



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 101827 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)  
C07D405/12 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.02.06</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.02.06 GB 9502297 1995.02.17 GB 9503112 1995.05.15 GB 9509807</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.09.30</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 05/97 1997.05.21</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. NEW COURT, BRET FORD, MIDDLESEX TW8 9EP GB</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> NEAL WARD GB VICTOR WITOLD JACEWCZ GB</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe:* ANIDRATO DE CLORIDRATO DE PAROXETINA SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE PROPANO-2-OL LIGADO, VÁRIAS FORMAS DO MESMO, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, NOVOS INTERMEDIÁRIOS ÚTEIS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SEU USO.

(57) *Resumo:*

ANIDRATOS DE CLORIDRATO DE PAROXETINA; LIVRES DE PROPANO-2-OL LIGADO

[Fig.]



PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/> MOD. UTI. <input type="checkbox"/> MOD. IND. <input type="checkbox"/> DES. IND. <input type="checkbox"/> TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>					Classificação Internacional (51)
N.º <u>101 827</u> LRJ (11) Data do pedido: <u>06/02/96</u> (22)					
Requerente(s) (71): (Nome e Morada) Código Postal <u>      </u> SMITHKLINE BEECHAM P.L.C, britânica, New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, Reino Unido					
Inventores (72): Victor Witold Jacewicz e Neal Ward, Reino Unido					
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)		
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido			
06/02/95	Reino Unido	9502297.6			
17/02/95	Reino Unido	9503112.6			
15/05/95	Reino Unido	9509807.5			
Epigrafe: (54) "Anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado, várias formas do mesmo, processos para a sua preparação, novos intermediários úteis para a sua preparação e seu uso"					
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) <p>O presente invento refere-se a anidros de cloridrato de paroxetina substancialmente livres de propano-2-ol ligado, a várias formas de anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de solvente orgânico ligado, bem como aos processos para a sua preparação, a solvatos de cloridrato de paroxetina intermediários para a preparação daqueles compostos e ao seu uso como medicamento, nomeadamente para o tratamento e/ou prevenção de uma ou mais das Perturbações: Alcoolismo, Ansiedade, Depressão, Obsessão compulsiva, Pânico, Dor crónica, Obesidade, Demência senil, Enxaqueca, Bulimia, Anorexia, Fobia social, Síndrome pré-menstrual, Depressão do Adolescente, Tricotilomania, Distímia, Abuso de substâncias.</p>					

MEMÓRIA DESCRITIVA

"Anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado, várias formas do mesmo, processos para a sua preparação, novos intermediários úteis para a sua preparação e seu uso"

O presente invento refere-se a novos compostos, a processos para a sua preparação e ao seu uso no tratamento de desordens médicas.

A EP-B-223403 (Beecham Group plc) descreve o hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina e o seu uso no tratamento de certas desordens médicas. O Exemplo 8 neste documento descreve a preparação do anidrato de cloridrato de paroxetina na forma de plaquetas que fundem a 118°C e com bandas de I.V. a 890, 1200, 1490, 3400 e 3640  $\text{cm}^{-1}$ , por cristalização a partir de um solvente contendo água. Este material é aqui depois designado por Forma Z. A repetição subsequente da preparação descrita no Exemplo 8 não conseguiu produzir qualquer tipo de anidrato de cloridrato de paroxetina, e não existe qualquer indicação clara, noutra parte do documento, de qualquer via alternativa ou de uma modificação no processo que possa gerar o anidrato.

O anidrato de cloridrato de paroxetina é também o objectivo descrito no International Journal of Pharmaceutics 42, (1988) 135 a 143, publicado pela Elsevier. É referido que o anidrato é produzido por cristalização de cloridrato de paroxetina a partir de propano-2-ol anidro. A subsequente repetição deste processo resultou num solvato de propano-2-ol do cloridrato de paroxetina. Isto equivale a dizer que existe propano-2-ol ligado no produto. Este propano-2-ol ligado não pode ser removido por técnicas de secagem convencionais tais como a secagem em estufa de vácuo.

O anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado não foi ainda descrito na literatura nem foi ainda descrito nenhum método que resultasse



na obtenção de um tal produto como resultado inevitável. Foi agora encontrado um método para a preparação de anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado. Adicionalmente, surpreendentemente, foram identificadas quatro novas formas de anidrato de cloridrato de paroxetina e os processos para a sua preparação. Estas formas são aqui depois designadas por A, B, C e D, respectivamente. Os dados de caracterização para as Formas A, B, C e D não correspondem aos dados de caracterização apresentados no Exemplo 8 da EP-A-223403.

Deste modo, o presente invento proporciona anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado.

O presente invento proporciona também anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de solvente orgânico ligado.

O presente invento proporciona também anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado, com a condição de não ser a Forma Z.

Substancialmente livre de solvente orgânico ligado deve ser interpretado como sendo menos do que a quantidade de propano-2-ol que permaneceria solvatado, isto é, ligado dentro da rede cristalina do produto nas condições de secagem convencionais em estufa de vácuo.

O presente invento proporciona também solvatos de cloridrato de paroxetina diferentes do solvato de propano-2-ol como precursores na preparação de anidrato de cloridrato de paroxetina, substancialmente livre de solvente orgânico ligado. Exemplos destes solvatos incluem solvatos de álcoois (diferentes de propano-2-ol) tais como o propano-1-ol e o etanol; solvatos de ácidos orgânicos tais como o ácido acético; solvatos de bases orgânicas tais como a piridina; solvatos de nitrilos tais como o acetonitrilo; solvatos de cetonas tais como a acetona; solvatos

de éteres tais como o tetra-hidrofurano, e solvatos de hidrocarbonetos clorados tais como clorofórmio e solvatos de hidrocarbonetos tais como tolueno.

Preferivelmente, o anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado é proporcionado em forma substancialmente pura. Adequadamente, o anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado é proporcionado com uma pureza de anidrato de cloridrato de paroxetina - maior do que 50%, preferivelmente, maior do que 60%, mais preferivelmente, maior do que 70%, ainda mais preferivelmente, maior do que 80% e, ainda mais preferivelmente, maior do que 90%. Muito preferivelmente, o anidrato de cloridrato de paroxetina é proporcionado em forma substancialmente pura, isto é, o anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado é mais do que 95% puro.

Deve ser entendido que o presente invento compreendendo anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado pode conter água não ligada, isto equivale a dizer, água que não a água de cristalização.

Tipicamente, a quantidade de solvente orgânico ligado, numa base peso/peso, será menor do que 2,0%, preferivelmente, menor do que 1,8%, mais preferivelmente, menor do que 1,5%, ainda mais preferivelmente, menor do que 1,0%, ainda mais preferivelmente, menor do que 0,5% e, muito preferivelmente, menor do que 0,1%.

De modo geral, todas as percentagens aqui indicadas são numa base peso/peso, a não ser onde se indique ser de outro modo.

As formas de anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado ou substancialmente livre de solvente orgânico ligado incluem:

- i) anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A; (aqui

depois definida)

ii) anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma B; (aqui depois definida)

iii) anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C; (aqui depois definida)

iv) anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma D; (aqui depois definida)

As formas de anidrato de cloridrato de paroxetina podem ser distinguidas umas das outras e o material formado, como resultado de levar a cabo os procedimentos descritos na EP-B-223403 e no International Journal of Pharmaceutics 42, (1988), 135 a 143, pode ser identificado pela forma cristalina, por análise com solventes ou por técnicas tais como I.V., ponto de fusão, difracção de raios-X, RMN, DSC, microscopia e por quaisquer outras técnicas analíticas que diferenciem uma forma da outra.

Por exemplo, a Forma A substancialmente livre de solvente pode ser distinguida das outras formas pelos dados analíticos seguintes. A Forma A tem um ponto de fusão de cerca de 123-125°C, quando obtida com uma pureza similar ao material descrito no Exemplo 1 que pode ser determinada por métodos convencionais tais como HPLC, e bandas de I.V. significativas (Figura 1) a cerca de 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  $\text{cm}^{-1}$ .

A exotérmica DSC, medida a 10°C por minuto, mostra um máximo a cerca de 126°C usando uma cápsula aberta e um máximo a cerca de 121°C usando uma cápsula fechada. A Forma A tem também um difractograma de raios-X substancialmente similar ao que se apresenta na Figura 4, por exemplo, existem picos característicos a 6,6, 8,0, 11,2, 13,1 graus 2 teta e um espectro de RMN de estado sólido substancialmente similar ao que

se mostra na Figura 7, por exemplo, com picos característicos a 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm.

A Forma B substancialmente livre de solvente pode ser distinguida das outras formas pelos dados analíticos seguintes, isto é, tem um ponto de fusão de cerca de 138°C, quando obtida com uma pureza similar ao material descrito no Exemplo 7 que pode ser determinada por métodos convencionais tais como HPLC, e bandas de I.V. significativas (Figura 2) a cerca de 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  $\text{cm}^{-1}$ .

A exotérmica DSC, medida a 10°C por minuto, mostra um máximo a cerca de 137°C tanto em cápsulas abertas como em cápsulas fechadas. A Forma B tem também um difractograma de raios-X substancialmente similar ao que se apresenta na Figura 5, por exemplo, existem picos característicos a 5,7, 11,3, 12,4, 14,3 graus 2 teta e um espectro de RMN de estado sólido substancialmente similar ao que se mostra na Figura 8, por exemplo, com picos característicos a 154,6, 148,3 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm.

A Forma C pode ser distinguida das outras formas pelos dados analíticos seguintes, isto é, tem um ponto de fusão de cerca de 164°C, quando obtida com uma pureza similar ao material descrito no Exemplo 8 que pode ser determinada por métodos convencionais tais como HPLC, e bandas de I.V. significativas (Figura 3) a cerca de 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  $\text{cm}^{-1}$ .

A exotérmica DSC, medida a 10°C por minuto, mostra um máximo a cerca de 161°C tanto em cápsulas abertas como em cápsulas fechadas.

A Forma C tem também um difractograma de raios-X substancialmente similar ao que se apresenta na Figura 6, por

exemplo, existem picos característicos a 10,1, 12,1, 13,1, 14,3 graus 2 teta e um espectro de RMN de estado sólido substancialmente similar ao que se mostra na Figura 7, por exemplo, com picos característicos a 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm.

A Forma D pode ser distinguida das outras formas pelos dados analíticos seguintes, isto é, existe na forma de um sólido semi-cristalino com um ponto de fusão de cerca de 125°C, quando obtida com uma pureza similar ao material descrito no Exemplo 14 que pode ser determinada por métodos convencionais tais como HPLC.

A Forma D pode também ser caracterizada por ter essencialmente as mesmas características físicas quando preparada a partir de um solvato de tolueno precursor usando os métodos aqui geralmente descritos, o referido solvato de tolueno precursor possuindo bandas de I.V. significativas a cerca de 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 picos de difracção de raios-X característicos a 7,2, 9,3, 12,7, e 14,3 graus 2 teta.

A questão de qual a forma particular de uma amostra particular de anidrato de cloridrato de paroxetina, pode ser facilmente determinada por um perito na arte usando técnicas convencionais e com referência aos dados anteriormente apresentados e aos dados apresentados nos exemplos, e por quaisquer outros meios convencionais.

Preferivelmente, as formas A e B existem como agulhas e a forma C existe como agulhas ou prismas.

O presente invento proporciona também o processo para a preparação de anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol, caracterizado por compreender cristalizar cloridrato de paroxetina em:

i) um solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos que formam um solvato com o cloridrato de paroxetina e que não são removíveis por técnicas de secagem convencionais; ou

ii) um solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos que formam ou não um solvato com o cloridrato de paroxetina mas que são removíveis por secagem em estufa de vácuo convencional;

e em seguida no caso de i) deslocar o solvente ou solventes solvatados usando um agente de deslocamento e no caso de ii) remover o solvente.

O presente invento proporciona também um processo para a preparação de solvatos de cloridrato de paroxetina diferentes do solvato de propano-2-ol, caracterizado por compreender cristalizar o cloridrato de paroxetina num solvente ou mistura de solventes orgânicos que formam um solvato com o cloridrato de paroxetina e que não são removíveis por técnicas de secagem convencionais.

O presente invento proporciona também um processo para a preparação de anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de solvente orgânico ligado, caracterizado por compreender deslocar o solvente ou solventes, solvatado(s) de um solvato de cloridrato de paroxetina usando um agente de deslocamento.

Num aspecto preferido do invento, a cristalização do anidrato de cloridrato de paroxetina é conseguida por contacto de uma solução de paroxetina, na forma de base livre, num solvente ou solventes orgânicos, com cloreto de hidrogénio gasoso anidro.

Alternativamente, antes da cristalização do cloridrato de paroxetina, pode-se remover a água por destilação azeotrópica. Deste modo, solventes adequados incluem aqueles que formam um azeótropo com água tais como a piridina e o propano-2-ol. Será também de notar que se podem também usar misturas de solventes para auxiliar a remoção azeotrópica da água.



Assim, num outro aspecto do invento, o anidrato de cloridrato de paroxetina é cristalizado por dissolução do hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina num solvente apropriado substancialmente livre de água que forma um azeótropo com água. Adequadamente, o solvente é removido por destilação e adiciona-se solvente fresco substancialmente livre de água até toda a água ter sido removida.

O hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina ou a sua base livre podem ser preparados de acordo com os procedimentos genericamente descritos na EP-B-0 223403.

Os solventes orgânicos deverão estar substancialmente livres de água até um grau tal que a água, presente na altura da cristalização, é insuficiente para efectuar a conversão no cloridrato hemi-hidratado. Os solventes orgânicos que estão substancialmente livres de água podem ser obtidos de um modo convencional. Por exemplo, podem ser secos usando técnicas convencionais, tais como secagem sobre peneiros moleculares, ou podem ser comprados.

Os factores que afectam qual a forma do produto que será obtido incluem a escolha particular de solvente ou solventes orgânicos que serão usados, que dependerá da forma particular do produto que se deseja.

Será também de notar que o método de remoção do solvente depende também da forma particular do produto que se deseja.

Para a variante i) do processo será de notar que um solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos que formam um solvato com o cloridrato de paroxetina cristalizado e que não são removíveis por técnicas de secagem convencionais, podem ser determinados por experimentação de rotina. Exemplos destes solventes orgânicos incluem, mas não estão limitados a, álcoois especialmente alcanóis tais como o propano-2-ol, o etanol e o propano-1-ol; ácidos orgânicos tais como o ácido acético; bases orgânicas tais como a piridina; nitrilos tais como o



acetonitrilo; cetonas tais como a acetona; éteres tais como o tetra-hidrofurano e hidrocarbonetos clorados tais como o clorofórmio.

O solvato de cloridrato de paroxetina produzido pela variante do processo i) é adequadamente isolado e seco por métodos convencionais, tais como a secagem sob vácuo, para remover algum ou todo o solvente livre ou não ligado. Será de notar que é preferível e inesperado que o grau de secagem seja controlado de modo a que apenas seja removido o solvente não ligado. O solvente ligado é depois deslocado com um agente de deslocamento tal como água ou dióxido de carbono supercrítico. É possível usar outros agentes de deslocamento que podem ser seleccionados por experimentação de rotina.

Como agente de deslocamento, pode-se usar preferivelmente água gasosa ou líquida. É importante que o solvato de cloridrato de paroxetina seja posto em contacto com água suficiente e durante um período de tempo suficiente para deslocar o solvente, mas insuficiente para causar a conversão no hemi-hidrato de cloridrato.

A quantidade de água, a forma da água, e.g., líquida ou gasosa e o período de tempo durante o qual o solvato de cloridrato de paroxetina está em contacto com a água, diferem de solvato para solvato. Isto depende grandemente da solubilidade do solvato em questão.

As proporções particulares de solvato de cloridrato de paroxetina para água estão indicadas nos exemplos aqui depois descritos (Exemplos 1, 4 a 6, 9 a 11, 13 e 15). Será de notar que se julga que o solvato de piridina é mais solúvel em água do que, por exemplo, o solvato de propano-2-ol. Deste modo, a utilização do efeito do ião comum, quando se usa ácido clorídrico diluído, pode ajudar a prevenir a dissolução do solvato e a subsequente conversão no hemi-hidrato de cloridrato.

Após contacto com a água para deslocar o solvente ligado, o

produto é adequadamente seco, por exemplo, sob vácuo a temperatura elevada. A secagem adequada pode ser sobre um excicante tal como pentóxido de fósforo.

Quando se usa dióxido de carbono supercrítico, será de notar que se podem controlar o caudal, a temperatura e a pressão do dióxido de carbono para se obter uma remoção óptima do solvato de cloridrato de paroxetina. Geralmente, pode-se usar dióxido de carbono a alta pressão, por exemplo, a cerca de 2500 psi. Preferivelmente, podem-se usar também temperaturas elevadas tais como entre 50 e 80°C, mais preferivelmente, entre 55 e 75°C.

A variante do processo i) é usada preferivelmente para preparar a Forma A.

Preferivelmente, a cristalização do solvato precursor do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A pode ser facilitada pela adição de sementes de solvato precursor do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A .

Alternativamente, podem-se usar sementes do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A para facilitar a cristalização de solvatos precursores do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A.

Para a variante do processo ii) será de notar que um solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos que formam ou não um solvato com o cloridrato de paroxetina mas que são removíveis por secagem em estufa de vácuo convencional, podem ser determinados por experimentação de rotina.

Um exemplo de um solvente que forma um solvato ligado com o cloridrato de paroxetina mas que é removível por secagem em estufa de vácuo convencional é o tolueno.

Para preparar a Forma D usa-se, preferivelmente, tolueno.

A cristalização de solvatos precursores do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma D pode ser facilitada pela adição de sementes de solvatos precursores do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma D.

Podem-se usar sementes do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma D para facilitar a cristalização de solvatos precursores do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma D.

Exemplos de solventes que não formam um solvato ligado com o cloridrato de paroxetina mas que são removíveis por secagem em estufa de vácuo convencional são o butano-1-ol e o acetato de etilo.

Para preparar a Forma B usa-se, preferivelmente, o butano-1-ol e para preparar a Forma C usam-se, preferivelmente, butano-1-ol ou acetato de etilo.

Se se pretende a forma B, esta pode ser preparada de acordo com, ou de modo análogo aos procedimentos descritos no Exemplo 7.

Preferivelmente, podem-se usar sementes da Forma B para facilitar a cristalização da Forma B.

Se se pretende a Forma C, esta pode ser preparada de acordo com, ou de modo análogo aos procedimentos descritos nos Exemplos 8 e 12.

Será também de notar que se podem usar sementes da Forma C para facilitar a cristalização da Forma C.

Os cristais de semente das Formas A, B, C e D podem ser preparados de acordo com os procedimentos aqui descritos ou estão disponíveis, gratuitamente, a pedido, na Corporate Intellectual Property, SmithKline Beecham plc, em New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, Reino Unido. A Forma A é BRL 29060F; a Forma B é BRL 29060G; a Forma C

é BRL 29060H; a Forma D é BRL 29060H. Amostras de sementes das Formas A, B, C e D podem também ser obtidas na NCIMB, 23 St. Machor Drive, Aberdeen, AB2 1RY, Escócia, Reino Unido.

O anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol e as Formas A, B, C e D (que são todos aqui depois designados por "produtos do invento"), podem ser usados para tratar e prevenir as seguintes perturbações:

Alcoolismo  
Ansiedade  
Depressão  
Obsessão Compulsiva  
Pânico  
Dor Crónica  
Obesidade  
Demência Senil  
Enxaqueca  
Bulímia  
Anorexia  
Fobia Social  
Síndrome Pré-menstrual  
Depressão do Adolescente  
Tricotilomania  
Distímia  
Abuso de substâncias

Estas perturbações são aqui depois designadas por "as Perturbações".

O presente invento proporciona adicionalmente um método para tratamento e/ou prevenção de uma ou mais das Perturbações por administração de uma quantidade eficaz e/ou profiláctica dos produtos do invento a um paciente que o necessite.

O presente invento proporciona ainda uma composição farmacêutica para uso no tratamento e/ou prevenção das Perturbações que compreende a mistura dos produtos do invento



com um transportador farmacologicamente aceitável.

O presente invento proporciona também o uso dos produtos do invento para o tratamento e/ou prevenção das Perturbações.

O presente invento proporciona também o uso dos produtos do invento para manufactura de um medicamento para tratamento e/ou prevenção das Perturbações.

As perturbações preferidas incluem depressão, obsessão compulsiva e pânico.

As composições do presente invento estão usualmente adaptadas para administração oral, mas são também abrangidas no âmbito do invento formulações para dissolução para administração parentérica.

A composição é usualmente apresentada como uma composição de dose unitária contendo de 1 a 200 mg de ingrediente activo calculados com base na base livre, mais usualmente, de 5 a 100 mg, por exemplo, de 10 a 50 mg, tal como, 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 ou 40 mg para um paciente humano. Muito preferivelmente, as doses unitárias contêm 20 mg de ingrediente activo calculados com base na base livre. Esta composição é tomada, normalmente, 1 a 6 vezes ao dia, por exemplo, 2, 3 ou 4 vezes ao dia, de modo a que a quantidade total de agente activo administrado esteja na gama de 5 a 400 mg de ingrediente activo, calculados com base na base livre. Muito preferivelmente, a dose unitária é tomada uma vez ao dia.

As formas de dosagem unitária preferidas incluem comprimidos ou cápsulas.

As composições do presente invento podem ser formuladas por métodos convencionais de preparação de composições, tais como mistura, enchimento e compressão.

Os transportadores adequados para uso no presente invento

incluem um diluente, um ligante, um desintegrante, um agente corante, um agente edulcorante e/ou um conservante. Estes agentes podem ser utilizados de um modo convencional, por exemplo, de um modo similar ao já usado para os antidepressivos do mercado.

Exemplos específicos de composições farmacêuticas incluem as descritas na EP-B-0 223403 e na US 4007196 nas quais os produtos do presente invento são usados como ingredientes activos.

Os exemplos seguintes ilustram o presente invento:

#### EXEMPLO 1

**Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Cristalino Substancialmente Livre de Propano-2-ol Ligado (Forma A)**

i) Solvato de propano-2-ol de cloridrato de paroxetina

Agitou-se hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina (150 g) com propano-2-ol (1000 ml) e tolueno (300 ml) num balão de fundo redondo e aqueceu-se até à ebulição. Removeu-se o solvente por destilação, sendo o volume total mantido por adição de propano-2-ol, até o ponto de ebulição ter atingido aproximadamente 82°C, indicando que toda a água tinha sido removida.

Deixou-se a mistura arrefecer até aproximadamente 50°C, altura em que cristalizou espontaneamente. O conteúdo do balão transformou-se rapidamente numa pasta espessa que foi diluída com propano-2-ol (aprox. 500 ml) e agitada vigorosamente. Deixou-se a suspensão resultante arrefecer até aproximadamente 30°C e filtrou-se sob vácuo tendo o cuidado de evitar a absorção de humidade atmosférica. O bolo molhado com solvente foi seco em alto vácuo sobre pentóxido de fósforo.

Rendimento de cloridrato de paroxetina solvatado 151 g,

teor em propano-2-ol 13,0% (estimado por RMN).

O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) mostrou inter alia uma banda característica a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

ii) Anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Agitou-se solvato de propano-2-ol de cloridrato de paroxetina (110 g, teor em propano-2-ol 13,0%) num copo com água (275 ml) durante 20 minutos. Filtrou-se a mistura sob vácuo e secou-se o sólido húmido sob vácuo sobre pentóxido de fósforo até peso constante.

Rendimento em anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A 91,0 g.

Teor em água 0,13% (KF), teor em propano-2-ol 0,05% (estimado por RMN).

Ponto de fusão: 123-125°C.

A exotérmica DSC, medida a 10°C por minuto, mostrou um máximo a cerca de 126°C usando uma cápsula aberta e um máximo a cerca de 121°C usando uma cápsula fechada.

O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) mostrou inter alia bandas características a 665, 3631 e  $3402\text{ cm}^{-1}$  (ver Figura 1).

Análise elementar:

Requeridos para o anidrato

de cloridrato de paroxetina: C 62,38 H 5,79% N 3,83%

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

A amostra foi também examinada por difracção de raios-X de pó (ver Figura 4) e por RMN de  $C^{13}$  de estado sólido (ver Figura 7).

**EXEMPLO 2****Solvato de Propano-2-ol de Cloridrato de Paroxetina**

Dissolveu-se paroxetina base livre (42,09 g) em propano-2-ol (grau Fisons SLR, 210 ml). Fez-se borbulhar cloreto de hidrogénio gasoso para dentro de um balão arrefecido contendo propano-2-ol (157 g) até serem absorvidos 20,8 g de ácido clorídrico. Adicionaram-se rapidamente 39 g desta solução (contendo aproximadamente 4,6 g de cloreto de hidrogénio) à solução de paroxetina e agitou-se a mistura vigorosamente. Após cerca de 1 minuto, a cristalização começou e a mistura transformou-se rapidamente numa pasta não agitável que foi deixada em repouso durante uma hora. O produto foi recolhido por filtração, lavado com propano-2-ol (50 ml) e seco sob vácuo à temperatura ambiente até peso constante num excicador contendo óxido fosfórico. A amostra foi analisada por espectrometria de RMN e verificou-se que continha aproximadamente 6% de propano-2-ol em peso. Parte da amostra foi colocada numa estufa de vácuo ajustada a 50°C e adicionalmente seca até peso constante, o que demorou mais 4 dias. A espectrometria de RMN mostrou que a amostra continha aproximadamente 2% de propano-2-ol em peso.

**EXEMPLO 3****Solvato de Propano-2-ol de Cloridrato de Paroxetina**

Dissolveu-se paroxetina base livre (52,37 g) em propano-2-ol seco (250 ml) e adicionou-se, rapidamente, com agitação vigorosa, uma solução de cloreto de hidrogénio gasoso em propano-2-ol seco (50 g de solução contendo aproximadamente 5,8 g de ácido clorídrico). Após cerca de 30 segundos a cristalização começou e agitou-se a mistura durante mais 30 minutos à temperatura ambiente, para permitir completar a cristalização. O produto foi isolado por filtração sob vácuo, lavado com 25 ml de propano-2-ol e seco num excicador contendo

óxido fosfórico à temperatura ambiente sob vácuo.

Após 3 dias, analisou-se uma amostra por RMN e verificou-se que continha 10,5% de propano-2-ol. O resto do material foi seco durante mais 3 dias até peso constante sob vácuo com óxido fosfórico fresco no excicador. A análise por RMN mostrou que o produto continha 5,7 % p/p de propano-2-ol.

#### EXEMPLO 4

#### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Cristalino Substancialmente Livre de Piridina Ligada (Forma A)

i) Preparação do solvato de piridina de cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se cloridrato de paroxetina contendo cerca de 2% de propano-2-ol (20,0 g) em piridina quente (200 ml) e removeu-se parte do solvente por destilação. Fechou-se o balão e deixou-se arrefecer após o que cristalizou espontaneamente uma solução vermelho-clara. Agitou-se bem a suspensão espessa, filtrou-se, evitando uma exposição excessiva à humidade atmosférica, e lavou-se o sólido sobre o filtro com piridina (25 ml). Secou-se o produto sob alto vácuo sobre pentóxido de fósforo.

Rendimento 22,0 g.

O exame microscópico mostrou que o produto está na forma de cristais de agulha e a análise por RMN mostrou a presença de 15,2% em peso de piridina (em teoria, para um solvato 1:1, 17,77%). O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) do solvato de piridina era diferente tanto do espectro do hemi-hidrato como do espectro do anidrato na Forma A e, em particular, não mostrou bandas significativas na região dos 3000  $\text{cm}^{-1}$ . O solvato de piridina deu também um padrão de difracção de raios-X de pó identificativo.

ii) Preparação do anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Adicionou-se solvato de piridina de cloridrato de paroxetina (5,00 g) a ácido clorídrico 5 molar (25 ml) num balão e agitou-se durante 5 minutos. Filtrou-se a mistura, escoou-se bem e lavou-se com água (15 ml). Secaram-se os cristais sob alto vácuo sobre pentóxido de fósforo.

Rendimento 4,00 g.

O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) foi consistente com o do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e não foi detectada piridina por análise de RMN.

#### EXEMPLO 5

Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Ácido Acético Ligado (Forma A)

i) Preparação de solvato de ácido acético de cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se cloridrato de paroxetina contendo cerca de 2% de propano-2-ol (30,0 g) em ácido acético glacial quente (120 ml) e removeu-se parte do solvente por destilação. Fechou-se o balão e deixou-se arrefecer de um dia para o outro. Semeou-se a solução amarelo-claro límpida com anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A, submeteu-se a ultra-sons e agitou-se à temperatura ambiente durante várias horas. Deixou-se a mistura em repouso durante 24 horas, filtrou-se e secou-se o produto sob alto vácuo num excicador contendo hidróxido de potássio.

Rendimento 17,29 g.

A análise por RMN mostrou a presença de 13,5% em peso de ácido acético (em teoria, para um solvato 1:1, 14,10%). O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) do solvato de ácido

acético era diferente tanto do espectro do hemi-hidrato como do espectro do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e, em particular, mostrou uma banda intensa a  $1705\text{ cm}^{-1}$  indicativa de ácido acético ligado e não mostrou bandas significativas na região dos  $3000\text{ cm}^{-1}$ . O solvato de ácido acético deu também um padrão de difracção de raios-X de pó identificativo.

ii) Preparação do anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Tratou-se solvato de ácido acético de cloridrato de paroxetina (1,00 g) com ácido clorídrico 5 molar (5 ml) e agitou-se durante 5 minutos. Filtrou-se a mistura, escorreu-se bem e secaram-se os cristais sob alto vácuo num excicador contendo pentóxido de fósforo.

Rendimento 0,80 g.

O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) confirmou que o produto era o anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A. A análise por RMN mostrou a presença de aproximadamente 0,4% de ácido acético. O exame microscópico mostrou que o material estava na forma de agulhas fragmentadas.

#### EXEMPLO 6

Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Acetonitrilo Ligado (Forma A)

i) Preparação de solvato de acetonitrilo de cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A, preparado usando o método do Exemplo 1 (10,8 g) em acetonitrilo anidro quente (40 ml) num balão cónico, fechou-se e arrefeceu-se no frigorífico durante 1 hora, período durante o qual alguns cristais se separaram. Submeteu-se a ultra-sons, colocou-se de novo no frigorífico e deixou-se de um dia para o

outro. O conteúdo transformou-se numa pasta espessa. Na manhã seguinte, a pasta foi fragmentada, usando agitação vigorosa e ultra-sons, e filtrou-se a mistura. Secou-se o produto sob alto vácuo num excicador contendo pentóxido de fósforo.

Rendimento 9,30 g, teor em acetonitrilo 2,5% (por RMN).

ii) Preparação do anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Agitou-se o solvato de acetonitrilo de cloridrato de paroxetina (4,23 g) em água (20,6 g) durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido por filtração com vácuo, lavou-se sobre o filtro com água (10 ml) e secou-se numa estufa de vácuo contendo pentóxido de fósforo a 50°C.

Rendimento 3,75 g.

O espectro de I.V. mostrou que o produto era o anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A.

Teor em acetonitrilo aproximadamente 0,5% (por RMN).

#### EXEMPLO 7

##### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina (Forma B)

Dissolveu-se paroxetina base livre (10,0 g) em butano-1-ol (25 ml) à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução de cloreto de hidrogénio gasoso (1,25 g) em butano-1-ol (15 ml). Fechou-se a solução castanha/vermelho-clara límpida e armazenou-se no frigorífico de um dia para o outro. Formou-se uma pequena quantidade de material cristalino na base do balão e usaram-se ultra-sons para generalizar a cristalização. Armazenou-se de novo a mistura no frigorífico de um dia para o outro, depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e filtrou-se. Secou-se o produto sob alto vácuo num excicador contendo pentóxido de fósforo.

O exame microscópico com um microscópio de polarização mostrou que a amostra estava na forma de cristais na forma de penas.

Ponto de fusão: 137-138°C.

O espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) estava conforme com o de uma amostra padrão de cloridrato de paroxetina.

A análise elementar foi consistente com o cloridrato de paroxetina anidro:

Requeridos para

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NClFO}_3$ :	C 62,38%	H 5,79%	N 3,83%	Cl 9,69%
Encontrados:	C 62,08%	H 5,75%	N 3,81%	Cl 9,62%

O difractograma de raios-X de pó confirmou que a amostra era cristalina (ver Figura 5). O difractograma era diferente tanto do difractograma do hemi-hidrato como do difractograma do anidrato na Forma A.

O espectro de I.V. (óleo de Nujol) era diferente também tanto do espectro do hemi-hidrato como do espectro do anidrato na Forma A (ver Figura 2).

A exotérmica DSC, medida a 10°C por minuto, mostrou um máximo a cerca de 137°C em cápsulas abertas e fechadas.

A amostra foi também examinada por RMN de  $\text{C}13$  de estado sólido (ver Figura 8).

#### EXEMPLO 8

#### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina (Forma C)

Aqueceram-se hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina (300 g) e tolueno (1200 ml) ao refluxo e removeu-se a água usando um dispositivo de Dean-Stark. Quando deixou de ser recolhida água,

removeu-se a maior parte do tolueno por destilação e substituiu-se por butano-1-ol anidro. Continuou-se a destilação até a temperatura atingir cerca de 117°C, indicando que todo o tolueno tinha sido removido. Diluiu-se a mistura até cerca de 1200 ml com butano-1-ol e deixou-se arrefecer. A cerca de 42°C, adicionaram-se sementes de anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma B (agulhas). Ainda que a cristalização tivesse começado, observou-se que o produto estava na forma de prismas bem formados, indicando que o produto estava a cristalizar numa forma diferente das sementes adicionadas.

Deixou-se a mistura em repouso de um dia para o outro e depois filtrou-se. Lavaram-se os cristais sobre o filtro com butano-1-ol e depois secou-se sob vácuo a 50°C sobre pentóxido de fósforo.

Rendimento 250 g.

Ponto de fusão: 162-164°C.

A análise por RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) confirmou que o produto era cloridrato de paroxetina e mostrou a presença de um vestígio de butano-1-ol (cerca de 0,1% em peso). O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) era diferente tanto do espectro da Forma A como do espectro da B, (ver Figura 3).

Teor em água 0,06% (KF).

A análise elementar foi consistente com o cloridrato de paroxetina anidro:

Requeridos para o

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NClFO}$ : C 62,38% H 5,79% N 3,83% Cl 9,69%

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

A exotérmica DSC, medida a 10°C por minuto, mostrou um máximo a cerca de 161°C em cápsulas abertas e fechadas.

O difractograma de raios-X em pó confirmou que a amostra era cristalina (ver Figura 6). O difractograma era diferente tanto do difractograma do anidrato na Forma A como do difractograma do anidrato na Forma B.

A amostra foi também examinada por RMN de C13 de estado sólido (ver Figura 9).

#### EXEMPLO 9

##### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Acetona Ligada (Forma A)

###### i) Solvato de acetona do cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se paroxetina base livre (10,51 g) em acetona (40 ml, seca com peneiros moleculares de 4 A) e adicionou-se, com agitação, uma solução de cloreto de hidrogénio gasoso (1,31 g) em acetona seca (10 ml). A cristalização ocorreu espontaneamente num minuto e a mistura ficou rapidamente não agitável. Após aproximadamente meia hora, filtrou-se o produto, colocou-se num excicador sobre pentóxido de fósforo e secou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro.

Peso de produto: 11,24 g. Teor em acetona (estimado por RMN) 4% p/p. O espectro de infra-vermelhos mostrou uma banda característica a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

Colocou-se aproximadamente metade do produto numa estufa de vácuo ajustada a  $50^{\circ}\text{C}$  e secou-se adicionalmente até peso constante. A análise por RMN do produto resultante indicou a presença de 1,2% p/p de acetona.

###### ii) Anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Agitou-se uma amostra do solvato de acetona (5,18 g) durante 10 minutos em água (20 ml), filtrou-se e secou-se a  $50^{\circ}\text{C}$  numa estufa de vácuo contendo pentóxido de fósforo.

Peso de produto: 4,63 g. A análise por RMN indicou a presença de 0,6% p/p de acetona. O espectro de infra-vermelhos correspondeu ao espectro do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e mostrou uma banda característica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLO 10

#### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Etanol Ligado (Forma A)

##### i) Solvato de etanol do cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se paroxetina base livre (11,25 g) em etanol absoluto (40 ml) e adicionou-se, com agitação, uma solução de cloreto de hidrogênio gasoso (1,9 g) dissolvido em etanol absoluto (20 ml). Não se observou qualquer sinal de cristalização após 10 minutos, de modo que se semeou a solução límpida com anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A. Após 30 minutos não havia ainda qualquer sinal de cristalização, pelo que a solução foi evaporada a pressão reduzida até aproximadamente metade do volume e semeada de novo. Desta vez, observou-se uma cristalização lenta e deixou-se a mistura durante mais uma hora. A massa cristalina resultante foi seca à temperatura ambiente num excicador de vácuo contendo pentóxido de fósforo.

Peso de produto: 11,87 g. Teor em etanol (estimado por RMN) 4% p/p. O espectro de infra-vermelhos mostrou uma banda característica a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

Colocou-se uma pequena amostra do produto numa estufa de vácuo ajustada a  $50^{\circ}\text{C}$  e secou-se adicionalmente. A análise por RMN do produto resultante indicou a presença de 0,7% p/p de etanol. O espectro de infra-vermelhos correspondeu ao espectro do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e mostrou uma banda característica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

##### ii) Anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Agitou-se uma amostra do solvato de etanol (5,3 g) durante 10 minutos em água (20 ml), filtrou-se e secou-se de um dia para o outro à temperatura ambiente num excicador contendo pentóxido de fósforo.

Peso de produto: 4,56 g. A análise por RMN indicou a presença de menos do que 0,4% p/p de etanol. O espectro de infra-vermelhos correspondeu ao espectro do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e mostrou uma banda característica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLO 11

##### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Clorofórmio Ligado (Forma A)

###### i) Solvato de clorofórmio do cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se paroxetina base livre (8,54 g) em clorofórmio (30 ml) e adicionou-se, com agitação, uma solução de cloreto de hidrogénio gasoso (1,05 g) dissolvido em clorofórmio (10 ml). Não se observou qualquer sinal de cristalização após 5 minutos, de modo que se semeou a solução límpida com anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A. Após 15 minutos não havia ainda qualquer sinal de cristalização, pelo que se fez borbulhar cloreto de hidrogénio gasoso através da solução até ao desaparecimento da cor laranja. Após uma hora observaram-se sinais de uma cristalização muito lenta, com cristais grandes na forma de agulha visíveis a olho nú. Deixou-se a mistura cristalizar num balão fechado durante mais uma hora, depois filtrou-se e secou-se à temperatura ambiente num excicador de vácuo contendo pentóxido de fósforo.

Peso de produto: 5,65 g. Teor em clorofórmio (estimado por RMN) 12,5% p/p. O espectro de infra-vermelhos mostrou uma banda característica a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

Colocou-se uma pequena amostra numa estufa de vácuo

ajustada a 50°C e secou-se adicionalmente. A análise por RMN do produto resultante indicou a presença de 3,4% p/p de clorofórmio.

ii) Anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Agitou-se uma amostra do solvato de clorofórmio contendo 12,5% de clorofórmio (2,0 g) durante 10 minutos em água (3 ml), filtrou-se e secou-se de um dia para o outro numa estufa de vácuo a 50°C.

Peso de produto: 1,09 g. A análise por RMN indicou a presença de aproximadamente 0,8% p/p de clorofórmio. O espectro de infra-vermelhos correspondeu ao espectro do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e mostrou uma banda característica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

**EXEMPLO 12**

**Anidrato de Cloridrato de Paroxetina (Forma C)**

Dissolveu-se paroxetina base livre (8,5 g) em acetato de etilo (40 ml) e fez-se borbulhar cloreto de hidrogénio gasoso até o peso do balão e do conteúdo ter aumentado 1,1 g. Não se observou qualquer sinal de cristalização após 15 minutos, de modo que se semeou a solução límpida com anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A. Após agitação durante mais uma hora, observaram-se sinais de uma cristalização muito lenta. Deixou-se a mistura com agitação de um dia para o outro a cristalizar num balão fechado, depois filtrou-se e secou-se à temperatura ambiente num excicador de vácuo contendo pentóxido de fósforo.

Peso de produto: 7,56 g. Teor em acetato de etilo (estimado por RMN) 0,4% p/p. O espectro de infra-vermelhos era diferente tanto do espectro do hemi-hidrato como do espectro do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e consistente com o espectro de infra-vermelhos obtido no Exemplo 8.

## EXEMPLO 13

## Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Propano-1-ol Ligado (Forma A)

i) Preparação de solvato de propano-1-ol do cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se paroxetina base livre (10,6 g) em propano-1-ol (30 ml) e fez-se passar cloreto de hidrogénio gasoso (1,25 g) através da solução. Semeou-se a solução quente com anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma B e submeteu-se a ultra-sons, após o que a solução vermelho-clara cristalizou rapidamente. Diluíu-se a suspensão espessa com propano-1-ol (25 ml), filtrou-se evitando a exposição excessiva à humidade atmosférica e secou-se o produto sob vácuo sobre pentóxido de fósforo.

Rendimento 10,3 g.

A análise por RMN mostrou a presença de aproximadamente 7% em peso de propano-1-ol. O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) mostrou que o produto não era a Forma B, mas uma espécie solvatada com uma banda significativa a cerca de  $667\text{ cm}^{-1}$ . O solvato de propano-1-ol deu também um padrão de difracção de raios-X em pó identificativo.

ii) Preparação do anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Agitou-se o solvato de propano-1-ol de cloridrato de paroxetina (5,24 g) em água (25 ml) durante 10 minutos. Filtrou-se a mistura e lavou-se o produto com água (10 ml). Secaram-se os cristais em alto vácuo sobre pentóxido de fósforo a  $50^{\circ}\text{C}$ .

Rendimento 4,35 g.

O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) confirmou que

o produto era o anidrato na Forma A. A análise por RMN mostrou a presença de cerca de 0,25% em peso de propano-1-ol.

#### EXEMPLO 14

##### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina (Forma D)

i) Preparação do solvato de tolueno do cloridrato de paroxetina

Agitou-se hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina (100 g) ao refluxo em tolueno (1000 ml) e removeu-se a água usando um dispositivo de Dean-Stark. Deixou-se a solução arrefecer, semeou-se com cloridrato de paroxetina na Forma A e submeteu-se a ultra-sons. A cristalização não foi induzida mas, após agitação durante 40 minutos à temperatura ambiente, o conteúdo do balão transformou-se repentinamente numa pasta espessa. Recolheu-se o produto por filtração e secou-se sob vácuo sobre pentóxido de fósforo.

A análise do produto por RMN mostrou a presença de cerca de 10% p/p de tolueno. O solvato de tolueno deu um espectro de I.V. identificativo, mostrando uma banda característica a  $672\text{ cm}^{-1}$ .

Repetiu-se o procedimento anterior, semeando com o solvato de tolueno, e secou-se o produto sob vácuo sobre pentóxido de fósforo.

Rendimento do solvato de tolueno 106,7 g.

A análise do produto por RMN mostrou a presença de cerca de 10% p/p de tolueno. O produto deu um difractograma de raios-X de pó identificativo.

ii) Dessolvatação do solvato de tolueno

Aqueceu-se o solvato de tolueno (20,0 g) durante 18 horas a  $80^{\circ}\text{C}$  sob vácuo sobre pentóxido de fósforo. A análise por RMN

mostrou a presença de cerca de 0,3% p/p de tolueno.

Teor em água: 0,08% (KF).

Ponto de fusão: cerca de 125°C.

#### EXEMPLO 15

#### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Tetra-hidrofurano Ligado (Forma A)

##### i) Solvato de tetra-hidrofurano do cloridrato de paroxetina

Dissolveu-se paroxetina base livre (10,26 g) em tetra-hidrofurano seco (35 ml) e adicionou-se, com agitação vigorosa, uma solução de cloreto de hidrogénio gasoso (1,3 g) dissolvido em tetra-hidrofurano seco (15 ml). Após um curto período durante o qual a solução permaneceu límpida, começou a cristalização rápida pelo que, em alguns minutos, a mistura se tornou não agitável. Após mais meia hora, recolheu-se o produto por filtração e secou-se à temperatura ambiente num excicador de vácuo contendo pentóxido de fósforo.

Peso de produto: 12,31 g. Teor em tetra-hidrofurano (estimado por RMN) 11,4% p/p. O espectro de infra-vermelhos mostrou uma banda característica do solvato a  $667\text{ cm}^{-1}$ .

Colocou-se uma pequena amostra numa estufa de vácuo ajustada a 50°C e secou-se durante um fim-de-semana. A análise por RMN do produto resultante mostrou a presença de 1,3% p/p de tetra-hidrofurano.

##### ii) Anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A)

Agitou-se uma amostra de solvato de tetra-hidrofurano contendo 11,4% de tetra-hidrofurano (5,0 g) em água (20 ml) durante 10 minutos, filtrou-se e secou-se numa estufa de vácuo a 50°C.

Peso de produto: 3,79 g. A análise por RMN mostrou a presença de aproximadamente 0,02% p/p de tetra-hidrofurano. O espectro de infra-vermelhos correspondeu ao espectro do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A e mostrou uma banda característica a  $665\text{ cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLO 16

##### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Propano-2-ol Ligado (Forma A)

Tratou-se solvato de propano-2-ol de cloridrato de paroxetina (70 mg, contendo 11,6% de propano-2-ol) (Exemplos 2 ou 3) com uma corrente de dióxido de carbono (3 ml/minuto,  $55^{\circ}\text{C}$  e 2500 psi). Após 30 minutos, o teor em propano-2-ol foi reduzido a 5,2% e, após um total de 120 minutos, foi reduzido ainda a 0,4%. Depois, aumentou-se a temperatura até  $75^{\circ}\text{C}$  e, após 30 minutos, verificou-se que o teor em propano-2-ol era 0,13%. Após mais 60 minutos a  $75^{\circ}\text{C}$ , o teor em propano-2-ol era 0,07%.

Numa experiência em separado, extraíram-se 70 mg de solvato de propano-2-ol com dióxido de carbono (3 ml/minuto,  $75^{\circ}\text{C}$  e 2500 psi). Após 150 minutos, verificou-se que o teor em propano-2-ol era 0,19%.

Repetiu-se esta experiência com uma amostra maior de solvato (350 mg) nas mesmas condições e, após 150 minutos, verificou-se que o teor em propano-2-ol era 0,16%.

#### EXEMPLO 17

##### Cristalização do Anidrato de Cloridrato de Paroxetina na Forma C a partir de Butano-2-ona por Sementeira

Aqueceu-se anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C (7,0 g) em butano-2-ona anidra (40 ml) e deixou-se a solução arrefecer até cerca de  $40^{\circ}\text{C}$ . Adicionaram-se sementes da Forma C e deixou-se a mistura agitada arrefecer até à temperatura

ambiente. Recolheu-se o produto por filtração, lavou-se com butano-2-ona seca (20 ml) e secou-se numa estufa a 100°C.

Peso do produto seco: 5,95 g

Ponto de fusão: 162-163°C

O espectro de infra-vermelhos (óleo de Nujol) era consistente com o anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C.

#### EXEMPLO 18

#### Cristalização do Cloridrato de Paroxetina a partir de Tolueno por Sementeira

Dissolveu-se anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C (20,0 g) em tolueno ebuliente (200 ml) e adicionaram-se aproximadamente 50 ml da solução a cada um de 4 balões. Cada balão foi de novo aquecido até à ebulição, deixando algum tolueno evaporar-se para remover sementes. O Balão 1 foi imediatamente fechado com uma rolha de vidro esmerilado e posto de parte a arrefecer. Os restantes balões foram fechados com folha metalizada e deixaram-se arrefecer um pouco antes da adição dos cristais de semente como se segue:

o Balão 2 foi semeado com solvato de tolueno de cloridrato de paroxetina

o Balão 3 foi semeado com anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma B

o Balão 4 foi semeado com anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C.

As sementes adicionadas permaneceram não dissolvidas. Os balões foram fechados com rolhas de vidro esmerilado, agitados ligeiramente durante alguns segundos e postos de parte para arrefecer. Observou-se que o Balão 2 cristalizou muito

rapidamente enquanto que nos Balões 3 e 4 a cristalização ocorreu mais lentamente. Nesta altura, o Balão 1 estava completamente límpido e deixaram-se todos os 4 balões à temperatura ambiente de um dia para o outro. Na manhã seguinte, o Balão 1 continha apenas alguns cristais, enquanto que os Balões 2, 3 e 4 tinham cristalizado extensivamente.

Agitou-se ligeiramente o Balão 1 durante várias horas, período de tempo durante o qual cristalizou a maior parte do cloridrato de paroxetina.

O produto de cada balão foi recolhido por filtração e seco a 50°C sob vácuo.

Balão 1 (não semeado)

Peso de produto: 4,25 g  
Aspecto: agulhas curtas/bastões  
Espectro de infra-vermelhos: consistente com o anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C  
Ponto de fusão: 161-162°C

Balão 2 (semeado com solvato de tolueno)

Peso de produto: 3,80 g  
Aspecto: agulhas longas e finas  
Espectro de infra-vermelhos: consistente com o solvato de tolueno do cloridrato de paroxetina  
Teor em solvente: 11% p/p de tolueno por RMN  
Ponto de fusão: fusão inicial a cerca de 70°C, seguida de nova solidificação e fusão posterior a 161-162°C

Balão 3 (semeado com anidrato na Forma B)

Peso de produto: 4,20 g  
Aspecto: agulhas  
Espectro de infra-vermelhos: consistente com o anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma B  
Teor em solvente: 0,8% p/p de tolueno por RMN  
Ponto de fusão: 138-140°C

Balão 4 (semeado com anidrato na Forma C)

Peso de produto: 4,93 g  
Aspecto: agulhas  
Espectro de infra-vermelhos: consistente com o anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C  
Teor em solvente: 0,8% p/p de tolueno por RMN  
Ponto de fusão: 161-162°C

#### EXEMPLO 19

#### Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Cristalino Substancialmente Livre de Propano-2-ol Ligado (Forma A)

Colocou-se num tubo de vidro solvato de propano-2-ol de cloridrato de paroxetina seco em estufa de vácuo contendo 2,6% de propano-2-ol (1 g). Imergiu-se o tubo num banho de água a 50°C e fez-se passar, através da amostra, azoto saturado com vapor de água a uma temperatura de 40°C. Após 10 horas, removeu-se uma pequena amostra e analisou-se por RMN, que mostrou que o nível de propano-2-ol tinha caído para 2,0%. Aumentou-se a temperatura do banho circundante do tubo até 80°C e aumentou-se até 70°C a temperatura à qual o gás, que está a ser feito passar através da amostra, está saturado. Após 10 horas, recolheu-se uma amostra do conteúdo do tubo e analisou-se por RMN, que mostrou que o teor em propano-2-ol tinha caído ainda para 1,0%.

**EXEMPLO 20****Anidrato de Cloridrato de Paroxetina Substancialmente Livre de Acetona Ligada (Forma A)**

i) Preparação do solvato de acetona de cloridrato de paroxetina

Aqueceu-se até à ebulição uma suspensão de anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma C (prismas) (5,0 g) em acetona (75 ml) obtendo-se uma massa de agulhas finas. Fechou-se o balão e deixou-se em repouso à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o solvente a baixa temperatura usando um evaporador rotativo e substituiu-se por hexano (100 ml). Removeu-se de novo o solvente a baixa temperatura obtendo-se o solvato de acetona na forma de um resíduo cristalino. A análise por RMN mostrou a presença de acetona (12,2% em peso) e o espectro de I.V. (óleo de Nujol) mostrou bandas características a 667 e 1714  $\text{cm}^{-1}$ .

ii) Preparação do anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma A) a partir do solvato de acetona

O cloridrato de paroxetina na Forma C (5,3 g) foi convertido no solvato de acetona por um procedimento similar ao descrito anteriormente. Adicionou-se água (50 ml) e agitou-se ligeiramente a suspensão resultante durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido branco por filtração, escorreu-se bem e secou-se numa estufa de vácuo a 50°C. Rendimento 4,60 g. Teor em acetona (RMN) 0,1% em peso. O espectro de I.V. (óleo de Nujol) estava conforme com o de uma amostra padrão de anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma A.

**EXEMPLO 21****Anidrato de Cloridrato de Paroxetina na Forma D**

i) Preparação do solvato de tolueno do cloridrato de paroxetina

Preparou-se uma solução anidra de cloridrato de paroxetina em tolueno por refluxo de uma mistura de hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina em tolueno num aparelho de Dean-Stark até não ser recolhida mais água. Deixou-se a solução arrefecer e semeou-se com solvato de tolueno de cloridrato de paroxetina. Recolheu-se o produto por filtração, lavou-se com tolueno e secou-se numa estufa de vácuo a 50°C. A análise por RMN mostrou a presença de 18% em peso de tolueno. O espectro de infra-vermelhos, registado a 22°C usando um espectrometro Perkin-Elmer 1720X FT-IR acoplado a um microscópio Spectra-Tech IR-Plan, é apresentado na Figuras 10A e 10B.

ii) Preparação do anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma D

Aqueceu-se uma pequena amostra de solvato de tolueno de cloridrato de paroxetina (teor em tolueno 18% p/p) a 80°C e examinou-se o anidrato de cloridrato de paroxetina na Forma D produzido por microespectrometria de infra-vermelhos usando um espectrómetro Perkin-Elmer 1720X FT-IR acoplado a um microscópio Spectra-Tech IR-Plan. O espectro de infra-vermelhos resultante é apresentado na Figuras 11A e 11B.

Lisboa, -6. FEV. 1996

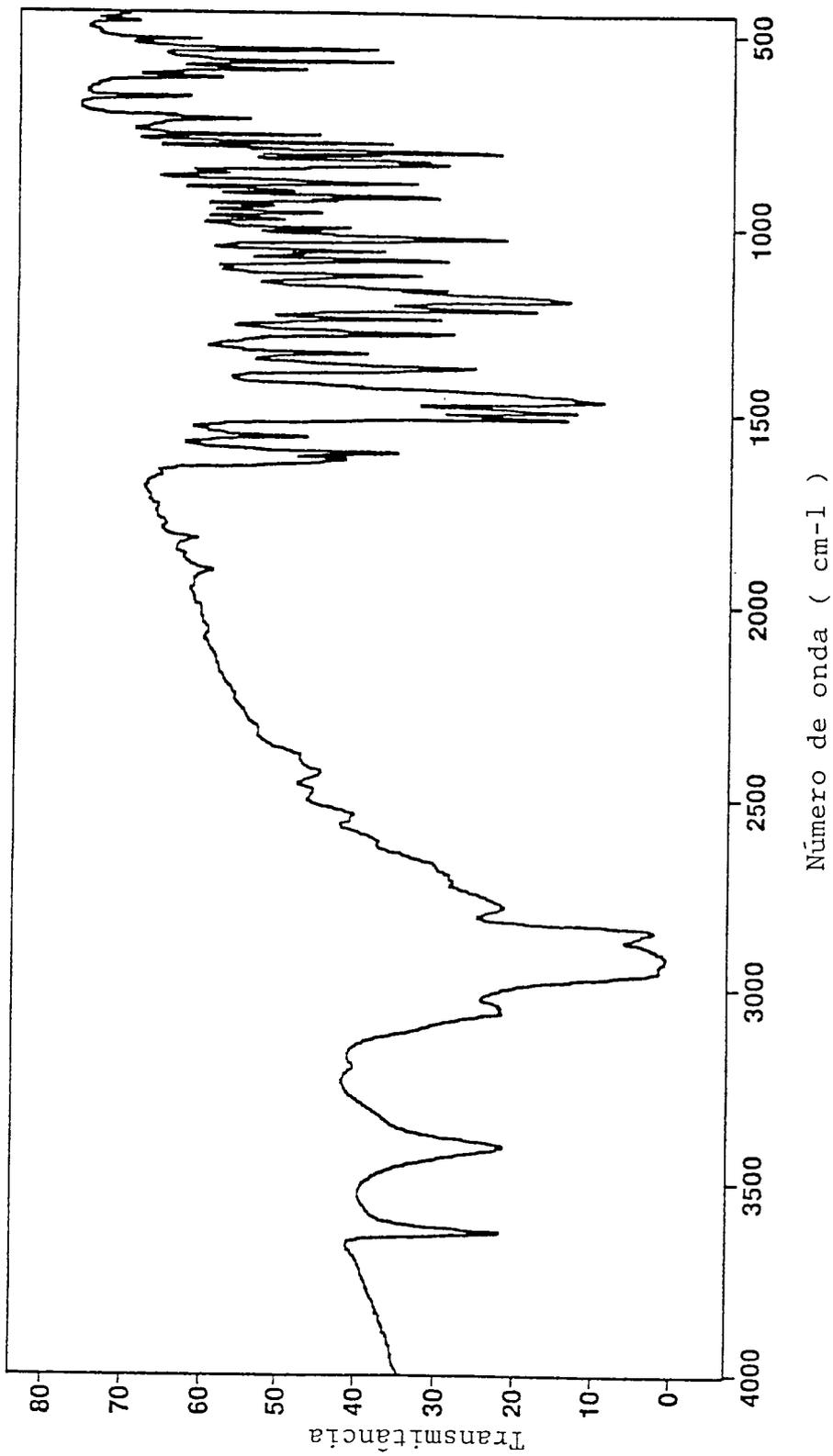
Por SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

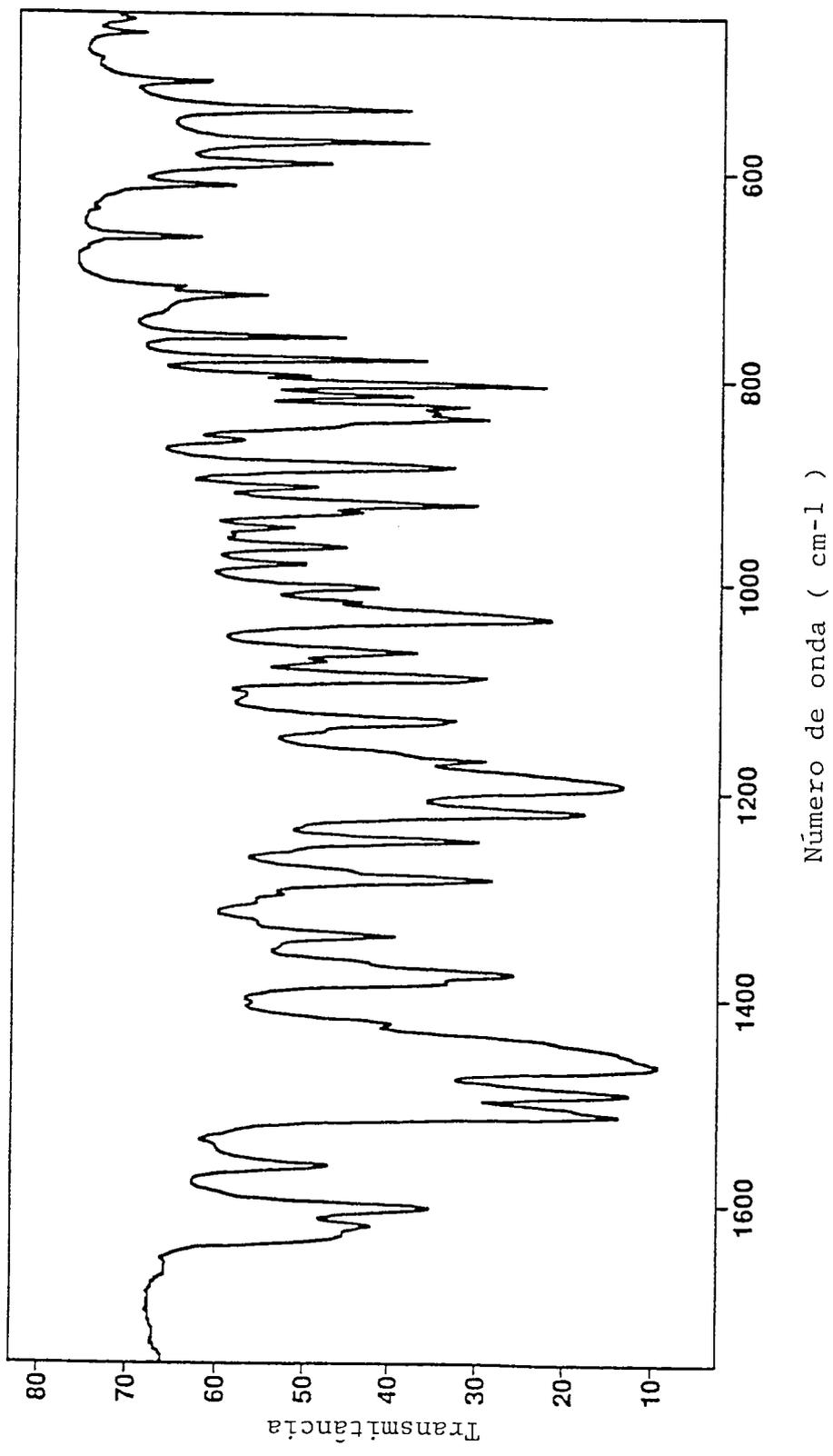
- O AGENTE OFICIAL -

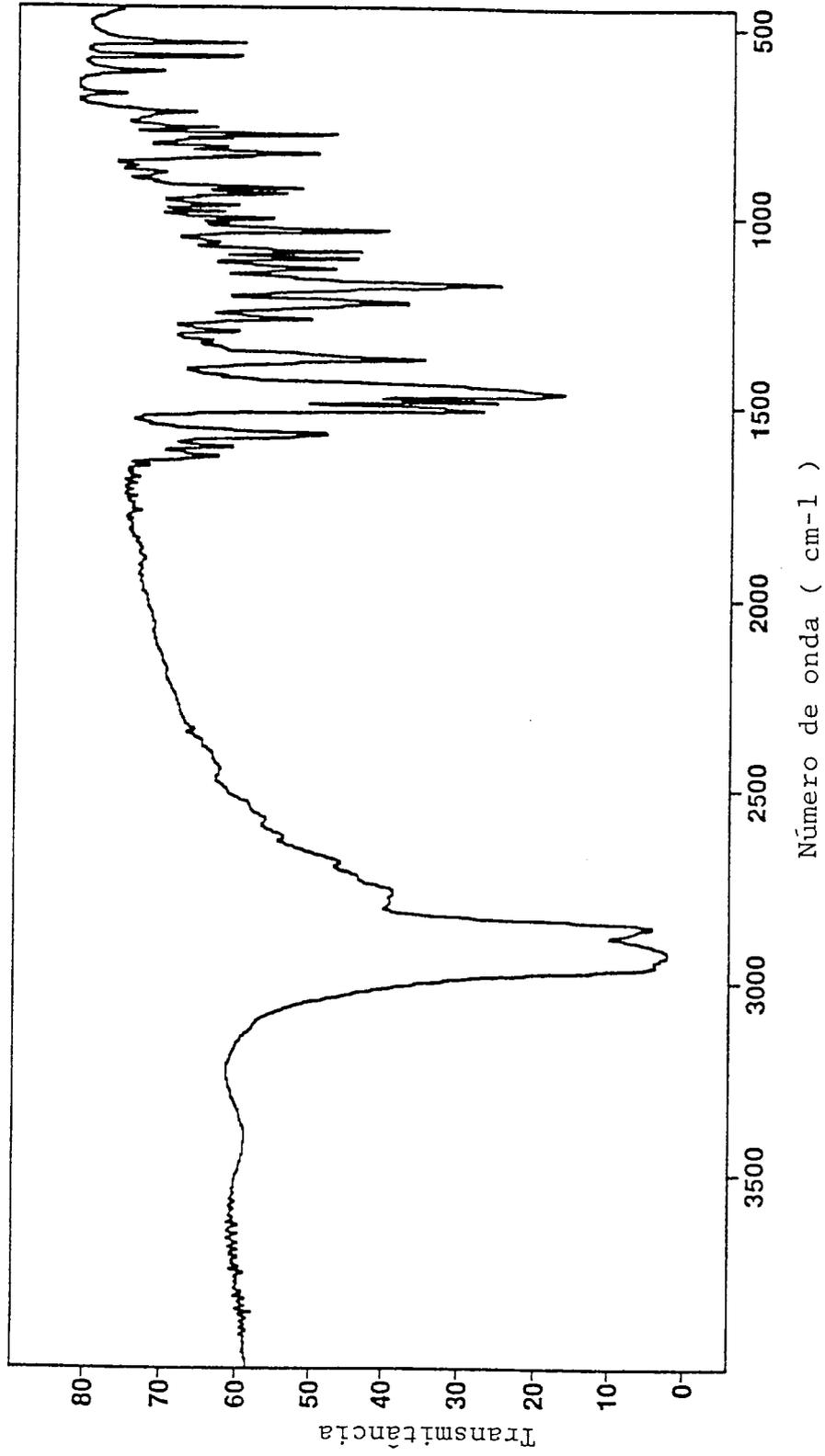
O ADJUNTO

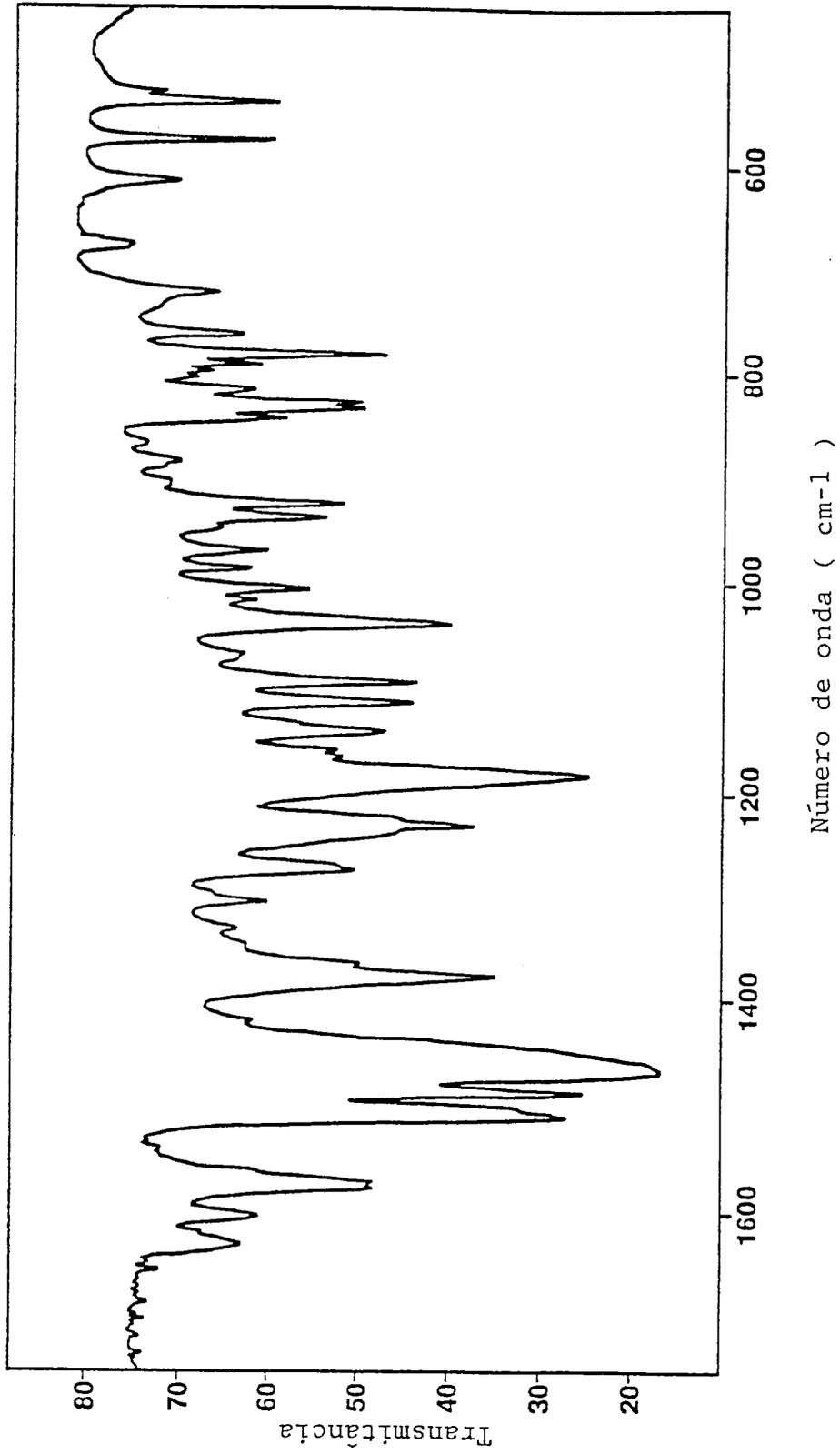


11

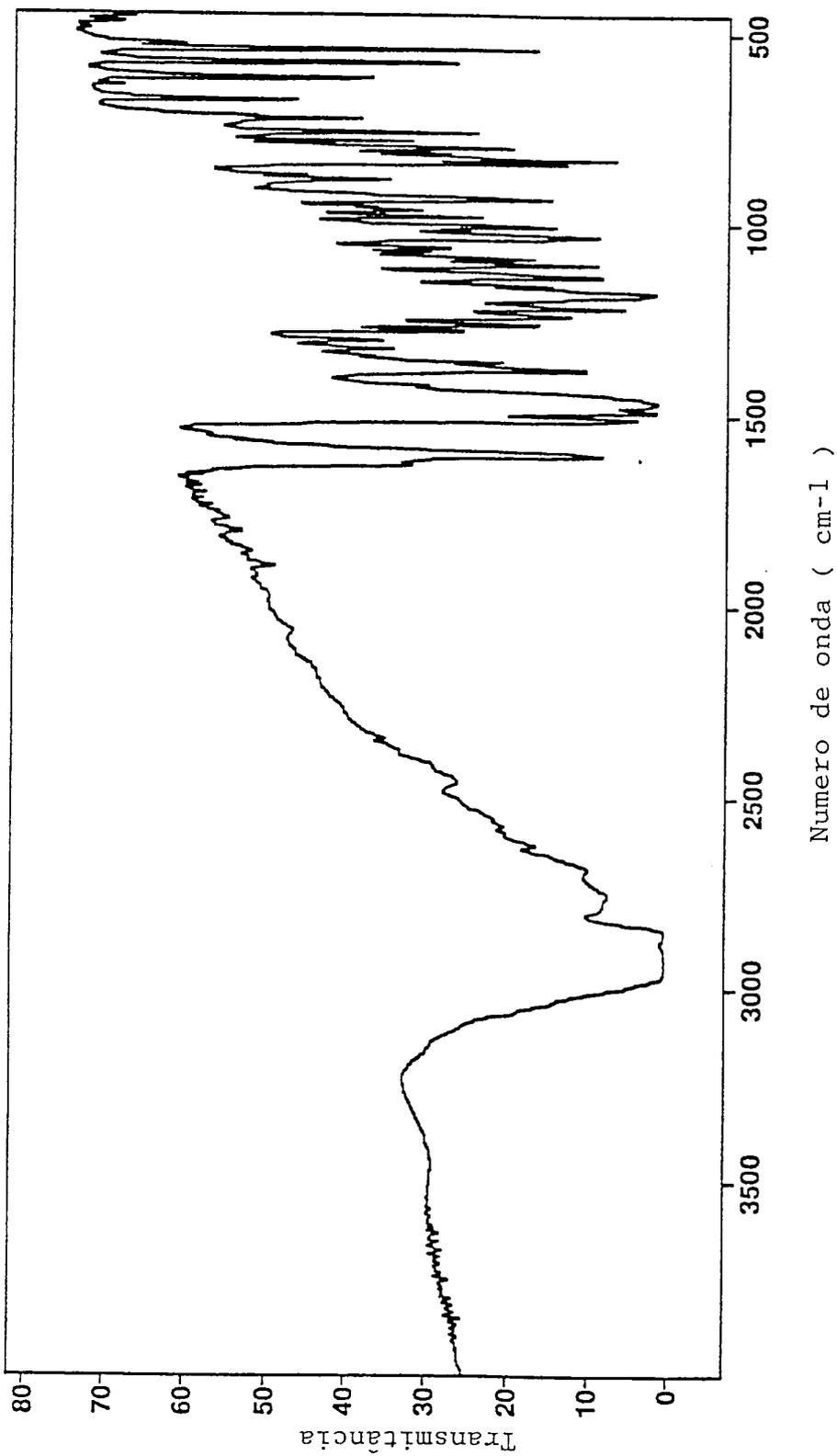


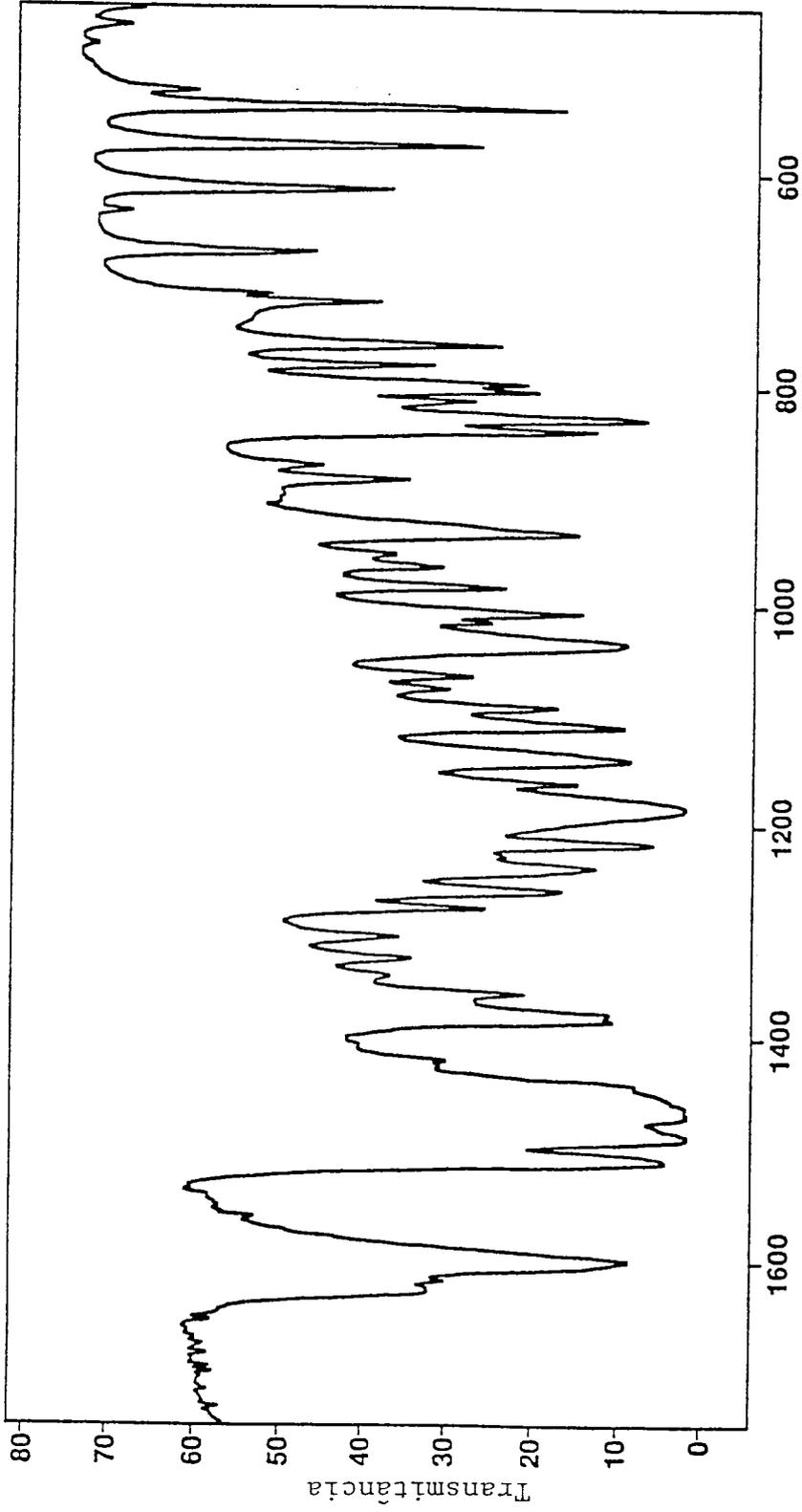






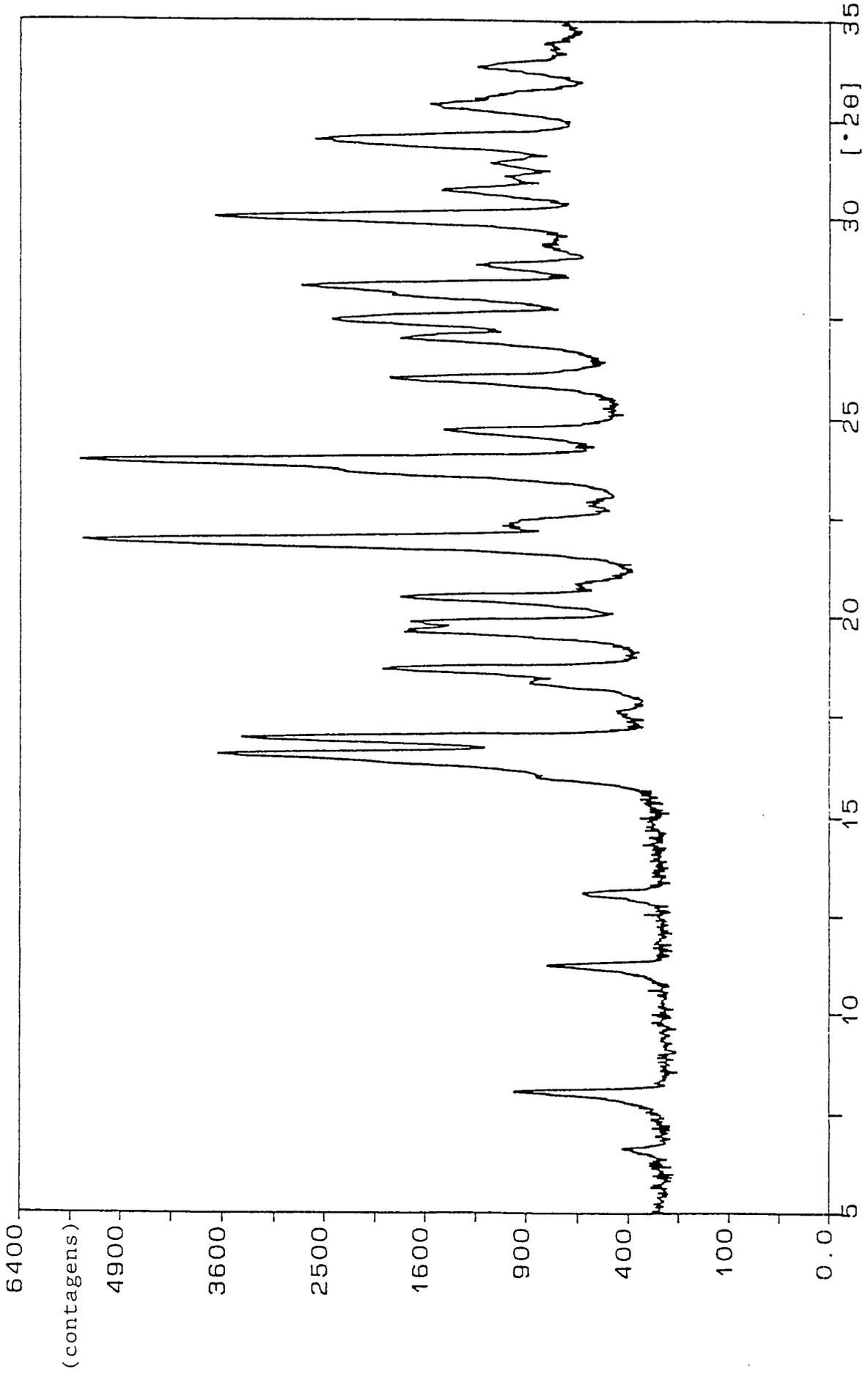
*[Handwritten signature]*

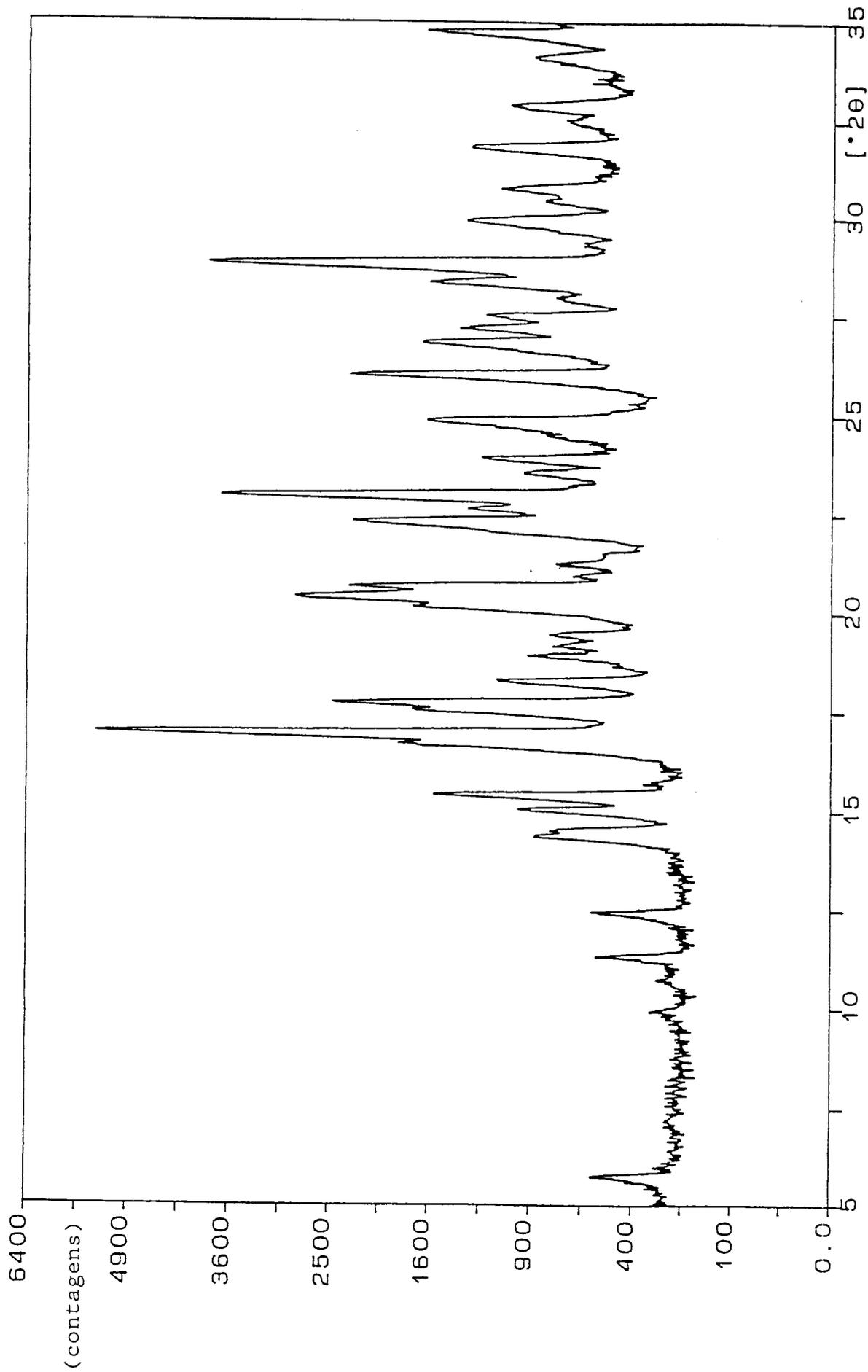




Número de onda ( cm-1 )

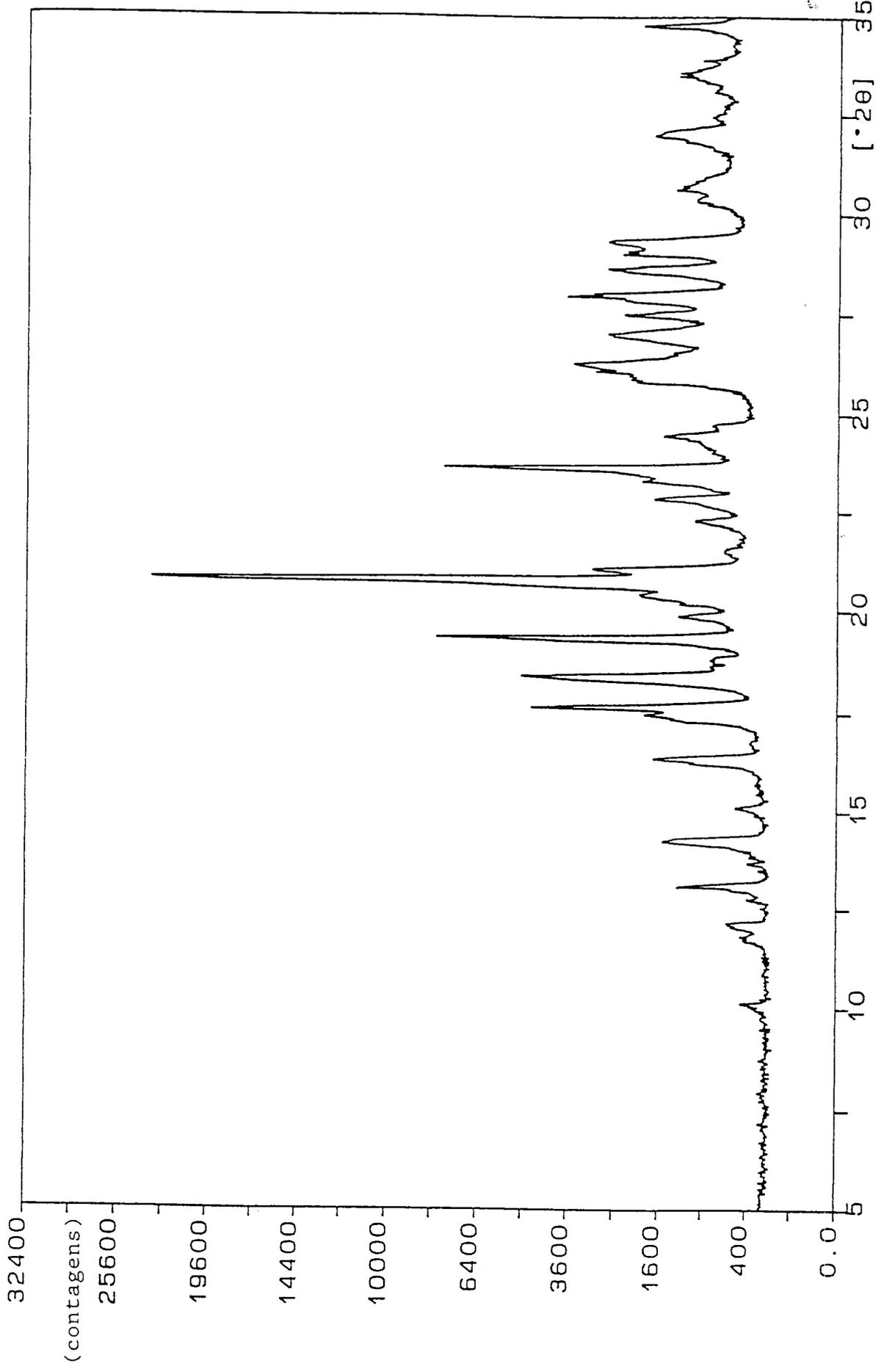
*[Handwritten signature]*



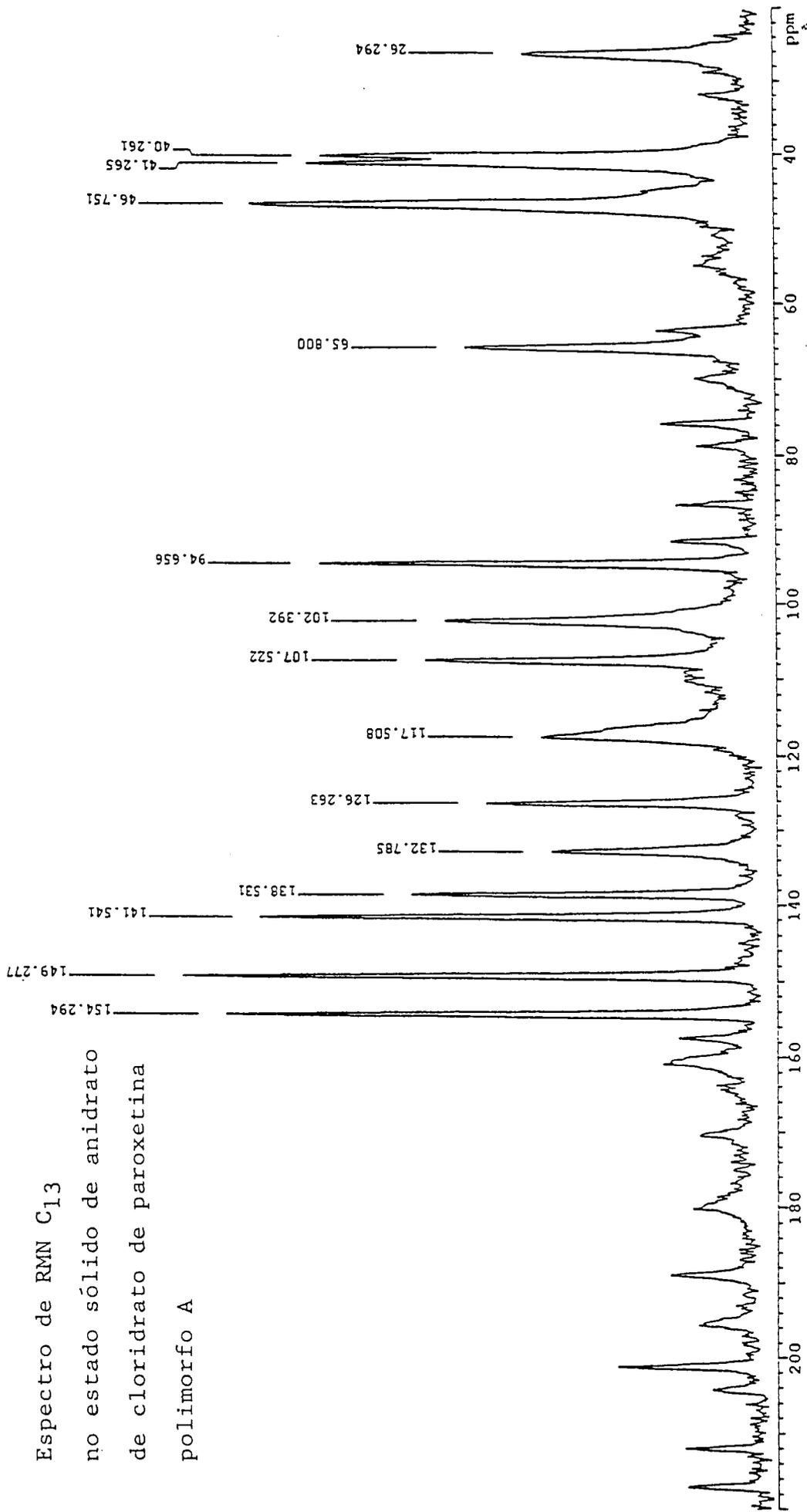


14

0 0

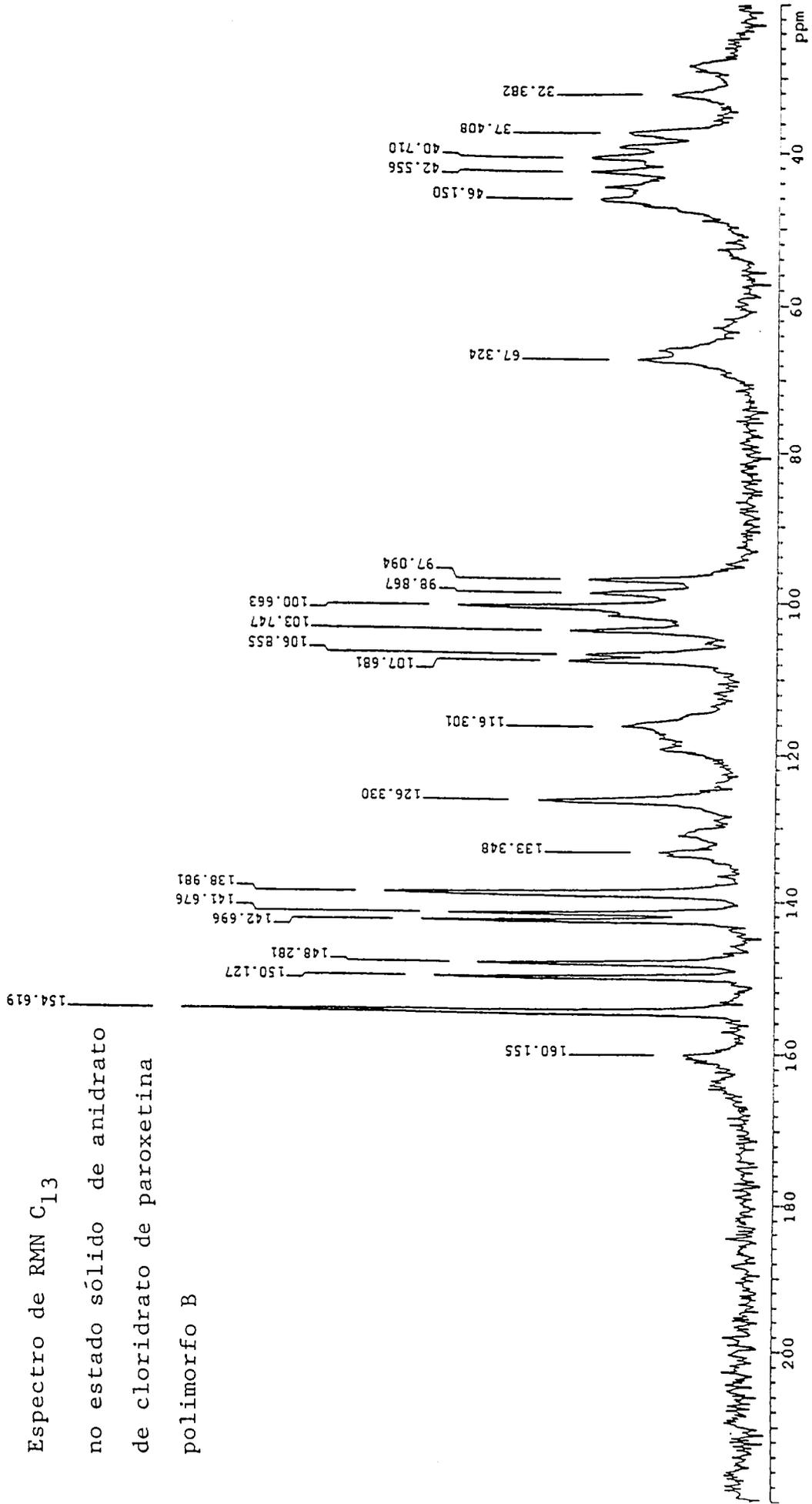


10/11



Espectro de RMN C13  
no estado sólido de anidrato  
de cloridrato de paroxetina  
polimorfo A

Espectro de RMN C<sub>13</sub>  
no estado sólido de anidrato  
de cloridrato de paroxetina  
polimorfo B



REIVINDICAÇÕES

1. Anidrato de cloridrato de paroxetina caracterizado por ser anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado.

2. Anidrato de cloridrato de paroxetina caracterizado por ser anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de solvente orgânico ligado.

3. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por ser anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado, com a condição de não ser a Forma Z.

4. Solvatos de cloridrato de paroxetina caracterizados por serem solvatos de cloridrato de paroxetina diferentes do solvato de propano-2-ol.

5. Solvatos de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 4, caracterizados por o solvato ser seleccionado de entre o grupo constituído por álcoois (diferentes de propano-2-ol), ácidos orgânicos, bases orgânicas, nitrilos, cetonas, éteres, hidrocarbonetos clorados e hidrocarbonetos.

6. Solvato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por o solvato ser seleccionado de entre o grupo constituído por propano-1-ol, etanol, ácido acético, piridina, acetonitrilo, acetona, tetra-hidrofurano, clorofórmio e tolueno.

7. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 1 ou 3 caracterizado por ser um anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol ligado em forma substancialmente pura.

8. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 1 na Forma A caracterizada por possuir um ponto de fusão de cerca de 123-125°C quando obtido com uma pureza semelhante ao material descrito no Exemplo 1 e por possuir

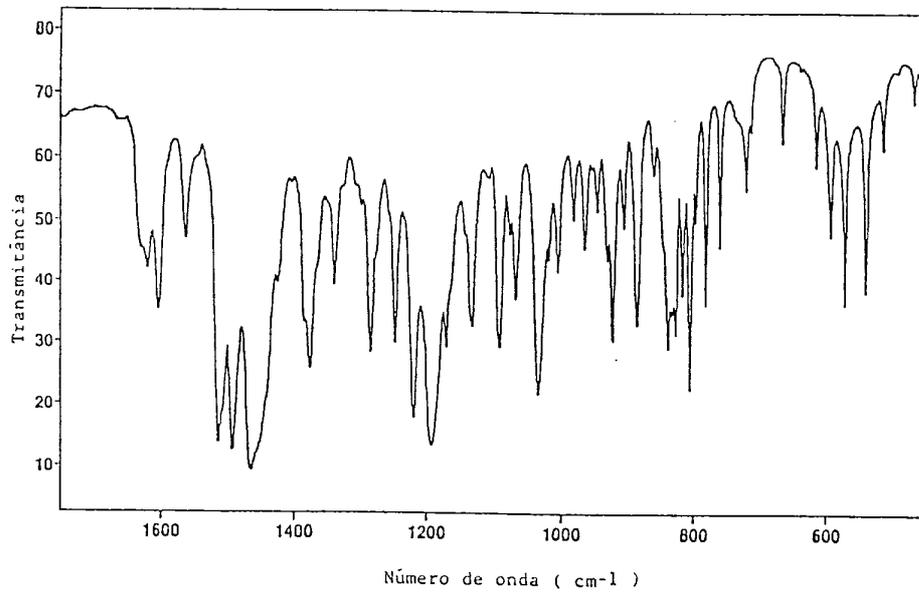
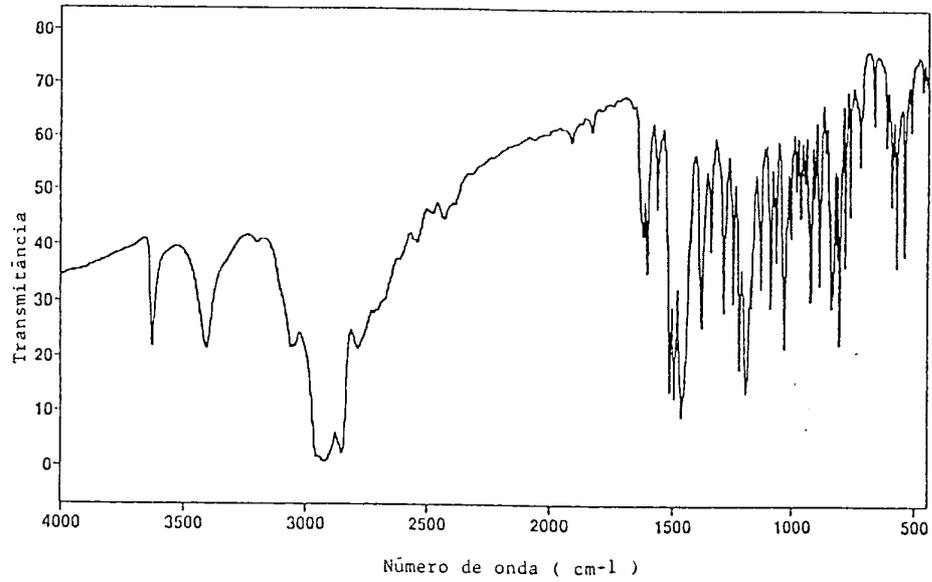
78 495

P31122

-2/10-

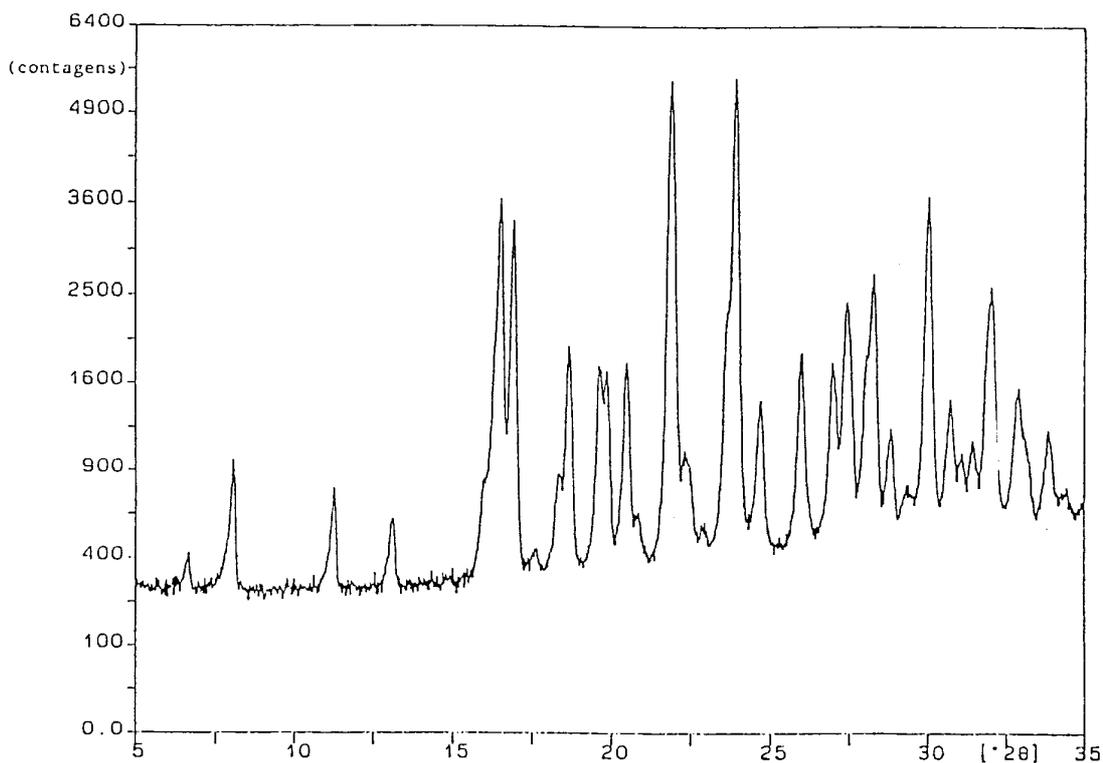


bandas de I.V. significativas





a cerca de 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  $\text{cm}^{-1}$  e por a exotérmica DSC, medida a  $10^\circ\text{C}$  por minuto revelar um máximo a cerca de  $126^\circ\text{C}$  usando uma cápsula aberta e um máximo a cerca de  $121^\circ\text{C}$  usando uma cápsula fechada; possuir também um difractograma de raios-X semelhante a

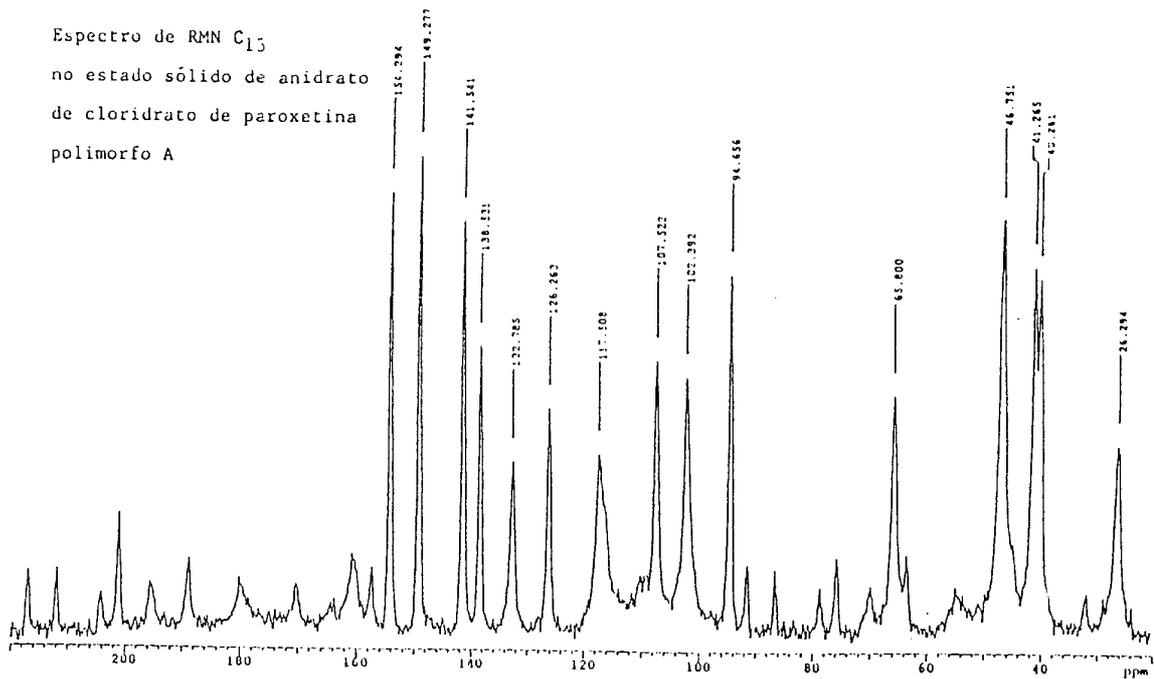


incluindo picos característicos a 6,6, 8,0, 11,2, 13,1 graus 2 teta e um espectro de RMN no estado sólido substancialmente semelhante a

(Segue Figura)

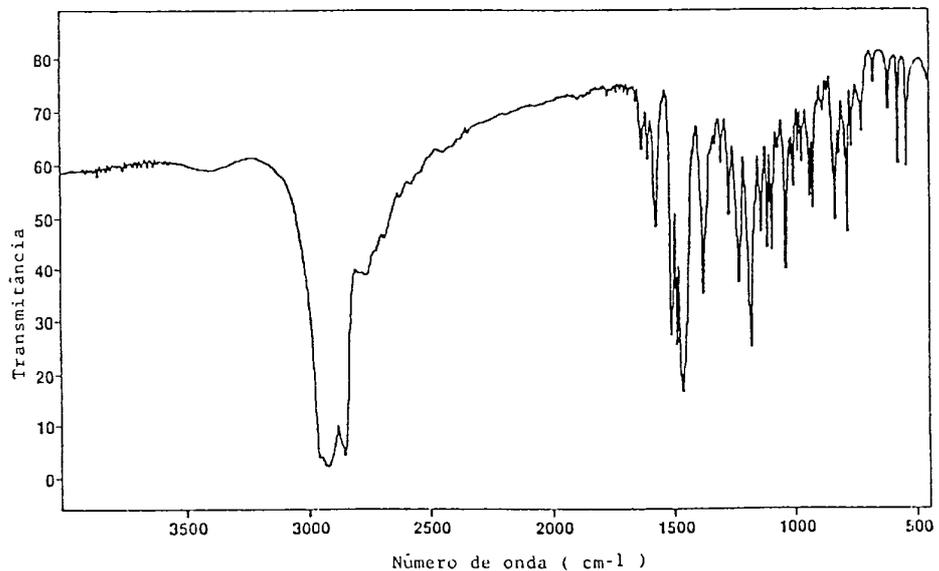


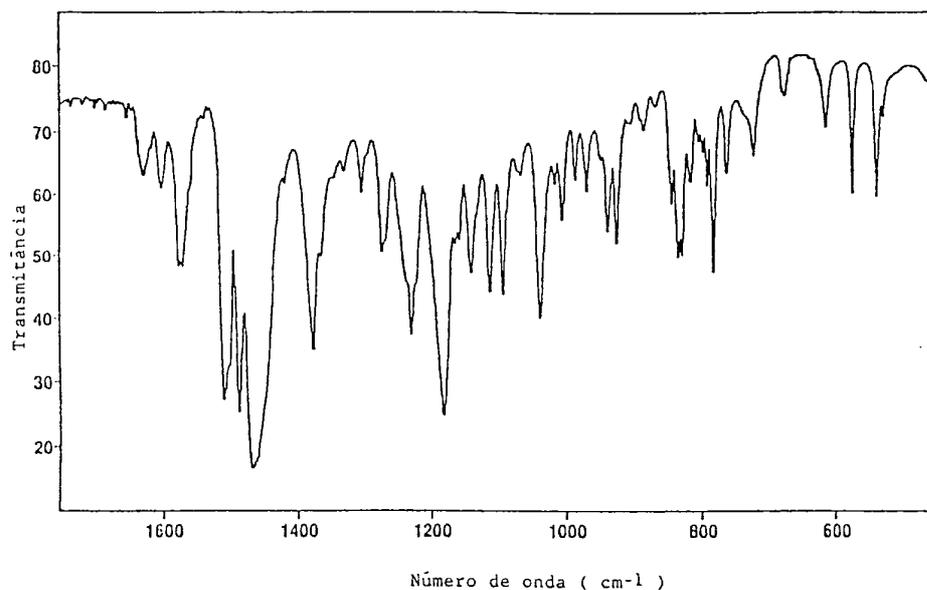
Espectro de RMN  $C_{13}$   
no estado sólido de anidrato  
de cloridrato de paroxetina  
polimorfo A



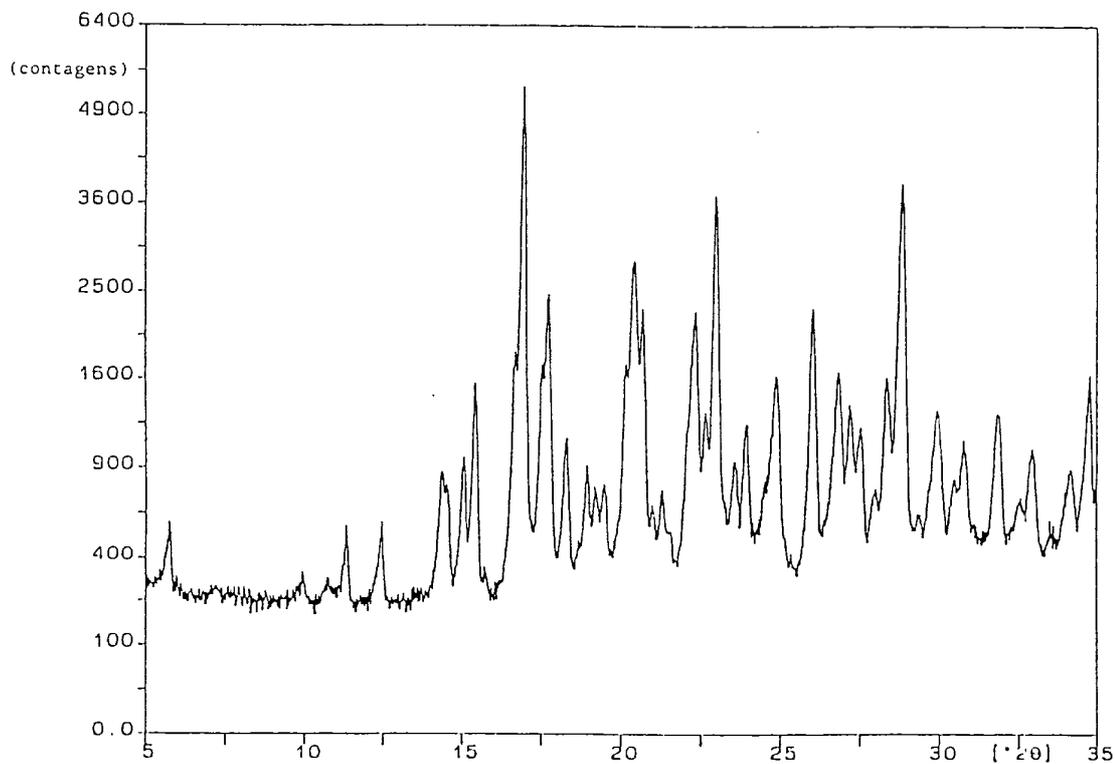
incluindo picos característicos a 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm.

9. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 1 na Forma B caracterizada por possuir um ponto de fusão de cerca de 138°C quando obtido com uma pureza semelhante ao material descrito no Exemplo 7 e por possuir bandas de I.V.

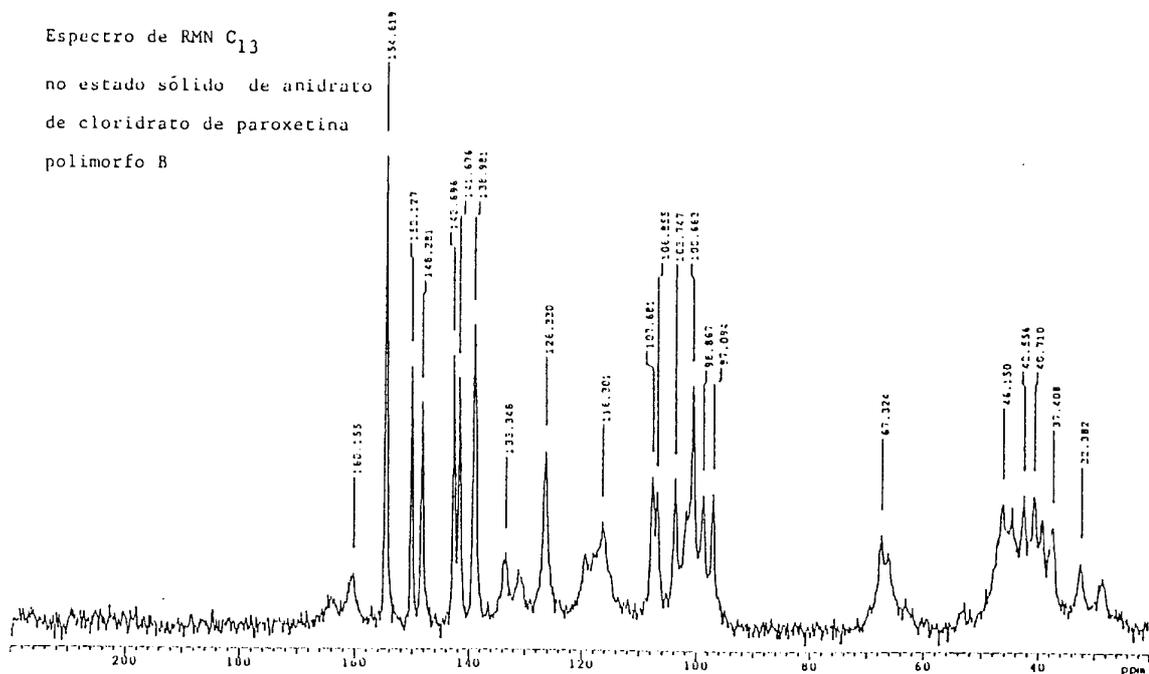




significativas a cerca de 538, 574, 614, 675, 722, 762, 782, 815, 833, 884, 925, 938, 970, 986, 1006, 1039, 1069, 1094, 1114, 1142, 1182, 1230, 1274, 1304, 1488, 1510, 1574, 1604, 1631  $\text{cm}^{-1}$ ; a exotérmica DSC, medida a  $10^\circ\text{C}$  por minuto, apresentar um máximo a cerca de  $137^\circ\text{C}$  em cápsulas abertas e fechadas; possuir também um difractograma de raios-X substancialmente similar a

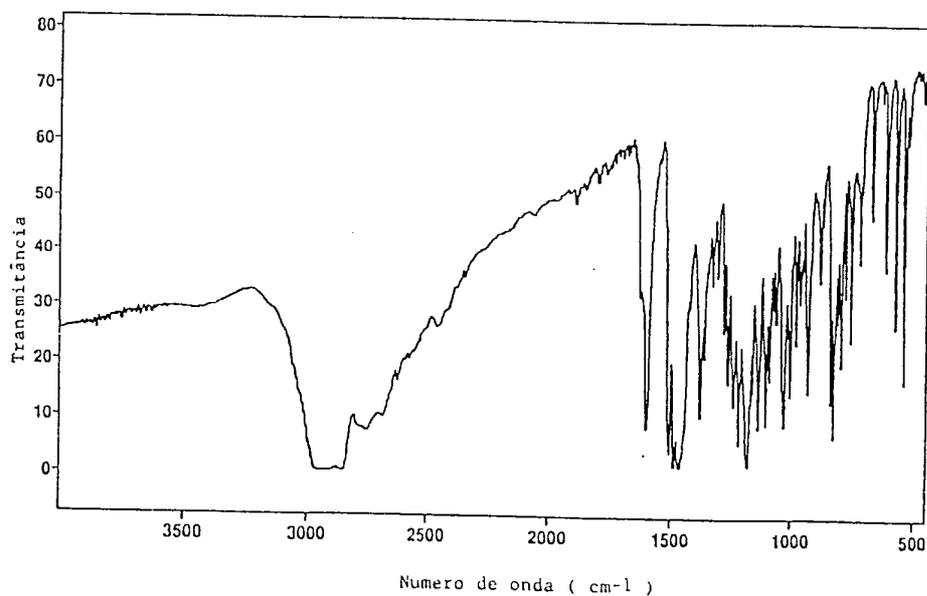


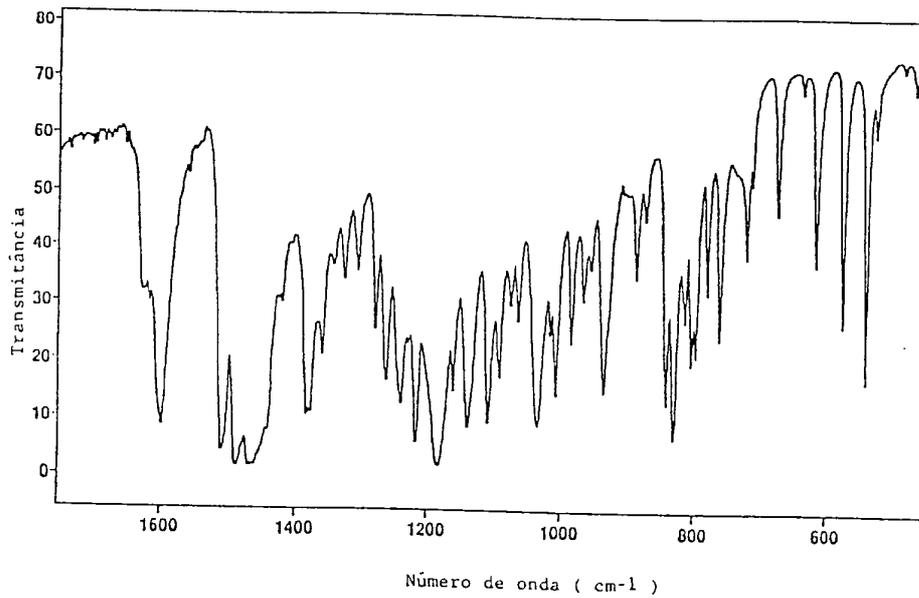
incluindo picos característicos a 5,7, 11,3, 12,4, 14,3 graus 2 teta e um espectro de RMN no estado sólido substancialmente semelhante a



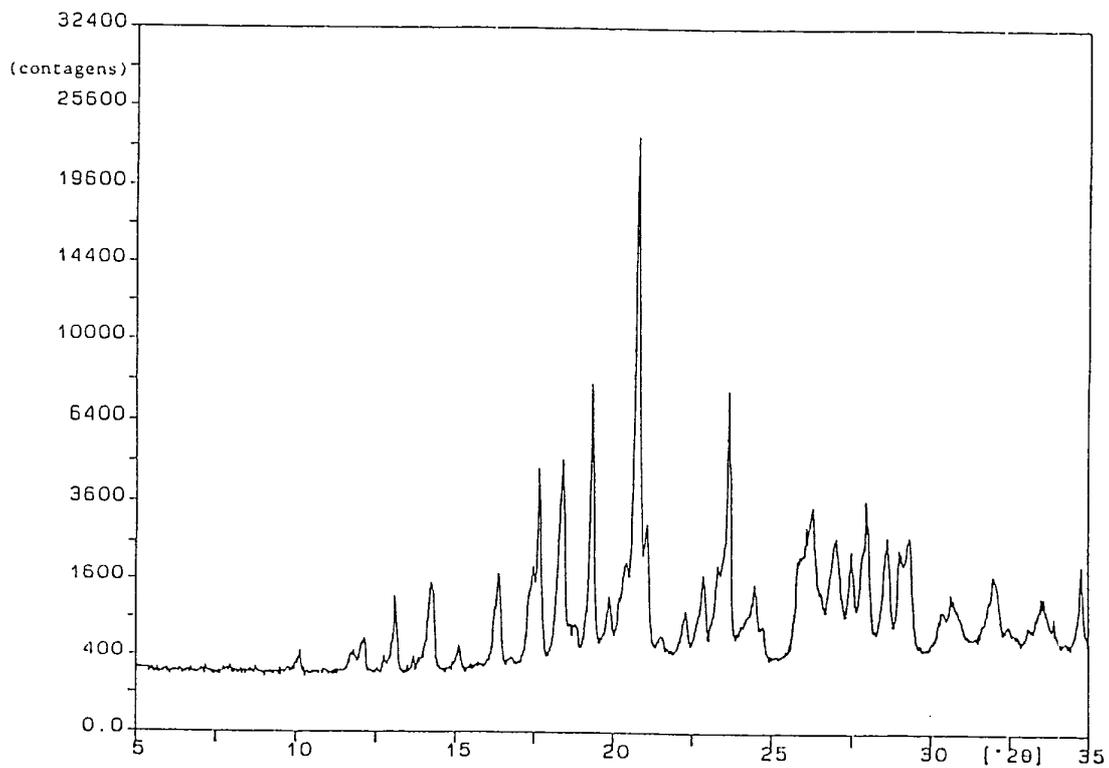
incluindo picos característicos a 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm.

10. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 1 na Forma C caracterizada por possuir um ponto de fusão de cerca de 164°C quando obtido com uma pureza semelhante ao material descrito no Exemplo 8 e por possuir bandas de I.V.

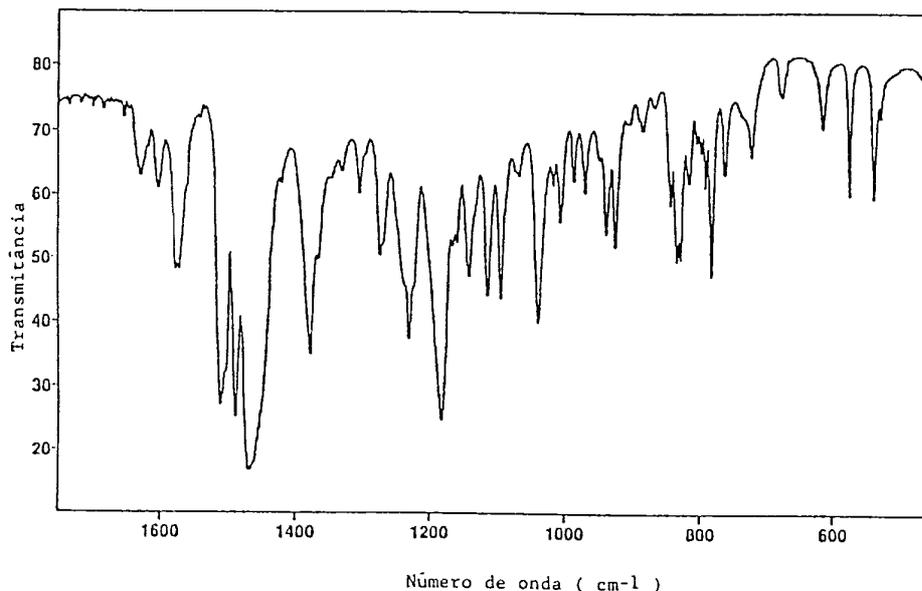




significativas a cerca de 540, 574, 615, 674, 720, 760, 779, 802, 829, 840, 886, 935, 965, 984, 1007, 1034, 1092, 1109, 1139, 1183, 1218, 1240, 1263, 1280, 1507, 1540, 1558, 1598, 1652  $\text{cm}^{-1}$ ; a exotérmica DSC, medida a 10°C por minuto, apresentar um máximo a cerca de 161°C em cápsulas abertas e fechadas; possuir também um difractograma de raios-X substancialmente similar a



incluindo picos característicos a 10,1, 12,1, 13,1, 14,3 graus 2 teta e um espectro de RMN no estado sólido substancialmente semelhante a



incluindo picos característicos a 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm.

11. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 1 na Forma D caracterizado por existir como um sólido semi-cristalino e por possuir um ponto de fusão de cerca de 125°C quando obtido com uma pureza semelhante ao material descrito no Exemplo 14, sendo a Forma D também caracterizada por possuir características físicas essencialmente similares quando preparada a partir de um solvato de tolueno precursor, usando métodos aqui descritos na generalidade, possuindo o referido solvato de tolueno precursor bandas de I.V. significativas a cerca de 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 picos de difracção de raios-X característicos a 7,2, 9,3, 12,7 e 14,3 graus 2 teta.

12. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se encontrar na forma de agulhas.

13. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se encontrar na forma de agulhas.

14. Anidrato de cloridrato de paroxetina de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se encontrar na forma de agulhas ou prismas.

15. Composto tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 caracterizado por ser escolhido de entre o grupo constituído por: anidrato de cloridrato de paroxetina cristalino substancialmente livre de piridina ligada (Forma A), anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de ácido acético ligado (Forma A), anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de acetonitrilo ligado (Forma A), anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma B), anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma C) anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de acetona ligada (Forma A), anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de etanol ligado (Forma A), anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de clorofórmio ligado (Forma A), anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma C), anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-1-ol ligado (Forma A), anidrato de cloridrato de paroxetina (Forma D) e anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de tetra-hidrofurano ligado (Forma A).

16. Processo para a preparação de anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol, caracterizado por compreender cristalizar cloridrato de paroxetina em:

que formam ou não um solvato com o cloridrato de paroxetina mas que são removíveis por secagem em estufa de vácuo convencional; e, em seguida no caso de i) deslocar o solvente ou solventes solvatados usando um agente de deslocamento e no caso de ii) remover o solvente.

17. Processo para a preparação de solvatos de cloridrato de paroxetina diferentes do solvato de propano-2-ol, caracterizado por compreender cristalizar o cloridrato de paroxetina num solvente ou mistura de solventes orgânicos que formam um solvato com o cloridrato de paroxetina e que não são removíveis por técnicas de secagem convencionais.

18. Processo para a preparação de anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de solvente orgânico ligado, caracterizado por compreender deslocar o solvente, ou solventes, solvatado(s) de um solvato de cloridrato de paroxetina usando um agente de deslocamento.

19. Anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol e Formas A, B, C e D tal como definidas nas reivindicações 8, 9, 10 e 11, respectivamente, caracterizados por se destinarem ao uso como medicamentos

20. Uso do anidrato de cloridrato de paroxetina substancialmente livre de propano-2-ol e Formas A, B, C e D tal como definidas nas reivindicações 8, 9, 10 e 11, respectivamente, para a manufactura de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de uma ou mais das Perturbações: Alcoolismo, Ansiedade, Depressão, Obsessão compulsiva, Pânico, Dor crónica, Obesidade, Demência senil, Enxaqueca, Bulímia, Anorexia, Fobia social, Síndrome pré-menstrual, Depressão do Adolescente, Tricotilomania, Distímia, Abuso de substâncias.

Lisboa, 17 JUN. 1996

Por SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

- O AGENTE OFICIAL -

