

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 20077133 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 20077133

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D 307/87 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 22.06.2006

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.12.2007

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 20.12.2007

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 14.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 22.06.2006 PCT/DK2006/000366
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.06.2005 DK 200500912 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • H. Lundbeck A/S, 9, Ottiliavej, 2500 Koebenhavn-Valby, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Dancer, Robert James, HVIDOVRE, TANSKA, (DK)

2 • Petersen, Hans, Vanloese, TANSKA, (DK)

3 • Nielsen, Ole, Valby, TANSKA, (DK)

4 • Rock, Michael Harold, Hvidovre, TANSKA, (DK)

5 • Eliassen, Helle, Koege, TANSKA, (DK)

6 • Lijegren, Ken, Vaerloese, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Essitalopraamin kiteinen emäs ja essitalopraamiemästä sisältäviä, suussa hajoavia tabletteja

Kristallin bas av escitalopram och oralt dispergerande tabletter, som innehåller escitaloprambasen

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Esillä oleva keksintö koskee hyvin tunnetun masennuslääkkeen, essitalopraamin, S-1-[3-(dimetyyliamino)propyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-isobentsofuraanikarbo-nitriilin, kiteistä emästä, mainitun emäksen formulaatioita, menetelmää essitalopraamin puhdistettujen suolojen, kuten oksalaatin, valmistamiseksi emästä käyttäen, mainitulla menetelmällä saatuja suoloja ja tällaisia suoloja sisältäviä formulaatioita ja menetelmää puhdistetun essitalopraamin vapaan emäksen tai essitalopraamin suolojen, kuten oksalaatin, valmistamiseksi käyttäen hydrobromidia, mainitulla menetelmällä saatuja suoloja ja tällaisia suoloja sisältäviä formulaatioita. Lopuksi esillä oleva keksintö koskee suussa hajoavaa tablettia, jonka kovuus on vähintään 22 N ja suussa hajoamisaika alle 120 sekuntia ja joka käsittää aktiivisen farmaseuttisen aineosan adsorboituneena veteen liukenevan täyteaineen pinnalle, jolloin aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispiste on alueella 40-100°C, sekä menetelmää tällaisen suussa hajoavan tabletin valmistamiseksi.

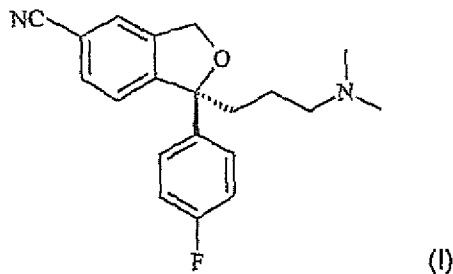
Föreliggande uppfinning avser den kristallina basen av det välkända antidepressiva läkemedlet escitalopram, S-1-[3-(dimetylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydro-5-iso-bensofurankarbonitril, formulationer av nämnda bas, ett förfarande för framställning av renade salter av escitalopram, såsom oxalat, genom användning av basen, salterna som erhållits med nämnda förfarande och formulationer innehållande dylika salter, och ett förfarande för framställning av renat escitaloprams fria bas eller salter av escitalopram, såsom oxalat, genom användning av hydrobromid, salterna som erhållits med nämnda förfarande och formulationer innehållande dylika salter. Slutligen avser föreliggande uppfinning en i munnen upplösbar tablett med en hårdhet på minst 22 N och en upplösningstid i munnen på under 120 s och omfattande en aktiv farmaceutisk ingrediens som adsorberats på ytan av ett i vatten lösligt fyllmedel, varvid smältpunkten för den aktiva farmaceutiska ingrediensen är i området 40-100 °C, samt ett förfarande för framställning av en dylik i munnen upplösbar tablett.

Essitalopraamin kiteinen emäs ja essitalopraamiemästä sisältäviä, suussa hajoavia tabletteja

Esillä oleva keksintö koskee ensimmäisessä aspektissa hyvin tunnetun masennuslääkkeen, essitalopraamin, S-1-[3-(dimetyyliamino)propyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydro-5-isobentsofuraanikarbonitriliin, kiteistä emästä, mainitun emäksen formulaatioita, menetelmiä puhdistetun essitalopraamin vapaan emäksen ja sen suolojen valmistamiseksi essitalopraamin kiteistä emästä tai hydrobromidia käyttäen, mainitulla menetelmällä saatuja suoloja ja tällaisia suoloja sisältäviä formulaatioita. Toisessa aspektissa esillä oleva keksintö koskee suussa hajoavia tabletteja, jotka käsittävät aktiivisen farmaseuttisen aineosan adsorboituneena veteen liukenevan täyteaineen pinnalle, jolloin mainitun aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispiste on alueella 40–100 °C, ja menetelmiä tällaisten suussa hajoavien tablettien valmistamiseksi.

15 Keksinnön tausta

Essitalopraami on hyvin tunnettu masennuslääke, joka nyt on ollut markkinoilla joitakin vuosia ja jolla on seuraava rakenne:



Se on selektiivinen, keskushermoston kautta vaikuttava serotoniinin (5-hydroksitryptamiini; 5-HT) takaisinoton estäjä, jolla sen mukaisesti on masennusta estäviä vaikutuksia.

Essitalopraami kuvattiin ensimmäiseksi julkaisussa US 4 943 590. Valmistettu essitalopraami eristettiin oksalaattina. Lisäksi essitalopraami saatiin öljynä. Essitalopraamia markkinoidaan oksalaattina.

Essitalopraami voidaan valmistaa muun muassa julkaisuissa WO 2003/006449 ja WO 2003/051861 esitettyjen menetelmien mukaisesti.

Kiteinen essitalopraamihydrobromidi esitettiin julkaisussa WO 2004/056791.

Suussa hajoavat tabletit ovat saaneet merkittävää huomiota viime vuosien aikana. Suussa hajoavat tabletit hajoavat suussa, minkä jälkeen ne

niellään. Tämä on edullista potilaille, joilla on vaikeuksia niellä tavanomaisia tablettiformulaatioita, ja tämän johdosta suussa hajoavat tabletit eivät pelkää lisää potilaan mukavuutta vaan myös potilaan hoitomyöntyvyyttä. Aktiivinen farmaseuttinen aineosa, joka on sisällytetty nopeasti hajoavaan tablettiin, voi liueta suussa osittain tai kokonaan, jolloin absorption on mahdollista tapahtua suuontelosta.

Kirjallisuudessa suussa hajoaville tableteille on käytetty useita termejä. Näiden joukossa ovat nopeasti liukenevat tabletit, nopeasti dispergoituvat tabletit, nopeasti disintegroituvat tabletit, sulatabletit, nopean hajoamisen tabletit, nopeasti sulavat tabletit, suussa liukenevat tabletit, pikaisesti disintegroituvat tabletit.

Erilaisia menetelmiä on käytetty nopeasti hajoavien tablettien valmistamiseksi. Monissa menetelmistä käytetään epätavanomaisia välineistö ja monimutkaisia valmistustekniikoita, kuten kylmäkuivausta ja vaahtotekniikoita. Monet näistä menetelmistä johtavat nopeasti hajoaviin tabletteihin, joissa tabletin vahvuus on huono ja murenevuus vapautuminen alhainen. Tämä saattaa estää tavanomaisen pakkausmateriaalin ja tavanomaisten pakkausmenetelmien käytön.

Julkaisussa WO 2005/018617 kuvataan tavanomaisen sularakeistuksen käyttö rakeiden tuottamiseksi yhdisteestä, jonka sulamispiste on matala ja joka sulaa tai pehmenee 37 °C:ssa tai alle 37 °C:ssa, ja veteen liukenevasta apuaineesta. Tämä jälkeen rakeet sekoitettiin aktiivisen farmaseuttisen aineosan ja muiden apuaineiden kanssa ja puristettiin sitten, jolloin saatiin nopeasti liukenevia tabletteja, joiden kovuus oli matala, 2,2 kP tai alle.

Valmistusmenetelmät, jotka perustuvat tavanomaisten välineistön ja tekniikkojen käyttöön ja jotka johtavat nopeasti hajoaviin tabletteihin, joilla on riittävä kovuus, ovat siten toivottavia.

Nyt on havaittu, että essitalopraamin vapaa emäs voidaan saada erittäin puhtaana kiteisenä tuotteena, jota voidaan helposti käsitellä ja joka voidaan kätevästi formuloida tableteiksi ja muiksi lääkemuodoiksi. Lisäksi on havaittu, että essitalopraamin (esim. oksalaattisuolan) valmistuksen aikana essitalopraami voidaan puhdistaa tehokkaasti kiteyttämällä emäs ja sen jälkeen mahdollisesti muodostamalla suola emäksestä.

Samoin on havaittu, että essitalopraami voidaan puhdistaa erittäin tehokkaasti essitalopraamin (esim. vapaan emäksen tai oksalaattisuolan) val-

mistuksen aikana kiteyttämällä hydrobromidi ja sen jälkeen mahdollisesti muodostamalla emäs tai suola, joka ei ole hydrobromidi, emäksestä.

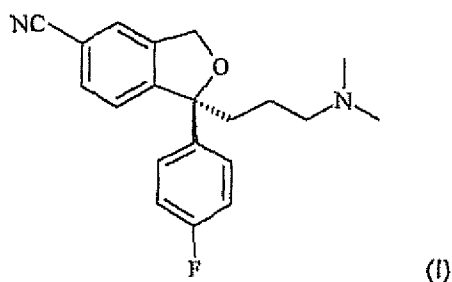
Nämä puhdistusmenetelmät ovat erityisen käyttökelpoisia essitalopraamille rakenteeltaan hyvin läheisten välituotteiden poistamiseksi, erityisesti sellaisten yhdisteiden poistamiseksi, jotka eroavat essitalopraamista vain isobentsofuraanirenkaan 5-asemassa olevan substituentin suhteen ja/tai puuttuvan toisen tai molempien metyyliryhmien suhteen, ja sellaisten välituotteiden poistamiseksi, joilla on fysikaalisia/kemiallisia ominaisuuksia, jotka ovat läheisiä essitalopraamin ominaisuuksille, esim. 1-[3-(dimetyyliamino)propyyli]-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraanit, joissa on halogeeni (erityisesti bromi ja kloori), amidi tai esteri isobentsofuraanirenkaan 5-asemassa, tai kaavan (III) mukaisten yhdisteiden poistamiseksi.

Lisäksi on kehitetty uudentyyppisiä suussa hajoavia tabletteja, joilla on korkea kovuus ja matala murenevuus. Nämä uudet suussa hajoavat tabletit voidaan valmistaa sula-agglomerointimenetelmällä, sulapäälystysmenetelmällä tai sulasuulakepuristusmenetelmällä, jotka menetelmät voidaan suorittaa käyttäen tavanomaistia sula-agglomerointivälineistöä tai sulasuulakepuristusvälineistöä. Menetelmässä aktiivinen farmaseuttinen aineosa kuumennetaan lämpötilaan, joka on sulamispisteen yläpuolella, sulamispisteen ympärillä tai hieman sulamispisteen alapuolella, agglomeraatin sulattamiseksi tai päälystetäyteainehiukkasten sulattamiseksi. Agglomeraatit tai päälystetyt täyteainehiukkaset sekoitetaan tämän jälkeen sopivien apuaineiden kanssa ja puristetaan tableteiksi.

Essitalopraamin on havaittu olevan sopiva tällaisten suussa hajoavien tablettien formulointiin.

Keksinnön yhteenveto

Esillä oleva keksintö antaa käyttöön essitalopraamin kiteisen emäksen, jolla on kaava (I):



Toisessa aspektissa keksintö antaa käyttöön menetelmän essitalopraamin vapaan emäksen tai sen suolan, edullisesti oksalaatin, valmistamiseksi, jossa menetelmässä essitalopraamihydrobromidi saostetaan kiteisessä muodossa liuottimesta ja erotetaan liuottimesta, mahdollisesti kiteytetään uudelleen kerran tai useampia kertoja ja muutetaan sitten essitalopraamin vapaaksi emäkseksi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi sillä ehdolla, että valmistettu essitalopraamin suola ei ole hydrobromidi.

Kolmannessa aspektissa keksintö koskee puhdasta kiteistä essitalopraamin vapaata emästä tai essitalopraamioksalaattia, joka on valmistettu edellä olevalla keksinnön mukaisella menetelmällä.

Neljännessä aspektissa keksintö antaa käyttöön menetelmän essitalopraamin suolan, edullisesti oksalaatin, valmistamiseksi, jossa menetelmässä essitalopraamin vapaa emäs saostetaan kiinteässä muodossa liuottimesta ja erotetaan liuottimesta, mahdollisesti kiteytetään uudelleen kerran tai useampia kertoja ja muutetaan sitten essitalopraamin farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Viidennessä aspektissa keksintö koskee puhdasta kiteistä essitalopraamioksalaattia, joka on valmistettu edellä olevalla keksinnön mukaisella menetelmällä.

Kuudennessa aspektissa keksintö koskee menetelmää essitalopraami-N-oksidin [(S)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriili-N-oksiidi) määrän vähentämiseksi essitalopraamin vapaassa emäksessä tai sen suolassa, joka menetelmä käsittää vaiheet, joissa liuotetaan essitalopraamin vapaa emäs dietyylieetteriin ja poistetaan essitalopraami-N-oksiidi kiinteänä aineena.

Seitsemännessä aspektissa keksintö koskee suussa hajoavaa tablettia, jonka kovuus on vähintään 22 N ja suussa hajoamisaika on vähemmän kuin 120 sekuntia ja joka käsittää aktiivisen farmaseuttisen aineosan adsorboituneena veteen liukenevan täyteaineen pinnalle, yhden tai useamman hajoatusaineen ja mahdollisesti vielä toisen veteen liukenevan täyteaineen, jolloin mainitun aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispiste on alueella 40–100 °C.

Kahdeksannessa suoritusmuodossa keksintö koskee menetelmää edellä kuvatun suussa hajoavan tabletin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää vaiheet, joissa:

a) sekoitetaan veteen liukeneva täyteaine ja aktiivinen farmaseuttinen aineosa lämpötilassa, joka on aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispisteen yläpuolella, sulamispisteen ympärillä tai hieman sulamispisteen alapuolella, jolloin aktiivinen farmaseuttinen aineosa on adsorboituneena veteen liukenevan täyteaineen pinnalla;

b) sen jälkeen jäähdytetään alle 40 °C:n lämpötilaan;

c) sekoitetaan aktiivisen farmaseuttisen aineosan ja veteen liukenevan täyteaineen seos yhden tai useamman hajotusaineen ja mahdollisesti muiden apuaineiden kanssa; ja puristetaan seos tableteiksi, joiden kovuus on vähintään 22 N.

Yhdeksännessä aspektissa keksintö koskee farmaseuttisia formulaatioita, jotka käsittävät essitalopraamiemäksen kiinteässä muodossa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

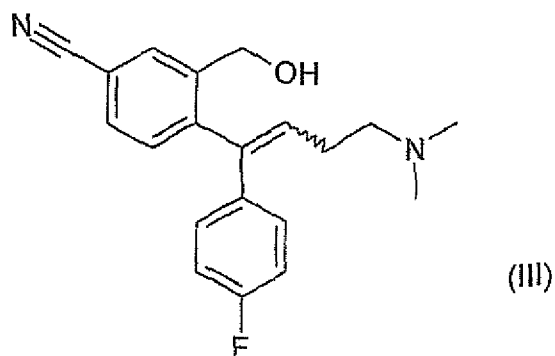
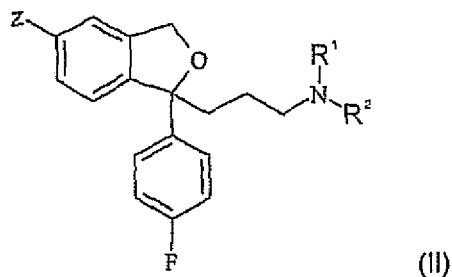
Yhdessä suoritusmuodossa keksintö koskee essitalopraamin vapaata emästä kiinteässä muodossa, erityisesti kiinteässä muodossa, joka käsittää kiteisen essitalopraamin vapaata emästä, ja erityisemmin kiinteässä muodossa, joka on vähintään 90-prosenttisesti kiteinen, vielä erityisemmin vähintään 95-prosenttisesti kiteinen ja erityisimmin vähintään 98-prosenttisesti kiteinen. Erityisesti keksintö koskee kiteistä essitalopraamin vapaata emästä.

Eräässä erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee suussa hajoavaa tablettia, joka käsittää essitalopraamin vapaata emästä, kun taas toisessa yhtä erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää essitalopraamin vapaata emästä kiinteässä muodossa, kuten edellä on kuvattu. Erityisesti farmaseuttinen koostumus on tarkoitettu suun kautta antoon. Keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus voidaan valmistaa suorapuristamalla essitalopraami seoksena tavanomaisten apuaineiden kanssa. Vaihtoehtoisesti essitalopraamin kosteaa granulaattia tai sulagranulaattia, mahdollisesti seoksena tavanomaisten apuaineiden kanssa, voidaan käyttää tablettien puristamiseksi.

Vielä toisessa suoritusmuodossa keksintö koskee menetelmää essitalopraamin vapaan emäksen tai sen suolan valmistamiseksi, jolloin menetelmälle on tunnusomaista, että essitalopraamihydrobromidi saostetaan kiteisessä muodossa liuottimesta ja erotetaan liuottimesta, mahdollisesti kiteytetään uudelleen kerran tai useampia kertoja ja muutetaan sitten essitalopraamin vapaaksi emäkseksi tai sen suolaksi sillä ehdolla, että valmistettu essitalopraamin suola ei ole hydrobromidi.

Erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa essitalopraamihydrobromidi saostetaan raa'asta essitalopraamista.

Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa yksi tai useampi epäpuhtaus, jolla on kaava (II) tai (III)



5

joissa Z on halogeeni, syaani tai $-\text{CONH}_2$, R^1 ja R^2 ovat itsenäisesti vety tai metyyli, edellyttäen, että jos kumpikin ryhmistä R^1 ja R^2 ovat metyyli, silloin Z ei voi olla syaani, ja sidos, joka on piirretty siksak-viivana kaavassa (III) osoittaa, että konfiguraatio kaksoissidoksen ympärillä voi olla E- tai Z-, poistetaan essitalopraamista tai niiden määrää vähennetään menetelmällä. Erityisemmin keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa epäpuhtaudet ovat kaavan (II) mukaisia, jolloin Z on bromi tai kloori ja R^1 ja R^2 ovat metyyli, Z on $-\text{CONH}_2$ ja R^1 ja R^2 ovat metyyli, tai Z on syaani ja R^1 on vety ja R^2 on metyyli; tai jolloin epäpuhtaudet ovat kaavan (III) mukaisia, jolloin konfiguraatio kaksoissidoksen ympärillä on Z.

15

Läpi koko tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten, kaavan (II) mukaisilla yhdisteillä voi olla S-konfiguraatio, R-konfiguraatio, ne voivat olla raseemisia tai mikä tahansa näiden seos.

20

Läpi koko tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten, termit "essitalopraamioksalaatti" ja "essitalopraamihemioksalaatti" viittaavat molemmat samaan 1:1-suolaan essitalopraamin ja oksaalihapon välillä.

Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa raaka essitalopraami altistetaan alkupuhdistukselle, ennen kuin essitalopraamihydrobromidi saostetaan kiteisessä muodossa.

5 Vielä toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa essitalopraamihydrobromidi muutetaan essitalopraamin vapaaksi emäkseksi tai essitalopraamioksalaatiksi.

Toisessa suoritusmuodossa keksintö koskee essitalopraamin kiteistä emästä tai essitalopraamin oksalaattisuolaa, joka on valmistettu edellä kuvatulla menetelmällä; erityisesti sellaista emästä tai oksalaattisuolaa, joka sisältää vähemmän kuin 0,2 % muita epäpuhtauksia kuin R-sitalopraamia, erityisemmin vähemmän kuin 0,1 %. Erityisesti keksintö koskee edellä kuvattua kiteistä emästä tai oksalaattisuolaa, joka sisältää vähemmän kuin 0,1 % mitään muuta tiettyä epäpuhtautta kuin R-sitalopraamia.

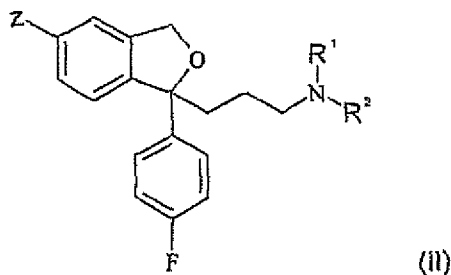
Toisessa suoritusmuodossa keksintö koskee essitalopraamin kiteistä emästä tai essitalopraamin oksalaattisuolaa, jolle on tunnusomaista, että se sisältää vähemmän kuin 0,2 % muita epäpuhtauksia kuin R-sitalopraamia, erityisesti vähemmän kuin 0,1 %. Erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee edellä kuvattua kiteistä emästä tai oksalaattisuolaa, joka sisältää vähemmän kuin 0,1 % mitään muuta tiettyä epäpuhtautta kuin R-sitalopraamia.

20 Läpi koko tämän selitysosan ja patenttivaatimusten, epäpuhtauksien sisällöt annetaan ala-%:na HPLC:llä määritettynä.

Vielä toisessa suoritusmuodossa keksintö koskee menetelmää essitalopraamin suolan valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että essitalopraamin vapaa emäs saostetaan kiinteässä muodossa liuottimesta ja erotetaan liuottimesta, mahdollisesti kiteytetään uudelleen kerran tai useampia kertoja ja sitten muutetaan essitalopraamin suolaksi.

Erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa essitalopraamin vapaa emäs saostetaan raa'asta essitalopraamista.

Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa yksi tai useampi epäpuhtaus, jolla on kaava (II)



joissa Z on halogeeni tai $-\text{CONH}_2$, poistetaan essitalopraamista tai sen määrää vähennetään menetelmällä; erityisemmin sellaista menetelmää, jossa Z on bromi.

5 Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa raaka essitalopraami altistetaan alkupuhdistukselle, ennen kuin essitalopraamin vapaa emäs saostetaan kiinteässä muodossa.

Vielä toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista menetelmää, jossa essitalopraamin vapaa emäs muutetaan essitalopraamioksaaliksi.

10 Toisessa suoritusmuodossa keksintö koskee suussa hajoavaa tablettia, jonka kovuus on vähintään 22 N ja suussa hajoamisaika alle 120 sekuntia ja joka käsittää aktiivisen farmaseuttisen aineosan adsorboituna veteen liukenevan täyteaineen pinnalle, yhden tai useamman hajotusaineen ja mahdollisesti vielä toisen veteen liukenevan täyteaineen, jolloin mainitun aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispiste on alueella 40–100 °C, erityisesti alueella 40–90 °C, erityisemmin 40–80 °C, ja erityisimmin 45–70 °C.

15 Erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista suussa hajoavaa tablettia, jossa aktiivinen farmaseuttinen aineosa valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: essitalopraami, etosuksimidi, trimetadioni, klorambusiili, disulfiraami, fenofibraatti, guaifenesiini, lomustiini, karisoprodoli ja perfenatsiini, ja erityisemmin, jossa aktiivinen farmaseuttinen aineosa on essitalopraami.

20 Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista suussa hajoavaa tablettia, jossa veteen liukeneva täyteaine valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: monosakkaridit, disakkaridit, sokerialkoholit ja polysakkaridit, ja erityisemmin jossa veteen liukeneva täyteaine valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: mannitoli, sorbitoli, glukoosi, mannoosi ja laktoosi.

Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö sellaista suussa hajoavaa tablettia, joka käsittää antioksidantin, kuten C₁₋₆-alkyyiligallaatin, esim. propyyligallaatin, intra- tai ekstragranulaarisena apuaineena.

5 Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista suussa hajoavaa tablettia, jonka kovuus on vähintään 22 N, erityisesti vähintään 25 N, erityisemmin vähintään 30 N, vielä erityisemmin vähintään 40 N, ja erityisimmin vähintään 60 N. Sopivasti tabletin kovuus on alueella 22–125 N, erityisesti 25–125 N, erityisemmin 30–125 N, vielä erityisemmin 40–125 N, ja erityisimmin 60–125 N. Yhtä sopivasti tabletin kovuus on alueella 22–100 N,
10 erityisesti 30–100 N, erityisemmin 40–100 N, vielä erityisemmin 25–60 N, ja erityisimmin 30–60 N.

Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista suussa hajoavaa tablettia, jonka suussa hajoamisaika on alle 60 sekuntia, erityisesti alle 40 sekuntia, ja erityisemmin alle 30 sekuntia.

15 Toisessa erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee sellaista suussa hajoavaa tablettia, jonka murenevuus ei ole enempää kuin 1 %, erityisesti ei enempää kuin 0,8 %.

Edellä kuvatuissa suussa hajoavissa tableteissa käytettäviksi sopivat hajotusaineet valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: mikrokiteinen
20 selluloosa (selluloosa), natriumtärkkelysglykolaatti (natriumkarboksimeetyylitärkkelys), kroskarmelloosinatrium (selluloosa, karboksimeetyylieetteri, natriumsuola, silloitettu), krospovidoni (polyvinyyli-poly-pyrrolidoni), povidoni (polyvinyyli-pyrrolidoni), luonnolliset tärkkelykset, kuten maissitärkkelys ja perunatarkkelys, esigelatinoitu tärkkelys, puristettava tärkkelys, algiinihappo, natriumalginaatti ja
25 polakriliinikalium (2-metyyli-2-propeenihappopolymeeri divinyylibentseenin kanssa, kaliumsuola); ja erityisesti ryhmästä, joka koostuu seuraavista: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, kroskarmelloosinatrium, kros-povidoni ja povidoni. Erityisimmin hajotusaine on kroskarmelloosinatriumtuote, joka saattaa tuottaa pysyvemmän tuotteen verrattuna muihin hajotusaineisiin.

30 Vielä toisessa suoritusmuodossa keksintö koskee menetelmää edellä kuvatun suussa hajoavan tabletin valmistamiseksi, jolloin mainittu menetelmä käsittää vaiheet, joissa:

a) sekoitetaan veteen liukeneva täyteaine ja aktiivinen farmaseuttinen aineosa lämpötilassa, joka on aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispisteen yläpuolella, sulamispisteen ympärillä tai hieman sulamispisteen ala-
35

puolella, jolloin aktiivinen farmaseuttinen aineosa adsorboituu veteen liukenevan täyteaineen pinnalla;

b) sen jälkeen jäähdytetään alle 40 °C:n lämpötilaan, erityisesti alle 35 °C:seen ja erityisemmin alle 30 °C:seen;

5 c) sekoitetaan aktiivisen farmaseuttisen aineosan ja veteen liukenevan täyteaineen seos yhden tai useamman hajotusaineen ja mahdollisesti muiden apuaineiden kanssa; puristetaan seos tableteiksi, joiden kovuus on vähintään 22 N.

Läpi tämän selitysosan ja patenttivaatimusten termi "jäähdytetään" 10 käsittää aktiivisen ja passiivisen jäähdyttämisen.

Tabletointimenetelmässä voi olla edullista käyttää tablettilävistimiä, joiden pinta käsittää krominitridiä, lävistimiin tarttumisen vähentämiseksi. Tällaisia tabletointilävistimiä voidaan valmistaa ionisäteillä voimistetuksi saostetulla päällystyksellä, joka on saatavissa BeamAlloy Technologies LLC -yhtiöstä.

15 Erityisessä suoritusmuodossa sekoittaminen edellä olevassa vaiheessa a) suoritetaan lämpötilassa, joka on aktiivisen aineosan sulamispisteen yläpuolella.

Sulamispiste on edullisesti alueella 44–49 °C, edullisimmin 45–48 °C (DSC; lähtö).

20 Termit "raaka essitalopraami", "raaka suola" ja "raaka seos" viittaa tosiasiaan, että suola ja vastaavasti seos käsittävät epäpuhtauksia, erityisesti kaavan (II) mukaisia epäpuhtauksia, jotka on poistettava tai jotka halutaan poistaa.

Raakasuolet on voitu erottaa suoraan reaktioseoksesta tai raaka reaktioseos on voitu altistaa jonkinlaiseen alkupuhdistukseen, esim. yhteen uudelleenkiteytykseen ja/tai käsittelyyn aktiivihieillä ja/tai silikageeillä, ja suola muodostettu sen jälkeen käsittelyllä hapolla käyttäen alalla tunnettuja menetelmiä. Suola voidaan eristää saostamalla tai se voi olla liuottimessa esimerkiksi seoksessa, joka syntyy suoraan suolan synteesistä.

30 Samalla tavalla essitalopraamia sisältävä raakaseos voidaan saada suoraan yhdisteen synteesistä minkä tahansa edellä mainitun menetelmän mukaisesti tai se on voitu altistaa jonkinlaiseen alkutai samanaikaiseen puhdistukseen, esim. yhteen uudelleenkiteytykseen ja/tai käsittelyyn aktiivihieillä ja/tai silikageeillä.

35 Essitalopraamiamäs voidaan vapauttaa raakasuoletasta liuottamalla raakasuolet veden ja orgaanisen liuottimen seokseen ja sitten lisäämällä emäs-

tä pH-arvoon 7 tai enemmän. Orgaaninen liuotin voi olla tolueeni, etyyliasettaatti, dietyylieetteri, metyyli-tert-butyylieetteri, di-isopropyylieetteri, heksaani, heptaani, sykloheksaani, metyyli-sykloheksaani tai mikä tahansa muu sopiva liuotin samoin kuin niiden seos, ja emäs voi olla mikä tahansa kätevä emäs, edullisesti NaOH tai NH₃. Samalla tavalla essitalopraamiamäs voidaan tarvittaessa vapauttaa raakaseoksesta, joka sisältää essitalopraamia, käsittelemällä emäksellä.

Raakaseokset, jotka sisältävät essitalopraamiamästä, voidaan altistaa lisäpuhdistukselle ja uutolle, ennen kuin emäs saostetaan kiteisessä muodossa. Essitalopraamiamäs voidaan eristää erottamalla orgaaninen faasi vesipitoisesta faasista, haihduttamalla liuotin, jotta saadaan emäs todennäköisimmin öljynä, ja sitten kiteyttämällä emäs liuottimesta, kuten alkaanista, mukaan lukien n-heptaani, heksaani, iso-oktaani, sykloheksaani ja metyyli-sykloheksaani; 2-metyylitetrahydrofuraanista; 1-pentanolista ja korkealla ja matalalla kiehuvista petroleettereistä tai niiden seoksista; samoin kuin yhden tai useamman edellä mainitun liuottimen seoksista poolisempien liuottimien, kuten etyyliasettaatin, isopropyliasettaatin, butyyliasettaatin, asetonitriliin, tetrahydrofuraanin ja alkoholien, kuten 2-butanolin tai 2-propanolin, kanssa, ja erottamalla essitalopraamiamäs liuottimesta. Kiteinen essitalopraamiamäs voidaan kiteyttää uudelleen samoista liuottimista. Kiteytyminen voidaan saattaa alkuun ymppeämällä kiteisellä essitalopraamioksalaatilla tai kiteisellä essitalopraamin vapaalla emäksellä.

Essitalopraamin farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten oksalaatti, voidaan valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä. Niinpä emäs voidaan saattaa reagoimaan joko stökiometrisen määrän kanssa happoa veteen sekoituvassa liuottimessa, kuten asetonissa tai etanolissa, minkä jälkeen erotetaan suola konsentroimalla ja jäähdyttämällä, tai ylimäärän kanssa happoa veteen sekoittumattomassa liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, etyyliasetaatissa tai dikloorimetaanissa, jolloin suola erottuu spontaanisti. Keksinnön mukaisella menetelmällä saatu essitalopraamin vapaa emäs tai essitalopraamioksalaatti on erittäin puhdasta ja sisältää vähemmän kuin 0,20 % muita epäpuhtauksia kuin R-sitalopraamia, erityisesti vähemmän kuin 0,10 %. Erityisesti keksinnön mukaisella menetelmällä saatu essitalopraamin vapaa emäs tai essitalopraamioksalaatti sisältää vähemmän kuin 0,10 % mitä tahansa muuta tiettyä epäpuhtautta kuin R-sitalopraamia. Tällä menetelmällä voidaan saada myös muita essitalopraamin suoloja hyvin puhtaassa muodossa.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa julkaisuissa DE 2 657 013, WO 00/11926 ja WO 00/13648, WO 98/19513, WO 98/19512 ja WO 99/00548 kuvatulla tavalla.

5 Läpi tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten termi "kiinteä muoto" viittaa mihin tahansa kiinteään muotoon, josta esimerkkejä ovat kiteinen muoto, amorfinen kiinteä muoto, lasimainen muoto, vaahto sekä näiden seokset.

Läpi tämän selitysosan ja patenttivaatimusten sulamispisteet mitataan käyttäen differentiaalista pyyhkäisykalorimetriä (DSC). Käytetty laite on TA-Instruments-yhtiön DSC-Q1000, joka on kalibroitu arvoon 5 °C/min, jolloin
10 saadaan sulamispiste lähtöarvona. Noin 2 mg näytettä kuumennetaan 5 °C/min löyhästi suljetussa pannussa typpivirran alla.

Läpi tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten halogeeni tarkoittaa klooria, bromia tai jodia.

Läpi tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten termi "suussa hajoavat tabletit" viittaa päällystämättömiin tabletteihin, jotka on tarkoitettu vietä-
15 väksi suuhun, jossa ne dispergoituvat nopeasti, ennen kuin ne niellään. Suussa hajoavat tabletit hajoavat 3 minuutin sisällä, kun niitä tutkitaan kokeella tablettien ja kapselien hajoamiseksi, joka koe on kuvattu osassa 2.9.1 Euroopan farmakopeassa 5.1, 5. painos, 2005.

20 Läpi tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten termi "kovuus" viittaa "resistenssiin tablettien murskautumiselle", kuten osassa 2.9.8 Euroopan farmakopeassa 5.1, 5. painos, 2005, on kuvattu. Kovuus voidaan mitata mm. Newtonina (N) tai kilopondeina (kP). 1 kP = 9,807 N.

Läpi tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten termillä "murene-
25 vuus" on merkitys, joka on määritelty osassa 2.9.7 Euroopan farmakopeassa 5.1, 5. painos, 2005.

Läpi tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten termi "veteen liukeneva" viittaa aineisiin, jotka ovat liukenevia, vapaasti liukenevia tai erittäin liukenevia veteen, kuten on määritelty Euroopan farmakopeassa 5.1, 5. painos, 2005. Tämä tarkoittaa, että "veteen liukeneva" viittaa aineisiin, kun 1 g
30 liukenee vähempään kuin 30 ml:an vettä. Erityisesti se viittaa sellaisiin aineisiin, jotka ovat vapaasti liukenevia tai erittäin liukenevia veteen. Tämä tarkoittaa aineita, kun 1 g liukenee vähempään kuin 10 ml:an vettä.

Läpi tämän selitysosan sekä patenttivaatimusten termi "hajotusaine"
35 viittaa aineisiin, joita lisätään tablettien rakeistukseen tarkoituksena saada ai-

kaan puristetun tabletin hajoamisen (disintegroituminen), kun se viedään vesipitoiseen ympäristöön.

Eräässä erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee suussa hajoavaa tablettia, joka käsittää essitalopraamin vapaata emästä, kun taas toisessa yhtä erityisessä suoritusmuodossa keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voidaan antaa millä tahansa sopivalla tavalla ja missä tahansa sopivassa muodossa, esimerkiksi suun kautta tablettien, kapseleiden, jauheiden tai oraaliliuosten muodossa, tai parenteraalisesti tavallisten injektioon tarkoitettujen steriilien liuosten muodossa. Edullisesti keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset annetaan suun kautta.

Eräässä erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee suussa hajoavaa tablettia, joka käsittää essitalopraamin vapaata emästä, kun taas toisessa yhtä erityisessä suoritusmuodossa voidaan valmistaa farmaseuttisia formulaatioita, jotka käsittävät keksinnön mukaista essitalopraamin vapaata emästä alalla tavanomaisilla menetelmillä. Esimerkiksi tabletit voidaan valmistaa sekoittamalla aktiivinen aineosa tavanomaisten apuaineiden kanssa ja sen jälkeen puristaa seos tavanomaisessa tabletointikoneessa. Esimerkkejä apuaineista ovat: mikrokiteinen selluloosa, kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti, manitol, maissitärkkelys, perunatarkkelys, talkki, magnesiumstearaatti, gelatiini, laktoosi, kumit ja vastaavat. Mitä tahansa muita apuaineita, kuten väriaineita, aromiaineita, säilöntäaineita jne. voidaan käyttää edellyttäen, etteivät ne vähennä tablettien varastointiaikaa. Edulliset apuaineet eivät vaikuta haitallisesti aktiivisten aineosien stabiiliuteen formulaatiossa.

Eräässä erityisessä suoritusmuodossa keksintö koskee suussa hajoavaa tablettia, joka käsittää essitalopraamin vapaata emästä, kun taas toisessa yhtä erityisessä suoritusmuodossa keksinnön mukaiset formulaatiot voidaan valmistaa suorapuristamalla essitalopraami seoksena tavanomaisten apuaineiden kanssa. Vaihtoehtoisesti tablettien puristamiseen voidaan käyttää essitalopraamin kosteaa granulaattia tai sulagranulaattia, mahdollisesti seoksena tavanomaisten apuaineiden kanssa.

Liuokset injektioita varten voidaan valmistaa liuottamalla aktiivisen aineosa ja mahdolliset lisäaineet osaan injektioon tarkoitettua liuotinta, edullisesti steriiliä vettä, säätämällä liuos haluttuun tilavuuteen, steriloimalla liuos ja täyttämällä sopiviin ampulleihin tai pikkupulloihin. Mitä tahansa alalla tavanomaisesti käytettyä lisäainetta, kuten toonisuusaineita, säilöntäaineita, antioksidantteja, liukenemista edistäviä aineita jne., voidaan lisätä.

Sula-agglomerointi on agglomerointimenetelmä, jossa käytetään sulaa sideaineliuosta. Sula sideaine kiinteytyy huoneen lämpötilassa. Erääseen tällaiseen sideaineeseen viitataan sulatettavissa olevana sideaineena. Sula-agglomerointimenetelmässä menetelmä suoritetaan tavallisesti kohotetuissa lämpötiloissa. Menetelmän lämpötila voi olla samanlainen kuin lämpötila, jossa sideaine sulaa, mutta se voi myös olla korkeampi tai jopa sulamispisteen alapuolella. Kun menetelmän lämpötila tavoittaa tason, joka saa aikaan sideaineen sulamisen tai pehmenemisen, sideaine auttaa agglomeraattien muodostumista ja kasvua. Agglomerointimenetelmän aikana lämpötila seoksessa voi olla epätasainen, mikä johtuu paikallisesta hankauskuumenemisestä syntyvistä paikallisista hankausvoimista. Tämä johtaa siihen, että osa sideaineesta voi olla kiinteää, kun taas muut osat voivat olla sulaneita tai pehmenneitä. Agglomerointimenetelmä voi edetä joko jakautumismekanismeilla, immersiomekanismeilla tai näiden kahden mekanismin yhdistelmällä. Kun halutun kokoiset agglomeraatit ovat muodostuneet, agglomeraatit jäädytetään alle 40 °C:n lämpötilaan, jolloin sula tai pehmennyt sideaine jähmettyy. Agglomeraatit voidaan tämän jälkeen sekoittaa apuaineiden kanssa ennen puristamista tableteiksi.

Menetelmä voidaan myös suorittaa siten, ettei agglomeroitumista tapahdu. Tuossa tapauksessa menetelmää voitaisiin nimittää termillä sulapäälystysmenetelmä. Menetelmä on samanlainen kuin sula-agglomeroinnille kuvattu menetelmä. Ainoa ero on se, että päälystysmateriaali, toisin sanoen sulatettavissa oleva sideaine, jakautuu täyteainehiukkasten ylle, mikä johtaa enemmän tai vähemmän homogeeniseen päälystekerrokseen. Agglomeroitumisen välttämiseksi menetelmän olosuhteita tai päälystemateriaalin, toisin sa-

noen sulatettavissa olevan sideaineen, määrää suhteessa täyteainehiukkasten määrään on kontrolloitava. Tämän jälkeen päällystetyt täyteainehiukkaset voidaan sekoittaa apuaineiden kanssa ennen puristamista tableteiksi.

5 Sula-agglomeroinnissa käytetty sulatettavissa oleva sideaine on tavallisesti polyetyleeniglykoleja, rasvahappoja, rasva-alkoholeja tai glyseridejä. Nyt on havaittu, että farmaseuttisesti aktiivisia aineita, joilla on sopiva sulamispiste, voidaan käyttää sulatettavissa olevana sideaineena sula-agglomerointimenetelmässä. Sopivat sulamispisteet ovat alueella 40–100 °C.

10 Eräässä suoritusmuodossa agglomeraatti tai päällystetty täyteainehiukkanen valmistetaan sulattamalla aktiivinen farmaseuttinen aineosa ja suihkuttamalla tai kaatamalla sula täyteaineen päälle. Suihkutus- tai kaatovaihe voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

15 Toisessa suoritusmuodossa kaikki agglomeraatin tai päällystetyn täyteaineen hiukkasen ainesosat lisätään korkean leikkauksen sekoittimeen, joka mahdollisesti on varustettu kuumennusvaipalla. Käyttämällä korkean leikkauksen sekoitinta hankauslämpö ja/tai kuumennusvaipan antama lämpö sulattaa aktiivisen farmaseuttisen aineosan, joka saostuu täyteaineen päälle. Tämä menetelmä on erittäin houkutteleva menetelmä sula-agglomeroinnille, koska menetelmä on nopea ja helppo suorittaa.

20 Sulasuulakepuristus on menetelmä, jolla yhdiste, jolla on alhainen sulamispiste, ja täyteaine sekoitetaan ja kuumennetaan sekoittimessa, joka tavallisesti on osa suulakepuristinta. Sitten pehmeä massa syötetään suulakepuristuskammioon ja pakotetaan pienten reikien tai aukkojen läpi, mikä muotoilee sen ohuiksi sauvoiksi tai sylintereiksi. Sulasuulakepuristusmenetelmä voidaan vaihtoehtoisesti suorittaa sekoittamalla matalassa lämpötilassa sulava yhdiste ja täyteaine kuumentamattomassa sekoittimessa. Tämän jälkeen seos siirretään kuumennettuun suulakepuristimeen. Kuumennetussa suulakepuristimessa matalassa lämpötilassa sulava yhdiste sulaa ja mahdollistaa pehmeän massan muodostumisen suulakepuristimen kammiossa. Pehmeä massa pakotetaan pienten reikien tai aukkojen läpi, mikä muotoilee sen ohuiksi sauvoiksi tai sylintereiksi. Kun suulakepuristettu materiaali jähmettyy, se voidaan jauhaa tai sferonisoida käyttäen standardivälineistöä.

35 Keksinnön mukaisia agglomeraatteja, päällystettyjä täyteainehiukkasia tai suulakepuristeita voidaan valmistaa alalla sula-agglomerointiin tunnettuja menetelmiä ja laitteita käyttäen. Esimerkkejä laitteista, joita voidaan käyttää, ovat matalan leikkauksen sekoittimet, korkean leikkauksen sekoitti-

met, leijukerrokset, leijukerrosrakeistimet, pyörivät leijukerrokset ja rumpu-
rakeistimet.

Ennen tablettien tuotantoa tarvitaan esikäynnistysoperaatioita halu-
tun kovuuden, murenevuuden jne. omaavien tablettien puristamiseen tarvitta-
van puristusvoiman määrittämiseksi. Alan ammattimiehet tietävät, kuinka sää-
tää puristusvoima, jotta saadaan haluttu kovuus ja/tai murenevuus. Alan am-
mattimiehet tietävät kuitenkin, että formulaation puristettavuus määrittää, mikä
tablettikovuus voidaan saavuttaa tietyllä puristusvoimalla.

Keksintöä havainnollistetaan edelleen seuraavien esimerkkien avulla.
HPLC-analyysit suoritettiin Luna C₁₈:lla, (2) 250 x 4,6 mm, ID
5 µm:n pylväällä käyttäen gradienttieluointia, liikkuvaa faasia A [25 mM vesipi-
toinen fosfaattipuskuri, pH 3,0/asetonitrili (90:10)] ja liikkuvaa faasia B [25 mM
vesipitoinen fosfaattipuskuri, pH 3,0/asetonitrili (35:65)] sekä UV-detektiota
aallonpituudella 224 nm. Käytettiin pylvään lämpötilaa 45 °C, ja injektio-tilavuu-
det olivat 20 µl. Ajoaika oli 65 min seuraavalla gradienttiprofiililla:

Aika (min)	Faasi A (%)	Faasi B (%)	Virtaus (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
60,1	0	100	1,0
60,1	95	5	1,0
65,0	95	5	1,0

Tulokset raportoitiin ala-%:eina. Standardeja käytettiin vain mainittu-
jen yhdisteiden identifiointiin.

Esimerkki 1. Essitalopraamin vapaan emäksen vapauttaminen essitalo- praamioksalaatista

704 g essitalopraamioksalaattia laitettiin 6 l:n kolmikaulaiseen pul-
loon, joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella ja paineentasajasuppilolla.
3 l vettä lisättiin, mitä seurasi 600 ml dietyylieetteriä. pH säädettiin arvoon 9–
9,5 lisäämällä 27-prosenttista, p/p, vesipitoista ammoniakkia, ja seosta seko-
itettiin puolen tunnin ajan. Faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kerran
300 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kahdesti

300 ml:lla vettä, kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä 40 °C:ssa, jolloin saatiin vaaleanruskea öljy.

Saanto: 542,5 g (98,4 %).

Esimerkki 2. Essitalopraamihydrobromidin saostus, vapaan emäksen vapautus ja emäksen kiteytys

Essitalopraamihydrobromidisuolan saostus

3 kg essitalopraamin vapaata emästä [puhtaus HPLC:llä: 99,16 % (ala-%)] vaaleanruskeana öljynä liuotettuna 12 kg:an 2-propanolia vietiin 20 l:n termostaattisesti kontrolloituun reaktoriin, jossa oli mekaaninen sekoitus, palautusjäähdytyskondensaattori, kaasunpesulaite, kaasun sisääntulo ja lämpömittari. Liuos kuumennettiin 40 °C:seen ja HBr-kaasua kuplitettiin liuoksen läpi, kunnes pH oli 3 ja 4 välillä. Tämä reaktio oli eksoterminen ja lämpötila reaktoris-
 10 rissa pidettiin välillä 40 ja 43 °C. Pieni määrä ympäpikiteitä (essitalopraamihydrobromidi, 100 - 200 mg) lisättiin ja kiteytyminen alkoi 10 minuutin sisällä. Sit-
 15 ten seos jäähdytettiin hitaasti 10 °C:seen viiden tunnin aikana ja sitä pidettiin tässä lämpötilassa vielä 12 tuntia. Kiteet suodatettiin pois, huuhdeltiin suodat-
 timen päällä 3 x 1 l:lla 2-propanolia ja kuivattiin vakiopainoon vakuuimissa 60 °C:ssa.

Saanto: 3,49 kg (93 %).

20 Tuotteen puhtaus HPLC:llä: 99,86 % (ala-%)

Vapaan emäksen vapautus

650 g essitalopraamihydrobromidia [puhtaus HPLC:llä (hydrobromi-
 disuola): 99,86 % ala-%:na] laitettiin 4 l:n kolmikaulaiseen pulloon, joka oli va-
 rustettu mekaanisella sekoittimella ja paineentasajasuppilolla. 2 l vettä lisät-
 25 tiin, mitä seurasi 1 l dietyylieetteriä. pH säädettiin arvoon 9–9,5 lisäämällä 27-
 prosenttista, p/p, vesipitoista ammoniakkaa ja seosta sekoitettiin puoli tuntia. Faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kerran 500 ml:lla dietyylieetteriä. Yh-
 distetyt orgaaniset faasit pestiin kahdesti 300 ml:lla vettä, kuivattiin MgSO_4 :lla,
 suodatettiin ja haihdutettiin vakuuimissa 40 °C:ssa, jolloin saatiin vaaleanrus-
 30 kea öljy.

Saanto: 520 g (100 %).

Vapaan emäksen kiteytys

Essitalopraamin vapaa emäs siirrettiin 2 l:n termostaattisesti kontrol-
 loituun reaktoriin, joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, palautusjääh-

dytyskondensaattorilla, N₂-sisään/ulostulolla ja lämpömittarilla. 50 ml etyyliasettaattia lisättiin, mitä seurasi 1,3 l heptaania. Seos kuumennettiin 40 °C:seen homogeenisen liuoksen muodostamiseksi. Tämän jälkeen aloitettiin hidas jäähdytys -5 °C:seen 12 tunnin aikana, ja kun lämpötila oli noin 20 °C, seos ympättiin pienellä määrällä essitalopraamioksalaattia (10–20 mg). Vapaan emäksen kiteytyminen alkoi noin puolen tunnin kuluttua. Sitten seosta sekoitettiin 5 tunnin ajan -5 °C:ssa, kiteet suodatettiin pois, huuhdeltiin suodattimen päällä 2 x 150 ml:lla heptaania ja kuivattiin vakuumissa 25 °C:ssa vakiopainoon.

10 Saanto: 432 g (83 %)
 Tuotteen puhtaus HPLC:llä: 99,95 % (ala-%).
 Sulamispiste (DSC, lähtö): 46,6 °C.

Esimerkki 3. Essitalopraamin vapaan emäksen kiteytys

15 520 g essitalopraamin vapaata emästä vaaleanruskeana öljynä (puhtaus: 99,25 %; HPLC) laitettiin 2 litran termostaattisesti kontrolloituun reaktoriin, joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, palautusjäähdytyskondensaattorilla, N₂-sisään/ulostulolla ja lämpömittarilla. 50 ml etyyliasettaattia lisättiin ja seos kuumennettiin 35 °C:seen, jolloin 1,3 l heptaania lisättiin. Kun liuos oli homogeeninen, aloitettiin hidas jäähdytys -5 °C:seen 12 tunnin aikana. Kun 20 lämpötila oli 20 °C, pieni määrä (10–20 mg) ymppikiteitä (essitalopraamiemästä) lisättiin. Kiteytyminen alkoi noin 10 °C:ssa. Seosta sekoitettiin -5 °C:ssa vielä 5–7 tuntia, minkä jälkeen kiteet poistettiin suodattamalla. Kiteet pestiin suodattimen päällä 2 x 150 ml:lla heptaania ja kuivattiin vakuumissa 25 °C:ssa vakiopainoon.

25 Saanto: 485 g (93,3 %)
 Tuotteen puhtaus HPLC:llä: 99,58 % (ala-%)
 Sulamispiste (DSC, lähtö): 45,8 °C.

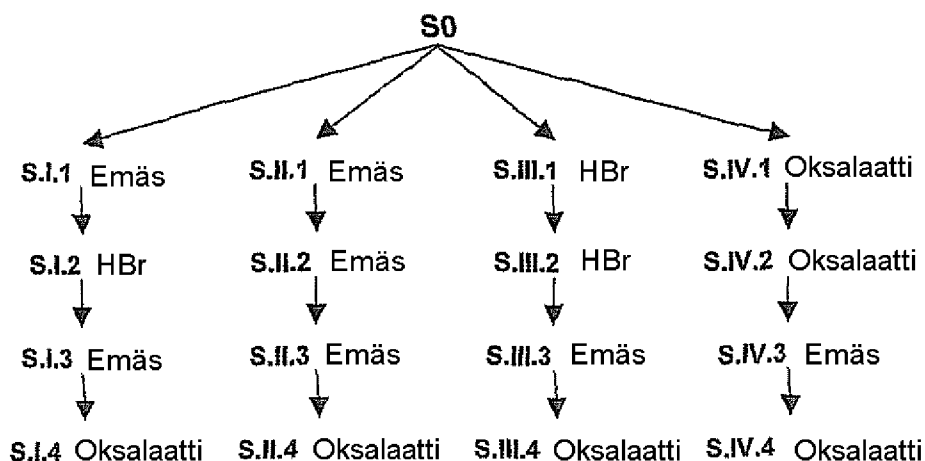
Esimerkki 4. Essitalopraamin puhdistus saostamalla essitalopraamin vapaa emäs tai hydrobromidi

30 Käytettiin essitalopraamin (vapaa emäs, öljy) kantaliuosta etanolissa. Etanoli poistettiin alennetussa paineessa ja 400 g saatua öljyä mitattiin pulloon, johon lisättiin seuraavat aineet: 2 g sitalopraamin 5-amidoanalogia ((R,S)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karboksyylihappoamidi), 2 g sitalopraamin 5-bromianalogia (R,S)-{3-[5-bromi-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuran-1-yyli]propyyli}dimetyyliamiin-

35

ni) ja 2 g sitalopraamin desmetyylianalogia ((R,S)-1-(4-fluorifenyyli)-1-(3-metyyliaminopropyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitriili). Saatu seos (S0) liuotettiin etyyliasetaattiin tilavuuteen 1 000 ml ja jaettiin neljään yhtä suureen osan ja kukin haihdutettiin erikseen, jolloin saatiin öljy.

- 5 Nämä neljä osaa kiteytettiin peräkkäin alla olevan kaavion ja menetelmien mukaisesti:



Kiteisen vapaan emäksen saostus

- 10 100 g vapaata emästä liuotettiin 10 ml:an etyyliasetaattia ja 240 ml:an heptaania 40 °C:ssa. Seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, jossa seos ympättiin kiteisellä essitalopraamin vapaalla emäksellä. Sitten seos jäähdytettiin noin 0 °C:seen ja sitä sekoitettiin noin 2 tuntia, kiteet suodatettiin pois, huuhdeltiin suodattimen päällä heptaanilla ja kuivattiin vakuuissa 25 °C:ssa vakiopainoon.

- 15 Vapaan emäksen uudelleenkiteytys seurasi samaa menetelmää kuin vapaan emäksen kiteytys.

Essitalopraamin hydrobromidisuolan saostus

- 20 100 g vapaata emästä liuotettiin 250 ml:an 2-propanolia. Vetybromidia (vedetön) 2-propanolissa lisättiin, kunnes saatiin pH-arvo 3,5–4 ja tilavuus säädettiin 400 ml:ksi 2-propanolilla. Kiteytyminen alkoi 10 minuutin sisällä. Sitten seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin noin 2 tuntia. Kiteet suodatettiin pois, huuhdeltiin suodattimen päällä 2-propanolilla ja kuivattiin vakuuissa 60 °C:ssa vakiopainoon.

Essitalopraamin hydrobromidisuolan uudelleenkiteytys

100 g essitalopraamihydrobromidia liuotettiin 500 ml:an 2-propanolia 70 °C. Seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Kiteet suodatettiin pois, huuhdeltiin suodattimen päällä 2-propanolilla ja kuivattiin vakuumissa 60 °C:ssa vakiopainoon.

Essitalopraamin oksalaattisuolan saostus

100 g vapaata emästä liuotettiin 250 ml:an 2-propanolia. 1 ekvivalentti oksaalihappodihydraattia liuotettiin 250 ml:an lämmintä 2-propanolia ja lisättiin 40 °C:ssa essitalopraamiamäksen liuokseen. Kun oli sekoitettu 40 °C:ssa 10 minuutin ajan, kiteytyminen alkoi. Sitten seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin noin kaksi tuntia. Kiteet suodatettiin pois, huuhdeltiin suodattimen päällä 2-propanolilla ja kuivattiin vakuumissa 60 °C:ssa.

Essitalopraamin oksalaattisuolan uudelleenkiteytys

100 g essitalopraamiokksalaattia liuotettiin 1 250 ml:an etanolia palautusjäähdyttäen. Seoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Kiteet suodatettiin pois, huuhdeltiin suodattimen päällä etanolilla ja kuivattiin vakuumissa 60 °C:ssa vakiopainoon.

Vapaan emäksen vapautus

100 g essitalopraamihydrobromidia tai -okksalaattia liuotettiin tai suspendoitiin veteen ja etyyliasetaattia lisättiin. pH säädettiin arvoon 9–9,5 lisäämällä 27-prosenttista, p/p, vesipitoista ammoniakkia, ja seosta sekoitettiin puolen tunnin ajan. Faasit erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kerran etyyliaseetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin vakuumissa 40 °C:ssa, jolloin saatiin vaaleanruskea öljy.

Jokaisen saostuksen tai kiteytyksen jälkeen otettiin näyte, joka analysoitiin kokonaispuhtauden ja sitalopraamin 5-amidoanalogisisällön, sitalopraamin 5-bromianalogisisällön ja sitalopraamin desmetyyli-analogisisällön suhteen. Tulokset annetaan prosentteina taulukossa 1. Kaikki tuotteet olivat kiteisiä, jollei toisin mainita.

Taulukko 1

Näyte	Muoto	Puhtaus	5-amido-analogi	5-bromi-analogi	Desmetyyli-analogi
S.0	Emäs (öljy)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.I.1	Emäs	98,51	0,48	0,44	0,13
S.I.2	HBr	99,50	0,07	0,21	0,06
S.I.3	Emäs	99,65	0,06	0,20	0,03
S.I.4	Oksalaatti	99,60	0,05	0,17	0,03
S.0	Emäs (öljy)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.II.1	Emäs	98,55	0,42	0,42	0,14
S.II.2	Emäs	98,71	0,43	0,42	0,07
S.II.3	Emäs	98,78	0,45	0,40	0,04
S.II.4	Oksalaatti	98,87	0,41	0,37	0,04
S.0	Emäs (öljy)	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	Emäs	99,71	0,017	0,16	0,03
S.III.4	Oksalaatti	99,70	0,015	0,10	0,03
S.0	Emäs (öljy)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.IV.1	Oksalaatti	98,06	0,45	0,42	0,48
S.IV.2	Oksalaatti	98,81	0,20	0,21	0,47
S.IV.3	Emäs	99,42	0,16	0,165	0,13
S.IV.4	Oksalaatti	99,34	0,15	0,15	0,13

Esimerkki 5. Essitalopraamin puhdistus saostamalla essitalopraamin vapaa emäs tai hydrobromidi

		%-amido	Desmetyyli	5-kloori	5-bromi	essitalopraami
Näyte	Tyyppi	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS-puhtaus (%)
Enantio-meeri		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	Raaka	0,73	0,753	0,165	0,291	97,59
T.I	Hemi-oksalaatti	0,253	0,274	0,167	0,289	98,89
T.II	Uudelleen-kiteytetty oksalaatti	0,13	0,114	0,164	0,276	99,27
T.III.1	Emäs	0,118	0,115	0,091	0,166	99,51
T.IV.1	Hemi-oksalaatti	0,078	0,059	0,069	0,133	99,66

		%-amido	Desmetyyli	5-kloori	5-bromi	essitalopraami
Näyte	Tyyppi	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS-puhtaus (%)
Enantio-meeri		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	Raaka	0,73	0,753	0,165	0,291	97,59
T.I	Hemi-oksalaatti	0,253	0,274	0,167	0,289	98,89
T.II	Uudelleen-kiteytetty oksalaatti	0,13	0,114	0,164	0,276	99,27
T.III.2	HBr-suola	0,022	0,064	0,078	0,137	99,67
T.IV.2	Hemi-oksalaatti	0,014	0,037	0,073	0,126	99,76

Raaka essitalopraamiamäs (öljy, 20,7 g) (T.0) (puhtaus: 97,59 % mitattuna LC-MS:llä standardeja vastaan), joka sisälsi neljää epäpuhtautta: essitalopraamin 5-amidoanalogin ((S)-1-(3-dimetyyliaminopropyli)-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karboksylihappoamidi) (0,73 %); essitalopraamin desmetyylisanalogi ((S)-1-(4-fluorifenyyli)-1-(3-metyyli-1-aminopropyli)-1,3-dihydroisobentsofuraani-5-karbonitrili (0,753 %); essitalopraamin 5-kloorisanalogi ((S)-{3-[5-kloori-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuran-1-yyli]propyyli}dimetyyliamiini) (0,165 %); essitalopraamin 5-bromisanalogi ((S)-{3-[5-bromi-1-(4-fluorifenyyli)-1,3-dihydroisobentsofuran-1-yyli]propyyli}dimetyyliamiini) (0,291 %)), kuten edellä kaavioissa on kuvattu, puhdistettiin eri tavoin.

Essitalopraamin hemioksalaattisuola saostettiin IPA:sta (2-propanoli, 150 ml) ja oksaalihaposta, 2H₂O (8,0 grammaa) (T.I, 26,0 g). Hemioksalaattisuola (T.I, 26,0 g) kiteytettiin uudelleen IPA:sta (250 ml) (T.II, 24,3 g).

(T.II, 20 g):sta essitalopraamiamäs vapautettiin ja eristettiin öljynä (15,4 g). Noin puolet tämän emäksen määrästä (7,8 g) saostettiin kiteisenä emäksenä [n-heptaani/etyyliasetatti (95:5), 8,5 ml] (T.III.1, 7,0 g). Toinen puoli (7,6 g) liuotettiin IPA:iin (60 ml) ja lisäämällä HBr:a (HBr IPA:ssa: 0,12 g HBr/ml; 16,6 ml) essitalopraamihydrobromidi saostettiin ja eristettiin kiteisessä muodossa (T.III.2, 8,53 g).

(T.III.1, 6,91 g) liuotettiin IPA:iin (70 ml) ja oksaalihappoa, 2 H₂O (2,82 g) lisättiin. Essitalopraamin hemioksalaatti saostettiin (T.IV.1, 8,67 g). Samoin essitalopraamin hemioksalaattisuola (T.IV.2, 8,35 g) saostettiin emäk-

sen vapauttamisen ja eristämisen jälkeen (6,78 g) (T.III.2):sta IPA:sta (70 ml) ja oksaalihaposta, 2 H₂O (2,77 g).

Esimerkki 6. Essitalopraamin essitalopraami-N-oksidisisällän vähentäminen essitalopraamissa

- 5 Essitalopraamiamäs [51,3 grammaa, puhtaus 98,60 % (HPLC-ala-%)], joka sisältää essitalopraami-N-oksidia (0,45 % HPLC-ala-%:na) liuotettiin dietyylieetteriin (250 ml) huoneen lämpötilassa. Melkein välittömästi sen jälkeen kun raaka essitalopraami oli liuennut, sakka alkoi muodostua. Suspensiota sekoitettiin kolme tuntia 20 °C:ssa. Sakka (0,77 grammaa) suodatettiin
- 10 pois ja identifioitiin LC-MS:lla seokseksi, jossa oli essitalopraamiamästä ja essitalopraami-N-oksidia suhteessa noin 2/1. Suodos sisälsi essitalopraamiamästä [50,5 grammaa, puhtaus 99,0 % (HPLC-ala-%)]. Essitalopraami-N-oksidin määrä suodoksessa mitattiin 0,07 %:ksi (HPLC-ala-%) suhteessa essitalopraamiamäkseen.

15 Formulaatioesimerkit (suussa hajoavat tabletit)

Esimerkki 7

Taulukko 2

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	4,98
II Mannitoli (Pearlitol SD 100)	99,57
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	73,80
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 101)	63,96
V Magnesiumstearaatti	3,69

- (I) Essitalopraamiamäs ja (II) mannitoli (Pearlitol SD 100) sula-
- agglomeroitii korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 50 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine) ja (V) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin kolmeen annokseen. Kukin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia puristuspaineita tabletointimenetelmän
- 20 aikana. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 3.
- 25

Taulukko 3

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	67	0,19	00:26
2	93	0,09	00:50
3	103	0,08	01:26

Esimerkki 8**Taulukko 4**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamimäs	4,98
II Mannitoli (Pearlitol SD 100)	99,57
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	61,5
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 101)	51,66
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	24,6
VI Magnesiumstearaatti	3,69

- 5 (I) Essitalopraamimäs ja (II) mannitoli (Pearlitol SD 100) sula-
agglomeroitii korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpöti-
laa pidettiin 50 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos
sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen
selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n
(hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin
10 kolmeen annokseen. Kukin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia pu-
ristuspaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien
murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	56	ei havaittavissa	00:30
2	78	ei havaittavissa	00:46
3	107	ei havaittavissa	00:56

Esimerkki 9**Taulukko 6**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	5,0
II Mannitoli (Pearlitol SD 100)	100,04
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	73,80
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 101)	51,17
V Krospovidoni (Kollidon CL)	12,36
VI Magnesiumstearaatti	3,69

- (I) Essitalopraamiamäs ja (II) mannitoli (Pearlitol SD 100) sula-agglomeroitii korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 50 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) krospovidonin (Kollidon CL) (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin kolmeen annokseen. Kukin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia puristuspaaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7

Puristuspaaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	70	0,11	00:14
2	90	0,04	00:21
3	121	0,007	00:35

Esimerkki 10**Taulukko 8**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	5,0
II Mannitoli (Pearlitol SD 100)	100,04
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	73,80
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 101)	51,17
V Primojel	12,3
VI Magnesiumstearaatti	3,69

- (I) Essitalopraamimäs ja (II) mannitoli (Pearlitol SD 100) sula-
agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpöti-
laa pidettiin 50 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos
sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen
5 selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Primojel:n (ha-
jotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin kol-
meen annokseen. Kukin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia puris-
tuspaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien mu-
renemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 9.

10 Taulukko 9

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	64	0,26	00:20
2	78	0,19	00:27
3	107	0,13	00:40

Esimerkki 11

Taulukko 10

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamimäs	5,0
II Mannitoli (Pearlitol SD 100)	100,04
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	73,80
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 101)	51,17
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	12,3
VI Magnesiumstearaatti	3,69

- (I) Essitalopraamimäs ja (II) mannitoli (Pearlitol SD 100) sula-
agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpöti-
laa pidettiin 50 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos
sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen
15 selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n
(hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin
kolmeen annokseen. Kukin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia pu-
ristuspaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien
20 murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	64	0,16	00:22
2	87	0,15	00:31
3	94	0,11	00:32

Esimerkki 12**Taulukko 12**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamimäs	5,01
II Mannitoli (Pearlitol SD 100)	47,52
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,90
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 101)	25,58
V Krosprovidoni (Kollidon CL)	6,15
VI Magnesiumstearaatti	1,85

- (I) Essitalopraamimäs ja (II) mannitoli (Pearlitol SD 100) sula-
 5 agglomeroitii korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 50 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) krosprovidonin (Kollidon CL) (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa.
 10 Seos jaettiin kolmeen annokseen. Kukaan annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia puristuspaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	35	0,6	00:14
2	58	0,6	00:30
3	86	0,62	01:22

Esimerkki 13**Taulukko 14**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	5,02
II Kiteinen mannitoli (Maltisorp P 90)	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- (I) Essitalopraamiamäs ja (II) kiteinen maltitoli (Maltisorb P 90) sula-agglomeroitii korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 80 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 800 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH102) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos puristettiin tablettiksi. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 15.

Taulukko 15

Puristuspuheen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	24,6	ei mitattu	01:09

Esimerkki 14**Taulukko 16**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	5,02
II Kiteinen dekstroosimonohydraatti SF	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- (I) Essitalopraamiamäs ja (II) kiteinen dekstroosimonohydraatti SF (hiukkaskoko noin 50 µm) sula-agglomeroitii korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 80 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 800 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine)

rinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH 102) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos puristettiin tablettiksi. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 17.

5 Taulukko 17

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	30,5	0,6	01:11

Esimerkki 15

Taulukko 18

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamimäs	5,02
II Kiteinen laktoosi	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- Essitalopraamimäs ja (II) kiteinen laktoosi (Pharmatose 125 M, hiukkaskoko noin 55 µm) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 80 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 800 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH102) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin kahteen annokseen. Kumpikin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia puristuspaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 19.

Taulukko 19

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	33,5	0,5	00:37
2	41,7	0,5	00:34

Esimerkki 16**Taulukko 20**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	5,02
II Kiteinen laktoosi	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- (I) Essitalopraamiamäs ja (II) kiteinen laktoosi (Pharmatose 110 M, hiukkaskoko noin 105 μm) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 80 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 800 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH102) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin kolmeen annokseen. Kukin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia puristusaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 21.

Taulukko 21

Puristusaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamis aika (min:s)
1	33,3	0,5	00:38
2	36,3	0,6	01:03
3	40,4	0,6	01:20

Esimerkki 17**Taulukko 22**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	5,02
II Kiteinen laktoosi	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- (I) Essitalopraamimäs ja (II) kiteinen laktoosi (Pharmatose 90 M, hiukkaskoko noin 135 µm) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 80 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 800 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH102) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos puristettiin tableteiksi. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 23.

Taulukko 23

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	30,6	0,8	00:53

10 **Esimerkki 18****Taulukko 24**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamimäs	5,02
II Sumukuivattu laktoosi	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- (I) Essitalopraamimäs ja (II) sumukuivattu laktoosi (Pharmatose DCL 11, hiukkaskoko noin 110 µm) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 80 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 800 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH102) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos puristettiin tableteiksi. Tablettien kovuudet, tablettien murenevuudet ja hajoamisajat esitetään taulukossa 25.

20 **Taulukko 25**

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	25,1	0,9	00:49

Esimerkki 19**Taulukko 26**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamimäs	5,02
II Sumukuivattu laktoosi	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- (I) Essitalopraamimäs ja (II) sumukuivattu laktoosi (Pharmatose DCL 14, hiukkaskoko noin 110 μm) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin arvossa 80 °C ja käytettiin sekoittimen nopeutta 800 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH102) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) Ac-Di-Sol:n (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos puristettiin tableteiksi. Tablettien kovuudet, tablettien murenevuudet ja hajoamisajat esitetään taulukossa 27.

Taulukko 27

Puristuspuheen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	24,3	0,8	01:01

Esimerkki 20**Taulukko 28**

Koostumus	mg/tabletti
I Fenofibraatti	5,02
II Mannitoli (Pearlitol SD 100)	100,46
III Mannitoli (Pearlitol SD 100)	36,00
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,02
V Kroskarmelloosinatrium (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Magnesiumstearaatti	4,5

- (I) Fenofibraatti ja (II) mannitoli (Pearlitol SD 100) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 80 °C:ssa. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH 102) (ekstragranulaarinen täyte-

aine), (V) Ac-Di-Sol:in (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos jaettiin kahteen annokseen. Kumpikin annos puristettiin tableteiksi käyttäen erilaisia puristuspaineita tabletointimenetelmän aikana. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 29.

5 Taulukko 29

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	33,2	0,6	00:28
2	56,3	0,7	00:30

Esimerkki 21

Taulukko 30

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiemäs	4,99
II Mannitoli (Pearlitol 160SD)	99,84
III Mannitoli (Pearlitol 160SD)	36,40
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,30
V Krospovidoni (Kollidon CL)	9,10
VI Magnesiumstearaatti	6,37

- (I) Essitalopraamiemäs ja (II) mannitoli (Pearlitol 160C, hiukkaskoko noin 160 µm) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 65 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (Pearlitol 160C) (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) krospovidonin (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos puristettiin tableteiksi. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 31.

Taulukko 31

Puristuspaineen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	24,1	0,7	00:18

Esimerkki 22**Taulukko 32**

Koostumus	mg/tabletti
I Essitalopraamiamäs	4,99
II Mannitoli (Pearlitol 300SD)	99,84
III Mannitoli (Pearlitol 300SD)	36,40
IV Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH 102)	25,30
V Krospovidoni (Kollidon CL)	9,10
VI Magnesiumstearaatti	6,37

- (I) Essitalopraamiamäs ja (II) mannitoli (Pearlitol 300DC, hiukkaskoko noin 300 μm) sula-agglomerointiin korkean leikkauksen sekoittimessa. Kuumennusvaipan lämpötilaa pidettiin 65 °C:ssa ja käytettiin sekoittimen nopeutta 500 rpm. Saatu seos sekoitettiin (III) mannitolin (Pearlitol 300DC) (ekstragranulaarinen täyteaine), (IV) mikrokiteisen selluloosan (Avicel PH101) (ekstragranulaarinen täyteaine), (V) krospovidonin (hajotusaine) ja (VI) magnesiumstearaatin (liukuaine) kanssa. Seos puristettiin tableteiksi. Tablettien kovuudet, tablettien murenemiset ja hajoamisajat esitetään taulukossa 33.

Taulukko 33

Puristuspaheen taso	Tabletin kovuus (N)	Tabletin mureneminen (%)	Hajoamisaika (min:s)
1	27	0,33	00:30

Patenttivaatimukset

1. Essitalopraamin vapaa emäs kiinteässä muodossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen essitalopraamin vapaa emäs,
5 t u n n e t t u siitä, että se käsittää kiteistä essitalopraamia.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen essitalopraamin vapaa emäs,
t u n n e t t u siitä, että se on vähintään 90-prosenttisesti kiteinen, erityisesti
vähintään 95-prosenttisesti kiteinen ja erityisemmin vähintään 98-prosenttisesti
kiteinen.

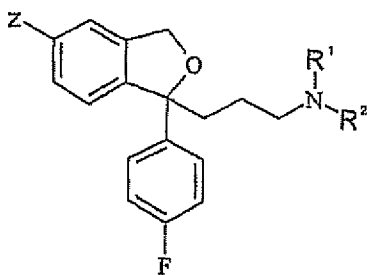
10 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen essitalopraamin vapaa emäs,
t u n n e t t u siitä, että se on kiteinen.

5. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää patenttivaatimusten 1–4
mukaista essitalopraamin vapaata emästä.

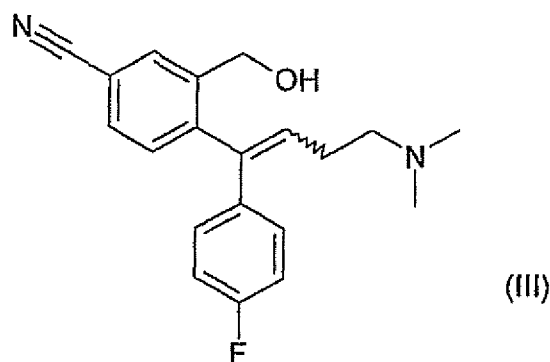
6. Menetelmä essitalopraamin vapaan emäksen tai sen suolan val-
15 mistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että essitalopraamihydrobromidi saostetaan
kiteisessä muodossa liuottimesta ja erotetaan liuottimesta, mahdollisesti kitey-
tetään uudelleen kerran tai useampia kertoja ja sitten muutetaan essitalo-
praamin vapaaksi emäkseksi tai sen suolaksi sillä ehdolla, että valmistettu es-
sitalopraamin suola ei ole hydrobromidi.

20 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä essitalopraamin va-
paan emäksen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että essitalo-
praamihydrobromidi saostetaan raa'asta essitalopraamista.

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen menetelmä essitalopraa-
min vapaan emäksen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
25 yksi tai useampia epäpuhtauksia, joilla on kaavat (II) tai (III)



(II)



joissa Z on halogeeni, syaani tai $-\text{CONH}_2$,

R^1 ja R^2 ovat itsenäisesti vety tai metyyli, edellyttäen, että jos molemmat ryhmistä R^1 ja R^2 ovat metyyli, silloin Z ei voi olla syaani, ja

- 5 sidos, joka on piirretty siksak-viivana kaavassa (III) osoittaa, että konfiguraatio kaksoissidoksen ympärillä voi olla E- tai Z-, poistetaan essitalopraamista tai niiden määrää vähennetään menetelmällä.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, jossa epäpuhtaudet
10 ovat kaavan (II) mukaisia, jolloin

Z on bromi tai kloori ja R^1 ja R^2 ovat molemmat metyyli,

Z on $-\text{CONH}_2$ ja R^1 ja R^2 ovat molemmat metyyli, tai

Z on syaani ja R^1 on vety ja R^2 on metyyli; tai

kaavan (III) mukaisia, jolloin konfiguraatio kaksoissidoksen ympärillä on Z.

- 15 10. Jonkin patenttivaatimuksen 7–9 mukainen menetelmä, jolloin raaka essitalopraami saatetaan alkupuhdistukseen, ennen kuin essitalopraami-hydrobromidi saostetaan kiteisessä muodossa.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 6–10 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että essitalopraamihydrobromidi muutetaan essitalopraamin va-
20 paaksi emäkseksi tai essitalopraamioksalaatiksi.

12. Kiteinen essitalopraamiemäs tai essitalopraamin oksalaattisuola, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähemmän kuin 0,20 % muita epäpuhtauksia kuin R-sitalopraamia, erityisesti vähemmän kuin 0,10 %.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen kiteinen emäs tai oksalaattisuola, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähemmän kuin 0,10 % mitään muuta tiettyä epäpuhtautta kuin R-sitalopraamia.

14. Essitalopraamin kiteinen emäs tai essitalopraamin oksalaattisuola, joka on valmistettu jonkin patenttivaatimuksen 6–11 mukaisella menetelmällä.

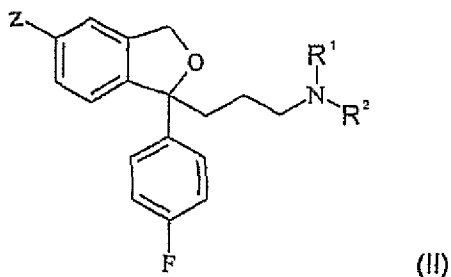
15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen emäs tai oksalaattisuola, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähemmän kuin 0,20 % muita epäpuhtauksia kuin R-sitalopraamia, erityisesti vähemmän kuin 0,10 %.

5 16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen kiteinen emäs tai oksalaattisuola, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vähemmän kuin 0,10 % mitään muuta tiettyä epäpuhtautta kuin R-sitalopraamia.

10 17. Menetelmä essitalopraamin suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että essitalopraamin vapaa emäs saostetaan kiinteässä muodossa liuottimesta ja erotetaan liuottimesta, mahdollisesti kiteytetään uudelleen kerran tai useampia kertoja ja muutetaan sitten essitalopraamin suolaksi.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä essitalopraamin suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että essitalopraamin vapaa emäs saostetaan raa'asta essitalopraamista.

15 19. Patenttivaatimuksen 17 tai 18 mukainen menetelmä essitalopraamin suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että epäpuhtaus, jolla on kaava (II)



joissa Z on syaani, R¹ on metyyli ja R² on vety, poistetaan essitalopraamista tai sen määrää vähennetään menetelmällä.

20 20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, jossa Z on bromi.

21. Jonkin patenttivaatimuksen 18–20 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raaka essitalopraami altistetaan alkupuhdistukselle, ennen kuin essitalopraamihydrobromidi saostetaan kiteisessä muodossa.

25 22. Jonkin patenttivaatimuksen 18–21 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että essitalopraamin vapaa emäs muutetaan essitalopraamioksaalatiksi.

30 23. Menetelmä essitalopraami-N-oksidin määrän vähentämiseksi essitalopraamin vapaassa emäksessä tai sen suolassa, jossa menetelmässä liuotetaan essitalopraamin vapaa emäs dietyylieetteriin ja poistetaan essitalopraami-N-oksidi kiinteänä materiaalina.

24. Suussa hajoava tabletti, jonka kovuus on vähintään 22 N ja suussa hajoamisaika alle 120 sekuntia ja joka käsittää aktiivisen farmaseuttisen aineosan adsorboituna veteen liukenevan täyteaineen pinnalle, yhden tai useampia hajotusaineita ja mahdollisesti vielä toisen veteen liukenevan täyteaineen, jolloin mainitun aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispiste on
5 alueella 40–100 °C.

25. Patenttivaatimuksen 23 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispiste on alueella 40–90 °C.

10 26. Patenttivaatimuksen 23 tai 24 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että aktiivinen farmaseuttinen aineosa valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: essitalopraami, etosuksimidi, trimetadioni, klorambusiili, disulfiraami, fenofibraatti, guaifenesiini, lomustiini, karisoprodoli ja perfenatsiini.

15 27. Patenttivaatimuksen 25 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että aktiivinen farmaseuttinen aineosa on essitalopraami.

28. Jonkin patenttivaatimuksen 23–26 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että veteen liukeneva täyteaine valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: monosakkaridit, disakkaridit, sokerialkoholit ja polysakkaridit.
20

29. Patenttivaatimuksen 27 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että veteen liukeneva täyteaine valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: mannitoli, sorbitoli, glukoosi, mannoosi ja laktoosi.

25 30. Jonkin patenttivaatimuksen 23–28 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että sen kovuus on vähintään 22 N.

31. Jonkin patenttivaatimuksen 23–29 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että sen suussa hajoamisaika on alle 60 sekuntia.

32. Jonkin patenttivaatimuksen 23–30 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että hajotusaineet valitaan ryhmästä, joka koostuu
30 seuraavista: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, kroscarmelloosinatrium, krospovidoni ja povidoni.

33. Jonkin patenttivaatimuksen 23–31 mukainen suussa hajoava tabletti, tunnettu siitä, että sen mureneminen ei ole enempää kuin 1 %.

34. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 23–32 mukaisen suussa
35 hajoavan tabletin valmistamiseksi, jossa menetelmässä

- a) sekoitetaan veteen liukeneva täyteaine ja aktiivinen farmaseuttinen aineosa lämpötilassa, joka on aktiivisen farmaseuttisen aineosan sulamispisteen yläpuolella, sulamispisteen ympärillä tai hieman sulamispisteen alapuolella, jolloin aktiivinen farmaseuttinen aineosa on adsorboituneena veteen liukenevan täyteaineen pinnalla;
- 5 b) sen jälkeen jäähdytetään alle 40 °C:n lämpötilaan;
- c) sekoitetaan aktiivisen farmaseuttisen aineosan ja veteen liukenevan täyteaineen seos yhden tai useamman hajotusaineen ja mahdollisesti muiden apuaineiden kanssa; ja
- 10 d) puristetaan seos tableteiksi, joiden kovuus on vähintään 22 N.