

(19)



(10) **LT 4100 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4100**

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 43/168**
C07C 25/13
C07D 405/12

(21) Paraiškos numeris: **96-007**

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 02 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 10 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1997 01 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9502297, 1995 02 06, GB**
9503112, 1995 02 17, GB
9509807, 1995 05 15, GB

(72) Išradėjas:
Victor Witold Jacewicz, GB
Neal Ward, GB

(73) Patento savininkas:
SmithKline Beecham p.l.c., New Horizons Court, Brentford,
Middlesex TW8 9EP, GB

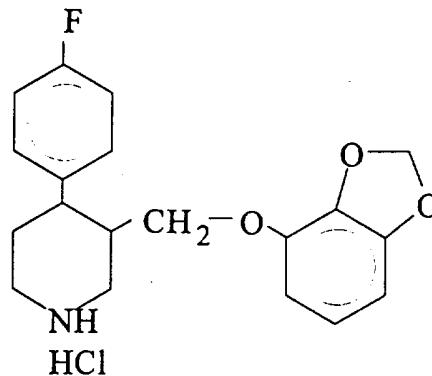
(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Paroksetino hidrochlorido anhidratas ir jo gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas susijęs su paroksetino hidrochlorido anhidratu, neturinčiu surišto propan-2-olio, keliomis jo formomis, jo gavimo būdu, naujomis tarpinėmis medžiagomis jam gauti.

Išradimas yra skirtas paroksetino hidrochlorido, kurio formulė:



anhidratui, jo gavimo būdai ir jo panaudojimui vaistams.

EP-B-223403 aprašo paroksetino hidrochlorido pusiau hidratą ir jo panaudojimą kai kurių organizmo sutrikimų gydymui. Šio dokumento 8-me pavyzdyje aprašytas paroksetino hidrochlorido anhidrato, kaip plokštelių pavidalo kristalų, kurių lydymosi temperatūra yra 118 °C ir IR spektro juostos ties 890, 1200, 1490, 3400 ir 3640 cm⁻¹, gavimas, kristalinant iš vandens turinčio tirpiklio. Ši medžiaga toliau vadinama Z forma. Vėliau, kartojant 8 pavyzdyje aprašytą metodiką, nepasisekė gauti jokio tipo paroksetino hidrochlorido anhidrato, o kitose šio dokumento vietose nėra aiškaus nurodymo arba šio būdo kokio nors kito kelio arba modifikacijos, pagal kurią būtų galima gauti anhidratą.

International Journal of Pharmaceutics, 42 (1988) p. 135-143, išspausdintame Elsevier, taip pat aprašomas paroksetino hidrochlorido anhidratas. Teigiama, kad šis anhidratas yra gaunamas, kristalinant paroksetino hidrochloridą iš bevandenio propan-2-olio. Vėliau, kartojant šią metodiką, gautas paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-2-oliu, t.y. propan-2-olis yra surištas su produktu. Šis surištas propan-2-olis negali būti pašalintas įprastu džiovinimo būdu, tokiu kaip džiovinimas vakuuminėje krosnyje.

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio, literatūroje nebuvo aprašytas; taip pat neaprašytas būdas, kuris kaip vienintelį produktą, duotų tokį junginį. Paroksetino hidrochlorido anhidrato, neturinčio surišto propan-2-olio, gavimo būdas surastas šiame darbe. Be to, netikėtai buvo nustatytos keturios naujos paroksetino hidrochlorido anhidrato formos, ir aprašomi jų gavimo būdai. Šios formos toliau

Trumpas figūrų aprašymas

Fig.1A. A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Fig.1B. A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Fig.2A. B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Fig.2B. B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Fig.3A. C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Fig.3B. C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Fig.4. A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato Rentgeno spindulių difraktograma

Fig.5. B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato Rentgeno spindulių difraktograma

Fig.6 C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato Rentgeno spindulių difraktograma

Fig.7. A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kietos fazės ^{13}C BMR spektras

Fig.8. B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kietos fazės ^{13}C BMR spektras

Fig.9. C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kietos fazės ^{13}C BMR spektras

Fig.10A. Paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu IR spektras

Fig.10B. Paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu IR spektras

Fig.11A. D formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Fig.11B. D formos paroksetino hidrochlorido anhidrato IR spektras

Šiame išradime aprašomas paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio.

Šiame išradime taip pat aprašomas paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto organinio tirpiklio.

Šiame išradime aprašomas paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis propan-2-olio, kuris yra kitoks nei Z forma.

Terminas “neturintis surišto organinio tirpiklio” reiškia, kad jo kiekis yra mažesnis už propan-2-olio kiekį, kuris lieka solvate, t.y. produkto kristalinėje gardelėje, naudojant įprastas džiovinimo vakuuminėje krosnyje sąlygas.

Šiame išradime taip pat aprašomi paroksetino hidrochlorido solvatai, kitokie nei solvatai su propan-2-oliu, kaip pradinės medžiagos paroksetino hidrochlorido anhidratams, neturintiems surišto organinio tirpiklio, gauti. Tokių solvatų pavyzdžiais yra solvatai su kitais alkoholiais, tokiais kaip propan-1-olis ir etanolis (išskyrus propan-2-olį), solvatai su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto rūgštis, solvatai su organinėmis bazėmis, tokiomis kaip piridinas, solvatai su ketonais, tokiais kaip acetonas, solvatai su eteriais, tokiais kaip tetrahidrofuranas, ir solvatai su chlorintais angliavandeniliais, tokiais kaip chloroformas, bei solvatai su angliavandeniliais, tokiais kaip toluenas.

Pageidautina, kad paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio, būtų grynų formos. Visiškai tinkamas paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio, yra toks, kai paroksetino hidrochlorido anhidrato grynumas yra didesnis už 50 %, geriau - didesnis už 60 %, dar geriau - didesnis už 70 %, dar geriau - didesnis už 80 % ir geriausia, kai yra didesnis už 90 %. Visų geriausia, kai paroksetino hidrochlorido anhidratas yra gaunamas visai švarus, t.y. paroksetino hidrochlorido anhidrato, neturinčio surišto propan-2-olio, yra daugiau nei 95 %.

Reikia turėti omenyje, kad šio išradimo paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio, gali turėti nesurišto vandens, t.y. vandens, kuris yra kitoks, negu kristalizacinis vanduo.

Paprastai surišto organinio tirpiklio masės kiekis, skaičiuojant pagal bendrą masę, turi būti mažesnis nei 2,0 %, geriau - mažesnis nei 1,8 %, dar geriau - mažesnis nei 1,5 %, ypatingai gerai - mažesnis nei 1,0 %, dar geriau - mažesnis nei 0,5 % ir visų geriausia - mažesnis nei 0,1 %.

Bendru atveju, visi čia nurodyti procentai yra masės procentai, jei kitaip nepažymėta.

Pirmenybė teikiama paroksetino hidrochlorido anhidrato, neturinčio surišto propan-2-olio arba kito organinio tirpiklio, formoms:

- 1) A formos paroksetino hidrochlorido anhidratui (taip žymima toliau);

- 2) B formos paroksetino hidrochlorido anhidratui (taip žymima toliau);
- 3) C formos paroksetino hidrochlorido anhidratui (taip žymima toliau);
- 4) D formos paroksetino hidrochlorido anhidratui (taip žymima toliau).

Paroksetino hidrochlorido anhidrato formos ir susidariusi medžiaga gali būti atskirtos viena nuo kitos, atliekant EP-B-0223403 ir International Journal of Pharmaceutics 42 (1988), 135-143 aprašytas metodikas, pagal kristalų formą, tirpiklio analizę arba tokiais metodais, kaip IR spektrai, lydymosi temperatūra, Rentgeno spindulių difrakcija, BMR spektrai, diferencialinė skenuojanti kalorimetrija (DSK), mikroskopija ir bet koks kitas analizės metodas, kuris atskiria vieną formą nuo kitos.

Pavyzdžiui, A forma, neturinti organinio tirpiklio, gali būti atskirta nuo kitų formų pagal tokius analizės duomenis: A formos lydymosi temperatūra yra apie 123-125 °C, jeigu ši forma yra panašaus grynumo, kaip aprašyta 1 pavyzdyje; ji gali būti identifikuota įprastais metodais, tokiais kaip aukšto slėgio skysčių chromatografija (ASSCh) ir pagal intensyvias IR spektro (Fig.1) juostas ties 513, 538, 571, 592, 613, 665, 722, 761, 783, 806, 818, 839, 888, 906, 924, 947, 966, 982, 1006, 1034, 1068, 1091, 1134, 1194, 1221, 1248, 1286, 1340, 1387, 1493, 1513, 1562, 1604, 3402, 3631 cm⁻¹.

DSK egzoterma, matuota 10 °C/min. greičiu, turi maksimumą apie 126 °C, naudojant atvirą lėkštelę, ir apie 128 °C - naudojant uždara lėkštelę. A formos Rentgeno spindulių difraktograma yra labai panaši į parodytą Fig.4 difraktogramą, pavyzdžiui, turi charakteringus maksimumus ties 6,6, 8,0, 11,2, 13,2 2θ-laipsnių, ir labai panašų į Fig.7 parodytą kietos medžiagos BMR spektrą, pavyzdžiui, turi charakteringus maksimumus ties 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 m.d.

B forma, neturinti organinio tirpiklio, gali būti atskirta nuo kitų formų pagal tokius analizės duomenis: jos lydymosi temperatūra yra apie 138 °C, jeigu ši forma yra panašaus grynumo, kaip aprašyta 7 pavyzdyje; ji gali būti identifikuota įprastais metodais, tokiais kaip aukšto slėgio skysčių chromatografija (ASSCh) ir pagal intensyvias IR spektro (Fig.2) juostas ties 538, 574, 614, 675, 722, 762, 782, 815, 833, 884, 925, 938, 970, 986, 1006, 1039, 1069, 1094, 1114, 1142, 1182, 1230, 1274, 1304, 1488, 1510, 1574, 1604, 1631 cm⁻¹.

DSK egzoterma, matuota 10 °C/min. greičiu, turi maksimumą apie 137 °C, ir atviroje ir uždaroje lėkštelėje. B formos Rentgeno spindulių difraktograma yra labai panaši į parodytą Fig.5 difraktogramą, pavyzdžiui, turi charakteringus maksimumus ties

5,7, 11,3, 12,4, 14,3 2 θ -laipsnių, ir labai panašų į Fig.8 parodytą kietos medžiagos BMR spektrą, pavyzdžiui, turi charakteringus maksimumus ties 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 m.d.

C forma, neturinti organinio tirpiklio, gali būti atskirta nuo kitų formų pagal tokius analizės duomenis: jos lydymosi temperatūra yra apie 164 °C, jeigu ši forma yra panašaus grynumo, kaip aprašyta 8 pavyzdyje; ji gali būti identifikuota įprastais metodais, tokiais kaip aukšto slėgio skysčių chromatografija (ASSCh) ir pagal intensyvias IR spektro (Fig.3) juostas ties 540, 574, 615, 674, 720, 760, 779, 802, 829, 840, 886, 935, 965, 984, 1007, 1034, 1092, 1109, 1139, 1183, 1218, 1240, 1263, 1280, 1507, 1540, 1558, 1598, 1652 cm⁻¹.

DSK egzoterma, matuota 10 °C/min. greičiu, turi maksimumą apie 161 °C, tiek atviroje, tiek ir uždaroje lėkštelėje.

C formos Rentgeno spindulių difraktograma yra labai panaši į parodytą Fig.6 difraktogramą, pavyzdžiui, turi charakteringus maksimumus ties 10,1, 12,1, 13,1 14,3 2 θ -laipsnių, ir labai panašų į Fig.7 parodytą kietos medžiagos BMR spektrą, pavyzdžiui, turi charakteringus maksimumus ties 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 m.d.

D forma gali būti atskirta nuo kitų pagal tokius analizės duomenis: ji yra pusiau kristalinė kieta medžiaga, turinti lydymosi temperatūrą apie 125 °C, jeigu gauta panašaus grynumo, kaip aprašyta 14 pavyzdyje; ji gali būti identifikuota įprastais metodais, tokiais kaip ASSCh.

D forma taip pat gali būti charakterizuota tuo, kad ji turi iš esmės panašias fizikines charakteristikas, jeigu gauta iš solvato su toluenu, kaip pradinės medžiagos, naudojant čia aprašytas bendras metodikas; minėtas solvatas su toluenu turi intensyvias IR juostas ties 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 ir 465 cm⁻¹, o charakteringi Rentgeno spindulių difrakcijos maksimumai yra ties 7,2, 9,3, 12,7 ir 14,3 2 θ -laipsnių.

Patyręs specialistas, naudodamasis įprastais metodais, pagal aukščiau duotus duomenis ir pavyzdžiuose duotus duomenis, bei naudodamas kitus įprastus būdus, nesunkiai nustatys, kokiai formai priskirtinas konkretus mėginys.

Dažniausiai A ir B formos yra adatų pavidalo kristalai, o C forma yra adatos arba prizmės.

Šis išradimas taip pat apima ir paroksetino hidrochlorido anhidrato, neturinčio propan-2-olio, gavimo būdą, kurį sudaro paroksetino hidrochlorido kristalinimas iš:

- 1) organinio tirpiklio arba organinių tirpiklių mišinio, susidarant paroksetino hidrochlorido solvatams, iš kurių įprasta džiovinimo technika nepašalinamas tirpiklis; arba
- 2) organinio tirpiklio arba organinių tirpiklių mišinio, kuriuose nesusidaro paroksetino hidrochlorido solvatas, ir kuriuos galima pašalinti, džiovinant vakuuminėje krosnyje;

po to, 1-u atveju tirpiklis arba tirpikliai išstumiami, naudojant išstūmimo agentą, o 2-u atveju - pašalinamas tirpiklis.

Šis išradimas taip pat apima ir paroksetino hidrochlorido solvatų, išskyrus propan-2-olio, gavimo būdą, kuriame paroksetino hidrochloridas kristalinamas iš organinio tirpiklio arba organinių tirpiklių mišinio, susidarant paroksetino hidrochlorido solvatams, iš kurių tirpikliai nėra pašalinami įprasta džiovinimo technika.

Šis išradimas taip pat apima ir paroksetino hidrochlorido anhidrato, neturinčio surišto organinio tirpiklio, gavimo būdą, kuriame surištas su paroksetino hidrochloridu tirpiklis arba tirpikliai išstumiami iš paroksetino hidrochlorido solvato, naudojant išstūmimo agentą.

Viename iš tinkamiausių išradimo realizavimo variantų, paroksetino hidrochlorido anhidrato išsikristalinimas yra pasiekiamas, veikiant paroksetino laisvos bazės tirpalą organiniame tirpiklyje arba tirpikliuose sausu dujiniu vandenilio chloridu.

Kitas būdas yra toks, kad prieš kristalinant paroksetino hidrochloridą, vanduo gali būti pašalintas aceotropine distiliacija. Tinkami šiam tikslui tirpikliai yra tokie, kurie sudaro aceotropą su vandeniu, pavyzdžiui, piridinas ir propan-2-olis. Taip pat reikia paminėti, kad gali būti naudojami tirpiklių mišiniai, kurie padeda aceotropinės distiliacijos būdu pašalinti vandenį.

Be to, pagal kitą išradimo aspektą, paroksetino hidrochlorido anhidratas yra iškristalinamas, ištirpinus paroksetino hidrochlorido pusiau hidratą sausame tirpiklyje, kuris sudaro aceotropą su vandeniu. Toks tirpiklis nudistiliuojamas, ir vėl pridedama sauso tirpiklio, kol pilnai pašalinamas vanduo.

Paroksetino hidrochlorido pusiau hidratas arba jo laisva bazė gali būti pagaminti pagal EP-B-0223403 aprašytas metodikas.

Organinis tirpiklis turi būti labai sausas, t.y. jame esantis vandens kiekis turi būti mažesnis už kiekį, kurio reikia paroksetino hidrochlorido pusiau hidrato susidarymui. Labai sausi organiniai tirpikliai gali būti pasigaminami žinomais būdais. Jie gali būti išdžiovinami, naudojant įprastas metodikas, tokias kaip džiovinimas molekuliniais tinkleliais, arba galima naudoti sausus prekybinius tirpiklius.

Faktoriai, apsprendžiantys susidarančio produkto formą, yra naudojamas organinis tirpiklis arba tirpikliai; pasirenkant tirpiklį, galima gauti norimos formos produktą.

Reikia paminėti, kad norimos formos susidarymas taip pat priklauso nuo tirpiklio pašalinimo būdo.

Taip pat reikia paminėti, kad pagal gavimo būdo 1-ą variantą organinis tirpiklis arba tirpikliai, kurie sudaro kristalinį paroksetino hidrochlorido solvatą, iš kurio įprasta džiovinimo technika nepašalinamas tirpiklis, gali būti parinkti eksperimento keliu. Prie tokių organinių tirpiklių priklauso alkoholiai, ypač alkanoliai, tokie kaip propan-2-olis; organinės rūgštys, tokios kaip acto rūgštis; organinės bazės, tokios kaip piridinas; nitrilai, tokie kaip acetonitrilas; ketonai, tokie kaip acetonas; eteriai, tokie kaip tetrahidrofuranas ir chlorinti angliavandeniliai, tokie kaip chloroformas. Suprantama, kad gali būti ir kiti organiniai tirpikliai.

Pagal 1-ą variantą gautas paroksetino hidrochlorido solvatas yra nesunkiai išskiriamas ir išdžiovinamas, naudojant įprastus džiovinimo metodus, tokius kaip džiovinimas vakuume, kur pašalinama tam tikra dalis arba visas laisvas arba nesurištas tirpiklis. Tada surištas tirpiklis išstumiamas, panaudojant išstūmimo agentą, tokį kaip vanduo arba sausas anglies dioksidas. Galima naudoti ir kitus išstūmimo agentus, kuriuos galima pasirinkti eksperimento keliu.

Tinkamiausias išstūmimo agentas yra vanduo arba vandens garai. Svarbu, kad paroksetino hidrochlorido solvatas kontaktuotų su tokiu vandens kiekiu ir tokį laiką, kad būtų išstumtas tirpiklis, bet nesusidarytų hidrochlorido pusiau hidratas.

Vandens kiekis, vandens agregatinis stovis (skystas arba garai) ir paroksetino hidrochlorido kontakto su vandeniu trukmė skiriasi skirtingiems solvatams. Daugiausia tai priklauso nuo konkretaus solvato tirpumo.

Konkretūs paroksetino hidrochlorido solvato ir vandens santykiai duoti toliau aprašomuose pavyzdžiuose (1, 4-6, 9-11, 13 ir 15 pavyzdžiai). Reikia paminėti, kad, matyt,

piridino solvatas yra tirpesnis vandenyje nei, pavyzdžiui, propan-2-olio solvatas. Taigi, bendro jono efekto panaudojimas, kai naudojama praskiesta druskos rūgštis, gali padėti išvengti solvato ištirpimo, o tuo pačiu ir jo virsmo į hidrochlorido pusiau hidratą.

Po kontakto su vandeniu, kurio metu išstumiamas surištas su produktu tirpiklis, produktas gerai išdžiovinamas, pavyzdžiui, vakuume aukštesnėje temperatūroje. Galima džiovinti ir panaudojant vandenį sugeriančias medžiagas, tokias kaip fosforo pentoksidas.

Kai naudojamas anglies dioksidas, reikia kontroliuoti, kad anglies dioksido srovės greitis, temperatūra ir slėgis būtų tokie, kad optimaliai pašalintų tirpiklį iš paroksetino hidrochlorido. Dažniausiai reikia naudoti didelį anglies dioksido slėgį, pavyzdžiui, apie 2500 psi. Geriausia procesą vykdyti aukštesnėse temperatūrose, tokiose kaip 50-80 °C, dar geriau - 55-75 °C.

Būdas pagal 1-ą variantą geriausiai tinka A formai gauti.

Pageidautina, kad solvato, kaip pradinės medžiagos A formos paroksetino hidrochlorido anhidratui gauti, kristalizacijai palengvinti būtų pridedamas nedidelis kiekis tokio solvato kristaliukų kristalizacijos centrų sudarymui.

Kitas būdas pradinio solvato kristalizacijai palengvinti yra A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristaliukų pridėjimas.

Pagal gavimo būdo 2-ą variantą, organinis tirpiklis arba organinių tirpiklių mišinys, kurie nesudaro solvatų su paroksetino hidrochloridu ir kurie yra pašalinami įprastu džiovinimu vakuuminėje krosnyje, gali būti parenkamas eksperimentiniu keliu.

Tirpiklio, kuris sudaro surištą solvatą su paroksetino hidrochloridu, bet kuris yra pašalinamas įprastu džiovinimu vakuuminėje krosnyje, pavyzdys yra toluenas.

Tinkamiausia naudoti tolueną D formai gauti.

Solvatų, kurie yra pradinės medžiagos D formos paroksetino hidrochlorido anhidratui gauti, kristalizacijai palengvinti reikia pridėti nedidelį kiekį tokio solvato kristalų, kad susidarytų kristalizacijos centrai. Šiam tikslui galima panaudoti ir D formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristalus.

Tirpiklių, kurie nesudaro surištų solvatų su paroksetino hidrochloridu ir kurie yra pašalinami įprastu džiovinimu vakuuminėje krosnyje būdu, pavyzdžiais yra butan-1-olis ir etilacetatas.

B formai gauti geriausia yra naudoti butan-1-olį, o C formai - butan-1-olį arba etilacetatą.

Jeigu reikalinga B forma, tai ją galima pagaminti pagal 7 pavyzdyje aprašytą metodiką.

B formos kristalizacijai palengvinti, geriausia pridėti nedidelį kiekį B formos kristalų kristalizacijos centrų sudarymui.

Jeigu reikalinga C forma, tai ją galima pagaminti pagal 8 ir 12 pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

Reikia taip pat paminėti, kad C formos kristalizacijai palengvinti, reikia panaudoti C formos kristalus kristalizacijos centrų sudarymui.

A, B, C ir D formų kristalai kristalizacijos centrų sudarymui gali būti pagaminti pagal toliau aprašomas metodikas arba juos galima gauti pagal pareikalavimą iš Corporate Intellectual Property, Smith Kline Beecham plc at New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, United Kingdom. A forma yra BRL 29060F, B forma yra BRL 29060G; C forma yra BRL29060H; D forma yra BRL 29060H. A, B, C ir D formų pavyzdžius taip pat galima gauti iš NCIMB, 23 St. Machor Drive, Aberdeen, AB2 IRY, Scotland, United Kingdom.

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis propan-2-olio, ir A, B, C ir D formos (visos toliau vadinamos “produktai pagal išradimą”) gali būti panaudotos šių susirgimų gydymui ir profilaktikai: alkoholizmas, nerimas, depresija, įkyrios neurozės, panika, chroniškas skausmas, nutukimas, senatvinė demencija, migrena, bulimija, anoreksija, socialfobija, priešmenstruacinis sindromas, paauglių depresija, trichotilomanija, distimija, piktnaudžiavimas vaistais.

Šie susirgimai toliau vadinami “susirgimais”.

Šis išradimas taip pat apima farmacinę kompoziciją, skirtą susirgimų gydymui arba profilaktikai, kurioje produktas pagal išradimą yra sumaišytas su farmaciškai tinkamu nešikliu.

Šis išradimas taip pat apima išradimo produktus, skirtus susirgimų gydymui ir/arba profilaktikai.

Šis išradimas taip pat apima produktą pagal išradimą panaudojimą, vaistų, skirtų susirgimų gydymui ir/arba profilaktikai, gamyboje.

Produktai geriausiai tinka depresijos, įkyrių neurozių ir panikos gydymui ir/arba profilaktikai.

Šio išradimo kompozicijos paprastai yra pritaikytos peroraliniam vartojimui, bet šis išradimas taip pat apima ir tirpalų formos kompozicijas, skirtas parenteraliniam vartojimui.

Minimos kompozicijos yra paprastai dozuotos kompozicijos, turinčios nuo 1 iki 200 mg veikliosios medžiagos, skaičiuojant pagal laisvą bazę, dažniausiai nuo 5 iki 100 mg, pavyzdžiui, nuo 10 iki 50 mg, tokios kaip 10, 12,5, 15, 25, 30 arba 40 mg žmogui. Tinkamiausia vienetinė dozė yra 20 mg veikliosios medžiagos, skaičiuojant pagal laisvą bazę. Tokia kompozicija paprastai vartojama nuo 1 iki 6 kartų dienoje, pavyzdžiui, 2, 3 arba 4 kartus, taip, kad bendras sunaudotas veikliosios medžiagos kiekis būtų 5-400 mg, skaičiuojant pagal laisvą bazę. Geriausia vienetinę dozę priimti vieną sykį dienoje.

Tinkamiausios dozuotos formos yra tabletės arba kapsulės.

Šio išradimo kompozicijos gali būti pagamintos įprastais sumaišymo būdais, tokiais kaip sumaišymas, užpildymas ir presavimas.

Tinkami nešikliai šio išradimo kompozicijoms yra skiedikliai, rišikliai, ardančios medžiagos, dažai, skonį gerinančios medžiagos ir/arba konservantai. Šie agentai gali būti panaudoti įprastais būdais, pavyzdžiui tokiais, kokie paprastai naudojami pramoninių antidepresantų gamyboje.

Specifiniai farmacinių kompozicijų pavyzdžiai apima ir pavyzdžius, aprašytus EP-B-0223403 ir US 4007196, kuriuose produktas pagal šį išradimą yra naudojamas kaip veiklioji medžiaga.

Šį išradimą iliustruoja toliau duodami pavyzdžiai:

1 pavyzdys

Kristalinis paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio

(A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-2-oliu

Paroksetino hidrochlorido pusiau hidratas (150 g), propan-2-olis (1000 ml) ir toluenas (300 ml) maišomi ir virinami apvaliadugnėje kolboje. Tirpiklis distiliuojamas vis

pridedant propan-2-olio, kad išliktų tas pats tūris, kol virimo temperatūra pasiekia apie 82 °C, kas rodo, kad nebeliko vandens.

Mišinys paliekamas atvėsti iki apytikriai 50 °C, tada jis tuoj pat išsikristalina. Kolbos turinys greitai pavirsta tiršta mase; ji skiedžiama propan-2-oliu (apie 500 ml) ir intensyviai maišoma. Gautai suspensijai leidžiama atvėsti maždaug iki 30 °C, filtruojama vakuume, saugant nuo atmosferos drėgmės. Nufiltruota drėgna medžiaga džiovinama gerame vakuume virš fosforo pentoksido.

Solvatuoto paroksetino hidrochlorido išeiga 151 g, propan-2-olio kiekis - 13,0 % (pagal BMR duomenis).

IR spektre (suspensija vazelino alyvoje), be kitų juostų, yra charakteringa juosta ties 667 cm⁻¹.

2. Paroksetino hidrochlorido anhidratas (A forma)

Paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-2-oliu (110 g, propan-2-olio kiekis 13,0 %) maišomas stiklinėje su vandeniu (275 ml) 20 minučių. Mišinys nufiltruojamas vakuume, ir drėgna kieta medžiaga džiovinama vakuume virš fosforo pentoksido iki pastovaus svorio.

A formos paroksetino hidrochlorido išeiga 91,0 g.

Vandens kiekis 0,13 % (KF), propan-2-olio kiekis 0,05 % (pagal BMR duomenis).

Lyd. temp.: 123-125 °C.

DSK egzoterma, išmatuota 10 °C/min greičiu, turi maksimumą apie 126 °C, naudojant atvirą lėkštelę, ir 121 °C - naudojant uždara lėkštelę.

IR spektre (suspensija vazelino alyvoje), be kitų juostų, yra charakteringos juostos ties 665, 3631 ir 3402 cm⁻¹ (žr. Fig.1).

Elementinė analizė:

Išskaičiuota pagal paroksetino hidrochlorido anhidratą: C 62,38 H 5,79 N 3,83 %

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

Tirta šio pavyzdžio miltelių Rentgeno spindulių difrakcija (žr. Fig.4) ir kietos būsenos ¹³C BMR (žr. Fig.7).

2 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-2-oliu

Laisva paroksetino bazė (42,09 g) ištirpinama propan-2-olyje (Fisons SLR markės, 210 ml). Į šaldomą kolbą, kurioje yra propan-2-olio (157 g), leidžiamas dujinis vandenilio chloridas tol, kol absorbuojama 20,8 g vandenilio hidrochlorido. 39 g šio tirpalo (kuriame yra apie 4,6 g vandenilio chlorido) greitai supilama į paroksetino tirpalą, ir mišinys intensyviai maišomas. Maždaug po 1 minutės prasideda kristalizacija, ir mišinys virsta nebepamaišoma tyre, kuri paliekama stovėti vieną valandą. Produktas nufiltruojamas, plaunamas propan-2-oliu (50 ml) ir džiovinamas vakuume kambario temperatūroje iki pastovaus svorio eksikatoriuje su fosforo pentoksidu. Pavyzdys analizuojamas BMR spektroskopijos metodu; rasta, kad jame yra apie 6 svorio % propan-2-olio. Dalis medžiagos dedama į vakuuminę krosnį 50 °C temperatūroje ir vėl džiovinama iki pastovaus svorio. Tai užtrunka 4 dienas. BMR spektrai rodo, kad medžiagoje yra apie 2 % propan-2-olio.

3 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-2-oliu

Laisva paroksetino bazė (52,37 g) ištirpinama sausame propan-2-olyje (250 ml) ir, intensyviai maišant, greitai supilamas dujinio vandenilio chlorido tirpalas sausame propan-2-olyje (50 g tirpalo, kuriame yra apie 5,8 g vandenilio chlorido). Maždaug po 30 sekundžių prasideda kristalizacija, ir mišinys, kad pilnai išsikristalintų medžiaga, maišomas dar 30 minučių kambario temperatūroje. Produktas išskiriamas filtruojant vakuume, plaunamas 25 ml sauso propan-2-olio ir džiovinamas eksikatoriuje su fosforo pentoksidu kambario temperatūroje vakuume.

Po 3 dienų medžiaga analizuojama BMR metodu; rasta, kad joje yra 10,5 % propan-2-olio. Likusi medžiaga džiovinama dar 3 dienas iki pastovaus svorio eksikatoriuje su šviežiu fosforo pentoksidu. BMR analizė rodo, kad produkte yra 5,7 % propan-2-olio.

4 pavyzdys

Kristalinis paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto piridino

(A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvato su piridinu gavimas

Paroksetino hidrochloridas, turintis apie 2 % propan-2-olio, (20,0 g) ištirpinamas karštame piridine (200 ml), ir šiek tiek tirpiklio nudistiliuojama. Kolba uždaroma ir

paliekama atvėsti; rausvas tirpalas išsikristalina. Tiršta suspensija gerai išmaišoma, filtruojama, vengiant sąlyčio su atmosferos drėgme, ir kieta medžiaga ant filtro plaunama piridinu (25 ml). Produktas džiovinamas gerame vakuume virš fosforo pentoksido.

Išeiga 22 g.

Tiriant mikroskopu, matoma, kad produktas yra adatų pavidalo kristalai, o BMR analizė rodo, kad jame yra 15,2 % piridino (pagal teoriją, 1:1 atitinka 17,77 %). Piridino solvato IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) skiriasi tiek nuo pusiau hidrato, tiek ir nuo A formos anhidrato, ir taip pat neturi intensyvių juostų 3000 cm^{-1} srityje. Piridino solvatas taip pat turi skirtingą Rentgeno spindulių miltelių difrakcijos vaizdą.

2. Paroksetino hidrochlorido anhidrato gavimas (A forma)

Paroksetino hidrochlorido solvatas su piridinu (5,00 g) įdedamas į 5M druskos rūgštį (25 ml) stiklinėje ir maišoma 5 minutes. Mišinys nufiltruojamas, kristalai gerai nusausinami ir plaunami vandeniu (15 ml). Džiovinama gerame vakuume virš fosforo pentoksido.

Išeiga 4,00 g.

IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) sutampa su A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru, o pagal BMR duomenis piridino nerasta.

5 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surištos acto rūgšties (A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvato su acto rūgštimi gavimas

Paroksetino hidrochloridas, turintis apie 2 % propan-2-olio, (30,0 g) ištirpinamas karštoje ledinėje acto rūgštyje (120 ml), ir dalis tirpiklio nudistiliuojama. Kolba uždaroma ir paliekama atvėsti per naktį. Į skaidrų, vos gelsvą tirpalą pridedama keli A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristaliukai kristalizacijos centrų sudarymui, paveikiama ultragarsu ir maišoma kambario temperatūroje keletą valandų. Mišinys paliekamas stovėti 24 valandas, filtruojamas, ir produktas džiovinamas gerame vakuume eksikatoriuje su kalio hidroksidu.

Išeiga 17,29 g.

BMR analizė rodo, kad produkte yra 13,5 % acto rūgšties (pagal teoriją, 1:1 solvatui atitinka 14,10 %). Solvato su acto rūgštimi IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) skiriasi tiek nuo paroksetino hidrochlorido pusiau hidrato, tiek ir nuo A formos anhidrato spektrų, o taip pat turi intensyvią juostą ties 1705 cm^{-1} , kas rodo surištą acto rūgštį, bei neturi intensyvių juostų 3000 cm^{-1} srityje. Solvato su acto rūgštimi miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas taip pat skiriasi.

2. Paroksetino hidrochlorido anhidrato gavimas (A forma)

Paroksetino hidrochlorido solvatas su acto rūgštimi (1,00 g) veikiamas 5M druskos rūgštimi (5 ml), ir maišoma 5 minutes. Mišinys nufiltruojamas, gerai nusauginama kieta medžiaga, ir kristalai džiovinami gerame vakuume eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Išeiga 0,80 g.

IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) patvirtina, kad produktas yra A formos paroksetino hidrochlorido anhidratas. BMR analizė rodo, kad medžiagoje yra apie 0,4 % acto rūgšties. Tiriant mikroskopu, nustatyta, kad medžiaga yra adatų pavidalo kristalų fragmentai.

6 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišito acetonitrilo

(A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvato su acetonitrilu gavimas

A formos paroksetino hidrochlorido anhidratas, gautas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, (10,8 g) ištirpinamas šiltame sausame acetonitrile (40 ml) kūgio formos kolboje, užkemšama ir šaldoma šaldytuve 1 valandą; per šį laiką iškrenta keli kristaliukai. Mišinys paveikiamas ultragarsu, vėl pastatomas į šaldytuvą ir paliekamas per naktį. Kolbos turinys pavirsta tiršta mase. Kitą rytą masė suardoma, intensyviai maišant ir veikiant ultragarsu, ir mišinys nufiltruojamas. Produktas džiovinamas gerame vakuume eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Išeiga 9,30 g, acetonitrilo kiekis 2,5 % (pagal BMR).

2. Paroksetino hidrochlorido anhidrato gavimas (A forma)

Paroksetino hidrochlorido solvatas su acetonitrilu (4,23 g) maišomas vandenyje (20,6 g) 10 minučių. Kieta medžiaga nufiltruojama vakuume, plaunama ant filtro vandeniu

(10 ml) ir džiovinama vakuuminėje krosnyje, kurioje yra fosforo pentoksido, 50 °C temperatūroje.

Išėiga 3,75 g.

IR spektras rodo, kad produktas yra A formos paroksetino hidrochlorido anhidratas.

Acetonitrilo kiekis apie 0,5 % (pagal BMR)

7 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas (B forma)

Laisva paroksetino bazė (10,0 g) ištirpinama butan-1-olyje (25 ml) kambario temperatūroje, ir pridedamas dujinio vandenilio chlorido (1,25 g) tirpalas butan-1-olyje (15 ml). Skaidrus rausvai rudas tirpalas užkemšamas ir per naktį laikomas šaldytuve. Ant kolbos dugno susidaro nedidelis kiekis kristalinės medžiagos. Masės kristalizacijai sukelti naudojamas apdorojimas ultragarsu. Mišinys vėl palaikomas šaldytuve per naktį, leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir filtruojama. Produktas džiovinamas gerame vakuume eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Mikroskopinė analizė poliarizaciniu mikroskopu rodo, kad produkto kristalai yra plunksnų formos.

Lydymosi temperatūra: 137-138 °C.

BMR spektras (CDCl_3) sutampa su standartinio paroksetino hidrochlorido pavyzdžio spektru.

Elementinė analizė atitinka bevandeniam paroksetino hidrochloridui:

Išskaičiuota pagal $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NCIF}_3$: C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,96 %

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

Medžiagos miltelių Rentgeno spindulių difraktograma patvirtina, kad pavyzdys yra kristalinis (žr. Fig.5). Difraktograma skiriasi tiek nuo pusiau hidrato, tiek ir nuo A formos anhidrato difraktogramos.

IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) taip pat skiriasi tiek nuo pusiau hidrato, tiek ir nuo A formos anhidrato spektro (žr. Fig.2).

DSK egzoterma, matuota 10 °C/min. greičiu, turi maksimumą ties 137 °C tiek atviroje, tiek ir uždaroje lėkštelėje.

Užrašytas taip pat ir kietos medžiagos ^{13}C BMR spektras (žr. Fig.8).

8 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas (C forma)

Paroksetino hidrochlorido pusiau hidratas (300 g) ir toluenas (1200 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu, ir Dino ir Starko aparatu šalinamas vanduo. Kai vanduo nebesirenka, toluenas nudistiliuojamas ir pripilama bevandenio butan-1-olio. Distiliuojama, kol distiliato garų temperatūra pasiekia $117\text{ }^{\circ}\text{C}$, kas rodo, kad nebeliko tolueno. Mišinys praskiedžiamas iki maždaug 1200 ml butan-1-oliu ir paliekamas atvėsti. Esant maždaug $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai, pridedama keletas B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristaliukų kristalizacijos centrų sudarymui. Nors tai ir sukelia kristalizaciją, buvo pastebėta, kad produktas kristalinas gražiai susiformavusių prizmių pavidalu, kas rodo, kad produktas kristalinas kitokios formos, negu pridėtieji kristaliukai.

Mišinys paliekamas per naktį, po to filtruojamas. Kristalai plaunami ant filtro butan-1-oliu, džiovinami vakuume $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje virš fosforo pentoksido.

Išeiga 250 g.

Lydymosi temperatūra: $162\text{--}164\text{ }^{\circ}\text{C}$.

BMR analizė (CDCl_3) patvirtina, kad produktas yra paroksetino hidrochloridas, ir rodo, kad jame yra butan-1-olio pėdsakai (apie 0,1 %). IR spektras (suspensija vazelinio alyvoje) skiriasi tiek nuo A, tiek ir nuo B formos spektrų (žr. Fig.3).

Vandens kiekis 0,06 % (KF).

Elementinė analizė atitinka bevandeniam paroksetino hidrochloridui:

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

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

DSK egzoterma, išmatuota $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$. greičiu, turi maksimumą ties $161\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiek atviroje, tiek ir uždaroje lėkštelėje.

Medžiagos miltelių Rentgeno spindulių difraktograma patvirtina, kad pavyzdys yra kristalinė medžiaga (žr. Fig.6). Difraktograma skiriasi tiek nuo A formos, tiek ir nuo B formos anhidratų difraktogramų.

Užrašytas taip pat ir kietos medžiagos ^{13}C BMR spektras (žr. Fig.9).

9 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto acetono (A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvatas su acetonu

Laisva paroksetino bazė (10,51 g) ištirpinama acetone (40 ml, išdžiovintas 4A molekuliniiais tinkleliais), ir maišant pridedamas dujinio vandenilio chlorido (1,31g) tirpalas sausame acetone (10 ml). Vienos minutės bėgyje prasideda savaiminė kristalizacija, ir mišinys greitai tampa nebepamaišomas. Maždaug po pusės valandos produktas nufiltruojamas, įdedamas į eksikatorių su fosforo pentoksidu ir per naktį džiovinamas kambario temperatūroje.

Produkto svoris: 11,24 g. Acetono kiekis (pagal BMR) yra 4 %. IR spektre stebima charakteringa juosta ties 667 cm^{-1} .

Apie pusę produkto kiekio dedama į vakuuminę krosnį $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir toliau džiovinama iki pastovaus svorio. Gauto produkto BMR analizė rodo, kad jame yra 1,2 % acetono.

2. Paroksetino hidrochlorido anhidratas (A forma)

Solvato su acetonu mėginys (5,18 g) maišomas 10 min vandenyje (20 ml), filtruojama ir džiovinama $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje vakuuminėje krosnyje su fosforo pentoksidu.

Produkto svoris: 4,63 g. BMR analizė rodo, kad jame yra 0,6 % acetono. IR spektras atitinka A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektrą ir turi charakteringą juostą ties 665 cm^{-1} .

10 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto etanolio (A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvatas su etanoliu

Laisva paroksetino bazė (11,25 g) ištirpinama absoliučiam etanolyje (40 ml), ir maišant pridedamas dujinio vandenilio hidrochlorido (1,9 g) tirpalas absoliučiam etanolyje (20 ml). Po 10 min. kristalizacijos nepastebėta, todėl į skaidrų tirpalą pridedama A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristaliukų kristalizacijos centrams sudaryti. Po 30 min. vis dar neprasidėjo kristalizacija. Tada sumažintame slėgyje nugarinama pusė tirpalo tūrio ir vėl pridedama tų pačių kristaliukų. Dabar pastebėta lėta

kristalizacija, ir mišinys paliktas dar vieną valandą stovėti. Susidariusi kristalinė masė džiovinama kambario temperatūroje vakuuminiame eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Produkto svoris: 11,87 g. Etanolio kiekis (pagal BMR duomenis) yra 4 %. IR spektre yra charakteringa juosta ties 667 cm^{-1} .

Nedidelis mėginys įdėtas į vakuuminę džiovinimo krosnį $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir toliau džiovinamas. Gauto produkto BMR analizė rodo, kad jame yra 0,7 % etanolio. IR spektras atitinka A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektrui ir turi charakteringą juostą ties 665 cm^{-1} .

2. Paroksetino hidrochlorido anhidratas (A forma)

Solvato su etanolio mėginys (5,3 g) maišomas 10 minučių vandenyje (20 ml), filtruojamas ir džiovinamas per naktį kambario temperatūroje eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Produkto svoris: 4,56 g. BMR analizė rodo, kad jame yra mažiau nei 0,4 % etanolio. IR spektras sutampa su A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru ir turi charakteringą juostą ties 665 cm^{-1} .

11 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišo chloroformo

(A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvatas su chloroformu

Laisva paroksetino bazė (8,54 g) ištirpinama chloroforme, ir maišant pridedamas dujinio vandenilio chlorido (1,05 g) tirpalas chloroforme (10 ml). Po 5 minučių kristalizacijos nestebima, todėl į skaidrų tirpalą pridedamas nedidelis kiekis A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristaliukų kristalizacijos centrų sudarymui. Po 15 minučių vis dar neprasideda kristalizacija. Tada į tirpalą leidžiamas dujinis vandenilio chloridas tol, kol išnyksta oranžinė spalva. Po valandos galima pastebėti labai lėtą kristalizaciją, ir susidaro dideli, matomi akimis adatų pavidalo kristalai. Mišinys paliekamas kristalintis užkimštoje kolboje dar vieną valandą, po to filtruojama ir džiovinama kambario temperatūroje vakuuminiame eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Produkto svoris: 5,65 g. Chloroformo kiekis (pagal BMR duomenis) 12,5 %. IR spektre yra charakteringa juosta ties 667 cm^{-1} .

Nedidelis mėginys įdedamas į vakuuminę krosnį 50 °C temperatūroje ir džiovinamas toliau. Gauto produkto BMR analizė rodo, kad jame yra 3,4 % chloroformo.

2. Paroksetino hidrochlorido anhidratas (A forma)

Solvato su chloroformu mėginys (2,0 g), kuriame yra 12,5 % chloroformo, maišomas 10 minučių vandenyje (8 ml), nufiltruojamas ir džiovinamas per naktį vakuuminėje krosnyje 50 °C temperatūroje.

Produkto svoris: 1,09 g. BMR analizė rodo, kad jame yra apie 0,8 % chloroformo. IR spektras sutampa su A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru ir turi charakteringą juostą ties 665 cm⁻¹.

12 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas (C forma)

Laisva paroksetino bazė (8,5 g) ištirpinama etilo acetate (40 ml) ir leidžiamas dujinis vandenilio chloridas tol, kol kolbos su tirpalu svoris padidėja 1,1 g. Po 15 minučių kristalizacija nestebima, todėl į skaidrų tirpalą pridedama A formos paroksetino hidrochlorido kristaliukų kristalizacijos centrų sudarymui. Pamašius dar vieną valandą, galima pastebėti labai lėtos kristalizacijos požymius. Maišant mišinį per naktį uždaroje kolboje, produktas išsikristalina, tada jis nufiltruojamas ir džiovinamas kambario temperatūroje vakuuminiame eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Produkto svoris: 7,56 g. Etilo acetato kiekis (pagal BMR duomenis) yra 0,4 %. IR spektras skiriasi tiek nuo paroksetino hidrochlorido pusiau hidrato, tiek ir nuo A formos anhidrato spektrų ir sutampa su 8 pavyzdyje gauto produkto spektru.

13 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-1-olio

(A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvato su propan-1-oliu gavimas

Laisva paroksetino bazė (10,6 g) ištirpinama propan-1-olyje (30 ml), ir į tirpalą leidžiamas dujinis vandenilio chloridas (1,25 g). Į šiltą tirpalą pridedama B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristaliukų kristalizacijos centrų sudarymui ir veikiama ultragarsu; rausvas tirpalas greitai išsikristalina. Tiršta suspensija praskiedžiama

propan-1-oliu (25 ml), nufiltruojama, vengiant kontakto su atmosferos drėgme, ir produktas džiovinamas vakuume virš fosforo pentoksido.

Išeiga 10,3 g.

BMR analizė rodo, kad produkte yra apie 7 % propan-1-olio. IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) rodo, kad produktas nėra B formos, o solvatuotas junginys turi charakteringą juostą ties 667 cm^{-1} . Solvato su propan-1-oliu miltelių Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas yra skirtingas.

2. Paroksetino hidrochlorido anhidrato gavimas (A forma)

Paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-1-oliu (5,24 g) maišomas vandenyje (25 ml) 10 minučių. Mišinys nufiltruojamas, ir produktas plaunamas vandeniu (10 ml). Kristalai džiovinami gerame vakuume virš fosforo pentoksido $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Išeiga 4,35 g.

IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) patvirtina, kad produktas yra A formos anhidratas, BMR analizė rodo, kad jame yra apie 0,25 % propan-1-olio.

14 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas (D forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu gavimas

Paroksetino hidrochlorido pusiau hidratas (100 g) maišomas ir virinamas su grįžtamam šaldytuvu toluene (1000 ml), o vanduo šalinamas Dino ir Starko aparatu. Tirpalui liedžiama atvėsti, pridedama A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristaliukų kristalizacijos centrų sudarymui ir paveikiama ultragarsu. Kristalizacija neprasideda, bet, pamaišius kambario temperatūroje 40 minučių, kolbos turinys staiga pavirsta tiršta mase. Produktas nufiltruojamas ir džiovinamas vakuume virš fosforo pentoksido.

Produkto BMR analizė rodo, kad jame yra apie 10 % tolueno. Solvatas su toluenu duoda skirtingą IR spektrą, kuriame yra charakteringa juosta ties 672 cm^{-1} .

Ši metodika pakartota, kristalizacijos centrų sudarymui pridedant solvato su toluenu, ir produktas džiovinamas vakuume virš fosforo pentoksido.

Solvato su toluenu išeiga 106,7 g.

Produkto BMR analizė rodo, kad jame yra apie 10 % tolueno. Produkto milteliai duoda skirtingą Rentgeno spindulių difraktogramą.

2. Solvato su toluenu desolvatavimas

Solvatas su toluenu (20,0 g) kaitinamas 18 valandų 80 °C temperatūroje vakuume virš fosforo pentoksido. BMR analizė rodo, kad produkte yra apie 0,3 % tolueno.

Vandens kiekis: 0,08 % (KF).

Lydymosi temperatūra: apie 125 °C.

15 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto tetrahidrofurano (A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvatas su tetrahidrofuranu

Laisva paroksetino bazė (10,26 g) ištirpinama sausame tetrahidrofurane (35 ml), ir intensyviai maišant, pridedamas dujinio vandenilio chlorido (1,3 g) tirpalas sausame tetrahidrofurane (15 ml). Neilgą laiką tirpalas išlieka skaidrus, po to prasideda greita kristalizacija, ir per kelias minutes tirpalas pasidaro nebepamaišomas. Dar po pusės valandos produktas nufiltruojamas ir džiovinamas kambario temperatūroje vakuuminiame eksikatoriuje su fosforo pentoksidu.

Produkto svoris: 12,31 g. Tetrahidrofurano kiekis (pagal BMR duomenis) yra 11,4 %. IR spektre stebima charakteringa solvato juosta ties 667 cm⁻¹.

Nedidelis mėginys įdedamas į vakuuminę krosnį 50 °C temperatūroje ir džiovinamas per savaitgalį. Gauta produkto BMR analizė rodo, kad jame yra 1,3 % tetrahidrofurano.

2. Paroksetino hidrochlorido anhidratas (A forma)

Solvato su tetrahidrofuranu, kuriame yra 11,4 % tetrahidrofurano, mėginys (5,0 g) maišomas 10 minučių vandenyje (20 ml), nufiltruojamas ir džiovinamas vakuuminėje krosnyje 50 °C temperatūroje.

Produkto svoris: 3,79 g. BMR analizė rodo, kad jame yra apie 0,02 % tetrahidrofurano. IR spektras sutampa su A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru ir turi charakteringą juostą ties 665 cm⁻¹.

16 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio (A forma)

Paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-2-oliu (70 mg, turintis 11,6 % propan-2-olio) (2 arba 3 pavyzdžiai) veikiamas anglies dioksido srove (3 ml/min., 55 °C ir 2500 psi). Po 30 minučių propan-2-olio kiekis sumažėja iki 5,2 %, o po iš viso 120 minučių jis dar sumažėja iki 0,4 %. Tada temperatūra pakeliama iki 75 °C, ir po 30 minučių rastas propan-2-olio kiekis yra 0,13 %. Dar po 60 minučių 75 °C temperatūroje propan-2-olio buvo 0,07 %.

Atskirame bandyme 70 mg solvato su propan-2-oliu veikiamas anglies dioksidu (3 ml/min., 75 °C ir 2500 psi). Po 150 minučių rastas propan-2-olio kiekis yra 0,19 %.

Bandymas pakartotas su didesniu solvato mėginiu (350 mg) tomis pačiomis sąlygomis, ir po 150 min. rastas propan-2-olio kiekis buvo 0,16 %.

17 pavyzdys

C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato kristalinimas iš 2-butanono, pridėjus medžiagos kristalizacijos centrų sudarymui

C formos paroksetino hidrochlorido anhidratas (7,0 g) pašildomas iki virimo bevandeniame 2-butanone (40 ml), ir tirpalui leidžiama atvėsti iki apytikriai 40 °C. Pridedama nedidelis kiekis C formos kristaliukų kristalizacijos centrams sudaryti, ir maišomas mišinys paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros. Produktas nufiltruojamas, plaunamas bevandeniu 2-butanonu (20 ml) ir džiovinamas krosnyje 100 °C temperatūroje.

Išdžiovinto produkto svoris 5,95 g.

Lydymosi temperatūra: 162-163 °C.

IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) sutampa su C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru.

18 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido kristalinimas iš tolueno, pridėjus medžiagos kristalizacijos centrų sudarymui

C formos paroksetino hidrochlorido anhidratas (20,0 g) ištirpinamas verdančiame toluene (200 ml), ir tirpalas išpilstomas maždaug po 50 ml į 4 kūgio pavidalo kolbas. Kiekviena kolba vėl pašildoma iki virimo temperatūros, leidžiant tam tikram kiekiui tolueno išgaruoti, kad būtų pašalinamos kristalų užuomazgos. 1-a kolba tuoj pat

užkemšama šlifiniu kamščiu ir paliekama atvėsti. Likusios kolbos uždengiamos folija, leidžiama šiek tiek atvėsti ir pridedama kristalų kristalizacijos centrams sudaryti:

- į 2-ą kolbą - paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu;
- į 3-ą kolbą - B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato;
- į 4-ą kolbą - C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato.

Pridėtieji kristalai lieka neištirpę. Kolbos užkemšamos šlifiniais kamščiais, atsargiai kelias sekundes pamaišomos ir pastatomos atvėsti. Stebima, kad 2-je kolboje kristalizacija vyksta labai greitai, o 3-je ir 4-je - daug lėčiau. Tuo pačiu metu 1-os kolbos tirpalas lieka visiškai skaidrus. Visos 4 kolbos paliekamos kambario temperatūroje per naktį. Kitą rytą 1-je kolboje yra tik keletas kristalų, tuo tarpu 2-je, 3-je ir 4-je kolbose yra daug kristalų.

1-a kolba atsargiai maišoma keletą valandų; per šį laiką didžioji dalis paroksetino hidrochlorido išsikristalina.

Kiekvienos kolbos produktas nufiltruojamas ir džiovinamas 50 °C temperatūroje vakuumė.

1-a kolba (nepridėta kristalų kristalizacijos centrams sudaryti):

Produkto svoris: 4,25 g;

Išvaizda: trumpos adatos/lazdelės;

IR spektras: sutampa su C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru;

Lyd. temp.: 161-162 °C.

2-a kolba (pridėta solvato su toluenu kristalų):

Produkto svoris: 3,80 g;

Išvaizda: ilgos plonos adatos;

IR spektras: sutampa su paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu spektru;

Tirpiklio kiekis: 11 % tolueno (pagal BMR);

Lyd. temp.: iš pradžių lydosi apie 70 °C temperatūroje, po to sukietėja ir vėl lydosi 161-162 °C temperatūroje.

3-a kolba (pridėta B formos anhidrato kristalų):

Produkto svoris: 4,20 g;

Išvaizda: adatos;

IR spektras: sutampa su B formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru;

Tirpiklio kiekis: 0,8 % tolueno (pagal BMR);

Lyd. temp.: 138-140 °C.

4-a kolba (pridėta C formos anhidrato kristalų):

Produkto svoris: 4,93 g;

Išvaizda: adatos;

IR spektras: sutampa su C formos paroksetino hidrochlorido anhidrato spektru;

Tirpiklio kiekis: 0,8 % tolueno (pagal BMR);

Lyd. temp.: 161-162 °C.

19 pavyzdys

Kristalinis paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio (A forma)

Paroksetino hidrochlorido solvatas su propan-2-oliu, turintis 2,6 % propan-2-olio ir išdžiovintas vakuuminėje krosnyje, (1 g) įdedamas į stiklinį vamzdelį. Vamzdelis įmerkiamas į vandens vonią, kurios temperatūra yra 50 °C, ir per mėginį leidžiamas azotas, prisotintas vandens garais 40 °C temperatūroje. Po 10 valandų išimamas nedidelis kiekis medžiagos ir analizuojama BMR metodu, kuris parodo, kad propan-2-olio kiekis sumažėjo iki 2,0 %. Vamzdelį supančios vonios temperatūra padidinama iki 80 °C, o per mėginį leidžiamų dujų temperatūra padidinama iki 70 °C. Po 10 valandų iš vamzdelio vėl paimamas mėginys ir analizuojamas BMR metodu, kuris parodo, kad propan-2-olio kiekis dar sumažėjo iki 1,0 %.

20 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto acetono (A forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvato su acetonu gavimas

C formos (prizmės) paroksetino hidrochlorido anhidrato (5,0 g) suspensija acetone (75 ml) šildoma iki virimo temperatūros, ir susidaro daug smulkių adatų. Kolba užkemšama ir paliekama kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis nugarinamas žemoje

temperatūroje rotoriniu garintuvu, ir pridedama heksano (100 ml). Tirpiklis vėl nugarinamas žemoje temperatūroje, ir gaunamas kristalinis solvatas su acetonu. BMR analizė rodo, kad jame yra acetono (12,2 %), o IR spektre (suspensija vazelino alyvoje) yra charakteringos juostos ties 667 ir 1714 cm^{-1} .

2. Paroksetino hidrochlorido anhidrato (A forma) gavimas iš solvato su acetonu

C formos paroksetino hidrochloridas (5,3 g) paverčiamas solvatu su acetonu pagal aukščiau aprašytą metodiką. Pridedama vandens (50 ml), ir susidariusi suspensija atsargiai purtoma 10 minučių. Balta kieta medžiaga nufiltruojama, gerai nusausinama ir džiovinama vakuuminėje krosnyje 50 °C temperatūroje. Išeiga 4,60 g. Acetono kiekis (pagal BMR) yra 0,1 %. IR spektras (suspensija vazelino alyvoje) sutampa su A formos paroksetino hidrochlorido anhidrato standartinio pavyzdžio spektru.

21 pavyzdys

Paroksetino hidrochlorido anhidratas (D forma)

1. Paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu gavimas

Bevandenis paroksetino hidrochlorido tirpalas toluene gaminamas, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir Dino ir Starko aparatu paroksetino hidrochlorido pusiau hidrato ir tolueno mišinį tol, kol nebesirenka vanduo. Šis tirpalas atvėsinaamas, ir į jį pridedama paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu kristalų kristalizacijos centrams sudaryti. Produktas nufiltruojamas, plaunamas toluenu ir džiovinamas vakuuminėje krosnyje 50 °C temperatūroje. BMR analizė rodo, kad jame yra 18 % tolueno. IR spektrai, užrašyti 22 °C temperatūroje Perkin-Elmer 1720X FT-IR spektrometru, sujungtu su Spectra-Tech IR-Plan mikroskopu, parodyti Fig.10A ir 10B.

2. D formos paroksetino hidrochlorido anhidrato gavimas

Nedidelis paroksetino hidrochlorido solvato su toluenu mėginys (tolueno kiekis 18 %) šildomas 80 °C temperatūroje, ir susidaręs D formos paroksetino hidrochlorido anhidratas analizuojamas IR-mikrospektrometrijos metodu, naudojant Perkin-Elmer 1720X FT-IR spektrometrą, sujungtą su Spectra-Tec IR-Plan mikroskopu. Gauti IR spektrai parodyti Fig.11A ir 11B.

Išradimo apibrėžtis

1. Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio.
2. Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto organinio tirpiklio.
3. Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio, besiskiriantis tuo, kad jis yra kitoks, nei Z forma.
4. Paroksetino hidrochlorido solvatai, išskyrus solvatą su propan-2-oliu.
5. Paroksetino hidrochlorido solvatai pagal 4 punktą, besiskiriantys tuo, kad prisijungę solventai yra pasirinkti iš grupės, į kurią įeina alkoholiai (išskyrus propan-2-olį), organinės rūgštys, organinės bazės, nitrilai, ketonai, eteriai, chlorinti angliavandeniliai ir angliavandeniliai.
6. Paroksetino hidrochlorido solvatas pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad prisijungęs solventas yra pasirinktas iš grupės, į kurią įeina propan-1-olis, etanolis, acto rūgštis, piridinas, acetonitrilas, acetonas, tetrahidrofuranas, chloroformas ir toluenas.
7. Paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-2-olio, pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra visiškai grynas.
8. Paroksetino hidrochlorido anhidratas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra A formos, kuri charakterizuojama tuo, kad jos lydymosi temperatūra yra 123-125 °C; turi intensyvias IR spektro juostas yra ties 513, 538, 571, 592, 613, 665, 722, 761, 783, 806, 818, 839, 888, 906, 924, 947, 966, 982, 1006, 1034, 1068, 1091, 1134, 1194, 1221, 1248, 1286, 1340, 1387, 1493, 1513, 1562, 1604, 3402, 3631 cm⁻¹; jos DSK egzoterma, išmatuota 10 °C/min. greičiu, turi maksimumą ties 126 °C, naudojant atvirą lėkštelę, ir ties 121 °C, naudojant uždara lėkštelę; jos Rentgeno spindulių difraktogramoje yra charakteringi maksimumai ties 6,6, 8,0, 11,2, 13,1 2θ-laipsnių, ir kietos fazės BMR spektre yra charakteringi signalai ties 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 m.d.
9. Paroksetino hidrochlorido anhidratas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra B formos, kuri charakterizuojama tuo, kad jos lydymosi temperatūra yra apie 138 °C; turi intensyvias IR juostas ties 538, 574, 614, 675, 722, 762, 782, 815, 833, 884, 925, 938, 970, 986, 1006, 1039, 1069, 1094, 1114, 1142, 1182, 1230, 1274, 1304, 1488, 1510, 1574, 1604, 1631 cm⁻¹; jos DSK egzoterma, išmatuota 10 °C/min. greičiu, turi maksimumą ties 137 °C tiek atviroje, tiek ir uždaroje lėkštelėje; jos Rentgeno spindulių difraktogramoje yra

charakteringi maksimumai ties 5,7, 11,3, 12,4, 14,3 2 θ -laipsnių, ir kietos fazės BMR spektre yra charakteringi signalai ties 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 m.d.

10. Paroksetino hidrochlorido anhidratas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra C formos, kuri charakterizuojama tuo, kad jos lydymosi temperatūra yra apie 164 °C; turi intensyvias IR juostas ties 540, 574, 615, 674, 720, 760, 779, 802, 829, 840, 886, 935, 965, 984, 1007, 1034, 1092, 1109, 1139, 1183, 1218, 1240, 1263, 1280, 1304, 1507, 1540, 1558, 1598, 1652 cm⁻¹; jos DSK egzoterma, išmatuota 10 °C/min. greičiu, turi maksimumą ties 161 °C tiek atviroje, tiek ir uždaroje lėkštelėje; jos Rentgeno spindulių difraktogramoje yra charakteringi maksimumai ties 10,1, 12,1 13,1 14,3 2 θ -laipsnių, ir kietos fazės BMR spektre yra charakteringi signalai ties 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 m.d.

11. Paroksetino hidrochlorido anhidratas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra D formos, kuri yra charakterizuojama tuo, kad ji yra pusiau kristalinė kieta medžiaga, kurios lydymosi temperatūra yra apie 125 °C, kai ji yra pagaminta iš solvato su toluenu, kaip pradinės medžiagos, kuris turi intensyvias juostas IR spektre ties 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 ir 465 cm⁻¹ ir charakteringus Rentgeno spindulių difrakcijos maksimumus ties 7,2, 9,3, 12,7 ir 14,3 2 θ -laipsnių.

12. Paroksetino hidrochlorido anhidratas pagal 8 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra adatų pavidalo kristalai.

13. Paroksetino hidrochlorido anhidratas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra adatų pavidalo kristalai.

14. Paroksetino hidrochlorido anhidratas pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra adatų arba prizmių pavidalo kristalai.

15. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš grupės, kurią sudaro: kristalinis paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto piridino (A forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surištos acto rūgšties (A forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto acetonitrilo (A forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas (B forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas (C forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto acetono (A forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto etanolio (A forma), paroksetino

hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto chloroformo (A forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto propan-1-olio (A forma), paroksetino hidrochlorido anhidratas (D forma) ir paroksetino hidrochlorido anhidratas, neturintis surišto tetrahidrofurano (A forma).

16. Paroksetino hidrochlorido anhidrato, neturinčio propan-2-olio, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad jį sudaro paroksetino hidrochlorido kristalinimas iš:

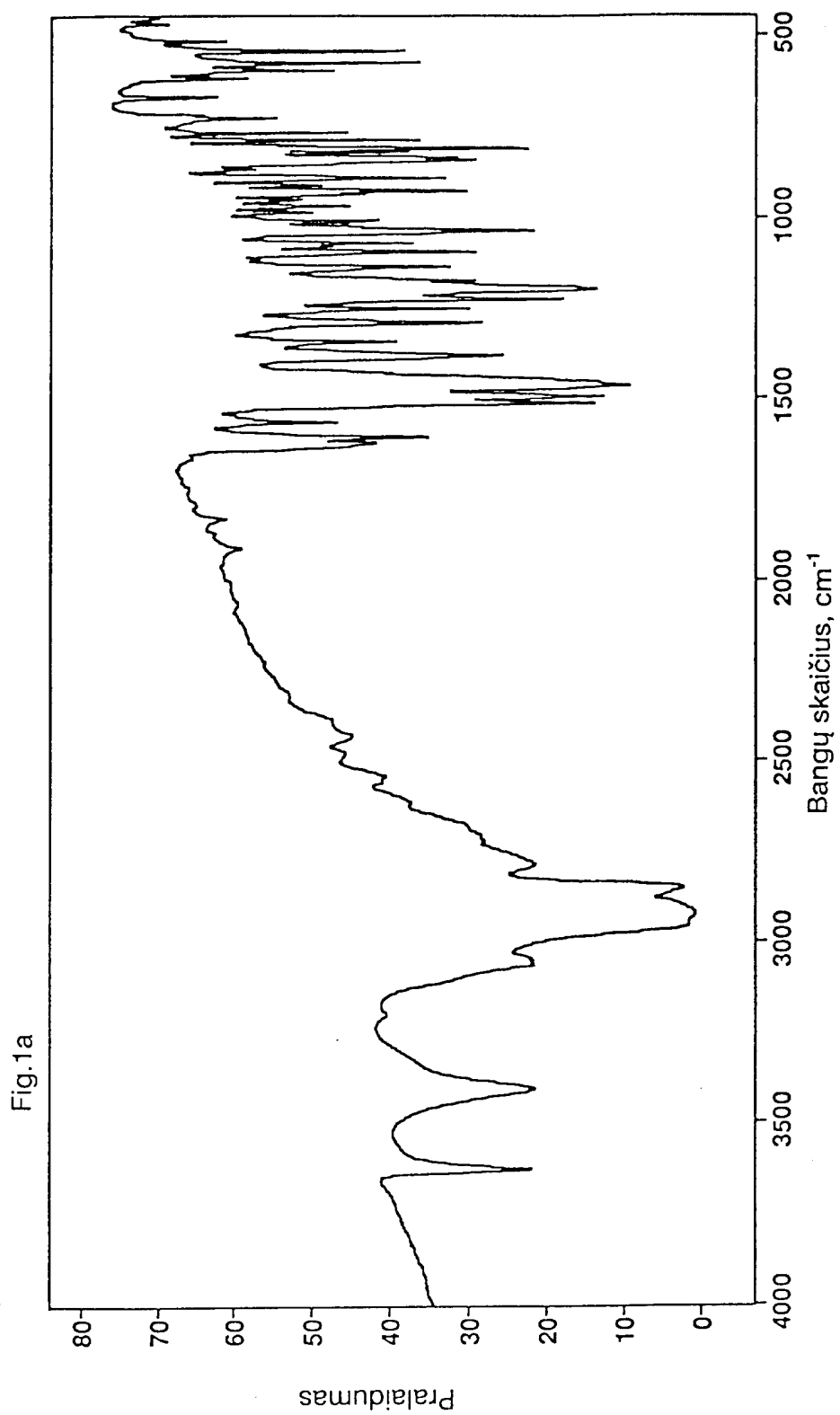
1) organinio tirpiklio arba organinių tirpiklių mišinio, kurie sudaro solvatą su paroksetino hidrochloridu, ir kurie nepašalinami įprasta džiovinimo technika; arba

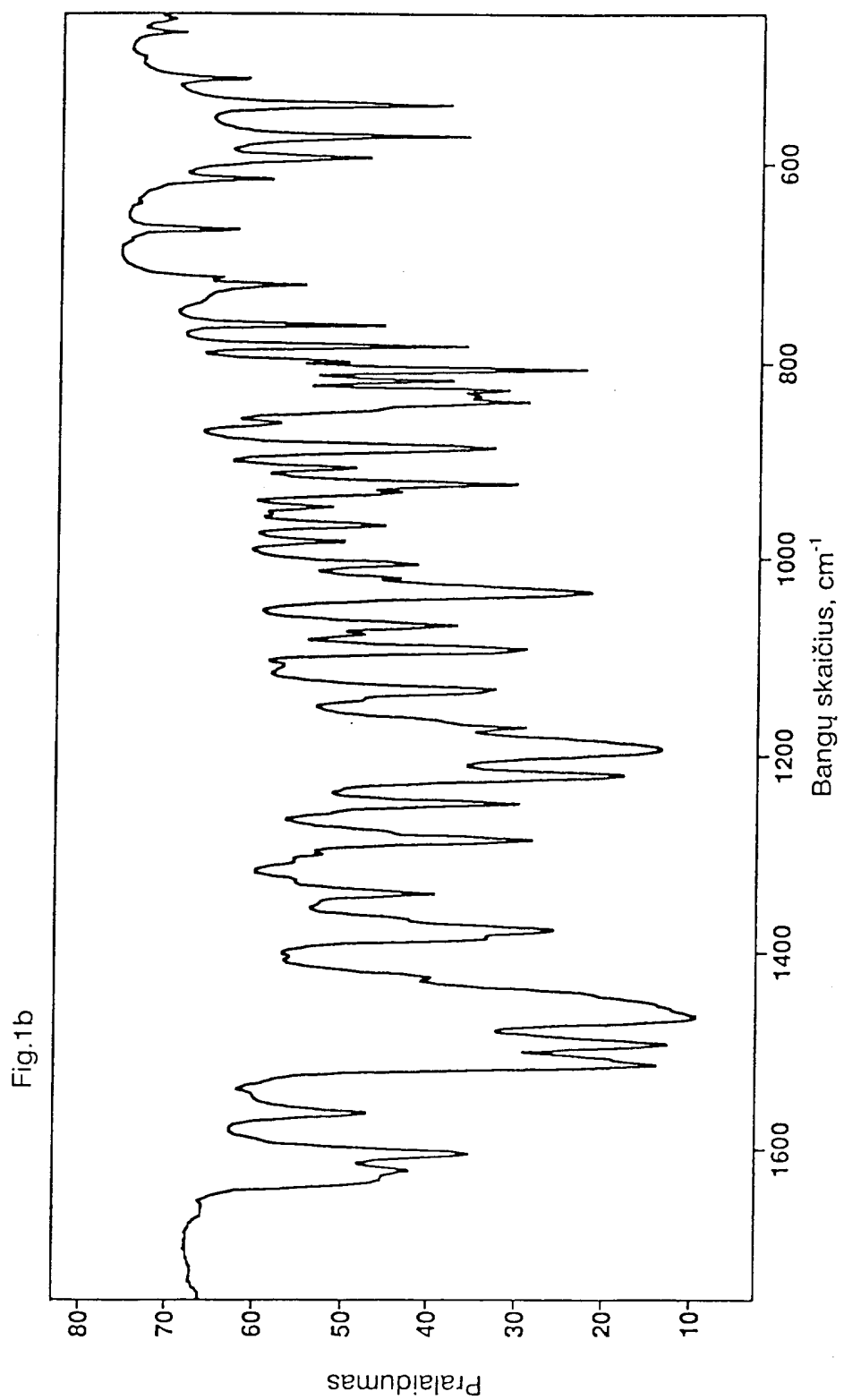
2) organinio tirpiklio arba organinių tirpiklių mišinio, kurie sudaro arba nesudaro solvatą su paroksetino hidrochloridu, bet kurie yra pašalinami įprasto džiovinimo vakuuminėje krosnyje būdu;

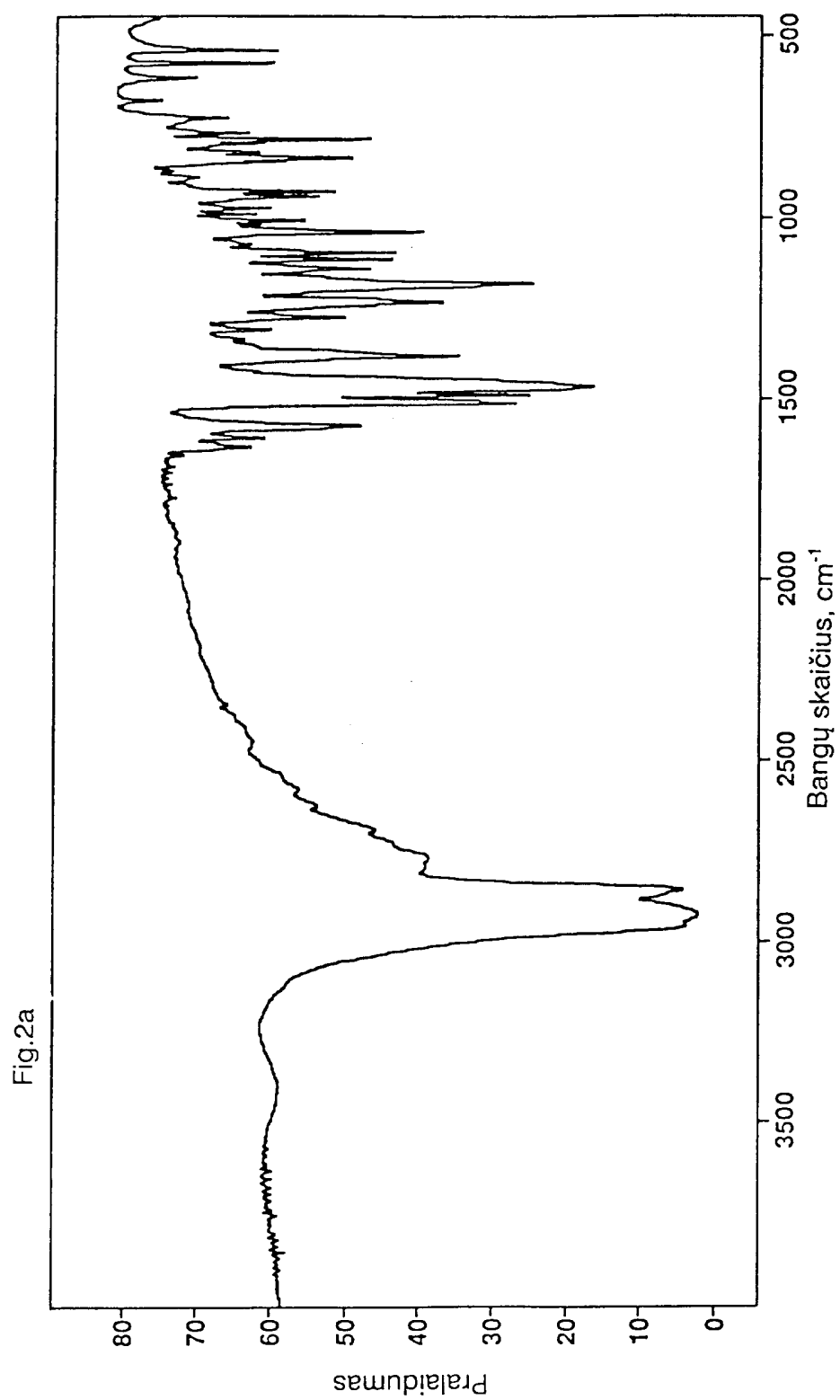
po to, 1-uoju atveju surištą tirpiklį arba tirpiklius išstumia, naudojant išstūmimo agentą, o 2-uoju atveju - pašalina tirpiklį.

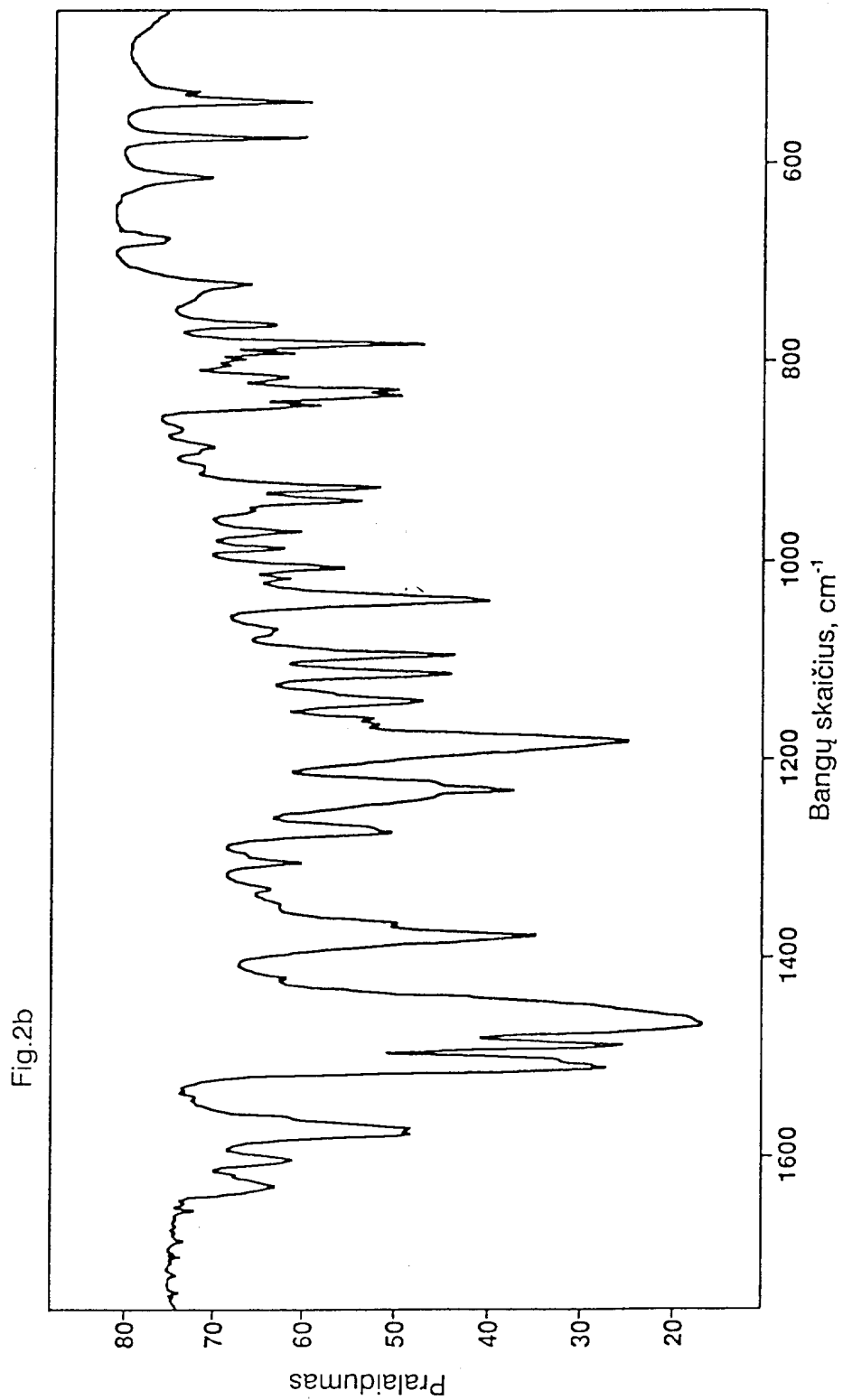
17. Paroksetino hidrochlorido solvatų, išskyrus solvatą su propan-2-oliu, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad paroksetino hidrochloridą kristalina iš organinio tirpiklio arba tirpiklių mišinio, kurie sudaro solvatą su paroksetino hidrochloridu, iš kurio įprasta džiovinimo technika tirpiklis nepašalinamas.

18. Paroksetino hidrochlorido anhidrato, neturinčio surišto organinio tirpiklio, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad surištą tirpiklį arba tirpiklius pašalina iš paroksetino hidrochlorido solvato, naudojant išstūmimo agentą.









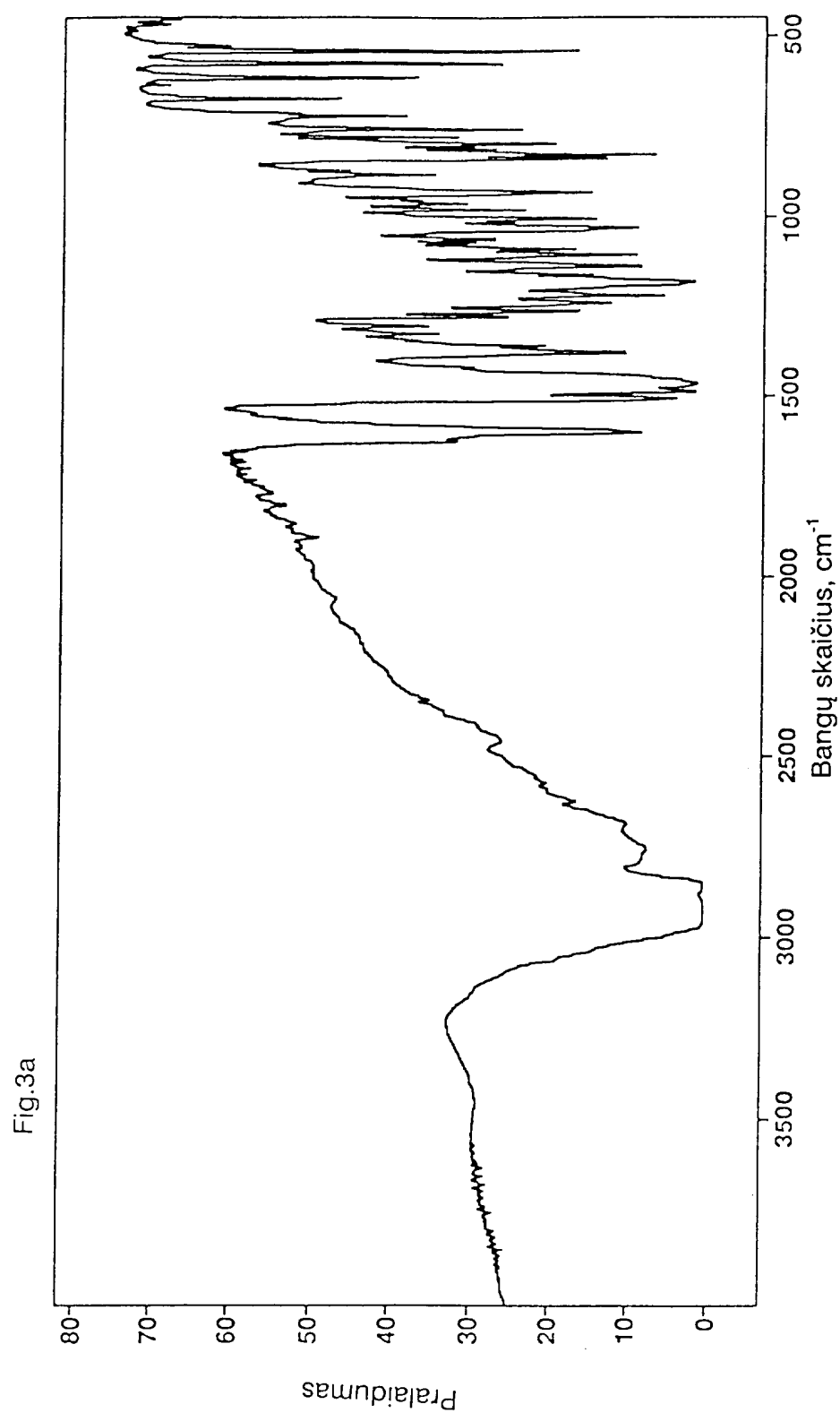


Fig.3b

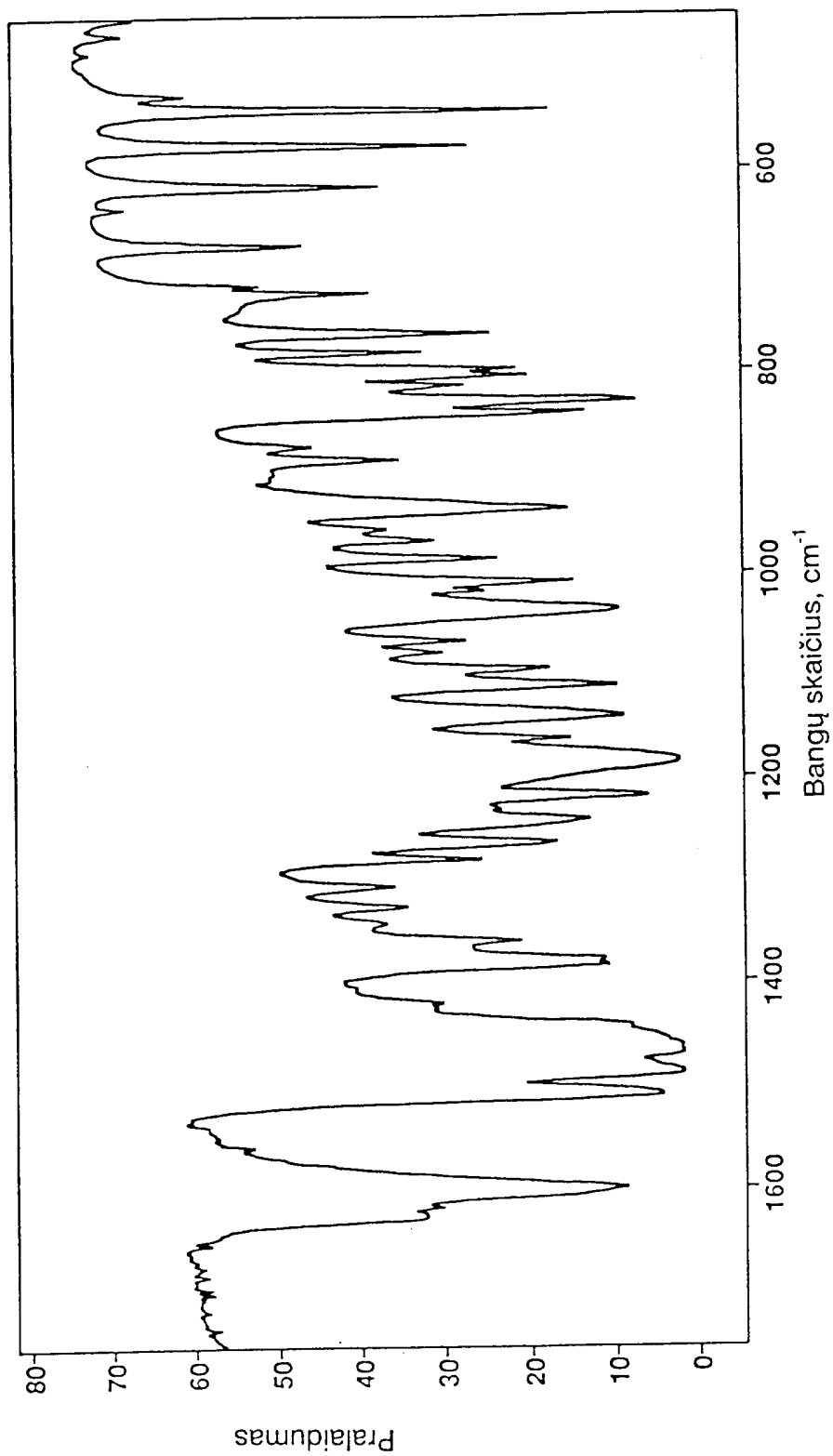
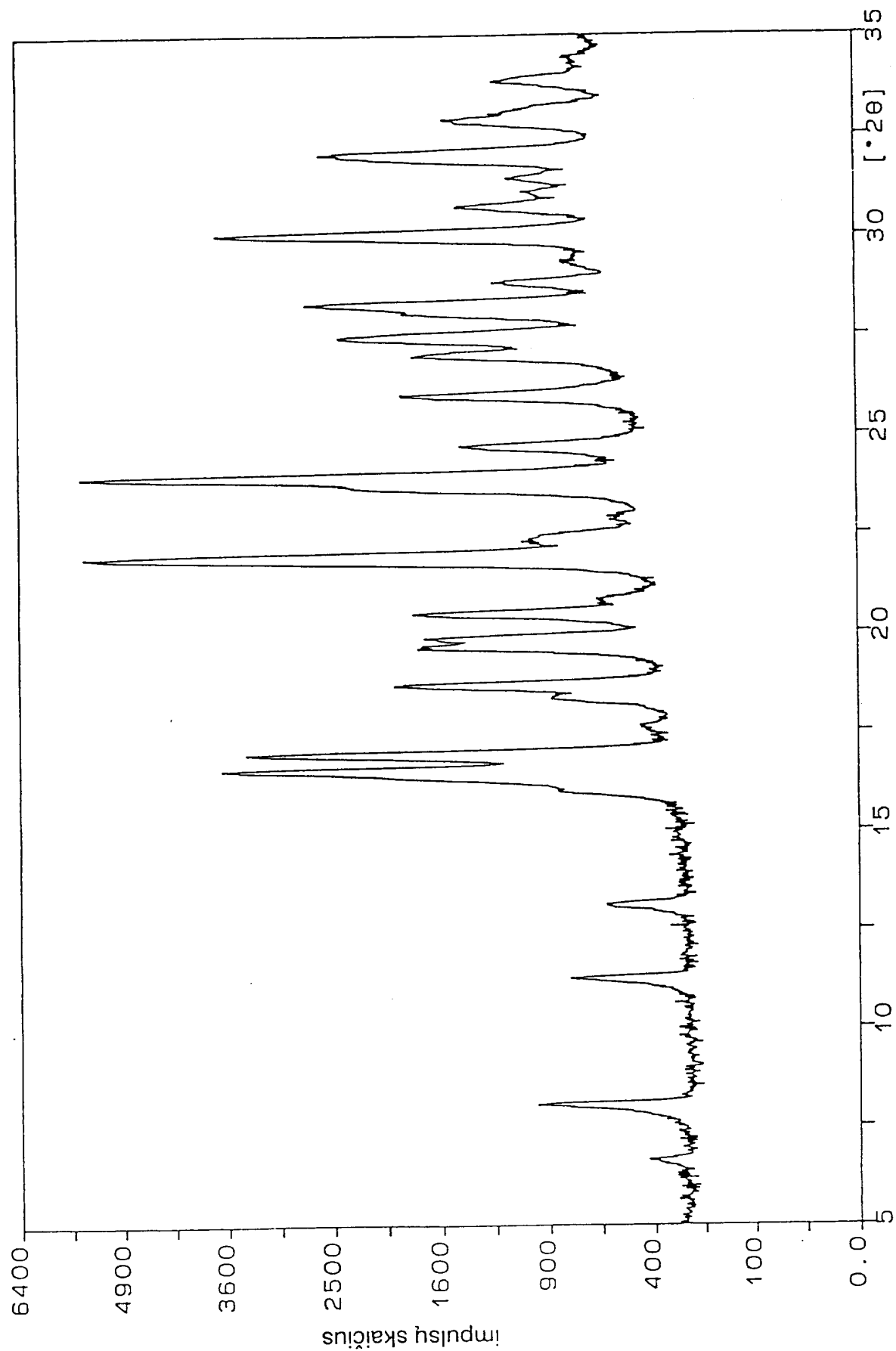
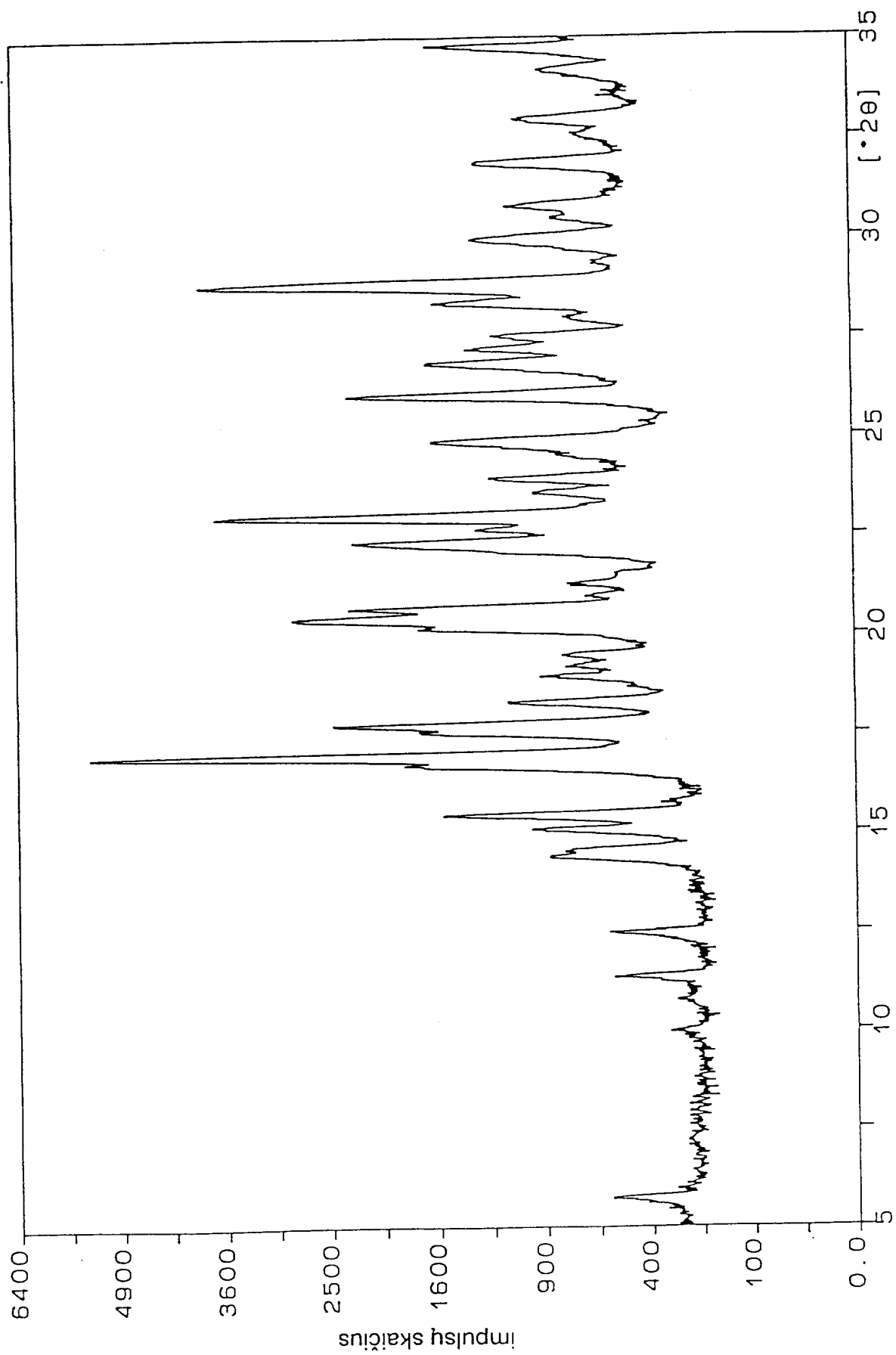


Fig.4

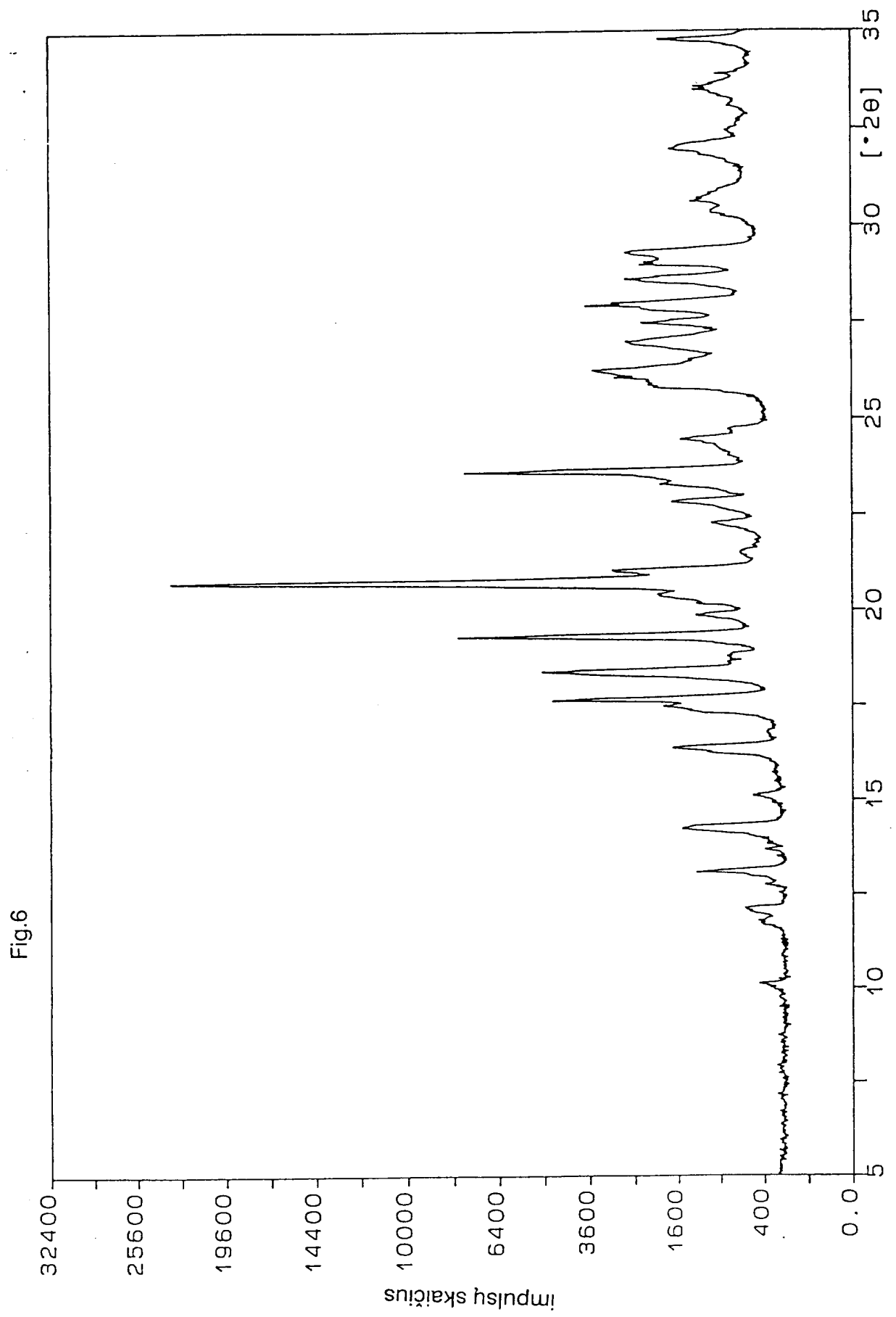


LT 4100 B

Fig.5



LT 4100 B



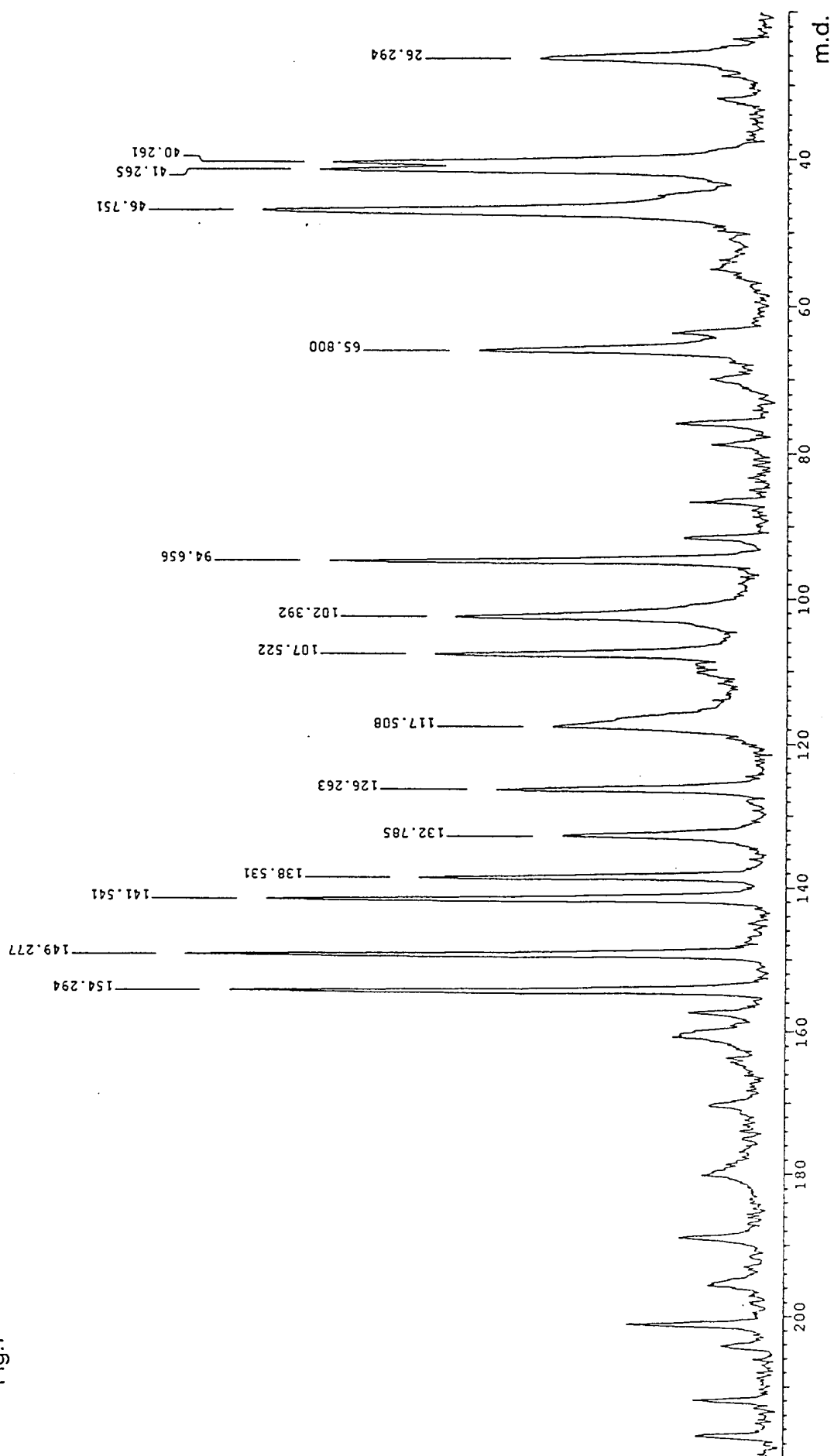


Fig.7

LT 4100 B

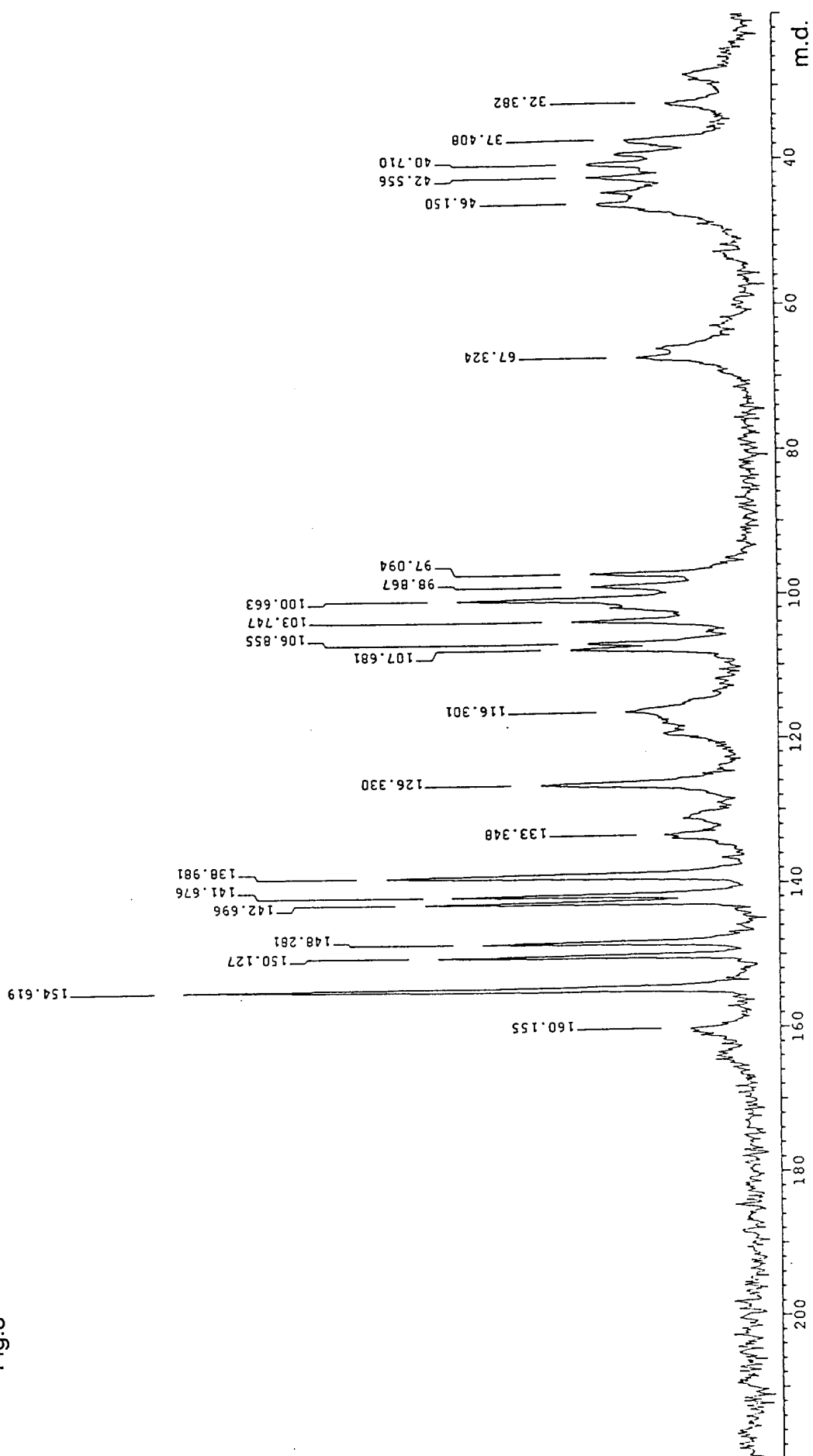


Fig.8

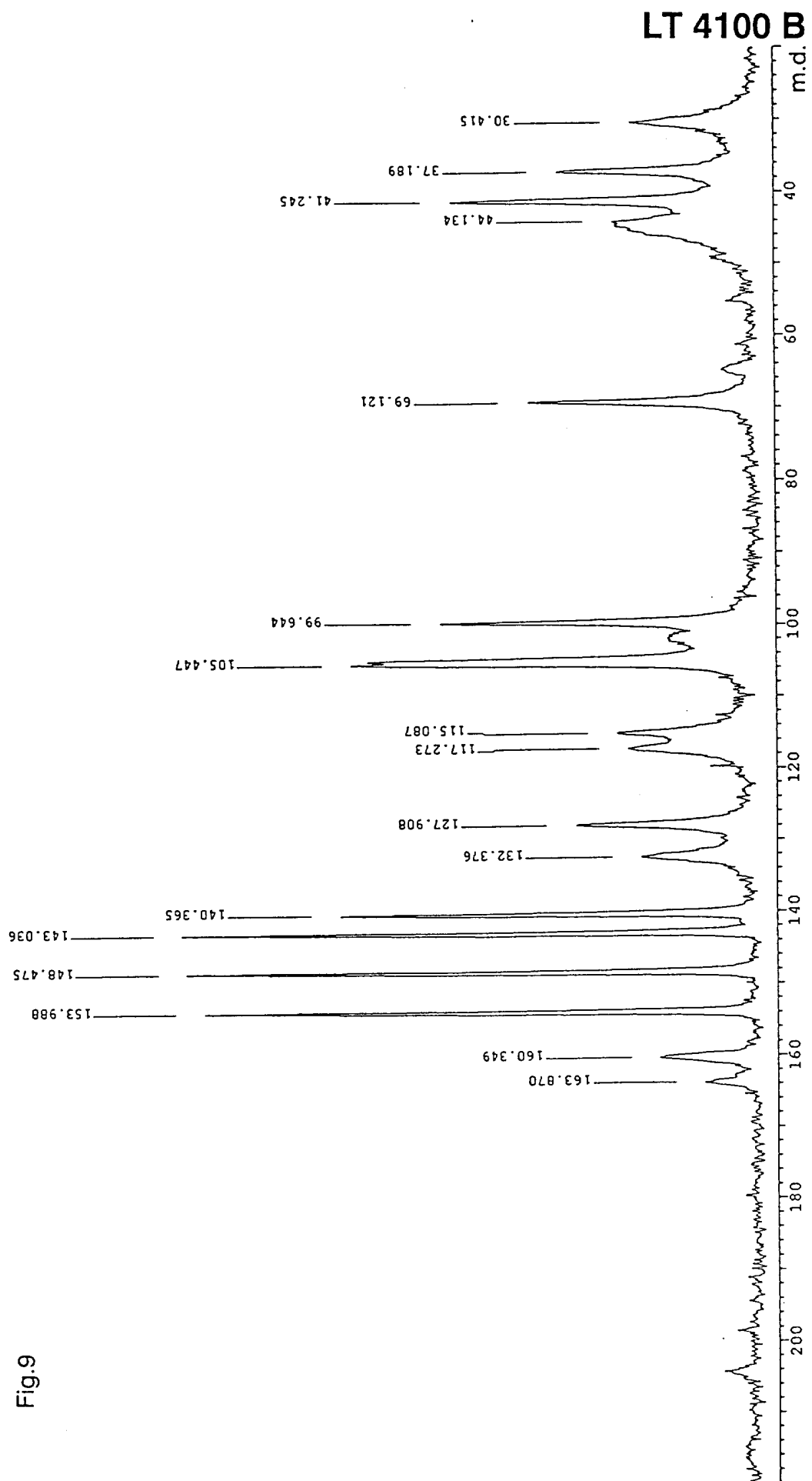


Fig. 9

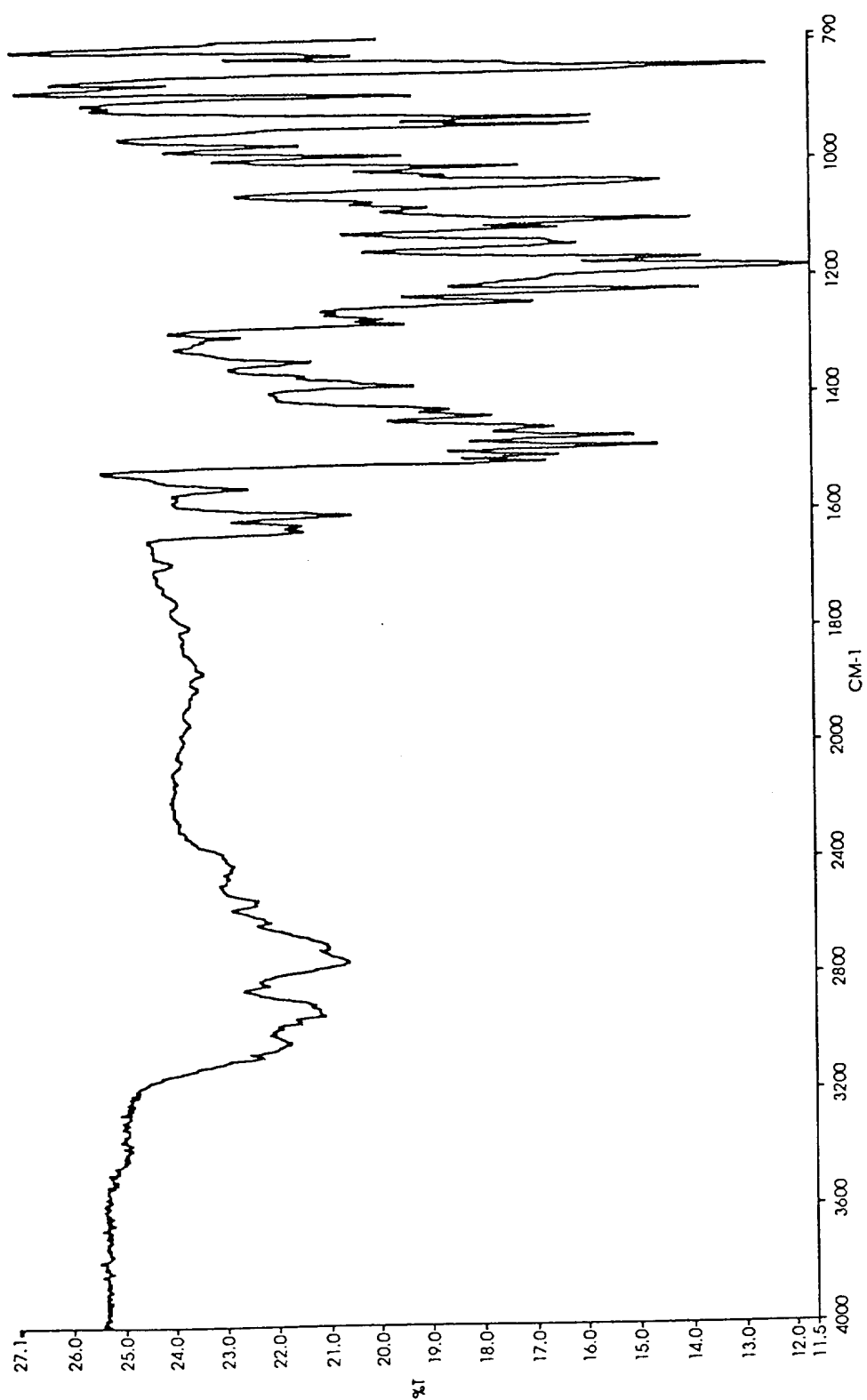


Fig.10a

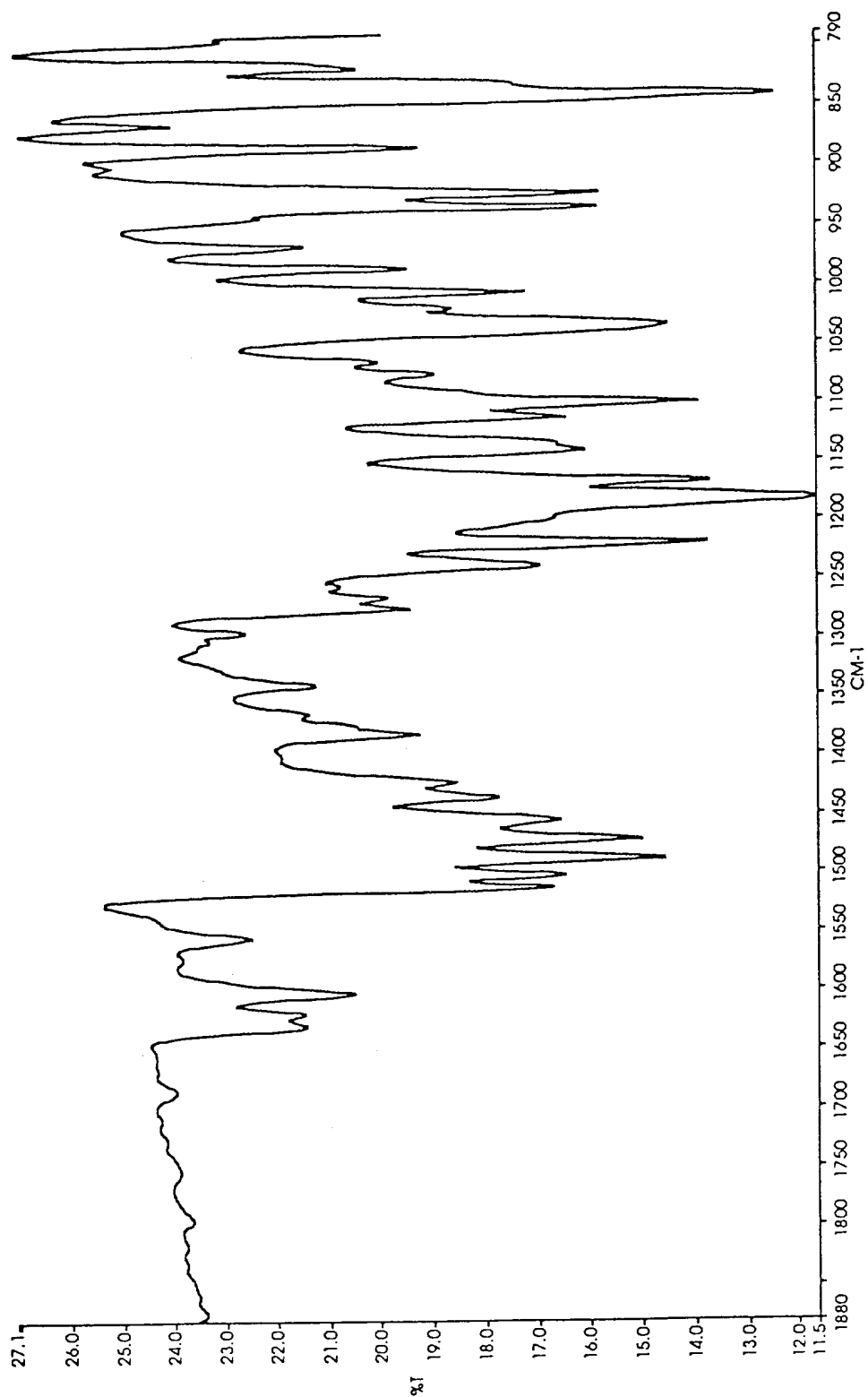


Fig.10b

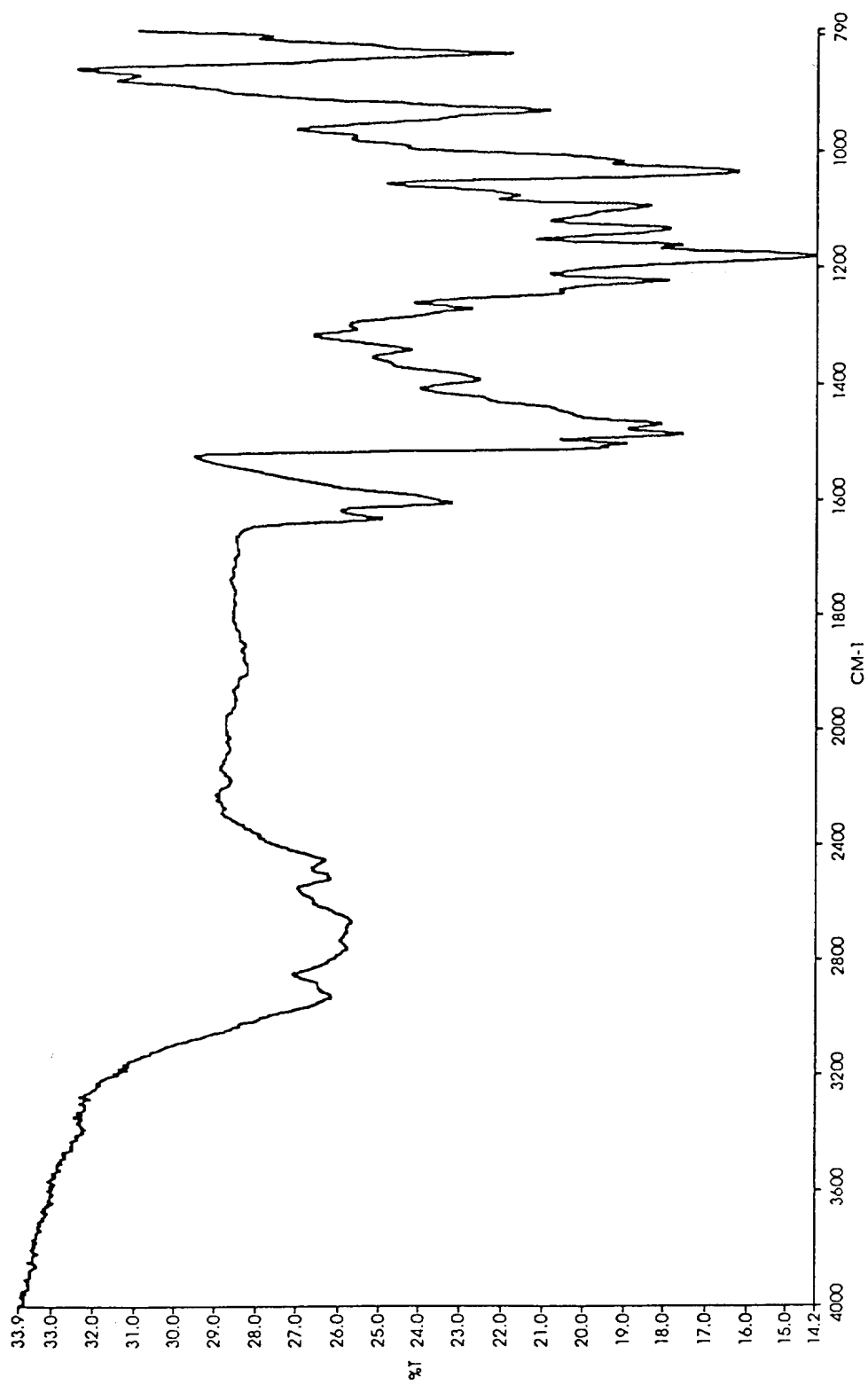


Fig.11a

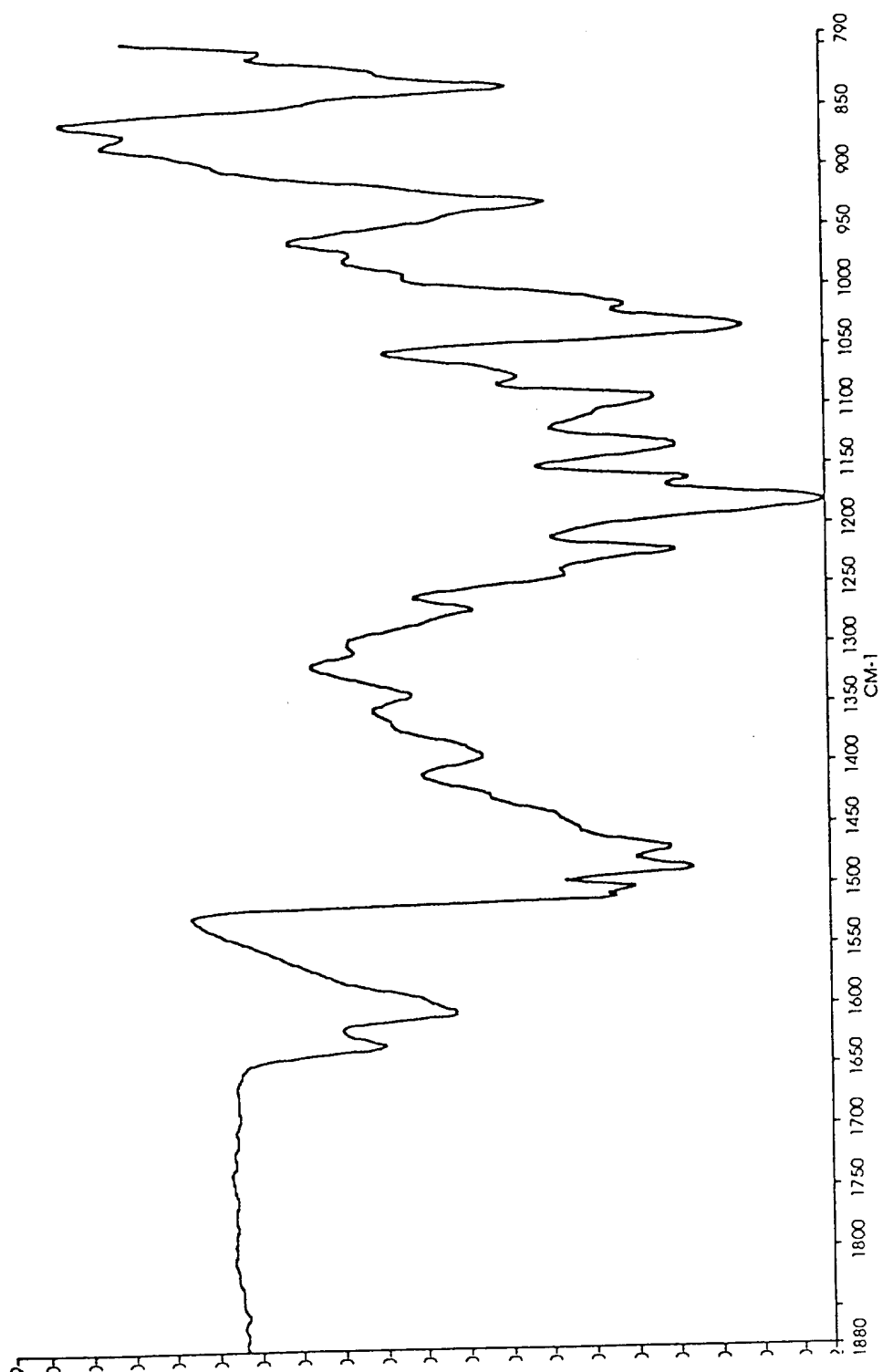


Fig.11b