

(19)



(10) **LT 5550 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **5550**

(51) Int. Cl. (2006): **C07D 307/00
A61K 31/343**

(21) Paraiškos numeris: **2008 005**

(22) Paraiškos padavimo data: **2008 01 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2008 10 27**

(45) Patento paskelbimo data: **2009 03 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/DK2006/000366**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2006 06 22**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2008 01 21**

(30) Prioritetas: **PA 2005 00912, 2005 06 22, DK**

(72) Išradėjas:

**Robert DANCER, DK
Hans PETERSEN, DK
Ole NIELSEN, DK
Michael Harold ROCK, DK
Helle ELIASSEN, DK
Ken LILJEGREN, DK**

(73) Patento savininkas:

H. LUNDBECK A/S, Ottilavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, DK

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B,
Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Escitalopramo kristalinė bazė ir burnoje suyrančios tabletės, apimančios
escitalopramo bazę**

(57) Referatas:

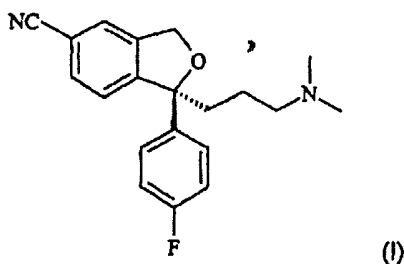
Šis išradimas susijęs su gerai žinomo antidepresinio vaisto escitalopramo kristaline baze, S-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrilu, šios bazės kompozicijomis, išgrynintų escitalopramo druskų, tokių kaip oksalatas, gavimo būdu, panaudojant bazę, druskomis, gautomis šiuo būdu ir šias druskas turinčiomis kompozicijomis ir gryno escitalopramo laisvos bazės arba escitalopramo druskų, tokių kaip oksalatai, gavimo būdu, panaudojant hidrobromidą, šiuo būdu gautomis druskomis ir šias druskas turinčiomis kompozicijomis. Pagaliau, šis išradimas susijęs su burnoje suyrančiomis tabletėmis, turinčiomis mažiausiai 22 N

kietumą ir dezintegracijos burnoje laiką, mažesnę negu 120s ir apimančiomis aktyvų farmacinį ingredientą, adsorbuotą ant vandenyje tirpaus užpildo, kur minėtas aktyvus farmacinis ingredientas turi lydymosi tašką 40-100 °C intervale, taip pat kaip ir su tokių burnoje suyrančių tablečių gamybos būdu.

Šis išradimas iš vienos pusės susijęs su gerai žinomo antidepresinio vaisto escitalopramo kristaline baze, S-1[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurankarbonitrilu, šios bazės kompozicijomis, gryno escitalopramo laisvos bazės ir jos druskų gavimo būdu, panaudojant kristalinę bazę arba escitalopramo hidrobromidą, šiuo būdu gautomis druskomis ir šias druskas turinčiomis kompozicijomis. Iš kitos pusės, šis išradimas susijęs su burnoje suyrančiomis tabletėmis, apimančiomis aktyvų farmacinį ingredientą, adsorbuotą ant vandenyje tirpus užpildo, kur minėtas aktyvus farmacinis ingredientas turi lydymosi tašką 40-100 °C intervale, ir tokių burnoje suyrančių tablečių gamybos būdais.

Technikos lygis

Escitalopramas yra gerai žinomas antidepresinis vaistas, kuris jau keletą metų yra rinkoje, turintis sekančią struktūrą:



Tai yra selektyvus, centrinę nervų sistemą veikiantis serotoninino (5-hidroksitriptaminas; 5-HT) reabsorbcijos inhibitorius, atitinkamai turintis antidepresinį aktyvumą.

Escitalopramas buvo pirmą kartą atskleistas US 4,943,590. Pagamintas escitalopramas buvo išskirtas oksalato pavidalu. Be to, escitalopramo bazė buvo gauta aliejaus pavidalu. Rinkoje escitalopramas yra oksalato pavidalu.

Escitalopramas, be kita ko, gali būti gaminamas pagal būdus, atskleistus WO2003006449 ir WO2003051861.

Kristalinis escitalopramo hidrobromidas buvo atskleistas WO2004056791.

Burnoje suyrančios tabletės įgyja žymų dėmesį paskutiniaisiais metais. Burnoje suyrančios tabletės dezintegruojasi burnoje ir paskui nuryjamos. Tai turi pranašumą pacientams, turintiems sunkumų nuryjant įprastos vaisto formos tabletes ir dėl tos priežasties burnoje

suyrančios tabletės ne tik padidina pacientų patogumą, bet taip pat ir pacientų paklusnumą. Aktyvus farmacinis ingredientas, kuris yra inkorporuotas greitai dezintegruojančioje tabletėje, gali dalinai arba pilnai ištirpti burnoje, tuo suteikdamas galimybę prasidėti absorbcijai burnos ertmėje.

Literatūroje burnoje suyrančioms tabletėms taikoma keletas terminų. Tarp jų greitai ištirpstančios tabletės, greitai disperguojančios tabletės, greitai dezintegruojančios tabletės, besilydančios tabletės, sparčiai tirpstančios tabletės, sparčiai besilydančios tabletės, burnoje tirpstančios tabletės, greitai dezintegruojančios tabletės.

Greitai suyrančių tablečių gamyboje buvo taikomi įvairūs būdai. Daugumoje gamybos būdų buvo naudojami neįprasti įrengimai ir sudėtingos apdirbimo technologijos, tokios kaip sublimacinis džiovinimas ir putų technikos. Daugumos šių būdų rezultate gaunamos greitai dezintegruojančios tabletės, turinčios blogą tabletės tvirtumą ir žemą trapumą. Tai gali trukdyti įprastinių pakavimo medžiagų ir įprastinių pakavimo procedūrų naudojimui.

WO2005/018617 atskleidžia įprastinio lydalo granuliavimo panaudojimą gaminant granules iš žemo lydymosi taško junginio, kuris lydosi arba suminkštėja žemiau negu 37 °C, ir vandenyje tirpaus ekscipiento. Vėliau granulės maišomos su farmaciniu požiūriu aktyviu ingredientu ir papildomais ekscipientais ir po to suspaudžiamos, gaunant žemo kietumo (2,2 kP ar mažesnio) greitai tirpstančias tabletes.

Todėl yra pageidaujami pakankamo tvirtumo greitai dezintegruojančių tablečių gamybos būdai, paremti įprastinės įrangos ir technikos naudojimui.

Dabar yra surasta, kad escitalopramo bazė gali būti išskirta kaip labai grynas kristalinis produktas, kuris gali būti lengvai valdomas ir įprastai suformuojamas į tabletes ir kitas farmacinės formas. Be to, yra surasta, kad efektyvus escitalopramo išgryninimas gali būti gaunamas gaminant escitalopramą (pvz. oksalato druską) bazės kristalizacijos būdu ir po to pasirinktinai formuojant iš bazės druską.

Panašiai buvo rasta, kad labai efektyvus escitalopramo gryninimas gali būti gaunamas gaminant escitalopramą kristalizacijos iš hidrobromido būdu ir po to pasirinktinai formuojant bazę arba iš bazės druską, kuri nėra hidrobromidas.

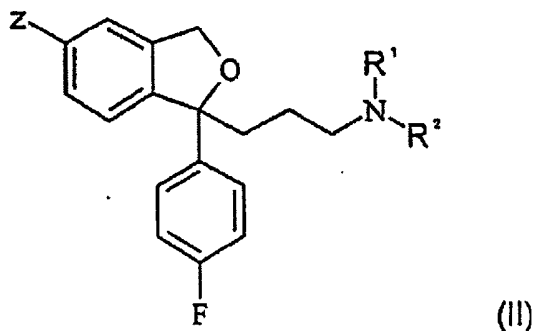
Šis gryninimo būdas ypatingai naudingas pašalinti tarpiniams produktams, kurie yra struktūriškai artimai susiję su escitalopramu, ypatingai junginiai, kurie nuo escitalopramo skiriasi tik pakaitais 5-oje izobenzofurano žiedo padėtyje ir/arba trūkumu vienos arba abiejų metilo grupių, ir tarpiniams produktams, kurie turi fizines/chemines savybes, kurios yra artimos escitalopramo savybėms, pvz. 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihydrodihidrofuranai, turintys halogeną (ypatingai bromidą ir chloridą), amidą arba esterį 5-oje izobenzofurano žiedo padėtyje arba (III) formulės junginiai.

Be to, buvo sukurtos naujo tipo burnoje suyrančios didelės koncentracijos ir mažo trapumo tabletės. Šios naujos burnoje suyrančios tabletės gali būti gaminamos lydalo aglomeracijos būdu, lydalo apdengimo būdu arba lydalo ekstruzijos būdu, kurie gali būti atliekami naudojant įprastinę lydalo aglomeracijos įrangą arba lydalo ekstruzijos įrangą. Šiame būde aktyvus farmacinis ingredientas yra kaitinamas iki aukščiau minėtos temperatūros, ties lydymosi tašku ar šiek tiek žemiau, kad išsilydytų aglomeratas arba lydalo apvaskalu apdengtos dalelės. Aglomeratai arba apdengtos užpildo dalelės vėliau yra sumaišomos su atitinklomis eksipientais ir suspaudžiamos į tabletes.

Surasta, kad escitalopramo bazė yra tinkama tokių burnoje suyrančių tablečių kompozicijoms.

Išradimo esmė

Šis išradimas pateikia escitalopramo kristalinę bazę, kurios formulė (I):



Kitu aspektu, išradimas pateikia escitalopramo laisvos bazės arba jo druskos, geriau oksalato, gamybos būdą, kuriame escitalopramo hidrobromidas išsodinamas kristalinėje formoje iš tirpalo ir išskiriamas iš tirpalo, pasirinktinai perkristalinamas vieną arba daugiau kartų ir po to transformuojama į escitalopramo laisvą bazę arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druską, numatant, kad gaminama escitalopramo druska nėra hidrobromidas.

Trečiuoju aspektu, išradimas susijęs su gryna kristaline escitalopramo laisva baze arba escitalopramo oksalatu, pagamintu aukščiau paminėtu šio išradimo būdu.

Ketvirtuoju aspektu, išradimas numato gamybos būdą escitalopramo druskos, geriau oksalato, kuriame laisva escitalopramo bazė išsodinama kietoje formoje iš tirpalo ir išskiriama iš tirpalo, pasirinktinai perkristalinama vieną arba daugiau kartų ir po to transformuojama į farmacinį požiūriu priimtina escitalopramo druską.

Penktuoju aspektu, išradimas susijęs su grynu kristaliniu escitalopramo oksalatu, pagamintu pagal aukščiau šiame išradime minėtą būdą.

Šeštuoju aspektu, išradimas susijęs su escitalopramo N-oksido kiekio mažinimo būdu ((S)-1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karbonitrilas, N-oksidas) escitalopramo laisvoje bazėje arba jos druskoje, apimantis escitalopramo laisvos bazės ištirpinimą dietilo eteryje ir escitalopramo N-oksido, kaip kietos medžiagos, pašalinimą.

Septintuoju aspektu, išradimas susijęs su burnoje suyrančia tablete, turinčia mažiausiai 22 N kietumą ir suirimo burnoje laiką mažesnę negu 120 s, ir apimantis aktyvų farmacinį ingredientą, adsorbuotą ant vandenyje tirpaus užpildo, vieną arba daugiau dezintegrantų ir pasirinktinai papildomą vandenyje tirpų užpildą, kur minėtas aktyvus farmacinis ingredientas turi lydymosi tašką 40-100 °C intervale.

Aštuntuoju aspektu, išradimas susijęs su aukščiau aprašytu burnoje suyrančių tablečių gamybos būdu, apimančiu:

a) sumaišymą vandenyje tirpaus užpildo ir aktyvaus farmacinio ingrediento temperatūroje aukščiau, apie arba šiek tiek žemiau aktyvaus farmacinio ingrediento lydymosi taško, kur aktyvus farmacinis ingredientas yra adsorbuotas ant vandenyje tirpaus užpildo;

b) po to sekantį atšaldymą iki žemesnės negu 40 °C;

c) sumaišymą aktyvaus farmacinio ingrediento ir vandenyje tirpaus užpildo su vienu arba daugiau dezintegrantų ir pasirinktinai kitų ekscipientų; suspaudžiant mišinį į mažiausiai 22 N kietumo tabletes.

Devintuoju aspektu, išradimas susijęs su farmacine kompozicija, apimančia escitalopramo bazę kietoje formoje.

Detalus išradimo aprašymas

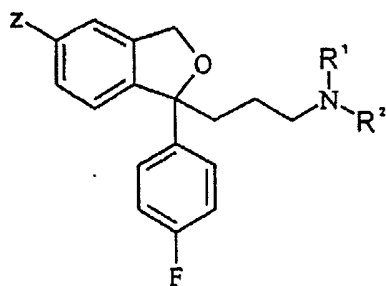
Viename įgyvendinime išradimas susijęs su escitalopramo laisva baze kietoje formoje, ypatingai kietoje formoje, apimančioje kristalinę escitalopramo laisvą bazę, ir dar geriau kietoje formoje, kuri yra mažiausiai 90 % kristalinė, dar geriau 95 % kristalinė ir geriausiai bent 98 % kristalinė. Konkrečiai, išradimas susijęs su kristaline escitalopramo laisva baze.

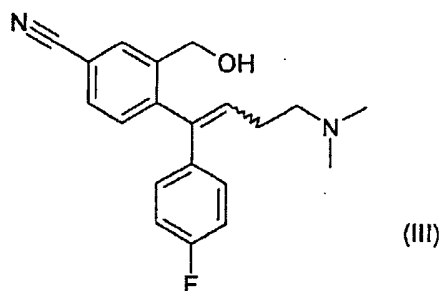
Detaliame įgyvendinime išradimas susijęs su burnoje suyrančia tablete, apimančia escitalopramo laisvą bazę, kur kitame taip pat detaliame įgyvendinime išradimas susijęs su farmacine kompozicija, turinčia escitalopramo laisvą bazę ir kietą formą, kaip atskleista aukščiau. Ypatingai farmacinė kompozicija yra skirta vartojimui per burną. Farmacinė kompozicija pagal šį išradimą gali būti pagaminta tiesiogine escitalopramo kompresija mišinyje su įprastiniais ekscipientais. Kitaip, escitalopramo drėgnas granuliatas arba escitalopramo lydalo granuliatas, pasirinktinai mišinyje su įprastiniais ekscipientais gali būti panaudojamas tablečių spaudimui.

Dar kitame įgyvendinime išradimas susijęs su escitalopramo laisvos bazės arba jos druskos gamybos būdu, charakterizuojamu tuo, kad jame escitalopramo hidrobromidas yra nusodinamas kietoje formoje iš tirpiklio ir atskiriamas nuo tirpiklio, pasirinktinai perkristalinamas vieną arba daugiau kartų ir po to transformuojamas į escitalopramo laisvą bazę arba jos druską, numatant, kad gaminama escitalopramo druska nėra hidrobromidas.

Ypatingame įgyvendinime išradimas yra susijęs su tokiu būdu, kuriame escitalopramo hidrobromidas yra nusodinamas iš neapdoroto escitalopramo.

Kitame ypatingame įgyvendinime, išradimas susijęs su būdu, kuriame viena arba daugiau priemonių, kurių formulės (II) arba (III)





kur Z yra halogenas, ciano grupė arba -CONH_2 , R^1 ir R^2 nepriklausomai yra vandenilis arba metilas, numatant, kad, jeigu abu R^1 ir R^2 yra metilas, tuomet Z negali būti ciano grupė ir (III) formulėje zigzagu nubrėžtas ryšys reiškia, kad dvigubo ryšio atžvilgiu gali būti E arba Z konfigūracija, yra iš escitalopramo pašalinamos arba sumažinama koncentracija. Dar labiau išradimas yra susijęs su tokiu būdu, kur (II) formulės priemaišos, kur Z yra bromas arba chloras ir R^1 ir R^2 yra metilas, Z yra -CONH_2 ir R^1 ir R^2 yra metilas arba Z yra ciano grupė, R^1 yra vandenilis ir R^2 yra metilas; arba kur priemaišos yra (III) formulės, kur dvigubo ryšio atžvilgiu yra Z konfigūracija.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį, (II) formulės junginiai gali turėti *S*-konfigūraciją, *R*-konfigūraciją, būti raceminiai arba bet kokie jų mišiniai.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį, sąvokos “escitalopramo oksalatas” ir “escitalopramo hemioksalatas” abu reiškia tą pačią 1:1 druską tarp escitalopramo ir oksalo rūgšties.

Kitame atskirame įgyvendinime išradimas susijęs su būdu, kuriame neapdorotas escitalopramas iš pradžių nukreipiamas pradiniam gryninimui, prieš nusodinant escitalopramo hidrobromidą kristalinėje formoje.

Pagal kitą atskirą įgyvendinimą, išradimas susijęs su tokiu būdu, kuriame escitalopramo hidrobromidas yra transformuojamas į laisvą bazę arba escitalopramo oksalatą.

Kitame įgyvendinime išradimas susijęs su escitalopramo kristaline baze arba escitalopramo oksalato druska, pagaminta aukščiau aprašytu būdu; ypač tokia bazė arba oksalato druska, kuri turi mažiau negu 0,2 % priemaišų, kitų, negu *R*-citalopramas, dar geriau mažiau negu 0,1 %. Ypatingai išradimas susijęs su kristaline baze arba oksalato druska, kaip parodyta aukščiau, kuri turi mažiau negu 0,1 % bet kokios skirtingos priemaišos, kitos negu *R*-citalopramas.

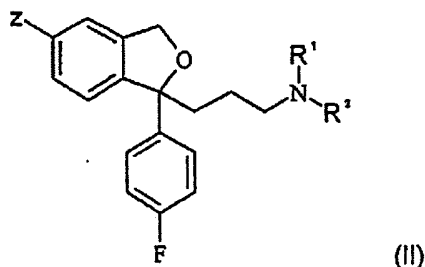
Kitame įgyvendinime išradimas susijęs su escitalopramo kristaline baze arba escitalopramo oksalato druska, besiskiriančia tuo, kad ji turi mažiau negu 0,2 % priemaišų, kitų, negu *R*-citalopramas, ypatingai mažiau negu 0,1 %. Ypatingame įgyvendinime išradimas susijęs su kristaline baze arba oksalato druska, kaip aprašyta aukščiau, kuri turi mažiau negu 0,1 % bet kokios skirtingos priemaišos, kitos negu *R*-citalopramas.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį priemaišų kiekis yra duodamas kaip ploto %, kaip nustatyta HPLC metodikoje.

Dar kitame įgyvendinime išradimas susijęs su escitalopramo druskos gamybos būdu, besiskiriančiu tuo, kad escitalopramo laisva bazė nusodinama kietoje formoje iš tirpiklio ir atskiriama nuo tirpiklio, pasirinktinai perkristalinama vieną arba daugiau kartų ir po to transformuojama į escitalopramo druską.

Ypatingame įgyvendinime išradimas yra susijęs su tokiu būdu, kuriame escitalopramo laisva bazė nusodinama iš neapdoroto escitalopramo.

Kitame ypatingame įgyvendinime išradimas yra susijęs su tokiu būdu, kuriame viena arba daugiau (II) formulės priemaišų



kur Z yra halogenas arba $-\text{CONH}_2$ yra pašalinamos iš arba sumažinama escitaloprame šiuo būdu; geriau šis būdas, kur Z yra bromas.

Kitame ypatingame įgyvendinime išradimas yra susijęs su tokiu būdu, kuriame neapdorotas escitalopramas pateikiamas pradiniam gryninimui prieš nusodinant laisvą bazę kietoje formoje.

Dar kitame individualiame įgyvendinime išradimas susijęs su tokiu būdu, kuriame escitalopramo laisva bazė transformuojama į escitalopramo oksalatą.

Kitame įgyvendinime išradimas susijęs su burnoje suyrančia tablete, turinčia 22 N kietumą ir mažesnį negu 120 s dezintegracijos burnoje laiką ir apimančia aktyvų farmacinį ingredientą, adsorbuotą ant vandenyje tirpaus užpildo, vieną arba daugiau dezintegrantų ir pasirinktinai papildomą vandenyje tirpų užpildą, kur minėtas aktyvus farmacinis ingredientas turi lydymosi tašką intervale 40-100 °C, geriau intervale 40-90 °C, dar geriau 40-80 °C, ir geriausiai 45-70 °C.

Individualiame įgyvendinime išradimas susijęs su burnoje suyrančia tablete, kur aktyvus farmacinis ingredientas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš escitalopramo, etosuksimido, trimetadiono, chlorambucilo, disulfiramo, fenofibrato, guaifenesino, lomustino, karisoprodolo ir perfenazino ir dar geriau, kai aktyvus farmacinis ingredientas yra escitalopramas.

Kitame individualiame įgyvendinime išradimas susijęs su tokia burnoje suyrančia tablete, kur vandenyje tirpus užpildas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: monosacharidų, disacharidų, cukraus alkoholių ir polisacharidų; ir dar labiau kur vandenyje tirpus užpildas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: manitolio, sorbitolio, gliukozės, mamnozės ir laktozės.

Kitame individualiame įgyvendinime išradimas susijęs su tokia burnoje suyrančia tablete, apimančia antioksidantą, tokį kaip C₁₆alkilgalatą, pvz. propilgalatą, kaip intra- arba ekstragranuliuotą ekscipientą.

Kitame individualiame įgyvendinime išradimas susijęs su tokia burnoje suyrančia tablete, kurios kietumas mažiausiai 22 N, geriau bent 25 N, dar geriau bent 30 N, netgi dar geriau bent 40 N ir geriausiai bent 60 N. Atitinkamai tabletės kietumas yra intervale 22-125 N, geriau 25-125 N, dar geriau 30-125 N, netgi geriau 40-125 N, ir geriausiai 60-125 N. Vienodai tinkamos tabletės, turinčios kietumą intervale 22-100 N, ypatingai 30-100 N, dar geriau 40-100 N, netgi dar geriau 25-60 N ir geriausiai 30-60 N.

Kitame individualiame įgyvendinime išradimas susijęs su tokia burnoje suyrančia tablete, kurios dezintegracijos burnoje laikas mažiau negu 60 s, ypatingai mažiau negu 40 s ir dar geriau mažiau negu 30 s.

Kitame individualiame įgyvendinime išradimas susijęs su tokia burnoje suyrančia tablete, kurios trapumas ne daugiau kaip 1 %, ypatingai ne daugiau kaip 0,8 %.

Dezintegrantai, tinkami panaudoti burnoje suyrančiose tabletėse aprašytose aukščiau yra parinkti iš grupės, susidedančios iš: mikrokristalinės celiuliozės (celiuliozė), natrio krakmolo glikolato (natrio karboksietilkrakmolas), natrio kryžminės karmeliozės (celiuliozė, karboksietileteris, natrio druska, tinklinė struktūra), krosopovidono (polivinilpirolidonas), povidono (polivinilpirolidono), natūralių krakmolo, tokių kaip kukurūzų krakmolas ir bulvių krakmolas, preželatinizuotas krakmolas, suspaudžiamas krakmolas, alginio rūgštis, natrio alginatas ir polakrilino kalis (2-metil-2-propenoinės rūgšties polimeras su divinilbenzenu, natrio druska); ir ypač iš grupės, susidedančios iš: mikrokristalinės celiuliozės, natrio krakmolo glikolato, natrio kryžminės karmeliozės, krosopovidono ir povidono. Geriausiai, dezintegrantas yra kryžminės karmeliozės natrio produktas, kuris yra stabilesnis, palyginus su kitais dezintegrantais.

Dar kitame įgyvendinime, išradimas susijęs su aukščiau aprašytos burnoje suyrančios tabletės gamybos būdu, kur būdas apima:

a) sumaišymą vandenyje tirpaus užpildo ir aktyvaus farmacinio ingrediento temperatūroje aukščiau, apie arba šiek tiek žemiau aktyvaus farmacinio ingrediento lydymosi taško, kur aktyvus farmacinis ingredientas yra adsorbuotas ant vandenyje tirpaus užpildo;

b) po to sekantį atšaldymą iki žemesnės negu 40 °C, ypač iki žemesnės negu 35 °C ir geriausiai iki žemesnės negu 30 °C;

c) sumaišymą aktyvaus farmacinio ingrediento ir vandenyje tirpaus užpildo su vienu arba daugiau dezintegrantų ir pasirinktinai kitų ekscipientų; suspaudžiant mišinį į mažiausiai 22 N kietumo tabletes.

Šiame aprašyme ir apibrėžtyje terminas "atšaldymas" apima aktyvų ir pasyvų atšaldymą.

Panaudojimas tabletavimo mašinos su paviršiumi, apimančiu chromo nitridą, tabletavimo procesui gali būti naudingas tam, kad sumažintų adheziją prie mašinos. Tokia tabletavimo mašina gali būti pagaminta padengiant joninių spindulių sustiprinta danga, gaunama naudojant BeamAlloy technologijas.

Individualiame įgyvendinime, sumaišymas a) pakopoje aukščiau yra atliekamas temperatūroje, aukštesnėje, negu aktyvaus ingrediento lydymosi taškas.

Lydymosi taškas yra geriau intervale 44-49 °C, geriausiai 45-48 °C (DSC; pradžia).

Terminai "neapdorotas escitalopramas", "neapdorota druska" ir "neapdorotas mišinys" nurodo faktą, kad druska ir mišinys, atitinkamai, apima priemaišas, ypatingai (II) formulės priemaišas, kurios turi būti pašalintos arba kurias norima pašalinti.

Neapdorota druska gali būti išskirta tiesiogiai iš reakcijos mišinio, arba neapdorotas reakcijos mišinys gali būti nukreiptas į tam tikrą pradinį valymą, pvz. perkristalinimą ir/arba poveikį aktyvuota anglimi ir/arba silikageliu, ir po to, naudojant įprastus metodus, paveikus rūgštimi susidaro druska. Druska gali būti išskirta nusodinant arba gali būti tirpiklyje, pvz. mišinyje, gaunamame tiesiogiai iš druskos sintezės.

Taip pat, neapdorotas mišinys, apimantis escitalopramą gali būti gaunamas tiesiogiai iš junginio sintezės pagal bet kurį aukščiau minėtą būdą arba gali būti nukreiptas į tam tikrą pradinį valymą, pvz. perkristalinimą ir/arba poveikį aktyvuota anglimi ir/arba silikageliu.

Escitalopramo bazė gali būti išskirta iš neapdorotos druskos, ištirpinant neapdorotą druską vandens ir organinio tirpiklio mišinyje ir pridedant bazės iki pH 7 arba daugiau. Organinis tirpiklis gali būti toluenas, etilo acetatas, dietilo eteris, metil-tret-butilo eteris, diizopropilo eteris, heksanas, heptanas, cikloheksanas, metilcikloheksanas arba bet koks kitas tinkamas tirpiklis, taip pat ir jų mišiniai ir bazė gali būti įprastinė bazė, geriau NaOH arba NH_3 . Panašiai escitalopramo bazė, jeigu reikalinga, gali būti išskirta iš neapdoroto mišinio, turinčio escitalopramą, veikiant baze.

Neapdoroti mišiniai, turintys escitalopramo bazę, gali būti nukreipti tolesniam gryninimui ir ekstrakcijai prieš bazės nusodinimą kristalinėje formoje. Escitalopramo bazė gali būti išskirta atskiriant organinę fazę nuo vandeninės fazės, išgarinant tirpiklį, tam, kad gautų bazę labiausiai tikėtina kaip alyvą ir po to bazės perkristalinimą iš tirpiklio, tokio kaip alkanas, įskaitant n-heptaną, heksaną, izooktaną, cikloheksaną ir metilcikloheksaną, 2-metil-tetrahidrofuraną; 1-pentanolis ir aukštos bei žemos virimo temperatūros petroleteris arba jų mišinys; taip pat ir vieno arba daugiau aukščiau paminėtų tirpiklių mišiniai su labiau poliniais tirpikliais, tokiais kaip etilo acetatas, izopropilacetatas, butilacetatas, acetonitrilas, tetrahidrofuranas ir alkoholiai, tokie kaip 2-butanolis arba 2-propanolis ir escitalopramo bazės išskyrimą iš tirpiklio. Kristalinė escitalopramo bazė gali būti perkristalinama iš to paties tirpiklio. Kristalizacija gali būti inicijuota vadinamuoju "užkratu" - kristaliniu escitalopramo oksalatu arba kristaline escitalopramo laisva baze.

Farmaciniu požiūriu priimtinos escitalopramo druskos, tokios kaip oksalatai, gali būti gaunamos gerai žinomais metodais. Taigi, bazė gali reaguoti arba su stochiometrinio kiekiu rūgšties vandenyje maišiamame tirpiklyje, tokiame kaip acetonas arba etanolis, po to išskiriant druską koncentruojant ir šaldant, arba su rūgšties pertekliumi vandenyje nemašiamame tirpiklyje, tokiame kaip dietilo eteris, etilo acetatas arba dichlormetanas, spontaniškai atskiriant druską. Escitalopramo laisva bazė arba escitalopramo oksalatas, gauti šio išradimo būdu, yra labai aukšto švarumo ir turi mažiau negu 0,20 % priemaišų, išskyrus R-escitalopramą, ypač mažiau negu 0,10 %. Ypatingai, escitalopramo laisva bazė arba escitalopramo oksalatas, gauti šio išradimo būdu, turi mažiau negu 0,10 % bet kurios priemaišos, išskyrus R-escitalopramą. Šiuo būdu gali būti gautos kitos escitalopramo druskos taip pat labai švarioje formoje.

(II) formulės junginiai gali būti pagaminti kaip aprašyta DE 2657013, WO 0011926 ir WO 0013648, WO 9819513, WO 9819512 ir WO 9900548.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį terminas “kieta forma” reiškia bet kokią kietą formą, pavyzdžiui, kristalinė forma, amorfinė kieta forma, stiklinė forma, putos, o taip pat jų mišiniai.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį lydymosi taškai yra naudojami matuojant diferencinę skenuojamąją kalorimetriją (DSC). Naudojama įranga yra TA instrumentas DSC-Q1000, kalibruotas prie 5 °C/min, kad gautų lydymosi tašką kaip pradinę reikšmę. Maždaug 2 mg pavyzdžio yra kaitinama 5 °C/min nesandariai uždarytoje įduboje azoto tėkmėje.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį halogenas reiškia chlorą, bromą arba jodą.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį, terminas “burnoje suyrančios tabletės” reiškia nepadengtas tabletes, kurios įdėjus į burną disperguoja greičiau, negu būtų prarytos. Burnoje suyrančios tabletės dezintegruojasi per 3 min, jeigu tiriama tablečių ir kapsulių dezintegracijos testu, apibrėžtu Europos Farmkopėjos 5.1 2005 m. 5-to leidimo 2.9.1 sekcijoje.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį, terminas “kietumas” turi reikšmę, apibrėžtą Europos Farmkopėjos 5.1 2005 m. 5-to leidimo 2.9.8 sekcijoje. Kietumas, be kita ko, gali būti išmatuotas Niutonais (N) arba kilogramo-jėga (Kilopondas) (kp). 1 kp = 9,807 N.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį, terminas “trapumas” turi reikšmę, apibrėžtą Europos Farmkopėjos 5.1 2005 m. 5-to leidimo 2.9.7 sekcijoje.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį, terminas “vandenyje tirpus” reiškia medžiagas, kurios yra tirpios, laisvai tirpios ir labai tirpios vandenyje, kaip apibrėžta Europos Farmkopėjos 5.1 2005 m. 5-to leidime. Tai yra “vandenyje tirpus” reiškia medžiagas, kurių 1 g yra tirpus mažiau, negu 30 ml vandens tūryje. Ypatingai tai reiškia tokias medžiagas, kurios yra laivai tirpios arba labai tirpios. Tai yra medžiagos, kur 1 g tirpus mažiau negu 10 ml vandens.

Pagal šį aprašymą ir apibrėžtį, terminas “dezintegrantas” reiškia agentą, kuris pridamas į tabletės granuliacijos procesą tuo tikslu, kad suspausta tabletė subyrėtų (dezintegrųtu), kai ji patalpinama į vandens aplinką.

Atskirame įgyvendinime išradimas susijęs su burnoje suyrančia tablete, apimančia escitalopramo laisvą bazę, kur kitame tokiaame pat atskirame įgyvendinime išradimo farmacinės kompozicijos gali būti įvedamos bet koku tinkamu būdu ir bet kokioje tinkamoje formoje, pavyzdžiui per burną tablečių, kapsulių, miltelių arba sirupo formoje, arba pareteraliai įprastinių sterilių tirpalų injekcijoms formoje. Geriau išradimo farmacinės kompozicijos yra įvedamos per burną.

Atskirame įgyvendinime išradimas susijęs su burnoje suyrančia tablete, apimančia escitalopramo laisvą bazę, kur kitame tokiaame pat atskirame įgyvendinime išradimo farmacinės kompozicijos, apimančios išradimo escitalopramo laisvą bazę, gali būti pagamintos įprastiniais metodais. Pavyzdžiui, tabletės gali būti pagamintos maišant aktyvų ingredientą su įprastiniais ekscipientais ir po to mišinį suspaudžiant įprastine tabletavimo mašina. Ekscipientų pavyzdžiai apima: mikrokristalinę celiuliozę, dvibazinį kalcio fosfatą, manitolį, kukurūzų krakmolą, bulvių krakmolą, talką, magnio stearatą, želatiną, laktozę, gumas ir pan. Bet kurie kiti ekscipientai, tokie kaip dažikliai, aromatizatoriai, konservantai ir t.t. gali būti panaudojami, numatant, kad jie nesumažins tablečių laikymo termino. Pageidautini ekscipientai negali nepalankiai veikti kompozicijos aktyvaus ingrediento stabilumo.

Atskirame įgyvendinime išradimas susijęs su burnoje suyrančia tablete, apimančia escitalopramo laisvą bazę, kur kitame tokiaame pat atskirame įgyvendinime išradimo farmacinės kompozicijos gali būti pagamintos escitalopramo mišinio su įprastiniais ekscipientais tiesioginiu suspaudimu. Kitaip, tablečių spaudimui gali būti naudojamas

escitalopramo drėgnas granuliatas arba lydalo granuliatas, pasirinktinai mišinyje su įprastiniais ekscipientais.

Tirpalai injekcijoms gali būti gaminami ištirpinant aktyvų ingredientą ir galimus priedus dalyje tirpiklio injekcijoms, geriau steriliame vandenyje, pakoreguojant tirpalą iki norimo tūrio, sterilizuojant tirpalą ir užpildant tirpalu atitinkamas ampules ir buteliukus. Gali būti pridedami bet kokie įprastai naudojami tinkami priedai, tokie kaip tonuso palaikymo agentai, konservantai, antioksidantai, tirpumą gerinantys agentai ir kita.

Pagal šį išradimą surasta, kad escitalopramo bazė gali būti kristalinė baltų stabilių kristalų formoje ir surasta, kad bazė gali būti lengvai iškristalinama labai grynoje formoje. Taigi, pavyzdžiui, gryna escitalopramo bazė, turinti mažiau negu 0,2 % priemaišų, skirtingai negu R-escitalopramas, ypatingai mažiau negu 0,1 % buvo gauta kristalinant iš mažiausiai 95 % grynumo escitalopramo hidrobromido be tolimesnio gryninimo. Atskirame įgyvendinime, buvo gauta escitalopramo bazė, kuri turi mažiau negu 0,1 % bet kurios individualios priemaišos. Taigi, buvo surasta, kad išradimo escitalopramo druskų gavimo būdu galima gauti druskas kaip labai grynus farmaciniu požiūriu priimtinos kokybės produktus. Taigi, escitalopramo gamybos metu gali būti iš esmės pagerinta išeiga.

Lydalo aglomeracija yra aglomeracijos procesas, kurio metu naudojamas išlydytas skystas rišiklis. Išlydytas rišiklis sukieta kambario temperatūroje. Toks rišiklis yra nurodomas kaip lydus rišiklis. Lydalo aglomeracijos būde, aglomeracija įprastai atliekama aukštesnėje temperatūroje. Būdo temperatūra gali būti panaši į temperatūrą, kurioje rišiklis lydosi, bet ji gali būti aukštesnė ir netgi virš lydymosi taško. Jei proceso temperatūra pasiekia lygį, kuris sukelia rišiklio lydymąsi arba suminkštėjimą, rišiklis padeda aglomerato susidarymui ir jo daugėjimui. Aglomeracijos proceso metu temperatūra mišinyje gali būti netolygi dėl vietinės trinties jėgos, gaunant vietinį išilimą. To pasekoje, dalis rišiklio gali būti kietas, tuo metu kai kita dalis minkštas. Aglomeracijos procesas gali vykti arba pagal pasiskirstymo mechanizmą, arba pagal imersijos mechanizmą, arba pagal abiejų mechanizmų derinį. Jeigu susidaro norimos formos aglomeratas, aglomeratas atšaldomas iki temperatūros žemiau negu 40 °C, kurioje susilydęs arba suminkštėjęs rišiklis sustingsta. Aglomeratas po to gali būti prieš suspaudžiant į tabletes sumaišytas su ekscipientais.

Procesas gali būti vykdomas taip, kad aglomeracija gali nevykti. Šiuo atveju, procesas gali baigtis lydalo padengimo procesu. Procedūra yra panaši į procedūrą, aprašytą lydalo aglomeracijai. Vienintelis skirtumas yra, kad apvalkalo medžiaga, t.y. lydus rišiklis

pasiskirstys ant užpildo dalelių, sudarydamas daugiau ar mažiau homogenišką dengiantį sluoksnį. Kad būtų išvengta aglomeracijos, apdorojimo sąlygos arba apvalkalo medžiagos kiekis, t.y. besilydančio rišiklio santykis su užpildo dalelių kiekiu turi būti kontroliuojama. Apdengtos užpildo dalelės paskui gali būti sumaišomos su ekscipientu prieš suspaudžiant į tabletes.

Lydus rišiklis, naudojamas lydalo aglomeracijoje dažniausiai yra polietileno glikoliai, riebalų rūgštys, riebalų alkoholiai arba gliceridai. Yra surasta, kad farmaciškai aktyvios medžiagos su tinkamu lydymosi tašku gali būti naudojamos lydalo aglomeracijos procese kaip lydūs rišikliai. Tinkami lydymosi taškai yra intervale 40-100 °C.

Viename įgyvendinime aglomeratas arba padengtos užpildo dalelės yra pagamintos lydant aktyvų farmacinį ingredientą ir išpurškiant arba užliejant lydalą ant užpildo. Išpurškimo arba užliejimo pakopa gali būti atliekama pagal žinomas procedūras.

Kitame įgyvendinime visos aglomerato arba padengtų užpildo dalelių sudedamosios dalys dedamos į didelio pajėgumo maišyklę, pasirinktinai aprūpintą šildančiu gaubtu. Valdant didelės šlyties maišyklę trinties šiluma ir/arba šiluma, kurią teikia gaubtas išlydo aktyvų farmacinį ingredientą, kuris nusėda ant užpildo. Šis būdas yra labai patrauklus lydalo aglomeracijai, kadangi būdas yra greitas ir lengvai atliekamas.

Lydalo ekstruzija yra procesas, kurio metu žemo lydymosi taško junginys ir užpildas yra sumaišomi ir kaitinami maišyklėje, kuri paprastai yra ekstruderio dalis. Minkšta masė po to tiekama į ekstruzijos kamerą ir stumiama per mažas skylutes arba angas, kad įgautų lazdelės arba cilindro formą. Lydalo ekstruzija yra procesas antraip gali būti atliekamas maišant žemai besilydantį junginį ir užpildą nekaitinamoje maišyklėje. Paskui mišinys perkiamas į įkaitintą ekstruderį. Įkaitintame ekstruderyje žemai besilydantis junginys lydosi ir įgalina minkštos masės formavimąsi ekstruzijos kameroje. Minkšta masė po to stumiama per mažas skylutes arba angas, kad įgautų lazdelės arba cilindro formą. Po to kai ekstruduota medžiaga sustingsta, ji gali būti malama arba globularizuojama, naudojant standartinę įrangą.

Aglomeratai, apdengtos užpildo dalelės arba ekstrudatai pagal šį išradimą gali būti pagaminti, naudojant procedūras ir aparatus, gerai žinomus specialistams lydalo aglomeracijoje.

Naudojamų aparatų pavyzdžiai yra mažos šlyties maišyklės, didelės šlyties maišyklės, verdančio sluoksnio granulatoriai, rotoriniai pseudosuspausto sluoksnio ir būgniniai granulatoriai.

Prieš pradedant gaminti tabletes, reikalingos tam tikros išankstinės operacijos, siekiant nustatyti suspaudimo jėgą, reikalingą suspausti norimo kietumo, trapumo ir t.t. tabletes. Taigi, šios srities specialistas žino, kaip pritaikyti suspaudimo jėgą, kad gautų norimą kietumą ir/arba trapumą. Tačiau specialistams yra žinoma, kad kompozicijos suspaudžiamumas apsprendžia koks tabletės kietumas gali būti pasiektas su tam tikra suspaudimo jėga.

Išradimas toliau iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais.

HPLC analizės atliktos Luna C₁₈ (2) 250x4,6 mm, ID 5 µm kolonėlėje su eliucijos gradientu, naudojant A mobilią fazę (25 mM fosfatinis buferis pH 3,0/acetonitrilas (90:10)) ir B mobilią fazę (25 mM fosfatinis buferis pH 3,0/acetonitrilas (35:65)) su UV detekcija prie 224 nm. Naudota kolonėlės temperatūra 45 °C ir injekcijos tūriai 20 µl. Buvo vykdoma 65 min., esant sekančiam gradiento profiliui:

Laikas	A fazė	B fazė	Tėkmė
(min)	(%)	(%)	(ml/min)
0,0	95	5	1,0
35,0	65	35	1,0
45,0	0	100	1,0
45,1	0	100	2,0
60,0	0	100	1,0
60,1	95	5	1,0
65,0	95	5	1,0

Rezultatai pateikti kaip ploto %. Standartai naudojami tik minėtų junginių identifikavimui.

1 Pavyzdys Escitalopramo laisvos bazės išlaisvinimas iš escitalopramo oksalato

704 g escitalopramo oksalato patalpinta į trigurklę kolbą su įrengta mechanine maišykle ir slėgį sulyginančiu piltuvėliu. Į 600 ml dietilo eterio pridėta 3 l vandens. pH nustatytas tarp 9,0-9,5, pridedant 27 % t/t vandeninio amoniako tirpalo ir maišoma ½ valandos. Fazės atskirtos ir vandens fazė buvo ne kartą ekstrahuota 300 ml dietilo eterio. Sujungtos organinės

fazės vėl praplautos du kartus po 300 ml vandens, džiovintos ant MgSO_4 , nufiltruotos ir išgarintos vakuume prie 40 °C, gaunant rusvąją alyvą.

Išeiga: 542,5 g (98,4 %)

2 Pavyzdys Escitalopramo hidrobromido nusodinimas, laisvos bazės išskyrimas ir bazės kristalinimas

Escitalopramo hidrobromido druskos nusodinimas:

3 kg escitalopramo laisvos bazės (švarumas pagal HPLC: 99,16 % (ploto %)) kaip šviesiai ruda alyva, ištirpintos 12 kg 2-propanolio, supilta į 20 l termostatiškai kontroliuojamą reaktorių su mechaniniu maišymu, grįžtamuoju šaldytuvu, grandykle, dujų įėjimu ir termometru. Tirpalas kaitinamas iki 40 °C ir per tirpalą leidžiami HBr burbulai, iki pH pasiekė tarp 3 ir 4. Ši reakcija yra egzoterminė ir reaktoriuje temperatūra palaikoma tarp 40 ir 43 °C. Pridėtas nedidelis kiekis kristalizacijos iniciacijos kristalų (escitalopramo hidrobromidas, 100-200 mg) ir 10 min. bėgyje prasidėjo kristalizacija. Po to mišinys lėtai šaldomas iki 10 °C virš 5 valandų ir laikomas šioje temperatūroje dar 12 valandų. Kristalai filtruojami, praplaunami ant filtro 3x1 l 2-propanoliu ir džiovinami iki pastovios masės vakuume prie 60 °C.

Išeiga: 3,49 kg (93 %)

Produkto švarumas pagal HPLC: 99,86 % (ploto %).

Laisvos bazės išskyrimas:

650 g escitalopramo hidrobromido (švarumas pagal HPLC (hidrobromido druska): 99,86 %, skaičiuojant ploto %) patalpinta į 4 l trigurklę kolbą su mechaniniu maišykle ir slėgi palaikančiu piltuvėliu. Pridedama 2 l vandens, po to 1 l dietilo eterio. pH privedamas iki 9-9,5 pridedant 27 % t/t vandeninio amoniako ir mišinys maišomas ½ valandos. Fazės atskirtos ir vandeninė fazė vėl ekstrahuota 500 ml dietilo eterio. Sujungtos organinės fazės plaunamos du kartus po 300 ml vandens, džiovinamos virš MgSO_4 , filtruojamos ir išgarinamos vakuume prie 40 °C, gaunant lengvą rudą alyvą.

Išeiga: 520 g (100 %)

Laisvos bazės kristalinimas:

Escitalopramo laisva bazė patalpinta į 2 l termostatiškai kontroliuojamą reaktorių su mechaniniu maišymu, grįžtamuoju šaldytuvu, N_2 įėjimu/išėjimu ir termometru. Pridėta 50 ml etilo acetato, po to 1,3 l heptano. Mišinys kaitinamas iki 40 °C, kad susidarytų homogeniškas tirpalas. Po to pradėta lengvai šaldyti iki -5 °C apie 12 val., kai temperatūra buvo 20 °C,

inicijuota mišinio kristalizacija, pridedant nedidelį kiekį escitalopramo oksalato (10-20 mg).

Laisvos bazės kristalizacija prasidėjo po maždaug ½ val. Mišinys tada maišomas 5 valandas prie -5 °C, kristalai nufiltruojami, praplaunami ant filtro 2x150 ml heptano ir džiovinami vakuume prie 25 °C iki pastovios masės.

Išeiga: 432 g (83 %)

Produkto švarumas pagal HPLC: 99,95 % (ploto %)

Lydimosi taškas (DSC, pradžia): 46,6 °C

3 Pavyzdys Escitalopramo laisvos bazės kristalinimas

520 g escitalopramo laisvos bazės, kaip lengvos rudos alyvos (švarumas :99,25 %; HPLC) patalpinta į 2 l termostatiškai kontroliuojamą reaktorių su mechaniniu maišymu, grįžtamuoju šaldytuvu, N₂ įėjimu/išėjimu ir termometru. Į mišinį pridedama 50 ml etilo acetato ir kaitinama iki 35 °C, po to pridedama 1,3 l heptano. Kai tirpalas tampa homogenišku, pradedamas lėtas daugiau negu 12 val. šaldymas iki -5 °C. Kai pasiekama 20 °C temperatūra, pridedamas nedidelis kiekis (10 -20 mg) kristalizacijos iniciacijos (escitalopramo bazė) kristalų. Kristalizacija prasideda apie 10 °C. Mišinys papildomai maišomas 5 valandas prie -5 °C, kristalai praplaunami ant filtro 2x150 ml heptanu ir džiovinami vakuume prie 25 °C iki pastovios masės.

Išeiga: 485 g (93,3 %)

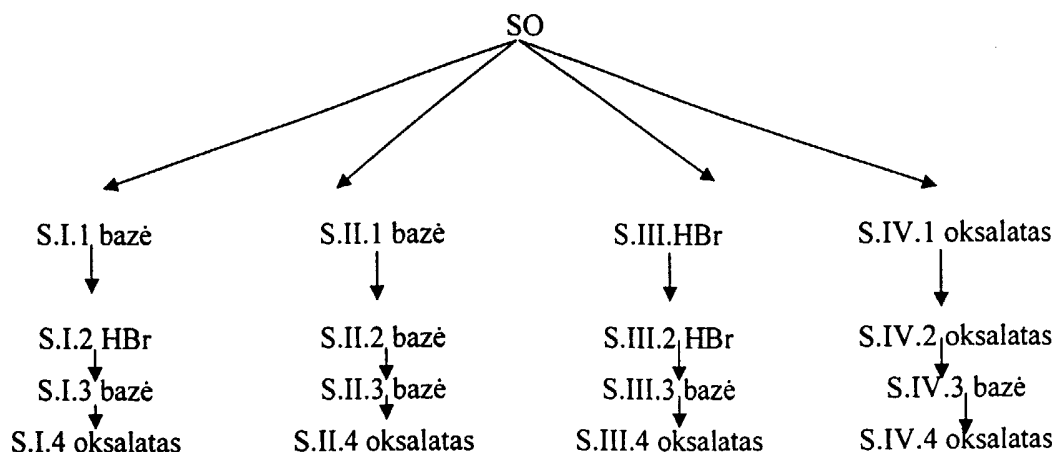
Produkto švarumas pagal HPLC: 99,58 % (ploto %)

Lydimosi taškas (DSC, pradžia): 45,8 °C

4 Pavyzdys Escitalopramo gryninimas, nusodinant escitalopramo laisvą bazę arba hidrobromidą

Naudojamas pagrindinis escitalopramo (laisva bazė, aliejus) tirpalas etanolyje. Etanolis pašalintas, esant sumažintam slėgiui ir kolboje išmatuota 400 g gautos alyvos, kur pridedama: 2 g citalopramo 5-amido analogo ((R,S)-1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-izobenzofuran-5-karboksirūgšties amido), 2 g citalopramo 5-bromo analogo ((R,S)-{3-[5-brom-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidroizobenzofuran-1-il]-propil}-dimetilamino) ir 2 g citalopramo demetilanalogo ((R,S)-1-(4-fluor-fenil)-1-(3-metilamino-propil)-1,3-dihidro-izobenzofuran-5-karbonitrilas). Gautas mišinys (SO) ištirpintas etilo acetate iki 1000 ml ir padalintas į 4 lygias dalis, kiekviena išgarinta atskirai, gaunant alyvą.

Keturiuos dalys kiekviena buvo nuosekliai kristalinama pagal žemiau pateiktą schemą ir metodiką:



Kristalinės laisvos bazės nusodinimas:

100 g laisvos bazės ištirpinta 10 ml etilo acetato ir 240 ml heptano 40 °C temperatūroje. Mišiniui leista atvėsti kambario temperatūroje ir mišinio kristalizacija inicijuota pridėjant kristalinės escitalopramo laisvos bazės. Tada mišinys atšaldomas maždaug iki 0 °C ir maišomas maždaug 2 valandas, kristalai nufiltruojami, praplaunami ant filtro 2-heptanu ir džiovinami vakuume prie 25 °C iki pastovios masės.

Laisvos escitalopramo bazės perkristalinimas vykdomas pagal tą pačią metodiką, kaip ir laisvos bazės nusodinimas.

Escitalopramo hidrobromido druskos nusodinimas:

100 g laisvos bazės ištirpinta 250 ml 2-propanolio. Pridedama vandenilio bromido (bevandenio) 2-propanolyje iki gaunamas pH 3,5-4 ir tūris pakoreguojamas 2-propanoliu iki 400 ml. Kristalizacija prasidėjo 10 min bėgyje. Mišiniui leista atvėsti iki kambario temperatūros ir maišoma maždaug 2 valandas. Kristalai nufiltruojami, praplaunami ant filtro 2-heptanu ir džiovinami vakuume prie 60 °C iki pastovios masės.

Escitalopramo hidrobromido druskos perkristalinimas:

100 g escitalopramo hidrobromido ištirpinta 500 ml 2-propanolio prie 70 °C. Mišiniui leista atvėsti iki kambario temperatūros. Kristalai nufiltruojami, praplaunami ant filtro 2-heptanu ir džiovinami vakuume prie 60 °C iki pastovios masės.

Escitalopramo oksalato druskos nusodinimas:

100 g laisvos bazės ištirpinta 250 ml 2-propanolio. 1 ekvivalentas oksalo rūgšties dihidrato ištirpinta 250 ml 2-propanolio ir pridėjama į escitalopramo bazės tirpalą prie 40 °C. Po 10

min maišymo prie 40 °C prasidėjo kristalizacija. Mišiniui leista atvėsti iki kambario temperatūros ir maišoma maždaug 2 valandas. Kristalai nufiltruojami, praplaunami ant filtro 2-heptanu ir džiovinami vakuume prie 60 °C iki pastovios masės.

Escitalopramo oksalato druskos perkristalinimas:

100 g escitalopramo oksalato buvo ištirpinta 1250 ml etanolio su deflegmacija. Mišiniui buvo leista atvėsti iki kambario temperatūros. Kristalai nufiltruojami, praplaunami ant filtro etanolio ir džiovinami vakuume prie 60 °C iki pastovios masės.

Laisvos bazės išskyrimas:

100 g escitalopramo hidrobromido arba oksalato ištirpinta arba suspenduota vandenyje ir pridėta etilo acetato. pH pakoreguojamas iki 9-9,5, pridedant 27 % t/t vandeninio amoniako tirpalo ir mišinys maišomas ½ valandos. Fazės atskiriamos ir vandeninė fazė vieną kartą ekstrahuojama etilo acetatu. Sujungtos organinės fazės plaunamos vandeniu, džiovinamos virš MgSO₄, filtruojamos ir išgarinama vakuume prie 40 °C, gaunant lengvą rudą alyvą.

Po kiekvieno nusodinimo arba kristalizacijos paimamas pavyzdys ir analizuojamas švarumas ir escitalopramo 5-amino analogo, 5-bromo analogo ir desmetil-analogo turinys. Rezultatai pateikti 1 lentelėje procentais. Visi produktai perkristalinti, jeigu nenurodyta kitaip.

1 lentelė

Pavyzdys	Forma	Grynumas	5-amido analogas	5-bromo analogas	Demetil analogas
S.0	bazė (alyva)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.I.1	bazė	98,51	0,48	0,44	0,13
S.I.2	HBr	99,50	0,07	0,21	0,06
S.I.3	bazė	99,65	0,06	0,20	0,03
S.I.4	oksalatas	99,60	0,05	0,17	0,03
S.0	bazė (alyva)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.II.1	bazė	98,55	0,42	0,42	0,14
S.II.2	bazė	98,71	0,43	0,42	0,07
S.II.3	bazė	98,78	0,45	0,40	0,04
S.II.4	oksalatas	98,87	0,41	0,37	0,04
S.0	bazė (alyva)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.III.1	HBr	99,34	0,10	0,23	0,16
S.III.2	HBr	99,65	0,02	0,15	0,06
S.III.3	bazė	99,71	0,017	0,16	0,03
S.III.4	oksalatas	99,70	0,015	0,10	0,03
S.0	bazė (alyva)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.IV.1	oksalatas	98,06	0,45	0,42	0,48
S.IV.2	oksalatas	98,81	0,20	0,21	0,47
S.IV.3	bazė	99,42	0,16	0,165	0,13
S.IV.4	oksalatas	99,34	0,15	0,15	0,13

5 pavyzdys Escitalopramo gryninimas, nusodinant escitalopramo laisvą bazę arba hidrobromidą

		5-amido	demetil	5-chlor	5-brom	escitalopramas
Pavyzdys Nr.	Tipas	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS švarumas (%)
Enantiomeras		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	neapdorotas	0,73	0,753	0,165	0,291	97,59
T.I	hemi- oksalatas	0,253	0,274	0,167	0,289	98,89
T.II	perkristalintas oksalatas	0,13	0,114	0,164	0,276	99,27
T.III.1	bazė	0,118	0,115	0,091	0,166	99,51
T.IV.1	hemi- oksalatas	0,078	0,059	0,069	0,133	99,66

		5-amido	demetil	5-chlor	5-brom	escitalopramas
Pavyzdys Nr.	Tipas	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS švarumas (%)
Enantiomeras		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	neapdorotas	0,73	0,753	0,165	0,291	97,59
T.I	hemi-oksalatas	0,253	0,274	0,167	0,289	98,89
T.II	perkristalintas oksalatas	0,13	0,114	0,164	0,276	99,27
T.III.2	HBr druska	0,022	0,064	0,078	0,137	99,67
T.IV.2	hemi-oksalatas	0,014	0,037	0,073	0,126	99,76

Neapdorota escitalopramo bazė (alyva, 20,7 g) (T.0) (švarumas: 97,59 % išmatuota LC-MS prieš standartą) turinti keturias priemaišas: escitalopramo 5-amido analogą ((S)-1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-izobenzofuran-5-karboksirūgšties amidas) (0,73 %); escitalopramo demetilanalogą ((S)-1-(4-fluor-fenil)-1-(3-metil-amino-propil)-1,3-dihidro-izobenzofuran-5-karbonitrilas) (0,753 %); escitalopramo 5-chloro analogą ((S)-{3-[5-chlor-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-izobenzofuran-1-il]-propil}-dimetil-aminas) (0,165 %); escitalopramo 5-bromo analogą ((S)-{3-[5-brom-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-izobenzofuran-1-il]-propil}-dimetil-aminas) (0,291 %) kaip aprašyta ankstesnėje schemoje išgryninta skirtingais būdais.

Escitalopramo hemi-oksalato druska nusodinta iš IPA (2-propanolis, 150 ml) ir oksalo rūgšties, 2H₂O (8,0 g) (T.I 26,0 g). Hemi-oksalato druska (T.I, 26,0 g) perkristalinta iš IPA (250 ml)(T.II, 24,3 g).

Iš (T.II, 20 g) escitalopramo bazė išlaisvinta ir išskirta kaip alyva (15,4 g). Maždaug pusė šios bazės kiekio (7,8 g) nusodinta kaip kristalinė bazės iš n-heptano/etilo acetato (95:5), 8,5 ml)

(T.III.1, 7,0 g). Kita pusė (7,6 g) ištirpinta IPA (60 ml) ir pridedant HBr (HBr IPA-je :0,12 g HBr ml; 16,6 ml) nusodintas escitalopramo hidrobromidas ir išskirtas kristalinėje formoje (T.III.2, 8,53 g).

(T.III.1, 6,91 g) ištirpinta IPA (70 ml) ir pridėta oksalo rūgštis, turinti 2H₂O (2,82 g). Nusodintas escitalopramo hemi-oksالات (T.IV.1, 8,67 g). Panašiai escitalopramo hemi-oksالات druska (T.IV.2, 8,35 g) buvo nusodinta po atpalaidavimo ir bazės (6,78 g) išskyrimo iš (T.III.2) iš IPA (70 ml) ir oksalo rūgšties su 2H₂O (2,77 g).

6 pavyzdys. Escitalopramo N-oksido kiekio sumažinimas escitaloprame

Escitalopramo bazė (51,3 gramų, švarumas 98,60 % (HPLC-ploto %)), turinti escitalopramo N-oksido (0,45 % pagal HPLC-ploto %) ištirpinta etilo eteryje (250 ml) kambario temperatūroje. Vos tik ištirpinus neapdorotą escitalopramą, pradeda formuotis nuosėdos. Suspensija maišoma tris valandas prie 20 °C. Nuosėdos (0,77 g) nufiltruotos ir identifikuota LC-MS metodu, kad yra escitalopramo bazės ir escitalopramo N-oksido mišinys, santykiu maždaug 2:1. Filtratas turėjo escitalopramo bazę (50,5 gramų, švarumas 99,0 % (HPLC-ploto %)). Escitalopramo N-oksido kiekis filtrate išmatuotas iki 0,07 % (HPLC-ploto %) atitinkamai escitalopramo bazei.

Kompozicijų pavyzdžiai (burnoje suyrančios tabletės)

7 pavyzdys

2 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	4,98
II manitolas (Pearlitol SD 100)	99,57
III manitolas (Pearlitol SD 100)	73,80
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 101)	63,96
V magnio stearatas	3,69

(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol SD 100) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 50 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas) ir (V) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys padalintas į tris porcijas. Kiekviena porcija suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 3 lentelėje.

3 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	67	0,19	00:26
2	93	0,09	00:50
3	103	0,08	01:26

8 pavyzdys

4 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	4,98
II manitolas (Pearlitol SD 100)	99,57
III manitolas (Pearlitol SD 100)	61,5
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 101)	51,66
V kryžminės karmeliozės natrio (Ac-Di-Sol)	24,6
VI magnio stearatas	3,69

(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol SD 100) aglomeruotas lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 50 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys padalintas į tris porcijas. Kiekviena porcija suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 5 lentelėje.

5 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	56	neatskleidžiamas	00:30
2	78	neatskleidžiamas	00:46
3	107	neatskleidžiamas	00:56

9 pavyzdys

6 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,00
II manitolas (Pearlitol SD 100)	100,04
III manitolas (Pearlitol SD 100)	73,8
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 101)	51,17
V krosopovidonas (Kollidon CL)	12,3
VI magnio stearatas	3,69

(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol SD 100) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 50 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) krosopovidonu (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys padalintas į tris porcijas. Kiekviena porcija suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 7 lentelėje.

7 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	70	0,11	00:14
2	90	0,04	00:21
3	121	0,007	00:35

10 pavyzdys

8 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,00
II manitolas (Pearlitol SD 100)	100,04
III manitolas (Pearlitol SD 100)	73,8
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 101)	51,17
V Primojel	12,3
VI magnio stearatas	3,69

(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol SD 100) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 50 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) Primojel (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys padalintas į tris porcijas. Kiekviena porcija suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 9 lentelėje.

9 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	64	0,26	00:20
2	85	0,19	00:27
3	103	0,13	00:40

11 pavyzdys

10 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,00
II manitolas (Pearlitol SD 100)	100,04
III manitolas (Pearlitol SD 100)	73,8
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 101)	51,17
V natrio kryžminė karmeliozė (Ac-Di-Sol)	12,3
VI magnio stearatas	3,69

(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol SD 100) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 50 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo padalintas į tris porcijas. Kiekviena porcija buvo suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 11 lentelėje.

11 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	64	0,16	00:22
2	87	0,15	00:31
3	94	0,11	00:32

12 pavyzdys

12 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,01
II manitolas (Pearlitol SD 100)	47,52
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,90
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 101)	25,58
V krosopovidonas (Kollidon CL)	6,15
VI magnio stearatas	1,85

(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol SD 100) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 50 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) krosopovidonu (Kollidon CL) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo padalintas į tris porcijas. Kiekviena porcija buvo suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 13 lentelėje.

13 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	35	0,6	00:14
2	58	0,6	00:30
3	86	0,62	01:22

13 pavyzdys

14 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,02
II kristalinis manitolas (Maltisorb P 90)	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kryžminė karmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	4,5

(I) escitalopramo bazė ir (II) kristalinis manitolas (Maltisorb P 90) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstagrauliuotas užpildas), (IV) mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH102) (ekstagrauliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys suspaustas į tabletes. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 15 lentelėje.

15 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	24,6	neišmatuota	01:09

14 pavyzdys

16 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,02
II kristalinis dekstrozės monohidratas SF	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kryžminė karmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	4,5

(I) escitalopramo bazė ir (II) kristalinis dekstrozės monohidratas SF (dalelių dydis apytiksliai 50 µm) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys buvo maišomas su (III) manitolu (ekstagrauliuotas užpildas), (IV) mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH102)

(ekstaganuliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys suspaustas į tabletes. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 17 lentelėje.

17 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	30,5	0,6	01:11

15 pavyzdys

18 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,02
II kristalinė laktozė	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kroskarmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	1,85

(I) escitalopramo bazė ir (II) kristalinė laktozė (Pharmatose 125 M, dalelių dydis apytiksliai 55 µm)) aglomeruotos lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys buvo maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo padalintas į dvi porcijas. Kiekviena porcija buvo suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 19 lentelėje.

19 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	33,5	0,5	00:37
2	41,7	0,5	00:34

16 pavyzdys

20 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,02
II kristalinė laktozė	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kroskarmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	4,5

(I) escitalopramo bazė ir (II) kristalinė laktozė (Pharmatose 110 M, dalelių dydis apytiksliai 105 μm) aglomeruotos lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra buvo palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys buvo maišomas su (III) manitolu (ekstagrauliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstagrauliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo padalintas į tris porcijas. Kiekviena porcija suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 21 lentelėje.

21 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	33,3	0,5	00:38
2	36,3	0,6	01:03
3	40,4	0,6	01:20

17 pavyzdys

22 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,02
II kristalinė laktozė	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kroskarmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	4,5

(I) escitalopramo bazė ir (II) kristalinė laktozė (Pharmatose 90 M, dalelių dydis apytiksliai 135 μm)) buvo aglomeruotos lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra buvo palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstagraniuluotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstagraniuluotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys suspaustas į tabletes. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 23 lentelėje.

23 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	30,6	0,8	00:53

18 pavyzdys

24 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,02
II purškiant išdžiovinta laktozė	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kroskarmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	4,5

(I) escitalopramo bazė ir (II) purškiant išdžiovinta laktozė (Pharmatose DCL 11, dalelių dydis apytiksliai 110 μm)) buvo aglomeruotos lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra buvo palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys buvo maišomas su (III) manitolu (ekstagraniuluotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstagraniuluotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo suspaustas į tabletes. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 25 lentelėje.

25 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	25,1	0,9	00:49

19 pavyzdys

26 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	5,02
II purškiant išdžiovinta laktozė	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kroskarmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	4,5

(I) escitalopramo bazė ir (II) purškiant išdžiovinta laktozė (Pharmatose DCL 14, dalelių dydis apytiksliai 110 μm) aglomeruotos lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstagraneliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstagraneliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo suspaustas į tabletes. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 27 lentelėje.

27 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	24,3	0,8	01:01

20 pavyzdys

28 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I fenofibratas	5,02
II manitolas (Pearlitol SD 100)	100,46
III manitolas (Pearlitol SD 100)	36,00
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,02
V natrio kroskarmeliozė (Ac-Di-Sol)	9,00
VI magnio stearatas	4,5

(I) fenofibratas ir (II) manitolas (Pearlitol SD 100) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra buvo palaikoma 80 °C ir maišymo greitis naudojamas 800 rpm. Gautas mišinys maišomas su (III) manitolu (ekstagraneliuotas užpildas),

(IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) Ac-Di-Sol (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo padalintas į dvi dalis. Kiekviena porcija buvo suspausta į tabletes, tabletavimo proceso metu naudojant skirtingą suspaudimo slėgį. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 29 lentelėje.

29 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	33,2	0,6	00:28
2	56,3	0,7	00:30

21 pavyzdys

30 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	4,99
II manitolas (Pearlitol 160C)	99,84
III manitolas (Pearlitol 160C)	36,40
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,30
V krospovidonas (Kollidon CL)	9,10
VI magnio stearatas	6,37

(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol 160C, dalelių dydis apytikriai 160 µm) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra buvo palaikoma 65 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys buvo maišomas su (III) manitolu (ekstaganuliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstaganuliuotas užpildas), (V) krospovidonu (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo suspaustas į tabletes. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 31 lentelėje.

31 lentelė

Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	24,1	0,7	00:18

22 pavyzdys

32 lentelė

30 lentelė

Kompozicija	mg/tabletei
I escitalopramo bazė	4,99
II manitolas (Pearlitol 300DC)	99,84
III manitolas (Pearlitol 300DC)	36,40
IV mikrokristalinė celiuliozė (Avicel PH 102)	25,30
V krospovidonas (Kollidon CL)	9,10
VI magnio stearatas	6,37

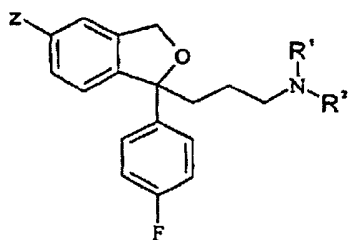
(I) escitalopramo bazė ir (II) manitolas (Pearlitol 300DC, dalelių dydis apytikriai 300 μm) aglomeruoti lydymo būdu didelės šlyties maišyklėje. Kaitinimo gaubto temperatūra palaikoma 65 °C ir maišymo greitis naudojamas 500 rpm. Gautas mišinys buvo maišomas su (III) manitolu (Pearlitol 300DC) (ekstAGRanuliuotas užpildas), (IV) mikrokristaline celiulioze (Avicel PH101) (ekstAGRanuliuotas užpildas), (V) krospovidonu (dezintegrantas) ir (VI) magnio stearatu (riebiklis). Mišinys buvo suspaustas į tabletes. Tablečių kietumas, tablečių trapumas ir dezintegracijos laikas parodyti 33 lentelėje.

33 lentelė

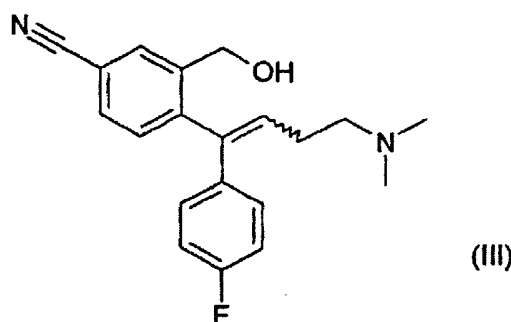
Suspaudimo slėgio lygis	Tabletės kietumas (N)	Tabletės trapumas (%)	Dezintegracijos laikas (min:s)
1	27	0,33	00:30

Apibrėžtis

1. Escitalopramo laisva bazė kietoje formoje.
2. Escitalopramo laisva bazė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima kristalinį escitalopramą.
3. Escitalopramo laisva bazė pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra mažiausiai 90 % kristalinė, ypač mažiausiai 95 % kristalinė ir dar geriau mažiausiai 98 % kristalinė.
4. Escitalopramo laisva bazė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra kristalinė.
5. Farmacinė kompozicija, turinti escitalopramo laisvą bazę pagal 1-4 punktus.
6. Escitalopramo laisvos bazės arba jos druskos gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad escitalopramo hidrobromidas yra nusodinamas kristalinėje formoje iš tirpalo ir atskiriamas nuo tirpalo, pasirinktinai perkristalinant vieną arba daugiau kartų ir po to paverčiamas į escitalopramo laisvą bazę arba jos druską, su sąlyga, kad pagaminta escitalopramo druska yra ne hidrobromidas.
7. Escitalopramo laisvos bazės arba jos druskos gamybos būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad escitalopramo hidrobromidas yra nusodinamas iš neapdoroto escitalopramo.
8. Escitalopramo laisvos bazės arba jos druskos gamybos būdas pagal 6 arba 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena arba daugiau I arba II formulės priemaišų



(II)



kur Z yra halogenas, ciano grupė arba $-\text{CONH}_2$,
 R^1 ir R^2 nepriklausomai yra vandenilis arba metilas, su sąlyga, kad jeigu abu R^1 ir R^2 yra metilas, tada Z negali būti ciano grupė,
 ir (III) formulėje ryšys nubrėžtas vingiuota linija reiškia, kad dvigubos jungties atžvilgiu gali būti E arba Z konfigūracija;
 yra pašalinamos arba sumažinamos escitalopramo gamybos būde.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur priemaišos yra (II) formulės, kur
 Z yra bromas arba chloras ir R^1 ir R^2 abu yra metilas,
 Z yra $-\text{CONH}_2$ ir R^1 ir R^2 abu yra metilas arba
 Z yra ciano grupė, R^1 yra vandenilis ir R^2 yra metilas;
 arba (III) formulės, kur dvigubos jungties atžvilgiu yra Z konfigūracija.

10. Būdas pagal bet kurį 7-9 punktą, kur neapdorotas escitalopramas yra nukreipiamas pradiniam valymui prieš nusodinant escitalopramo hidrobromidą kristalinėje formoje.

11. Būdas pagal bet kurį 6-10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad escitalopramo hidrobromidas paverčiamas escitalopramo laisva baze arba escitalopramo oksalatu.

12. Kristalinė escitalopramo bazė arba escitalopramo oksalato druska, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi mažiau negu 0,20 % priemaišų, išskyrus R-citalopramą, ypač mažiau negu 0,10 %.

13. Kristalinė bazė arba oksalato druska pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi mažiau negu 0,10 % bet kokių konkrečių priemaišų, išskyrus R-citalopramą.

14. Escitalopramo kristalinė bazė arba escitalopramo oksalato druska, pagaminta būdu pagal bet kurį 6-11 punktą.

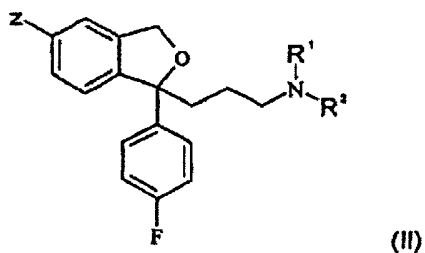
15. Bazė arba oksalato druska pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi mažiau negu 0,20 % priemaišų, išskyrus R-citalopramą, ypač mažiau negu 0,10 %.

16. Kristalinė bazė arba oksalato druska pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji turi mažiau negu 0,10 % bet kokių konkrečių priemaišų, išskyrus R-citalopramą.

17. Escitalopramo druskos gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad escitalopramo laisva bazė nusodinama iš tirpalo kietoje formoje ir atskiriama nuo tirpiklio, pasirinktinai perkristalinama vieną arba daugiau kartų ir po to paverčiama į escitalopramo druską.

18. Escitalopramo druskos gamybos būdas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad escitalopramo laisva bazė nusodinama iš neapdoroto escitalopramo.

19. Escitalopramo druskos gamybos būdas pagal 17 arba 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (II) formulės priemaiša



kur Z yra ciano grupė, R^1 yra metilas ir R^2 yra vandenilis, šiuo būdu yra pašalinama arba sumažinama escitaloprame

20. Būdas pagal 19 punktą, kur Z yra bromas.

21. Būdas pagal bet kurį 18-20 punktą, kur neapdorotas escitalopramas yra nukreipiamas pradiniam valymui prieš nusodinant escitalopramo hidrobromidą kristalinėje formoje.

22. Būdas pagal bet kurį 18-21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad escitalopramo laisva bazė paverčiama į escitalopramo oksalatą.

23. Escitalopramo, N-oksido arba jo druskos kiekio sumažinimo laisvoje escitalopramo bazėje būdas, apimantis escitalopramo laisvos bazės ištirpinimą dietilo eteryje ir escitalopramo, N-oksido kaip kietos medžiagos pašalinimą.

24. Burnoje suyranti tabletė, turinti mažiausiai 22 N kietumą ir dezintegracijos burnoje laiką, mažesnį negu 120 s ir apimanti aktyvų farmacinį ingredientą, adsorbuotą ant vandenyje tirpus užpildo, vieną arba daugiau dezintegrantų ir pasirinktinai papildomą vandenyje tirpų užpildą, kur minėtas aktyvus farmacinis ingredientas turi lydymosi tašką 40-100 °C intervale.

25. Burnoje suyranti tabletė pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus farmacinis ingredientas turi lydymosi tašką 40-90 °C intervale.

26. Burnoje suyranti tabletė pagal 24 arba 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus farmacinis ingredientas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš escitalopramo, etosuksimido, trimetadiono, chlorambucilo, disulfiramo, fenofibrato, gvajfenezino, lomustino, karisoprodolo ir perfenazino.

27. Burnoje suyranti tabletė pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus farmacinis ingredientas yra escitalopramas.

28. Burnoje suyranti tabletė pagal bet kurį 24-27 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vandenyje tirpus užpildas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: monosacharidų, disacharidų, cukraus alkoholių ir polisacharidų.

29. Burnoje suyranti tabletė pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vandenyje tirpus užpildas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš: manitolo, sorbitolo, gliukozės, manozės ir laktozės.

30. Burnoje suyranti tabletė pagal bet kurį 24-29 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos kietumas yra mažiausiai 22 N.

31. Burnoje suyranti tabletė pagal bet kurį 24-30 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos dezintegracijos burnoje laikas yra mažiau negu 60 s.

32. Burnoje suyranti tabletė pagal bet kurį 24-31 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dezintegrantai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš: mikrokristalinės celiuliozės, natrio krakmolo glikolato, natrio kryžminės karmeliozės, kros повідono ir повідono.

33. Burnoje suyranti tabletė pagal bet kurį 24-32 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos trapumas yra ne didesnis negu 1 %.

34. Burnoje suyrančios tabletės pagal bet kurį 24-33 punktą gamybos būdas, apimantis:

a) sumaišymą vandenyje tirpaus užpildo ir aktyvaus farmacinio ingrediento temperatūroje aukščiau, apie arba šiek tiek žemiau aktyvaus farmacinio ingrediento lydymosi taško, kur aktyvus farmacinis ingredientas yra adsorbuotas ant vandenyje tirpaus užpildo.

b) po to atšaldymą iki temperatūros žemiau 40 °C;

c) sumaišymą mišinio aktyvaus farmacinio ingrediento ir vandenyje tirpaus užpildo su vienu arba daugiau dezintegrantų ir pasirinktinai kitais ekscipientais;

d) suspaudimą mišinio į tabletes, kurių kietumas mažiausiai 22 N.