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

Un piccolo campione fu messo in un forno sottovuoto a  $50^{\circ}\text{C}$  ed essiccato durante il fine settimana.

Analisi mediante NMR del prodotto risultante indicarono la presenza dell'1,3% in peso di tetraidrofurano.

ii) Cloridrato di paroxetina anidro (Forma A)

Un campione del solvato con tetraidrofurano contenente l'11,4% di tetraidrofurano (5,0 g) venne agitato per 10 minuti in acqua (20 ml), filtrato, ed essiccato in un forno sotto vuoto a 50°C.

Peso del prodotto: 3,79 g. Analisi mediante NMR indicarono la presenza di approssimativamente lo 0,02% in peso di tetraidrofurano. Lo spettro infrarosso corrispondeva allo spettro del cloridrato di paroxetina anidro Forma A e mostrava una banda caratteristica a 665  $\text{cm}^{-1}$ .

#### ESEMPIO 16

**Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato (Forma A)**

Il solvato di cloridrato di paroxetina con propan-2-olo (70 mg, contenente l'11,6% di propan-2-olo) (Esempi 2 o 3) venne trattato con un flusso di anidride carbonica (3 ml/min, 55°C e 2,500 psi). Dopo 30 minuti il contenuto di propan-2-olo venne ridotto al 5,2% e dopo un periodo totale di 120 minuti venne ulteriormente ridotto allo 0,4%. La temperatura venne poi innalzata a 75°C e dopo 30 minuti il contenuto di

propan-2-olo fu dello 0,13%. Dopo ulteriori 60 minuti a 75°C il contenuto di propan-2-olo fu dello 0,07%.

In un altro esperimento vennero estratti con anidride carbonica (3 ml/min, 75°C e 2,500 psi) 70 mg del solvato con propan-2-olo. Dopo 150 minuti il contenuto di propan-2-olo fu dello 0,19%.

Questo esperimento fu ripetuto su un campione più grande del solvato (350 mg) sotto le stesse condizioni e il contenuto di propan-2-olo fu dello 0,16% dopo 150 minuti.

#### ESEMPIO 17

**Cristallizzazione del cloridrato di paroxetina anidro Forma C da 2-butanone mediante induzione mediante germi.**

Il cloridrato di paroxetina anidro Forma C (7,0 g) venne riscaldato fino ad ebollizione in 2-butanone anidro (40 ml) e la soluzione venne fatta raffreddare a circa 40°C. Germi della Forma C furono aggiunti e la miscela agitata venne fatta raffreddare a temperatura ambiente. Il prodotto venne recuperato mediante filtrazione e lavato con 2-butanone anidro (20 ml) ed essiccato in un forno a 100°C.

Peso del prodotto essiccato 5,95 g.

Punto di fusione: 162-163°C.

Lo spettro infrarosso (Nujol) era conforme a quello del cloridrato di paroxetina anidro Forma C.

#### ESEMPIO 18

**Cristallizzazione del cloridrato di paroxetina da toluene mediante induzione mediante germi.**

Il cloridrato di paroxetina anidro Forma C (20,0 g) venne disciolto in toluene bollente (200 ml) ed approssimativamente 50 ml della soluzione vennero aggiunti ad ognuna delle quattro beute. Ogni beuta fu riscaldata nuovamente fino ad ebollizione, facendo uscire parte dei vapori di toluene per rimuovere i germi. La beuta 1 venne immediatamente chiusa a tenuta con un tappo di vetro e messa da parte a raffreddare. Le beute rimanenti vennero chiuse a tenuta con carta stagnola e fatte raffreddare parzialmente, prima di aggiungere cristalli per l'induzione alla cristallizzazione come segue:

La beuta 2 fu indotta alla cristallizzazione mediante germi di solvato di cloridrato di paroxetina con toluene.

La beuta 3 fu indotta alla cristallizzazione mediante germi di cloridrato di paroxetina anidro Forma B.

La beuta 4 fu indotta alla cristallizzazione mediante germi di cloridrato di paroxetina anidro Forma C.

I germi aggiunti non si sciolsero. Le beute vennero chiuse a tenuta con tappi di vetro, agitate lentamente per alcuni secondi e poi messe in disparte a raffreddare. Nella beuta 2 avvenne una cristallizzazione rapida, mentre nelle beute 3 e 4 la cristallizzazione avvenne molto lentamente. A questo punto la beuta 1 era completamente limpida e tutte e quattro le beute vennero lasciate a temperatura ambiente durante la notte. Il giorno seguente la beuta 1 conteneva solo alcuni cristalli, mentre le beute 2, 3 e 4 avevano largamente cristallizzato.

La beuta 1 venne agitata lentamente per diverse ore, durante le quali la maggior parte del cloridrato di paroxetina cristallizzò.

Il prodotto di ogni beuta venne recuperato mediante filtrazione ed essiccato a 50°C sottovuoto.

Beuta 1 (non indotta alla cristallizzazione mediante germi)

peso del prodotto: 4,25 g

apparenza: aghi corti/bacchettine

spettro infrarosso: conforme a quello del  
cloridrato di paroxetina anidro Forma C

Punto di fusione: 161-162°C

Beuta 2 (indotta alla cristallizzazione mediante  
germi di solvato con toluene) peso del prodotto  
(3,80 g)

apparenza: lunghi aghi fini

spettro infrarosso: conforme a quello del  
solvato di cloridrato di paroxetina con toluene

contenuto di solvente: 11% in peso di toluene  
mediante NMR

punto di fusione: fusione iniziale a circa 70°C,  
seguita da risolidificazione ed ulteriore  
fusione a 161-162°C

Beuta 3 (indotta alla cristallizzazione mediante  
germi della Forma B anidra)

peso del prodotto: 4,20 g

apparenza: aghi

spettro infrarosso: corrisponde a quello del  
cloridrato di paroxetina anidro Forma B

contenuto di solvente: 0,8% in peso di toluene

mediante NMR

punto di fusione: 138-140°C

Beuta 4 (indotta alla cristallizzazione mediante germi della Forma C anidra)

peso del prodotto: 4,93 g

apparenza: aghi

spettro infrarosso: corrisponde a quello del cloridrato di paroxetina anidro Forma C

contenuto di solvente: 0,8% in peso toluene  
mediante NMR

punto di fusione: 161-162°C.

#### ESEMPIO 19

Cloridrato di paroxetina anidro cristallino  
sostanzialmente libero da propan-2-olo legato  
(Forma A)

Il solvato di cloridrato di paroxetina con propan-2-olo, essiccato in forno sotto vuoto, contenente il 2,6% di propan-2-olo (1 g) fu messo in un tubo di vetro. Il tubo fu immerso in un bagno d'acqua a 50°C e azoto gassoso, saturato con vapore d'acqua ad una temperatura di 40°C fu fatto passare

attraverso il campione. Dopo 10 ore venne preso un piccolo campione ed analizzato mediante NMR, la quale mostrò che il livello di propan-2-olo era sceso a 2,0 %. La temperatura del bagno attorno al tubo venne aumentata ad 80°C e la temperatura alla quale il gas passava attraverso il campione venne aumentata a 70°C. Dopo 10 ore fu presa nuovamente una prova ed analizzata mediante NMR, la quale mostrò che il livello di propan-2-olo era ulteriormente sceso all'1 %.

#### ESEMPIO 20

Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da acetone legato (Forma A)

i) Preparazione del solvato di cloridrato di paroxetina con acetone

Una sospensione di cloridrato di paroxetina anidro Forma C (prismi) (5,0 g) in acetone (75 ml) venne riscaldata ad ebollizione per dare una massa di aghi fini. Il pallone venne chiuso a tenuta e lasciato riposare durante la notte a temperatura ambiente. Il solvente venne rimosso a bassa temperatura usando un evaporatore rotante, e

sostituito con esano (100 ml). Il solvente venne nuovamente rimosso a bassa temperatura per dare il solvato con acetone come residuo cristallino. Analisi mediante NMR mostrarono la presenza di acetone (12,2% in peso), e lo spettro IR (Nujol) mostrava bande caratteristiche a 667 e 1714  $\text{cm}^{-1}$ .

ii) Preparazione di cloridrato di paroxetina anidro (Forma A) dal solvato con acetone.

Il cloridrato di paroxetina Forma C (5,3 g) fu convertito in solvato con acetone mediante un procedimento simile a quello descritto sopra. Venne aggiunta acqua (50 ml) e la sospensione risultante venne agitata lentamente per 10 minuti. Il solido bianco venne recuperato mediante filtrazione, sgocciolato ed essiccato in un forno sotto vuoto a 50°C. Resa 4,60 g. Contenuto di acetone (NMR) 0,1% in peso. Lo spettro IR (Nujol) era conforme a quello del campione standard di cloridrato di paroxetina anidro Forma A.

#### ESEMPIO 21

Cloridrato di paroxetina anidro Forma D

i) Preparazione del solvato di cloridrato di paroxetina con toluene

Una soluzione anidra di cloridrato di paroxetina in toluene venne preparata facendo bollire a riflusso un miscuglio di cloridrato di paroxetina emidrato in toluene in un'apparecchiatura Dean e Stark fino a recupero completo dell'acqua. La soluzione venne fatta raffreddare e indotta alla cristallizzazione mediante germi di solvato di cloridrato di paroxetina con toluene. Il prodotto venne recuperato mediante filtrazione, lavato con toluene ed essiccato in un forno sotto vuoto a 50°C. Analisi mediante NMR mostrarono la presenza del 18% in peso di toluene. Lo spettro infrarosso, registrato a 22°C usando uno spettrometro Perkin-Elmer 1720X FT-IR, accoppiato con un microscopio Spectra-Tech IR-Plan, è mostrato nelle figure 10A e 10B.

ii) Preparazione del cloridrato di paroxetina anidro Forma D.

Un piccolo campione di solvato di cloridrato di paroxetina con toluene (contenuto di toluene 18% in peso) venne riscaldato a 80°C e il cloridrato di paroxetina anidro Forma D prodotto venne esaminato mediante microspettrometria a infrarossi usando uno

spettrometro Perkin-Elmer 1720X FT-IR accoppiato con un microscopio Spectra-Tech IT-Plan. Lo spettro infrarosso risultante è illustrato nelle figure 11A e 11B.

\* \* \*

## RIVENDICAZIONI

1. Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato.
2. Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da solvente organico legato.
3. Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato a condizione che sia diverso dalla Forma Z.
4. Solvati di cloridrato di paroxetina diversi dal solvato con propan-2-olo.
5. Solvati di cloridrato di paroxetina come definiti nella rivendicazione 4, in cui il solvato è selezionato dal gruppo costituito da alcoli (diversi da propan-2-olo), acidi organici, basi organiche, nitrili, chetoni, eteri, idrocarburi clorurati e idrocarburi.
6. Solvato di cloridrato di paroxetina come definito nella rivendicazione 4 in cui il solvato è selezionato dal gruppo costituito da propan-1-olo, etanolo, acido acetico, piridina, acetonitrile, acetone, tetraidrofurano, cloroformio e toluene.
7. Cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo legato, in forma sostanzialmente pura.
8. Cloridrato di paroxetina anidro come

definito nella rivendicazione 1 in Forma A; che è caratterizzato dal fatto di avere un punto di fusione di circa 123-125°C, quando ottenuta con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 1 e ha bande IR significative (figura 1) a circa 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  $\text{cm}^{-1}$  ed una curva DSC, misurata a 10°C al minuto, mostra un massimo a circa 126°C usando un crogiuolo aperto ed un massimo a circa 121°C usando un crogiuolo chiuso; esso ha inoltre un diffrattogramma di raggi X sostanzialmente simile a quello illustrato nella figura 4, includente picchi caratteristici a 6,6, 8,0, 11,2, 13,1 gradi 2 teta ed uno spettro NMR allo stato solido sostanzialmente simile a quello illustrato nella figura 7 includente picchi caratteristici a 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm.

9. Cloridrato di paroxetina anidro come definito nella rivendicazione 1 in Forma B; il quale è caratterizzato dal fatto di avere un punto di fusione di circa 138°C quando ottenuto con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 7 ed ha bande IR significative (figura 2) a circa

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  $\text{cm}^{-1}$ ; la curva DSC, misurata a  $10^\circ\text{C}$  al minuto, mostra un massimo a circa  $137^\circ\text{C}$  usando sia un crogiuolo aperto che uno chiuso; esso ha inoltre un diffrattogramma di raggi X sostanzialmente simile a quello mostrato nella figura 5, includente picchi caratteristici a 5,7, 11,3, 12,4, 14,3 gradi 2 teta ed uno spettro NMR allo stato solido sostanzialmente simile a quello mostrato nella figura 8, includente picchi caratteristici a 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm.

10. Cloridrato di paroxetina anidro come definito nella rivendicazione 1 in Forma C; il quale è caratterizzato dal fatto di avere un punto di fusione di circa  $164^\circ\text{C}$  quando ottenuto con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 8 ed ha bande IR significative (figura 3) a circa 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  $\text{cm}^{-1}$ ; la curva DSC, misurata a  $10^\circ\text{C}$  al minuto, mostra un massimo a circa  $161^\circ\text{C}$ , usando sia un crogiuolo aperto che uno chiuso; esso ha un

diffrattogramma di raggi X sostanzialmente simile a quello mostrato nella figura 6 includente picchi caratteristici a 10,1, 12,1, 13,1, 14,3 gradi 2 teta ed uno spettro NMR allo stato solido sostanzialmente simile a quello della figura 7, includendo picchi caratteristici a 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm.

11. Cloridrato di paroxetina anidro come definito nella rivendicazione 1 in Forma D; il quale è caratterizzato dal fatto di esistere come solido semi-cristallino avente un punto di fusione di circa 125°C, quando ottenuto con purezza simile a quella del materiale descritto nell'Esempio 14 e la Forma D è inoltre caratterizzata dal fatto di avere caratteristiche fisiche essenzialmente simili quando preparato da un solvato precursore con toluene usando metodi generalmente descritti qui, detto solvato precursore con toluene avendo bande IR significative a circa 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, 698, 672, 612, 572, 537 e 465  $\text{cm}^{-1}$ , e i picchi di rifrazione di raggi X caratteristici a 7,2, 9,3, 12,7, 14,3 gradi 2 teta.

12. Cloridrato di paroxetina anidro come definito nella rivendicazione 8, in forma di aghi.

13. Cloridrato di paroxetina anidro come definito nella rivendicazione 9, in forma di aghi.

14. Cloridrato di paroxetina anidro come definito nella rivendicazione 10, in forma di aghi o prismi.

15. Un composto come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, il quale è selezionato dal gruppo costituito da; cloridrato di paroxetina anidro cristallino sostanzialmente libero da piridina legata (Forma A), cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da acido acetico legato (Forma A), cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da acetonitrile legato (Forma A), cloridrato di paroxetina anidro (Forma B), cloridrato di paroxetina anidro (Forma C), cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da acetone legato (Forma A), cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da etanolo legato (Forma A), cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da cloroformio legato (Forma A), cloridrato di paroxetina anidro (Forma C), cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-1-olo legato (Forma A), cloridrato di paroxetina anidro (Forma D) e cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da tetraidrofurano legato (Forma A).

16. Un procedimento per la preparazione di cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da propan-2-olo che comprende la cristallizzazione di cloridrato di paroxetina in;

i) un solvente organico o miscela di solventi organici che formano un solvato con il cloridrato di paroxetina e che non sono rimovibili mediante tecniche di essiccamento convenzionali; oppure

ii) un solvente organico o miscela di solventi organici che formano o non formano un solvato con il cloridrato di paroxetina ma che sono rimovibili mediante essiccamento convenzionale in forno sotto vuoto;

dopo di che nel caso i) allontanare il solvente o i solventi solvatati usando un agente di spostamento e nel caso ii) rimuovendo il solvente.

17. Un procedimento per la preparazione di solvati di cloridrato di paroxetina diversi dal solvato con propan-2-olo che comprende la cristallizzazione di cloridrato di paroxetina in un solvente organico o in una miscela di solventi che forma un solvato con il cloridrato di paroxetina e che non sono rimovibili mediante tecniche di essiccamento convenzionali.

18. Un procedimento per la preparazione di

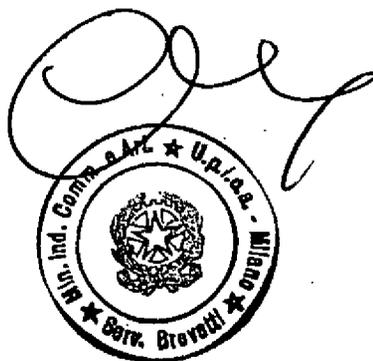
cloridrato di paroxetina anidro sostanzialmente libero da solvente organico legato che comprende l'allontanamento del solvente o dei solventi solvatati dal solvato di cloridrato di paroxetina usando un agente di spostamento.

v. int  
11.6.89

~~19. Un metodo per trattare e/o prevenire una o più Malattie somministrando una dose effettiva e/o profilattica dei prodotti dell'invenzione ad un paziente bisognoso di essi.~~

\* \* \*

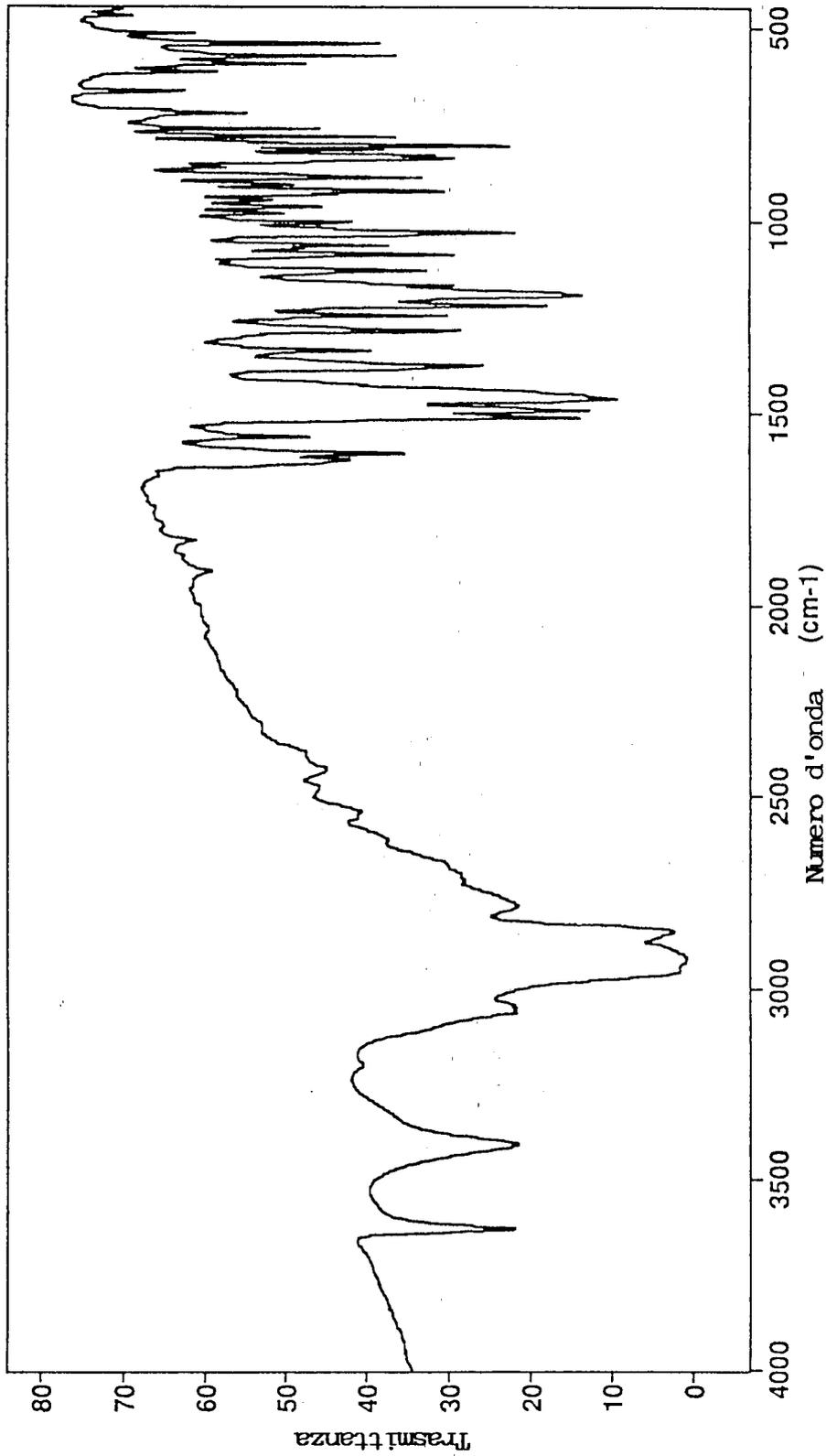
*Torquato Vannini*  
**Torquato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(In proprio e per gli altri)



MI 96 A 0203

TAV. I

Figura 1a: Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo "A"



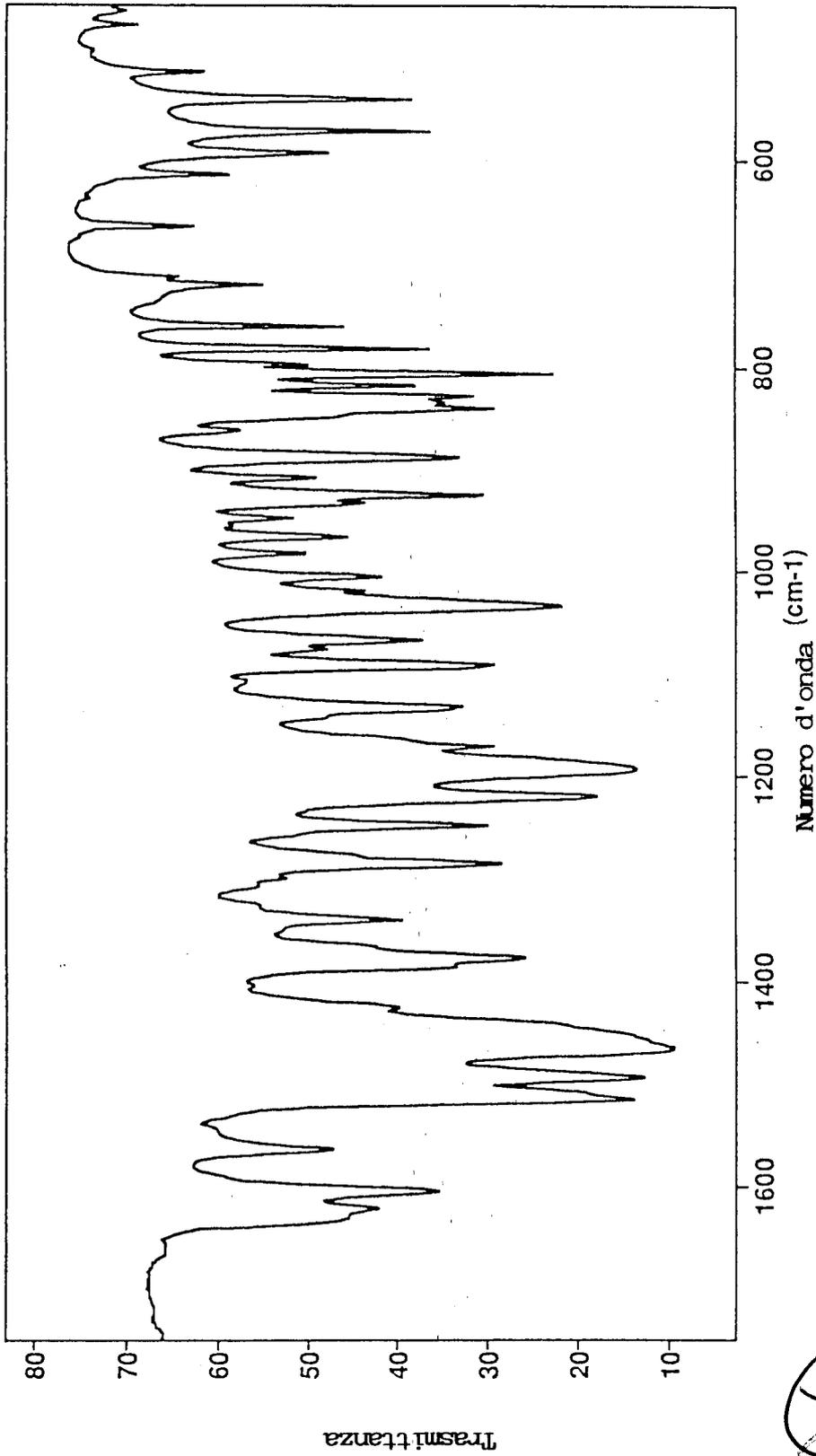
p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

**Torquato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(In proprio e per gli altri)



MI 96 A 0203

Figura 1b: Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo "A"



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

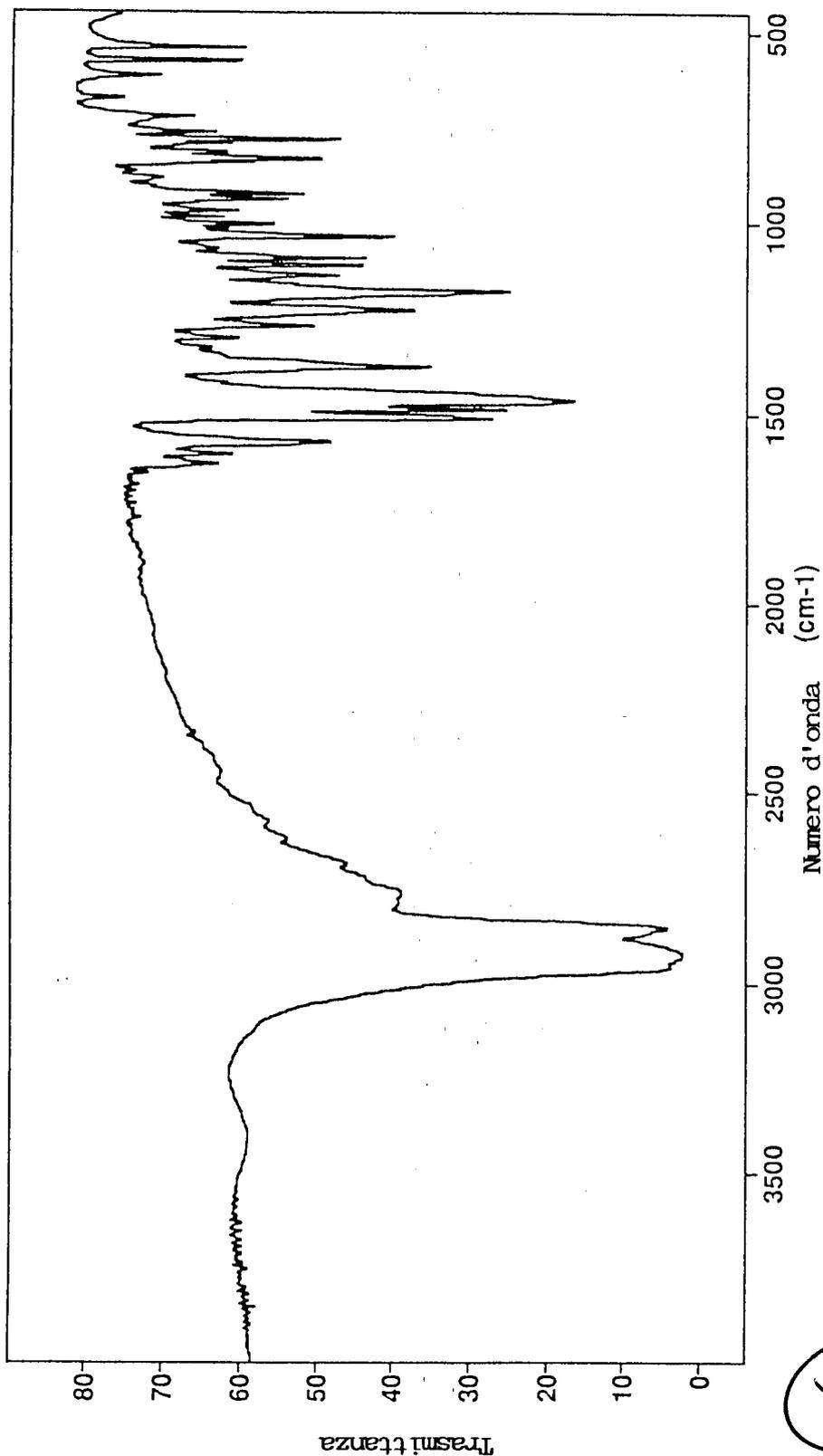
Torquato VANNINI  
N. iscriz. ALBO 244  
(in proprio e per gli altri)

*Torquato Vanni*



MI 96 A 0203

Figura 2a: Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo "B"



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

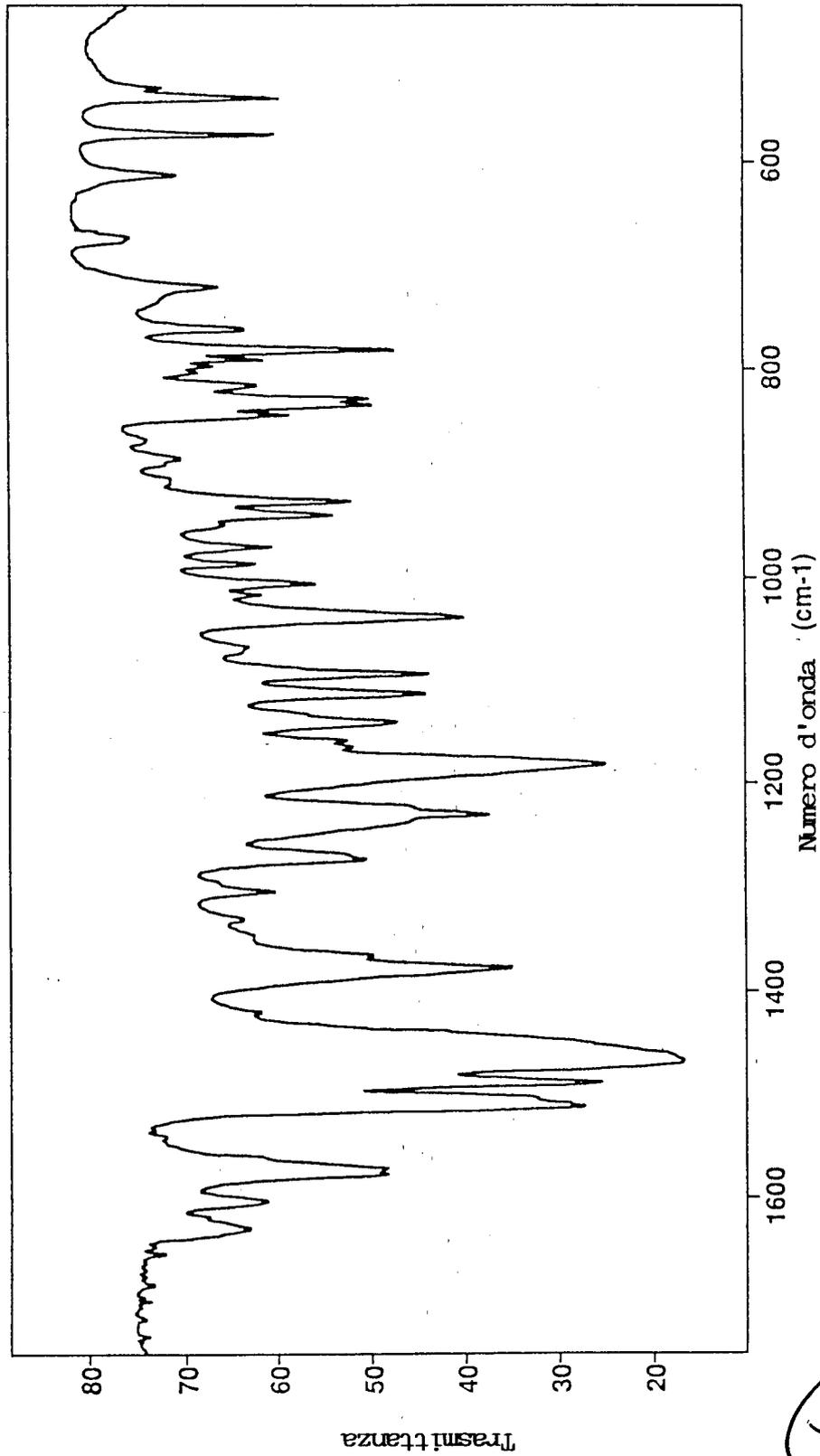
Torquato VANNINI  
N. iscriz. ALBO 244  
(In proprio e per gli altri)

*Torquato Vannini*



MI 96 A 0203

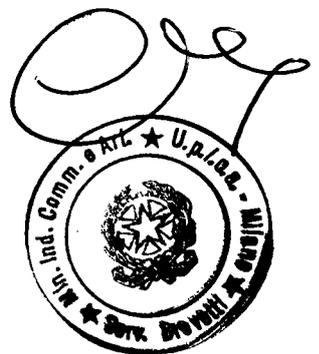
Figura 2b: Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo "B"



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

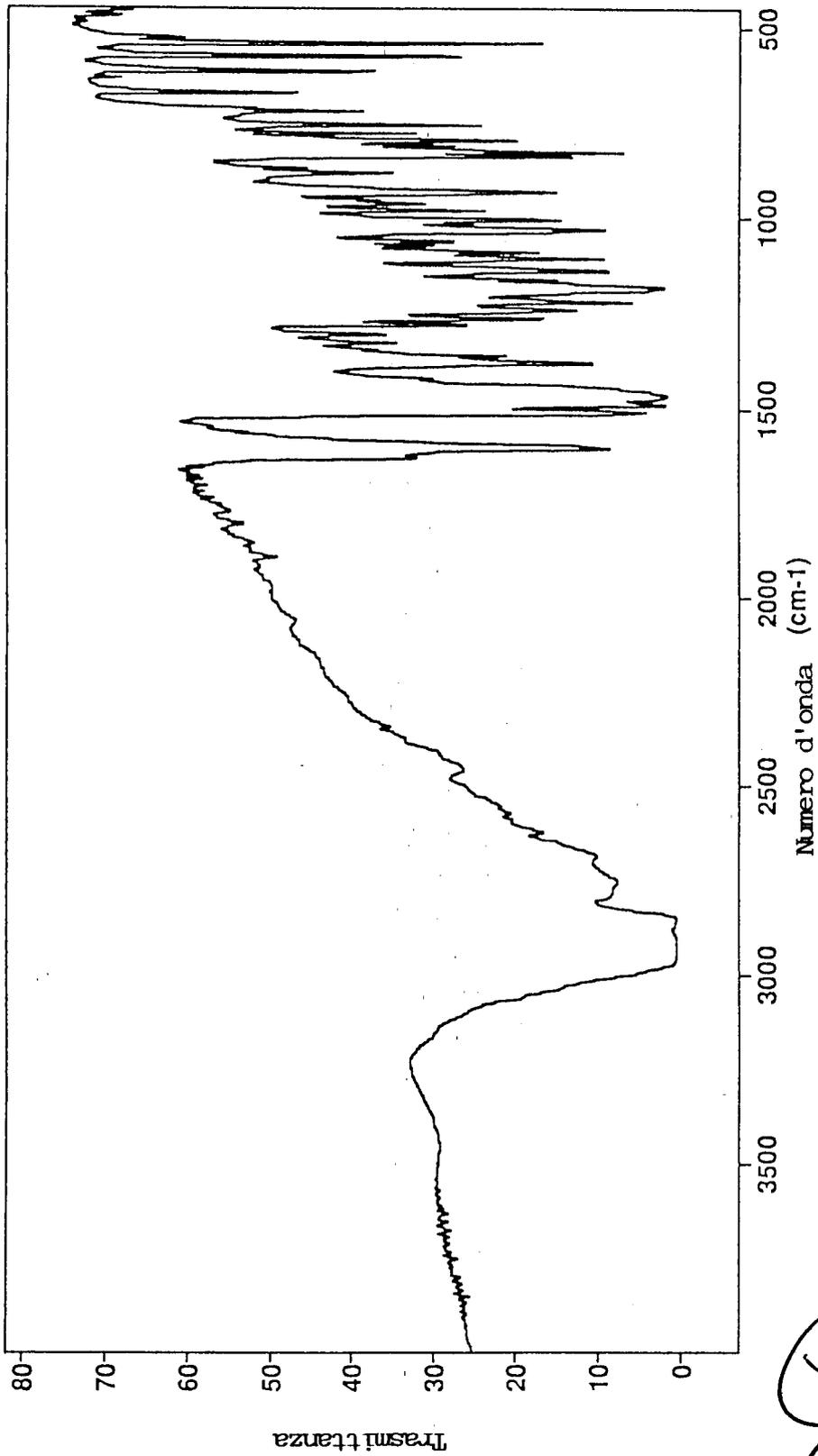
Torquato VANNINI  
N. iscriz. ALBO 244  
(in proprio e per gli altri)

*Torquato Vannini*



MI 96 A 0203

Figura 3a: Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo "C"



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

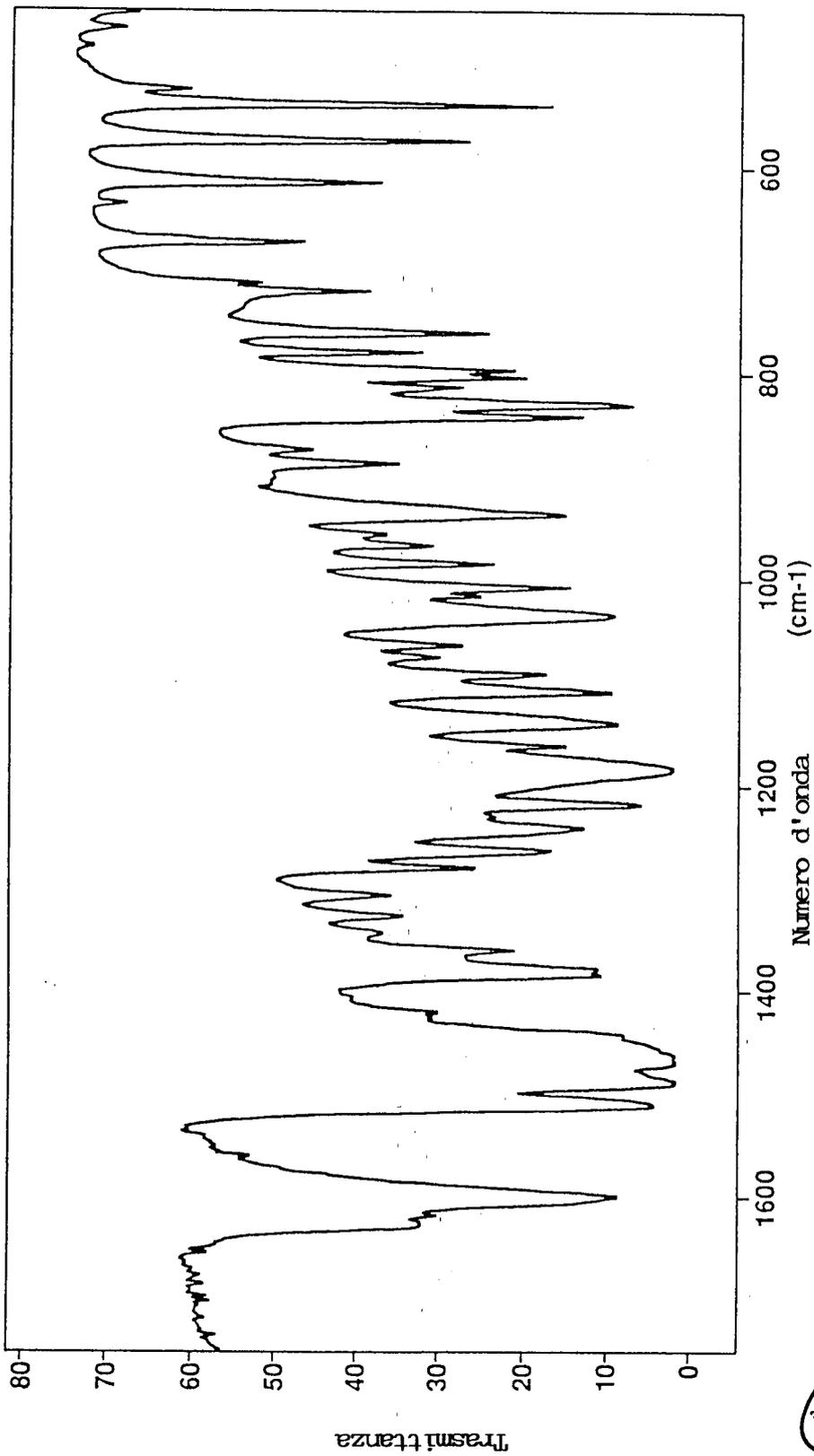
**Torquato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(in proprio e per gli altri)

*Torquato Vannini*



MI 96 A 0203

Figura 3b: Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo "C"



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Torquato VANNINI  
N. iscriz. ALBO 244  
(in proprio e per gli altri)

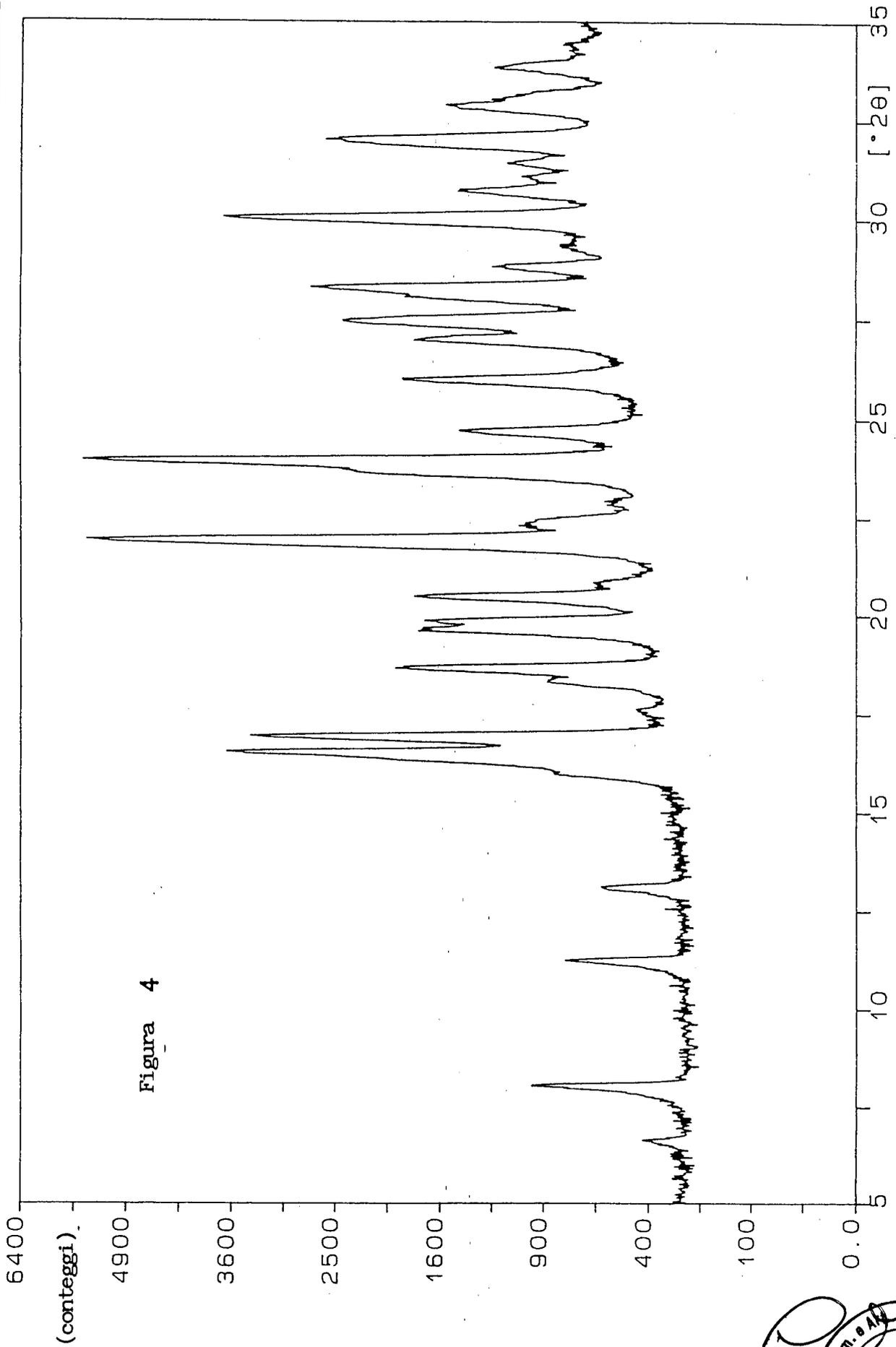
*Torquato Vannini*



MI 96 A 0203

26-apr-1995 10:50

Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo A



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

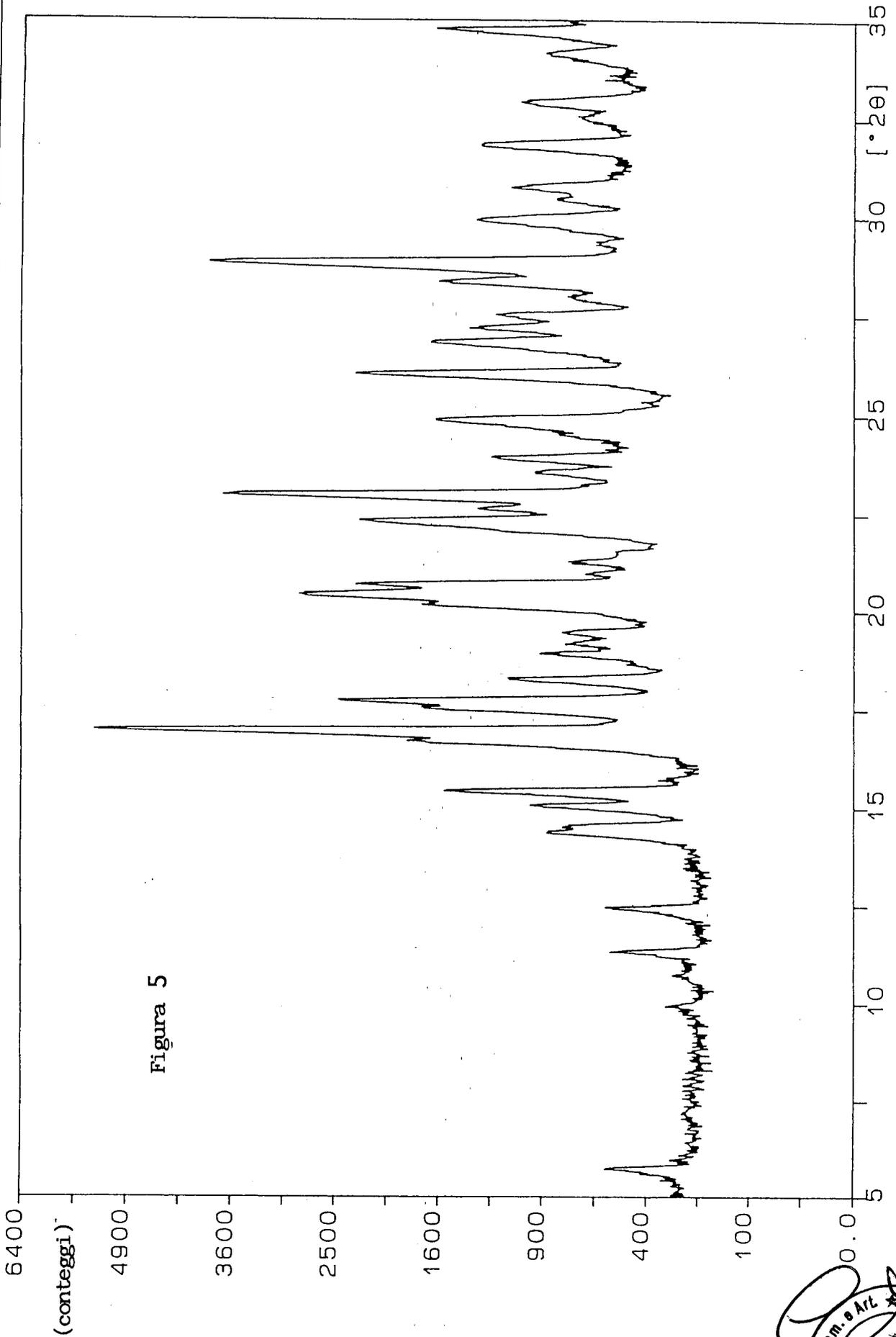
*Torquato Vannini*  
**Torquato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(In proprio e per gli altri)



MI 96 A 0203

26-apr-1995 10:57

Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo B



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

*Torquato Vannini*  
**Torquato VANNINI**  
 N. iscriz. ALBO 244  
 (in proprio e per gli altri)



MI 96 A 0203

26-apr-1995 11:01

Cloridrato di paroxetina anidro Polimorfo C

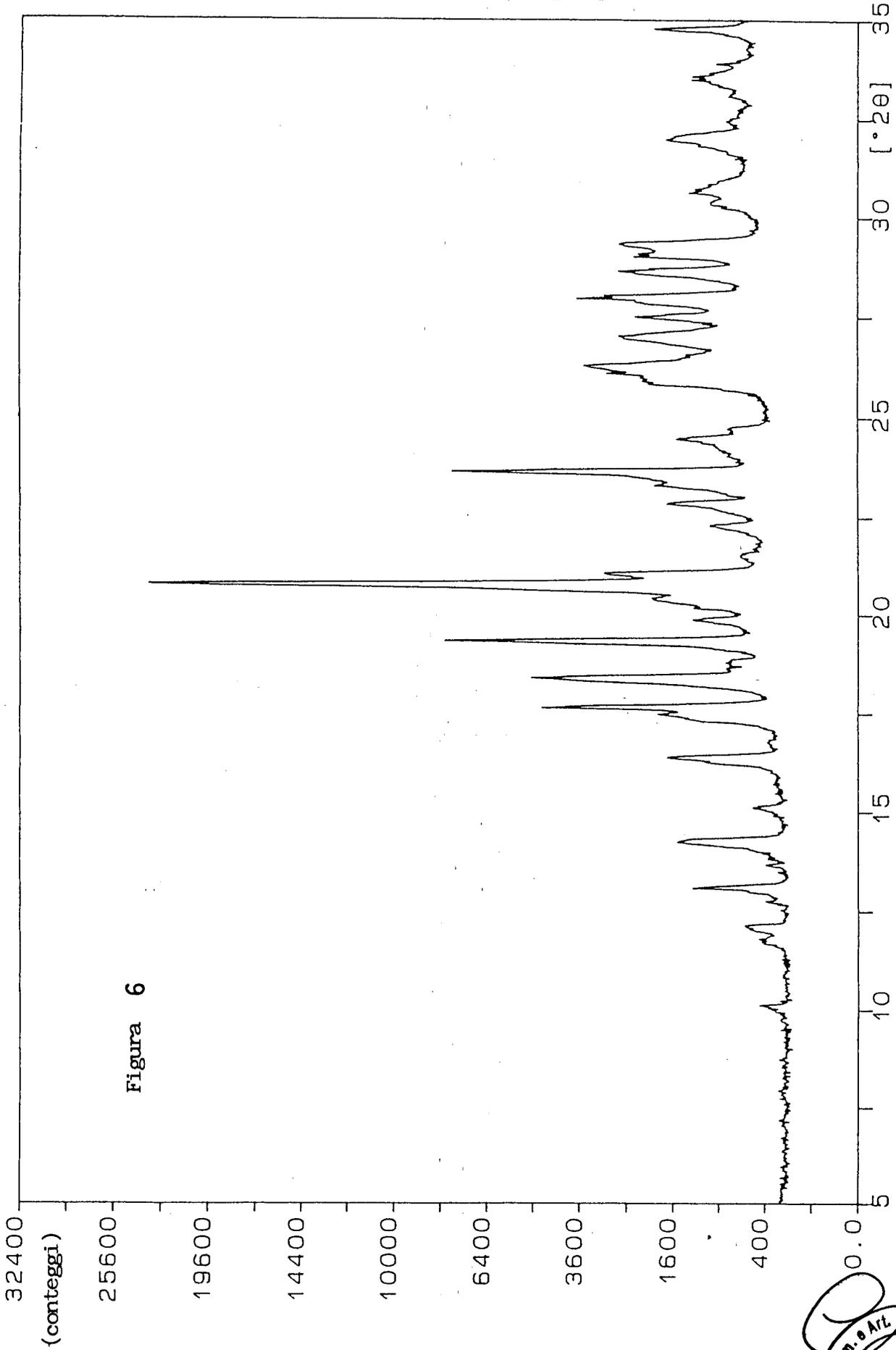


Figura 6

p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

*Torquato Vannini*  
**Torquato VANNINI**  
 N. iscriz. ALBO 244  
 (in proprio e per gli altri)



MI 96 A 0203

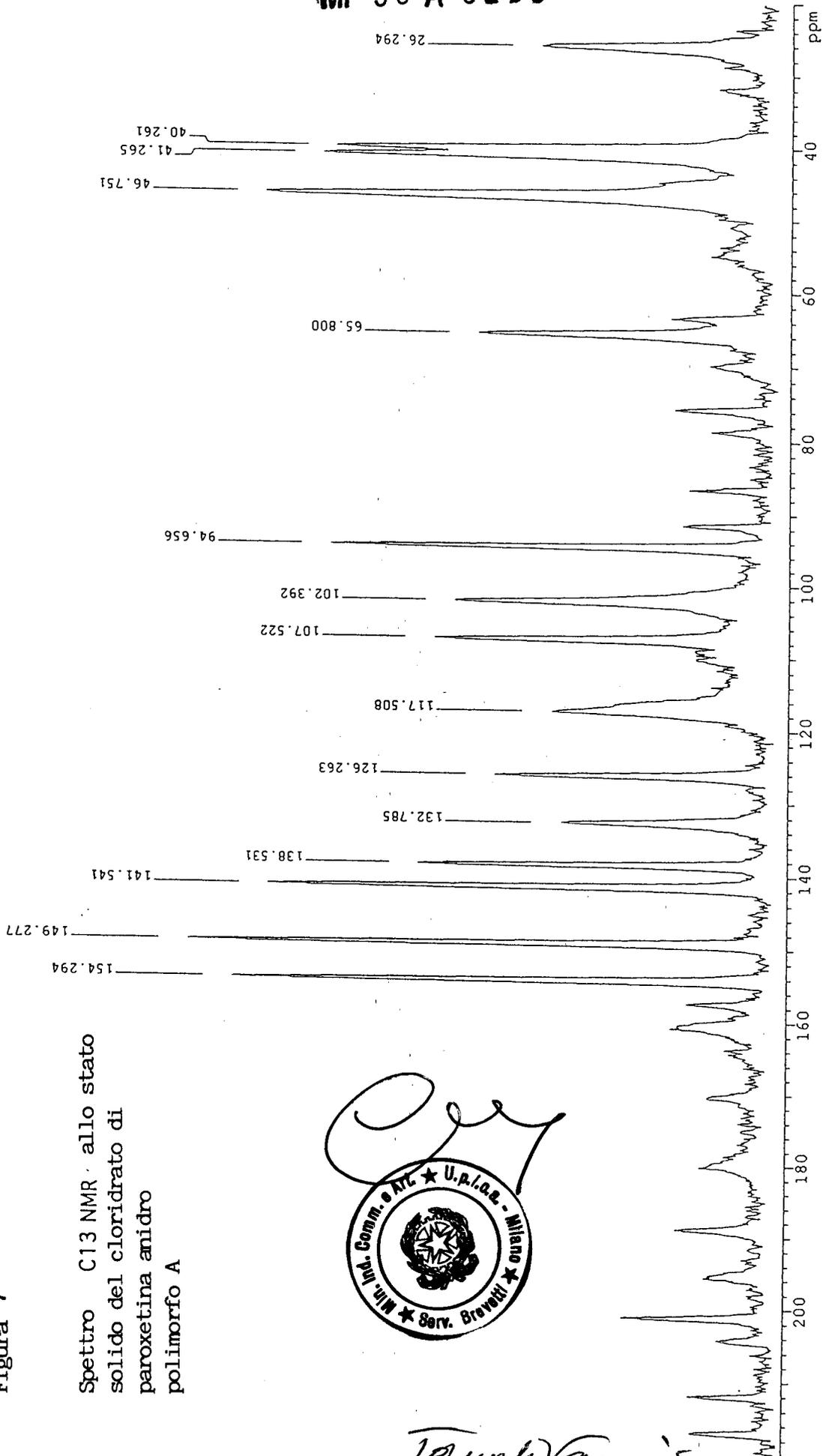


Figura 7

Spettro C13 NMR allo stato solido del cloridrato di paroxetina anidro polimorfo A



*Torquato VANNINI*

Torquato VANNINI

N. iscriz. ALBO 244

(In proprio e per gli altri)

p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

MI 96 A 0203

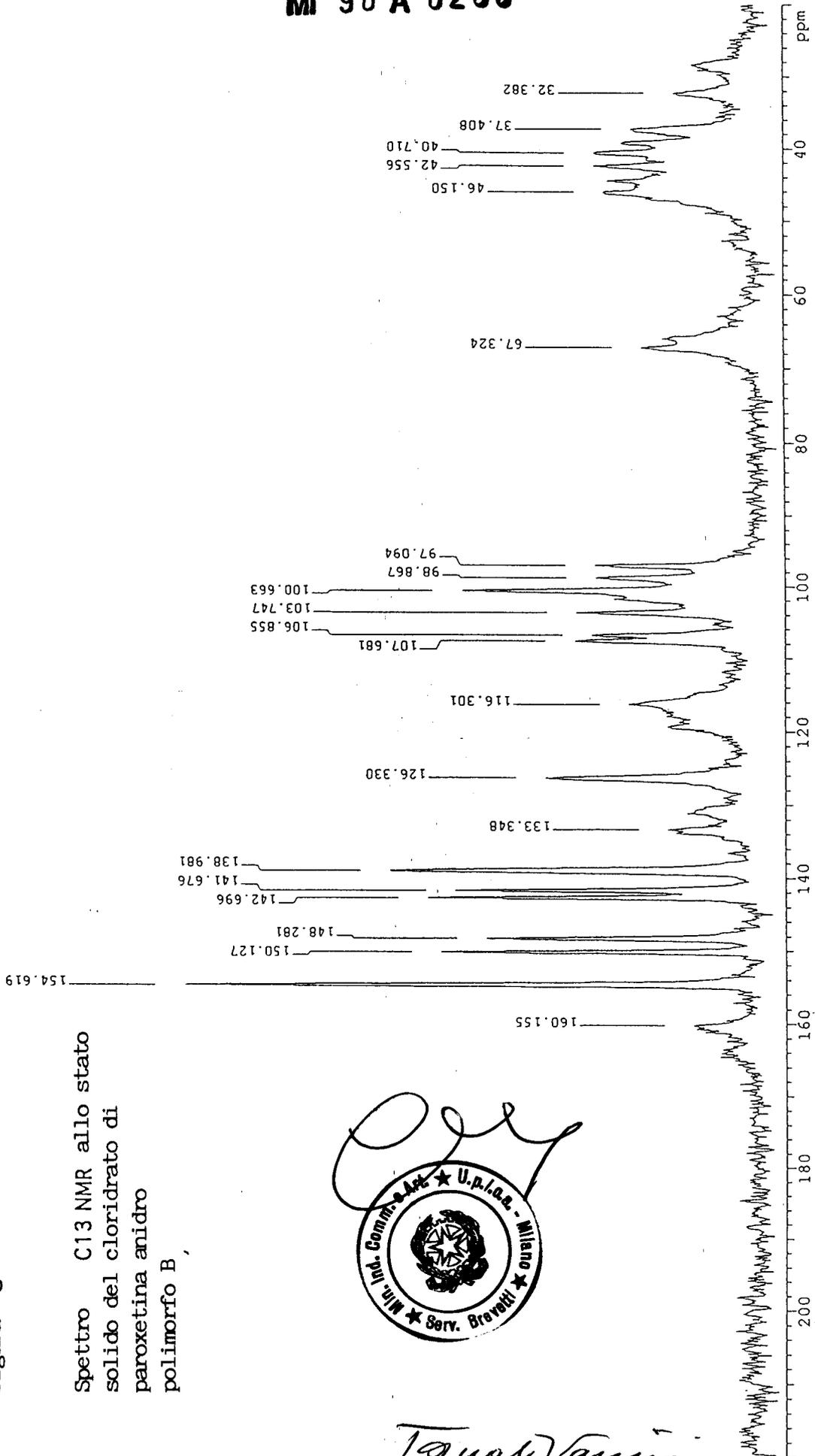
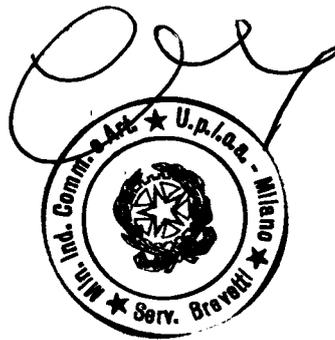


Figura 8

Spettro  $^{13}\text{C}$  NMR allo stato  
solido del cloridrato di  
paracetina anidro  
polimorfo B



p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Torquato VANNINI

N. iscriz ALBO 244

(In proprio e per gli altri)

MI 96 A 0203

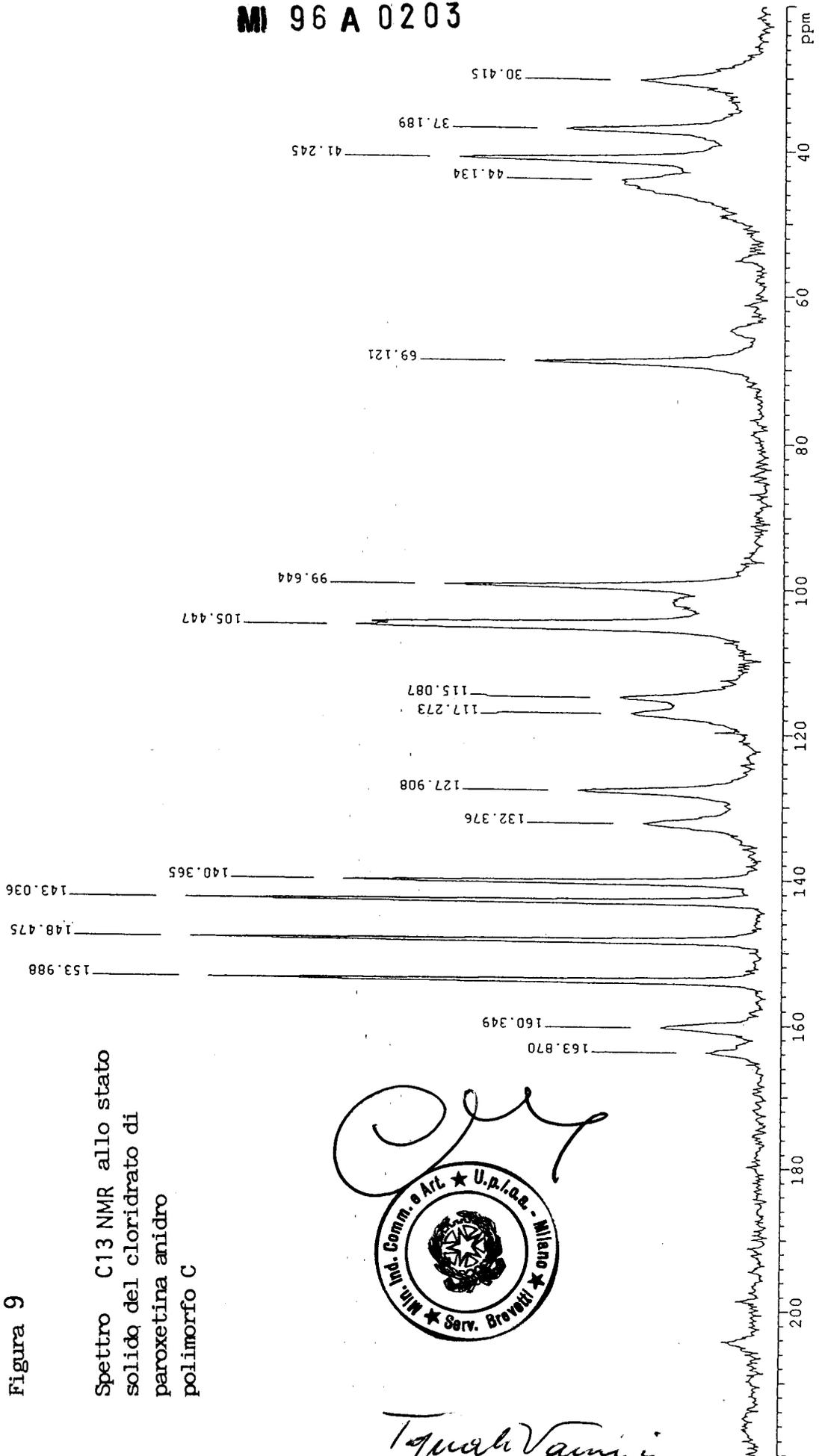


Figura 9

Spettro C13 NMR allo stato solido del cloridrato di paroxetina anidro polimorfo C

p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.



*Torquato Vanni*

Torquato VANNINI

N. iscriz. ALBO 244

(In proprio e per gli altri)

MI 96 A 0203

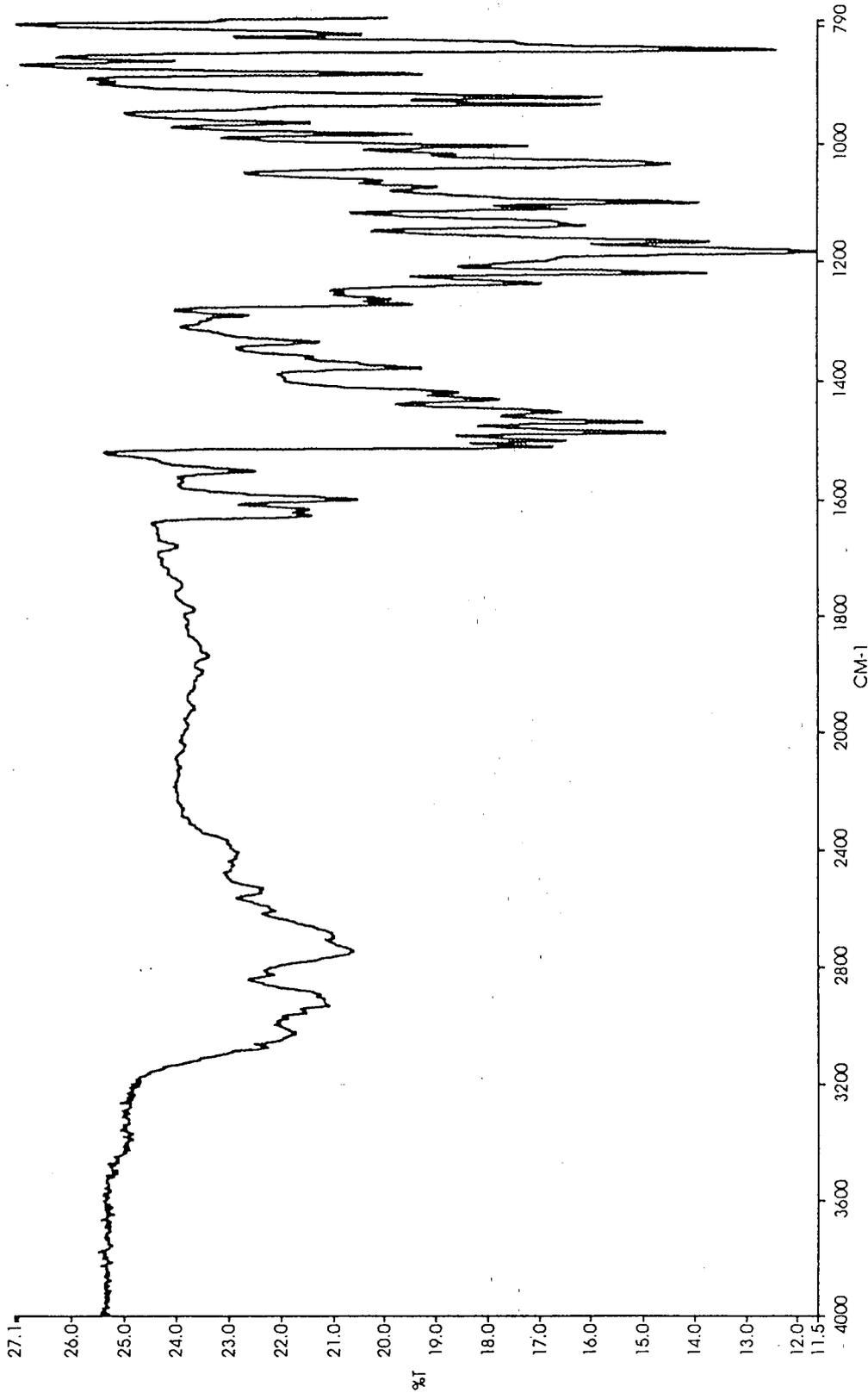
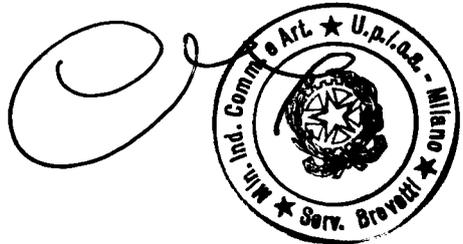


Figura 10A Spettro infrarosso del solvato di cloridrato di paroxetina con toluene

p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

*T. Vannini*  
**Torquato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(In proprio e per gli altri)



MI 96 A 0203

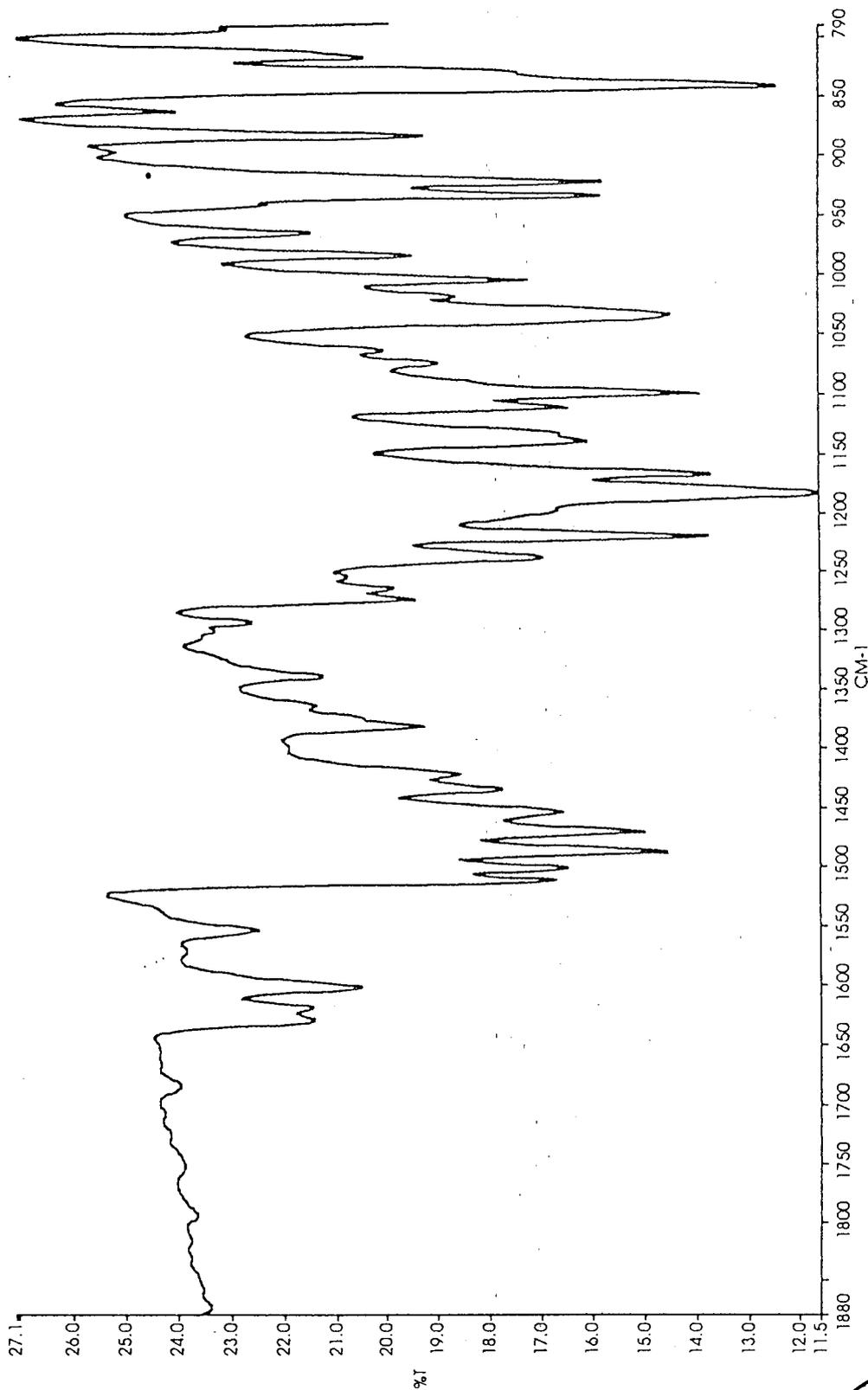


Figura 10B Spettro infrarosso del solvato di cloridrato di paroxetina con toluene

p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

*Toprato Vannini*  
**Toprato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(In proprio e per gli altri)



MI 96 A 0203

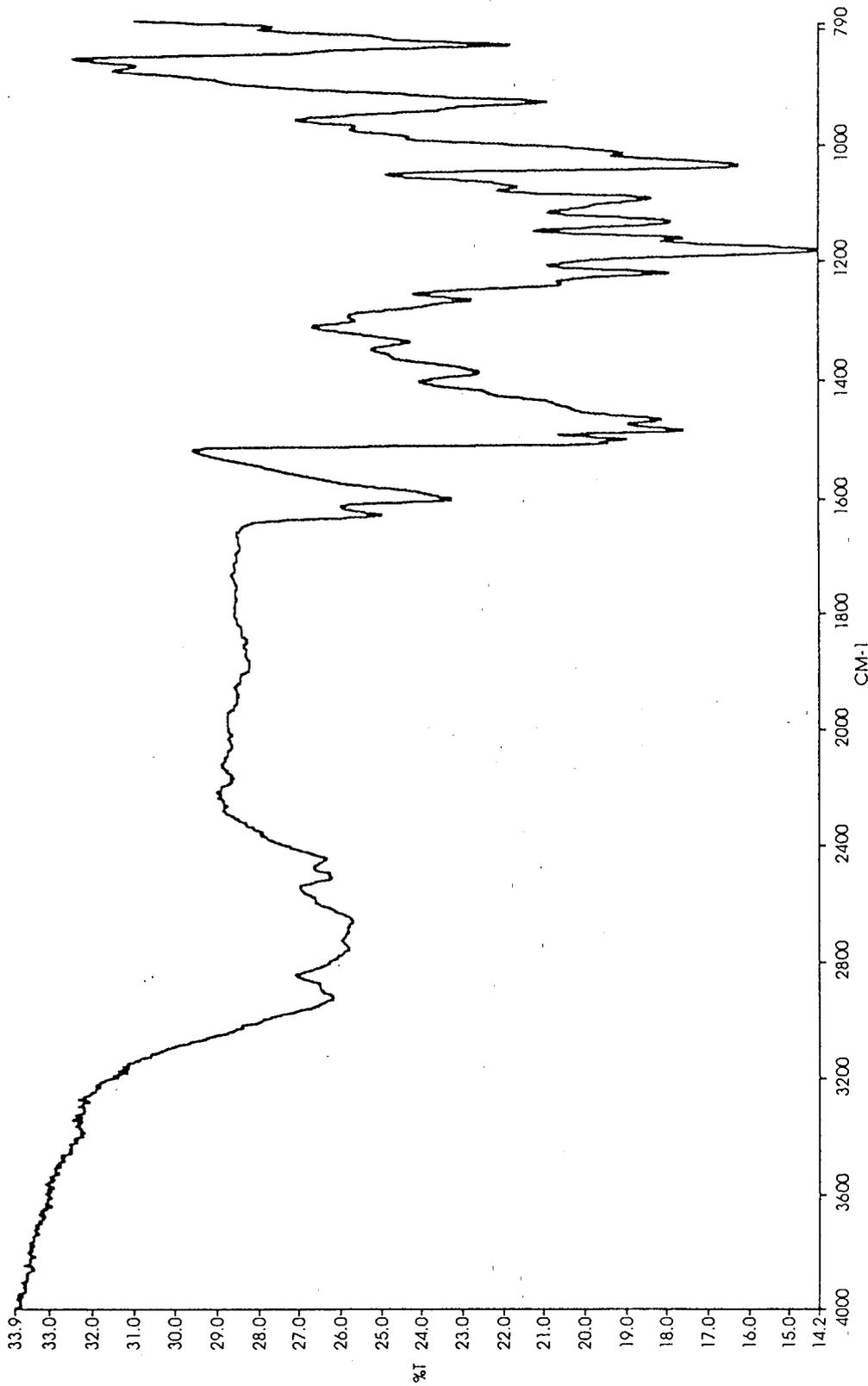


Figura 11A Spettro infrarosso del cloridrato di paroxetina anidro Forma D

p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

*Torquato Vannini*  
**Torquato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(in proprio e per gli altri)



M 96 A 0203

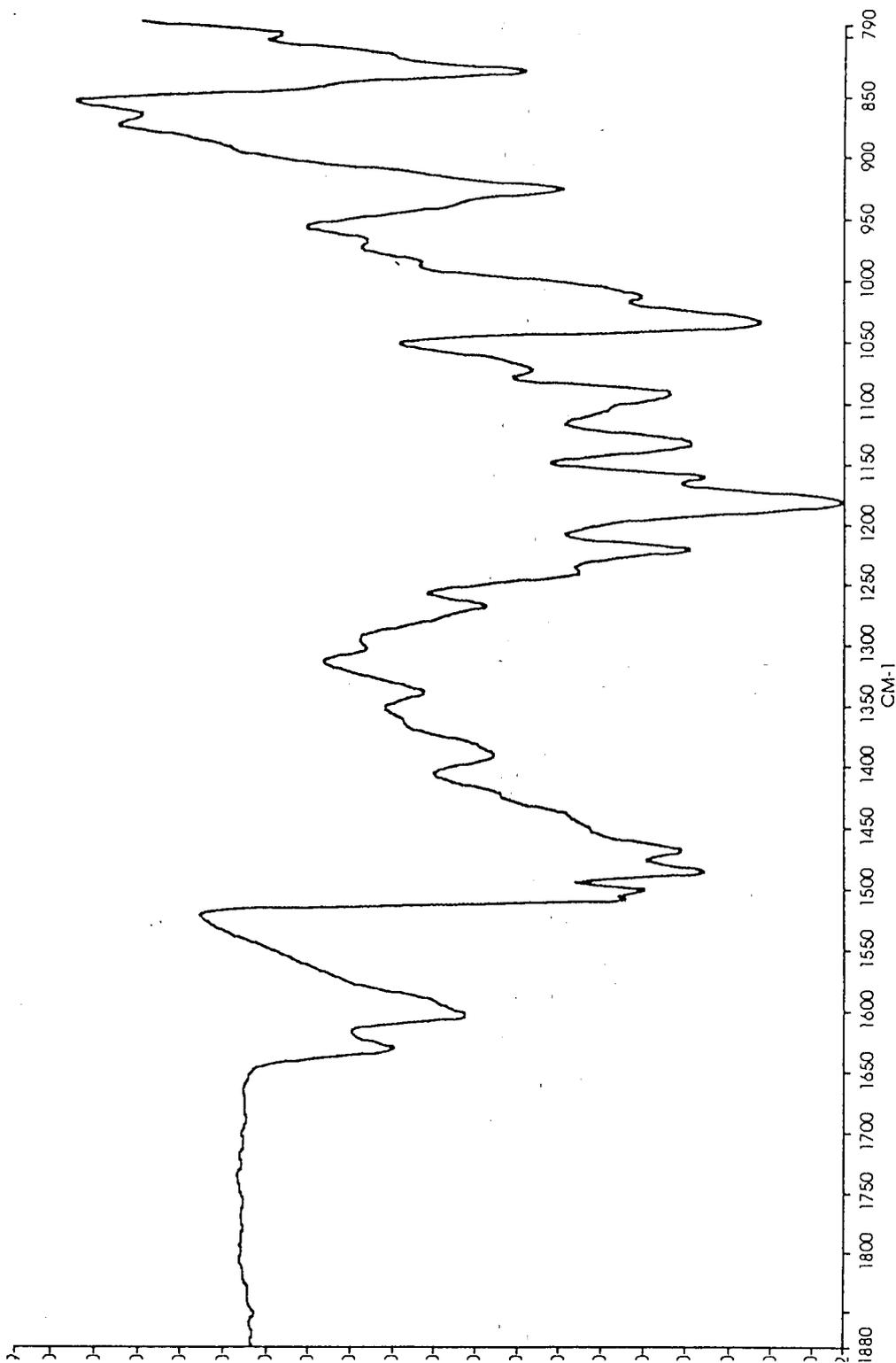


Figura 11 B Spettro infrarosso del cloridrato di paroxetina anidro Forma D

p.i.: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

*Torquato Vannini*  
**Torquato VANNINI**  
N. iscriz. ALBO 244  
(in proprio e per gli altri)

