



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2013년12월11일  
 (11) 등록번호 10-1340815  
 (24) 등록일자 2013년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 307/87 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)  
 A61K 9/20 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7005777(분할)  
 (22) 출원일자(국제) 2006년06월22일  
 심사청구일자 2011년06월21일  
 (85) 번역문제출일자 2011년03월11일  
 (65) 공개번호 10-2011-0033310  
 (43) 공개일자 2011년03월30일  
 (62) 원출원 특허 10-2007-7028918  
 원출원일자(국제) 2006년06월22일  
 심사청구일자 2008년06월26일  
 (86) 국제출원번호 PCT/DK2006/000366  
 (87) 국제공개번호 WO 2006/136169  
 국제공개일자 2006년12월28일  
 (30) 우선권주장  
 PA200500912 2005년06월22일 덴마크(DK)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020020080486 A\*  
 KR1020040028947 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**하. 룬트벡 아크티에 쉘스카브**  
 덴마크 디케이-2500 코펜하겐 발비 오틀리아베이 9  
 (72) 발명자  
**댄서 로버트**  
 덴마크 디케이-2650 비도우레 쉐테르케르 53  
**페테르센 한스**  
 덴마크 디케이-2720 반뢰세 굴다게르바이 11  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**특허법인코리아나**

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **에스시탈로프람의 결정성 염기 및 에스시탈로프람 염기를 함유한 구강내분산성 정제**

**(57) 요약**

본 발명은 익히 공지된 항우울약 에스시탈로프람, S-1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-디히드로-5-이소벤조푸란카르보니트릴의 결정성 염기, 상기 염기의 제형물, 상기 염기를 사용한 옥살레이트와 같은 에스시탈로프람의 정제된 염의 제조 방법, 상기 방법으로 수득한 염 및 이러한 염을 함유한 제형물, 및 히드로브로마이드를 이용한 정제 에스시탈로프람 유리 염기 또는 옥살레이트와 같은 에스시탈로프람의 염의 제조 방법, 상기 방법으로 수득한 염 및 이러한 염을 함유한 제형물에 관한 것이다. 마지막으로 본 발명은 경도가 22 N 이상이고, 구강-붕해 시간이 120 s 미만이며, 수용성 필터 상에 흡착되어 있는 활성 약학 성분을 함유하고, 상기 활성 약학 성분의 용점이 40-100 °C 인 구강내분산성 정제, 및 이러한 구강내분산성 정제의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**닐센 올레**

덴마크 디케이-2500 발뤼 뉘스테드바이 19

**락 마이클 해롤드**

덴마크 디케이-2650 비도우레 리스비에르바이 28

**엘리아센 헬레**

덴마크 디케이-4600 쇠게 뭉케케르고르 9

**리리에그렌 켄**

덴마크 디케이-3500 베르뢰세 랑케르 벵에 10

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

고체 형태의 결정성 에스시탈로프람 유리 염기를 포함하는 구강내분산성 정제.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

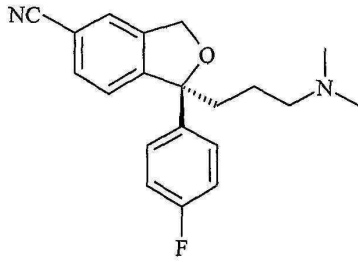
**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 첫번째 측면으로 익히 공지된 항우울약 에스시탈로프람 (escitalopram), S-1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-디히드로-5-이소벤조푸란카르보니트릴의 결정성 염기, 상기 염기의 제형물, 에스시탈로프람의 결정성 염기 또는 히드로브로마이드를 이용한 정제 에스시탈로프람 유리 염기 및 이의 염의 제조 방법, 상기 방법으로 수득한 염 및 이러한 염을 함유한 제형물에 관한 것이다. 두번째 측면으로 본 발명은 활성 약학 성분이 수용성 필러 상에 흡착되어 있고 상기 활성 약학 성분의 용점이 40-100 °C 범위인 구강내분산성 (orodispersible) 정제 및 이러한 구강내분산성 정제의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 에스시탈로프람은 현재 여러 해 동안 판매되어온 익히 공지된 항우울약으로서 하기 구조를 갖는다:



(I)

- [0003]
- [0004] 이는 선택적인, 중추적으로 활성인 세로토닌 (5-히드록시트립타민; 5-HT) 재흡수 저해제로서, 따라서 항우울 활성을 갖는다.
- [0005] 에스시탈로프람은 US 4,943,590 에 최초로 개시되었다. 제조된 에스시탈로프람은 옥살레이트로서 단리되었다. 나아가, 상기 에스시탈로프람 염기는 오일로서 수득되었다. 에스시탈로프람은 옥살레이트로서 판매된다.
- [0006] 에스시탈로프람은 특히 WO 2003006449 및 WO 2003051861 에 개시된 방법들에 따라 제조될 수 있다.
- [0007] 결정성 에스시탈로프람 히드로브로마이드는 WO 2004056791 에 개시되었다.
- [0008] 구강내분산성 정제는 최근 몇 년에 걸쳐 상당한 주목을 받았다. 구강내분산성 정제는 입안에서 분해되고, 이어서 삼켜진다. 이는 통상의 정제 제형물을 삼키는데 어려움이 있는 환자들에 유리하며, 따라서 구강내분산성 정제는 환자 편의뿐 아니라 환자의 순응도도 증가시킨다. 급속 분해성 정제에 혼입되는 활성 약학 성분은 입안에서 부분적으로 또는 완전히 용해될 수 있어, 구강으로부터 흡수가 일어나게 한다.
- [0009] 문헌에서, 구강내분산성 정제에 대해 여러 용어들이 적용되어 왔다. 이들 중에, 급속 용해성 정제, 급속 분산성 정제, 급속 분해성 정제, 용융 정제 (melt tablet), 신속 용해 (rapid dissolve) 정제, 신속-용융 (rapid-melt) 정제, 구내-용해 정제, 급격-분해 정제가 있다.
- [0010] 급속 분해성 정제를 제조하기 위해 다양한 방법들이 적용되었다. 상기 방법들 중 다수는 이례적인 장비 및 동결건조 및 발포제 기술과 같은 복잡한 가공 기술을 사용한다. 이들 방법들 중 다수가 정제 강도가 불량하고 마손도 (friability) 가 낮은 급속 분해성 정제를 생성한다. 이로 인해, 통상의 포장 물질 및 통상의 포장 절차를 이용하지 못하게 될 수도 있다.
- [0011] WO2005/018617 에는, 37 °C 이하에서 용융되거나 연화되는 저융점 화합물 및 수용성 부형제로부터 과립을 제조하기 위해 통상의 용해 과립화를 사용하는 것이 개시되어 있다. 상기 과립을 이어서 활성 약학 성분 및 부가적 부형제들과 혼합한 후 타정하여, 2.2 kP 이하의 낮은 경도 (hardness) 의 급속 용해성 정제를 생성하였다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0012] 따라서, 통상의 장비 및 기술을 사용하는 것에 기초하여 충분한 강도를 가진 급속 분해성 정제를 생성하는 제조 방법이 바람직하다. 이제, 에스시탈로프람의 염기가 취급이 용이하고 정제 및 기타 약학 형태로 편리하게 제형화될 수 있는 매우 순수한 결정성 생성물로서 수득될 수 있음이 발견되었다. 나아가, 상기 염기를 결정화하고 그 후 임의로는 상기 염기로부터 염을 형성시킴으로써, 에스시탈로프람 (예컨대 그의 옥살레이트염) 의 제조 동안 에스시탈로프람의 효율적인 정제를 달성할 수 있음이 발견되었다.
- [0013] 마찬가지로, 그의 히드로브로마이드를 결정화하고, 그 후 임의로는 상기 염기, 또는 상기 염기로부터 히드로브로마이드가 아닌 염을 형성시킴으로써, 에스시탈로프람 (예컨대 유리 염기 또는 옥살레이트염) 의 제조 동안 에스시탈로프람의 매우 효율적인 정제를 달성할 수 있음이 발견되었다.
- [0014] 이들 정제 공정들은 에스시탈로프람과 구조적으로 밀접히 관련된 중간체, 특히 이소벤조푸란 고리 상의 위치 5 에서의 치환에 의해 및/또는 메틸기 중 하나 또는 둘 다가 결합되어 있는 점에서만 에스시탈로프람과 상이한 화합물, 및 에스시탈로프람의 특성에 가까운 물리적/화학적 특성들을 가진 중간체, 예컨대 이소벤조푸란 고리의 위치 5 에 할로젠 (특히 브로마이드 및 클로라이드), 아마이드 또는 에스테르가 있는 1-[3-(디메틸아미노)프로

필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-디히드로-이소벤조푸란, 또는 화학식 (III) 의 화합물의 제거에 특히 유용하다.

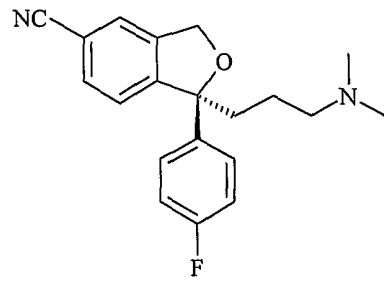
[0015] 나아가, 강도가 높고 마손도가 낮은 신규한 유형의 구강내분산성 정제가 개발되었다. 이들 신규한 구강내분산성 정제는 통상적인 용융 응집 장비 또는 용융 압출 장비를 사용하여 수행될 수 있는 용융 응집 공정, 용융 코팅 공정 또는 용융 압출 공정으로 제조될 수 있다. 상기 공정에서는, 활성 약학 성분을 용접 위, 근처 또는 약간 아래의 온도가 되도록 가열하여 필러 입자를 용융 응집 또는 용융 코팅시킨다. 이어서, 응집체 또는 코팅된 필러 입자를 적당한 부형제와 혼합시켜, 정제로 타정시킨다.

[0016] 에스시탈로프람 염기는 이러한 구강내분산성 정제에서의 제형물용으로 적당한 것으로 나타났다.

**과제의 해결 수단**

[0017] 발명의 요약

[0018] 본 발명은 화학식 (I) 의 에스시탈로프람의 결정성 염기를 제공한다:



[0019]

[0020] 두번째 측면으로, 본 발명은, 용매로부터 에스시탈로프람 히드로브로마이드를 결정성 형태로 침전시키고 이를 용매로부터 분리시키고, 임의로는 1 회 이상 재결정화한 후 에스시탈로프람 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는, 에스시탈로프람 유리 염기 또는 이의 염, 바람직하게는 옥살레이트의 제조 방법으로서, 단 제조되는 에스시탈로프람 염이 히드로브로마이드가 아닌 방법을 제공한다.

[0021] 세번째 측면으로, 본 발명은 상기 본 발명의 방법으로 제조된 순수한 결정성 에스시탈로프람 유리 염기 또는 에스시탈로프람 옥살레이트에 관한 것이다.

[0022] 네번째 측면으로, 본 발명은 용매로부터 에스시탈로프람의 유리 염기를 고체 형태로 침전시키고, 이를 용매로부터 분리하고, 임의로는 1 회 이상 재결정화한 후 에스시탈로프람의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는, 에스시탈로프람의 염, 바람직하게는 옥살레이트의 제조 방법을 제공한다.

[0023] 다섯번째 측면으로, 본 발명은 상기 본 발명의 방법으로 제조된 순수한 결정성 에스시탈로프람 옥살레이트에 관한 것이다.

[0024] 여섯번째 측면으로, 본 발명은, 에스시탈로프람 유리 염기를 디에틸에테르에 용해시키고, 고체 물질로서의 에스시탈로프람, N-옥시드를 제거하는 것을 포함하는, 에스시탈로프람 유리 염기 또는 이의 염 중에서 에스시탈로프람, N-옥시드 ((S)-1-(3-디메틸아미노-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-카르보닐트릴, N-옥시드) 의 양을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0025] 일곱번째 측면으로, 본 발명은, 경도가 22 N 이상이고 구강-붕해 시간이 120 s 미만이며, 수용성 필러 상에 흡착된 활성 약학 성분, 하나 이상의 붕해제 및 임의로는 부가적인 수용성 필러를 함유하고, 이 때 상기 활성 약학 성분의 용점은 40-100 °C 범위인 구강내분산성 정제에 관한 것이다.

[0026] 여덟번째 측면으로, 본 발명은, 하기를 포함하는 상기 기재한 바와 같은 구강내분산성 정제의 제조 방법에 관한 것이다:

[0027] a) 수용성 필러 및 활성 약학 성분을 활성 약학 성분의 용점 위, 근처 또는 약간 아래의 온도에서 혼합하여, 활성 약학 성분을 수용성 필러 상에 흡착시킴;

[0028] b) 그 후 40 °C 미만의 온도로 냉각시킴;

[0029] c) 상기 활성 약학 성분 및 수용성 필러의 혼합물을 하나 이상의 붕해제 및 임의로는 기타 부형제와 혼합하고;

[0030] 상기 혼합물을 경도가 22 N 이상인 정제로 타정함.

[0031] 아홉번째 측면으로, 본 발명은 고체 형태의 에스시탈로프람 염기를 함유한 약학 제형물에 관한 것이다.

[0032] 발명의 상세한 설명

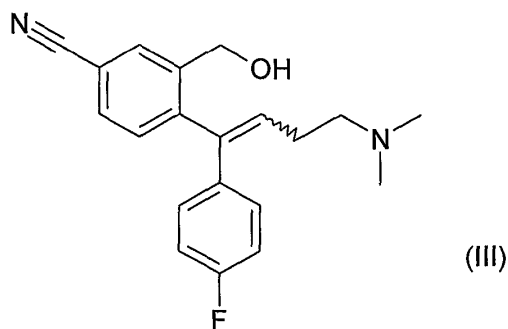
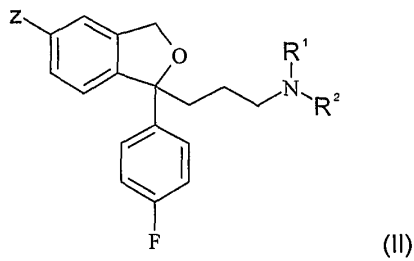
[0033] 한 가지 구현예에서, 본 발명은 고체 형태, 특히 결정성 에스시탈로프람 유리 염기를 함유한 고체 형태, 더욱 특히는 90 % 이상 결정성인, 더욱 더 특히는 95 % 이상 결정성인, 가장 특히는 98 % 이상 결정성인 고체 형태의 에스시탈로프람 유리 염기에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 결정성 에스시탈로프람 유리 염기에 관한 것이다.

[0034] 한 가지 특정 구현예에서, 본 발명은 에스시탈로프람 유리 염기를 함유한 구강내분산성 정제에 관한 것인 한편, 또 다른 동등한 특정 구현예에서, 본 발명은 상기 개시한 바와 같은 고체 형태의 에스시탈로프람 유리 염기를 함유한 약학 조성물에 관한 것이다. 특히 상기 약학 조성물은 경구 투여용이다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 통상의 부형제와 부가혼합된 에스시탈로프람을 직접 타정하여 제조될 수 있다. 다르게는, 임의로는 통상의 부형제들과 부가혼합된, 에스시탈로프람의 젖은 과립 또는 용융 과립을 정제의 타정에 사용할 수 있다.

[0035] 또 다른 구현예에서, 본 발명은, 용매로부터 에스시탈로프람 히드로브로마이드를 결정성 형태로 침전시켜 이를 용매로부터 분리하고, 임의로는 1 회 이상 재결정화한 후, 에스시탈로프람 유리 염기 또는 이의 염으로 전환시키고, 단 상기 제조되는 에스시탈로프람 염은 히드로브로마이드가 아닌 것을 특징으로 하는 에스시탈로프람 유리 염기 또는 이의 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0036] 특정 구현예에서, 본 발명은 조 에스시탈로프람으로부터 에스시탈로프람 히드로브로마이드를 침전시키는 상기와 같은 방법에 관한 것이다.

[0037] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 (II) 또는 (III) 의 불순물을 상기 방법에 의해 에스시탈로프람으로부터 제거하거나 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다:



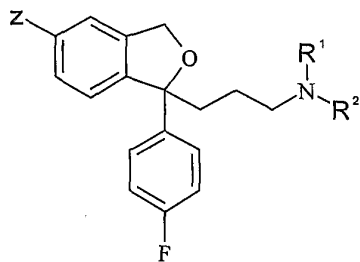
[0038]

[0039] {식 중, Z 는 할로젠, 시아노 또는  $-CONH_2$  이고,  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로 수소 또는 메틸이고, 단,  $R^1$  및  $R^2$  가 모두 메틸인 경우, Z 는 시아노일 수 없고, 화학식 (III) 에서 지그재그 선으로 그려진 결합은 상기 이중 결합 주위의 배열이 E- 또는 Z- 일 수 있음을 나타낸다}. 더욱 특히는 본 발명은 상기와 같은 방법으로서 상기 불순물이 화학식 (II) {식 중, Z 가 브로모 또는 클로로이고  $R^1$  및  $R^2$  가 메틸이거나, Z 가  $-CONH_2$  이고  $R^1$  및  $R^2$  가 메틸이거나, 또는 Z 가 시아노이고  $R^1$  이 수소이고  $R^2$  가 메틸임} 이거나; 또는 상기 불순물이 화학식 (III) {식 중, 상기 이중 결합 주위의 배열이 Z 임} 인 방법에 관한 것이다.

[0040] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체를 통해, 화학식 (II) 의 화합물은 S-배열, R-배열을 가질 수 있어서, 라세미체

또는 이들의 임의의 혼합물일 수 있다.

- [0041] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체를 통해, 용어 "에스시탈로프람 옥살레이트" 및 "에스시탈로프람 헤미옥살레이트"는 모두 에스시탈로프람 및 옥살산 간의 동일한 1 : 1 염을 지칭한다.
- [0042] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 상기와 같은 방법으로서 에스시탈로프람 히드로브로마이드를 결정성 형태로 침전시키기 전에 조 에스시탈로프람을 초기 정제하는 방법에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 상기와 같은 방법으로서 에스시탈로프람 히드로브로마이드를 에스시탈로프람 유리 염기 또는 에스시탈로프람 옥살레이트로 전환시키는 방법에 관한 것이다.
- [0044] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 상기 기재한 바와 같은 방법으로 제조된 에스시탈로프람의 결정성 염기 또는 에스시탈로프람의 옥살레이트염; 특히 상기와 같은 염기 또는 옥살레이트염으로서 R-시탈로프람이 아닌 불순물을 0.2 % 미만, 더욱 특히는 0.1 % 미만 함유한 것에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 상기 개시한 바와 같은 결정성 염기 또는 옥살레이트염으로서 R-시탈로프람이 아닌 임의의 특정 불순물을 0.1 % 미만 함유한 것에 관한 것이다.
- [0045] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 R-시탈로프람이 아닌 불순물을 0.2 % 미만, 특히 0.1 % 미만 함유하는 것을 특징으로 하는 에스시탈로프람의 결정성 염기 또는 에스시탈로프람의 옥살레이트염에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 상기 개시한 바와 같은 결정성 염기 또는 옥살레이트염으로서 R-시탈로프람이 아닌 임의의 특정 불순물을 0.1 % 미만 함유한 것에 관한 것이다.
- [0046] 본 명세서 및 청구항 전체를 통해, 불순물의 함량은 HPLC 로 측정된 바 면적% 로 주어진다.
- [0047] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 용매로부터 에스시탈로프람 유리 염기를 고체 형태로 침전시켜 이를 용매로부터 분리하고, 임의로는 1 회 이상 재결정화한 후, 에스시탈로프람의 염으로 전환시키는 것을 특징으로 하는 에스시탈로프람의 염의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0048] 특정 구현예에서, 본 발명은 상기와 같은 방법으로서 조 에스시탈로프람으로부터 에스시탈로프람 유리 염기를 침전시키는 방법에 관한 것이다.
- [0049] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 하기 화학식 (II) 의 불순물을 상기 방법에 의해 에스시탈로프람으로부터 제거하거나 또는 감소시키는 방법:



- [0050] {식 중, Z 는 할로젠 또는 -CONH<sub>2</sub> 임}; 더욱 특히는 상기와 같은 방법으로서 Z 가 브로모인 방법에 관한 것이다.
- [0051] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 상기와 같은 방법으로서 에스시탈로프람 유리 염기를 고체 형태로 침전시키기 전에 조 에스시탈로프람을 초기 정제하는 방법에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 상기와 같은 방법으로서 에스시탈로프람 유리 염기를 에스시탈로프람 옥살레이트로 전환시키는 방법에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 구현예에서 본 발명은 경도가 22 N 이상이고 구강-붕해 시간이 120 s 미만이며 수용성 필터 상에 흡착된 활성 약학 성분, 하나 이상의 붕해제 및 임의로는 부가적인 수용성 필터를 함유하고, 이 때 상기 활성 약학 성분의 용점은 40-100 °C 범위, 특히 40-90 °C 범위, 더욱 특히는 40-80 °C, 및 가장 특히는 45-70 °C 인 구강 내분산성 정제에 관한 것이다.
- [0054] 특정 구현예에서 본 발명은 이러한 구강내분산성 정제로서 상기 활성 약학 성분이 에스시탈로프람, 에토숙시마이드 (ethosuximide), 트리메타디온 (trimethadione), 클로람부실 (chlorambucil), 디숄피람 (disulfiram), 페

노피브레이트 (fenofibrate), 구아이페네신 (guaifenesin), 로무스틴 (lomustine), 카리소프로돌 (carisoprodol) 및 페르페나진 (perphenazine) 으로 이루어진 군에서 선택되는 정제, 더욱 특히는 상기 활성 약학 성분이 에스시탈로프람인 정제에 관한 것이다.

- [0056] 또 다른 특정 구현예에서 본 발명은 상기와 같은 구강내분산성 정제로서 수용성 필러가 하기로 이루어진 군에서 선택되는 정제: 단당류, 이당류, 당 알콜류 및 다당류; 및 더욱 특히는 수용성 필러가 하기로 이루어진 군에서 선택되는 정제에 관한 것이다: 만니톨, 소르비톨, 글루코오스, 만노오스 및 락토오스.
- [0057] 또 다른 특정 구현예에서 본 발명은 과립내 또는 과립의 부형제로서 C<sub>1-6</sub>-알킬 갈레이트 (gallate), 예컨대 프로필 갈레이트와 같은 항산화제를 함유한 상기와 같은 구강내분산성 정제에 관한 것이다.
- [0058] 또 다른 특정 구현예에서 본 발명은 상기와 같은 구강내분산성 정제로서 경도가 22 N 이상, 특히 25 N 이상, 더욱 특히는 30 N 이상, 더욱 더 특히는 40 N 이상, 가장 특히는 60 N 인 정제에 관한 것이다. 적당하게는 상기 정제의 경도는 22-125 N, 특히 25-125 N, 더욱 특히는 30-125 N, 더욱 더 특히는 40-125 N, 및 가장 특히는 60-125 N 범위이다. 더욱 적당하게는 상기 정제의 경도는 22-100 N, 특히 30-100 N, 더욱 특히는 40-100 N, 더욱 더 특히는 25-60 N, 및 가장 특히는 30-60 N 범위이다.
- [0059] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 상기와 같은 구강내분산성 정제로서 구강-붕해 시간이 60 s 미만, 특히 40 s 미만, 및 더욱 특히는 30 s 미만인 정제에 관한 것이다.
- [0060] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 상기와 같은 구강내분산성 정제로서 마른도가 1 % 이하, 특히 0.8 % 이하인 정제에 관한 것이다.
- [0061] 상기 기술한 구강내분산성 정제에 사용하기에 적당한 붕해제는 하기로 이루어진 군: 미세결정성 셀룰로오스 (셀룰로오스), 전분 글리콜산 나트륨 (나트륨 카르복시메틸 전분), 크로스카르멜로오스 나트륨 (셀룰로오스, 카르복시메틸 에테르, 나트륨염, 가교된 것), 크로스포비돈 (폴리비닐피롤리돈), 포비돈 (폴리비닐피롤리돈), 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 천연 전분, 전산화 전분, 압축성 전분, 알긴산, 알긴산나트륨 및 폴라크릴린 (polacrilin) 칼륨 (디비닐벤젠, 칼륨염과의 2-메틸-2-프로페노산 중합체); 및 특히 하기로 이루어진 군에서 선택된다: 미세결정성 셀룰로오스, 전분 글리콜산 나트륨, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈 및 포비돈. 가장 특히는 상기 붕해제는 다른 붕해제들에 비해 더 안정한 생성물을 제공할 수 있는 크로스카르멜로오스 나트륨 생성물이다.
- [0062] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 상기 기재한 바와 같은 구강내분산성 정제의 제조 방법으로서 하기를 포함하는 방법에 관한 것이다:
- [0063] a) 상기 수용성 필러 및 활성 약학 성분을 활성 약학 성분의 용점 위, 근처 또는 약간 아래의 온도에서 혼합하여, 상기 활성 약학 성분을 수용성 필러에 흡착시킴;
- [0064] b) 그 후, 40 °C 미만, 특히 35 °C 미만, 더욱 특히는 30 °C 미만의 온도로 냉각시킴;
- [0065] c) 상기 활성 약학 성분 및 수용성 필러의 혼합물을 하나 이상의 붕해제 및 임의로는 기타 부형제들과 혼합함;
- [0066] 상기 혼합물을 경도가 22 N 이상인 정제로 압축함.
- [0067] 본 상세한 설명 및 청구항 전체를 통해 용어 "냉각"은 능동 및 수동 냉각을 포함한다.
- [0068] 질화크롬이 함유된 표면을 가진 타정 펀치 (punch) 를 타정 공정에 사용하는 것이 상기 펀치에의 부착을 줄이기 위해 유리할 수 있다. 이러한 타정 펀치는 BeamAlloy Technologies LLC 로부터 입수가능한 이온 빔 강화 증착 코팅에 의해 제조될 수 있다.
- [0069] 특정 구현예에서, 상기 단계 a) 에서의 혼합은 활성 성분의 용점보다 높은 온도에서 수행된다.
- [0070] 상기 용점은 바람직하게는 44 - 49 °C, 가장 바람직하게는 45 - 48 °C (DSC; 온셋 (onset)) 범위 내이다.
- [0071] 용어 "조 에스시탈로프람", "조 염" 및 "조 혼합물"은 상기 염 및 혼합물 각각이 제거되어야 하는 또는 제거할 것이 요구되는 불순물, 특히 화학식 (II) 의 불순물을 포함한다는 사실을 지칭한다.
- [0072] 상기 조 염은 반응 혼합물로부터 바로 분리될 것일 수 있고, 또는 상기 조 반응 혼합물이 일부 초기 정제, 예컨대 1 회 재결정화, 및/또는 활성탄 및/또는 실리카 겔로의 처리에 적용된 후, 이어서 당업계에 공지된 방법들을 사용하여 산으로 처리함에 의해 상기 염이 형성되었을 수 있다. 상기 염은 침전에 의해 단리될 수 있고, 또

는 용매 중에, 예컨대 상기 염의 합성으로부터 바로 생성된 혼합물 중에 존재할 수도 있다.

- [0073] 유사하게, 에스시탈로프람이 함유된 조 혼합물은 상기 언급한 방법들 중 임의의 것에 따른 화합물의 합성으로부터 직접 수득한 것일 수 있고, 또는 이는 일부 초기 또는 동시적 정제, 예컨대 1회 재결정화, 및/또는 활성탄 및/또는 실리카 겔로의 처리에 적용된 것일 수 있다.
- [0074] 에스시탈로프람의 염기는 물 및 유기 용매의 혼합물에 상기 조 염을 용해시킨 후, 염기를 첨가하여 pH 를 7 이상으로 함으로써 상기 조 염으로부터 유리시킬 수 있다. 상기 유기 용매는 톨루엔, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 메틸-tert-부틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 헥산, 헵탄, 시클로헥산, 메틸시클로헥산 또는 기타 임의의 적당한 용매 및 이들의 혼합물일 수 있고, 상기 염기는 임의의 통상적인 염기일 수 있는데, 바람직하게는 NaOH 또는 NH<sub>3</sub> 이다. 마찬가지로, 필요할 경우, 염기로의 처리에 의해 에스시탈로프람이 함유된 조 혼합물로부터 에스시탈로프람의 염기를 유리시킬 수도 있다.
- [0075] 에스시탈로프람 염기를 결정성 형태로 침전시키기 전에 상기 염기가 함유된 조 혼합물을 추가로 정제 및 추출할 수 있다. 에스시탈로프람의 염기는 수성 상으로부터의 유기 상 분리, 상기 염기를 가장 그럴 듯하게는 오일로서 수득하기 위한 용매 증발 및 그 후 용매, 예컨대 n-헵탄, 헥산, 이소옥탄, 시클로헥산 및 메틸시클로헥산, 2-메틸-테트라하이드로푸란을 비롯한 알칸; 1-펜탄올 및 고- 및 저비점 석유 에테르 또는 이들의 혼합물; 및 상기 언급한 용매들의 하나 이상의, 에틸 아세테이트, 이소프로필아세테이트, 부틸아세테이트, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란 및 알콜, 예컨대 2-부탄올 또는 2-프로판올과 같은 더 극성인 용매와의 혼합물로부터 상기 염기의 결정화, 및 상기 용매로부터 에스시탈로프람 염기의 분리에 의해 분리할 수 있다. 결정성 에스시탈로프람 염기는 상기 동일 용매들로부터 재결정화될 수 있다. 결정화는 결정성 에스시탈로프람 옥살레이트 또는 결정성 에스시탈로프람 유리 염기로의 시딩 (seeding) 에 의해 개시될 수 있다.
- [0076] 에스시탈로프람의 약학적으로 허용가능한 염, 예컨대 옥살레이트는, 당업계에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 그러므로, 상기 염기를 수-혼화성 용매, 예컨대 아세톤 또는 에탄올 중에서 화학양론적 양의 산과 반응시킨 후, 농축 및 냉각에 의해 상기 염을 분리하거나, 또는 수-비혼화성 용매, 예컨대 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 중에서 과량의 산과 반응시킨 후, 상기 염이 자발적으로 분리되게 할 수 있다. 본 발명의 방법으로 수득된 에스시탈로프람 유리 염기 또는 에스시탈로프람 옥살레이트는 순도가 매우 높고, R-시탈로프람 이외의 불순물을 0.20 % 미만, 특히 0.10 % 미만 함유한다. 특히, 본 발명의 방법으로 수득된 에스시탈로프람 유리 염기 또는 에스시탈로프람 옥살레이트는 R-시탈로프람 이외의 임의의 특정 불순물을 0.10 % 미만 함유한다. 기타 에스시탈로프람의 염도 역시 상기 방법에 의해 매우 순수한 형태로 수득할 수 있다.
- [0077] 화학식 (II) 의 화합물은 DE 2,657,013, WO 0011926 및 WO 0013648, WO 9819513, WO 9819512 및 WO 9900548 에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.
- [0078] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "고체 형태"는 결정성 형태, 비결정성 고체 형태, 유리 형태, 발포체 및 이들의 혼합물로 예시되는 임의의 고체 형태를 지칭한다.
- [0079] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "시차주사열량계 (DSC) 를 사용하여 측정한다." 사용되는 장비는 상기 용점을 온셋 값으로 제시하는 5 °C/분으로 보정된 TA-Instruments DSC-Q1000 이다. 약 2 mg 의 시료를 질소 흐름 하에서 느슨하게 닫힌 팬 내에서 5 °C/분으로 가열한다.
- [0080] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 할로젠은 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.
- [0081] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "구강내분산성 정제"는 입안에 두도록 의도된 것으로서 삼켜지기 전에 빠르게 분산되는 비코팅 정제를 지칭한다. 구강내분산성 정제는 European Pharmacopoeia 5.1, 제 5 판 (2005) 의 2.9.1 절에 기재된 정제 및 캡슐의 붕해를 위한 시험으로 검사시, 3 분 이내에 붕해된다.
- [0082] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "경도"는 European Pharmacopoeia 5.1, 제 5 판 (2005) 의 2.9.8 절에 정의된 바 "붕괴 (crushing) 에 대한 정제의 저항성"을 지칭한다. 경도는 특히 뉴턴 (Newton, N) 또는 킬로폰드 (kilopond, kP) 단위로 측정될 수 있다. 1 kP = 9.807 N.
- [0083] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "마손도"는 European Pharmacopoeia 5.1, 제 5 판 (2005) 의 2.9.7 절에 정의된 의미를 갖는다.
- [0084] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "수용성"은, European Pharmacopoeia 5.1, 제 5 판 (2005) 에 정의된 바와 같이 물에서 가용성이거나 자유로이 가용성이거나 또는 매우 가용성인 물질을 지칭한다. 즉,

"수용성"은 1 g 이 30 ml 미만의 물에서 가용성인 물질을 지칭한다. 특히 이는 물에서 자유로이 가용성이거나 또는 매우 가용성인 물질을 지칭한다. 이는 1 g 이 10 ml 미만의 물에서 가용성인 물질이다.

- [0085] 청구항을 비롯한 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "붕해제"는 수성 환경에 놓일 때, 상기 압축된 정제가 부서지게 (붕해되게) 하기 위한 정제 과립화에 첨가하는 작용제를 지칭한다.
- [0086] 한 가지 특정 구현예에서, 본 발명은 에스시탈로프람 유리 염기가 함유된 구강내분산성 정제에 관한 것인 한편, 또 다른 동등한 특정 구현예에서 본 발명의 약학 조성물은 임의의 적당한 방법 및 임의의 적당한 형태로, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말 또는 시럽의 형태로 경구적으로, 또는 통상의 주사용 무균 용액의 형태로 비경구적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학 조성물을 경구적으로 투여한다.
- [0087] 한 가지 특정 구현예에서, 본 발명은 에스시탈로프람 유리 염기가 함유된 구강내분산성 정제에 관한 것인 한편, 또 다른 동등한 특정 구현예에서 본 발명의 에스시탈로프람 유리 염기가 함유된 약학 제형물은 당업계의 통상의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 정제는, 활성 성분을 보통의 부형제와 혼합한 후, 상기 혼합물을 통상의 타정기에서 타정하여 제조할 수 있다. 부형제의 예에는 하기가 포함된다: 미세결정성 셀룰로오스, 2염기 인산칼슘, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 탈크, 스테아르산 마그네슘, 젤라틴, 락토오스, 검류, 등. 착색제, 방향제, 보존제 등과 같은 기타 임의의 부형제를 사용할 수 있으나, 단, 이들은 상기 정제의 저장 수명을 감소시키지 않는 것이어야 한다. 바람직한 부형제는 제형물 중에서의 활성 성분의 안정성에 해로운 영향을 미치지 않는 것이다.
- [0088] 한 가지 특정 구현예에서, 본 발명은 에스시탈로프람 유리 염기가 함유된 구강내분산성 정제에 관한 것인 한편, 또 다른 동등한 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 제형물은 통상의 부형제들과 부가혼합된 에스시탈로프람의 직접 타정에 의해 제조될 수 있다. 다르게는, 임의로는 통상의 부형제들과 부가혼합된, 에스시탈로프람의 짙은 과립 또는 용융 과립을 정제의 타정에 사용할 수 있다.
- [0089] 주사용 용액은 활성 성분 및 가능한 첨가제를 주사용 용매, 바람직하게는 멸균수의 일부에 용해시키고, 상기 용액을 목적하는 부피로 조정한 후, 상기 용액을 멸균하고, 적당한 앰플 또는 바이알에 충전함으로써 제조될 수 있다. 당업계에서 통상 사용되는 임의의 적당한 첨가제, 예컨대 등장화제, 보존제, 향산화제, 용해도 강화제 등을 첨가할 수 있다.
- [0090] 본 발명에 따르면, 에스시탈로프람의 염기는 안정한 백색 결정으로서 결정성인 것으로 나타났으며, 상기 염기는 매우 순수한 형태로 용이하게 결정화될 수 있는 것으로 나타났다. 그래서, 예를 들어 추가적인 정제 없이 95% 이상 순수한 에스시탈로프람 히드로브로마이드로부터의 결정화에 의해 R-시탈로프람이 아닌 불순물이 0.2 % 미만, 특히 0.1 % 미만 함유된 순수한 에스시탈로프람 염기를 수득하였다. 특정 구현예에서는, 임의의 특정 불순물이 0.1 % 미만 함유된 순수한 에스시탈로프람 염기를 수득하였다. 따라서, 에스시탈로프람의 염을 제조하기 위한 본 발명의 방법은 약학적으로 허용가능한 품질의 매우 순수한 생성물로서의 염을 제공하는 것으로 나타났다. 따라서, 에스시탈로프람의 제조 동안에 수율이 실질적으로 개선될 수 있다.
- [0091] 용융 응집은 용융된 결합제 액체가 사용되는 응집 공정이다. 상기 용융 결합제는 실온에서 고화한다. 한 가지 이러한 결합제는 용융성 결합제로서 지칭된다. 용융 응집 공정에서, 상기 공정은 보통 증가된 온도에서 수행된다. 상기 공정 온도는 상기 결합제가 용융되는 온도와 유사할 수 있으나, 이는 또한 상기 응점보다 더 높을 수도 있고 심지어 더 낮을 수도 있다. 상기 공정 온도가 상기 결합제의 용융 또는 연화를 야기하는 수준에 도달하면, 상기 결합제는 응집체의 형성 및 성장을 돕는다. 상기 응집 공정 동안, 온도는 국지적인 마찰열을 생성하는 국지적인 마찰력으로 인해 혼합물 중에서 균일하지 않을 수 있다. 이로 인해, 상기 결합제의 일부는 고체인 한편 다른 부분들은 용융 또는 연화되어 있을 수 있다. 상기 응집 공정은 분포 기작, 침지 기작 또는 상기 두 기작의 조합에 의해 진행될 수 있다. 목적하는 크기의 응집체가 형성되면, 상기 응집체를 40 °C 미만의 온도로 냉각시켜, 용융 또는 연화된 결합제를 응고시킨다. 상기 응집체를 이어서 정제로 타정하기 전에 부형제와 혼합시킬 수 있다.
- [0092] 상기 공정은 또한 응집이 일어나지 않도록 수행될 수도 있다. 그런 경우, 상기 공정은 용융 코팅 공정으로 불릴 수 있다. 상기 절차는 용융 응집에 대해 기술된 것과 유사하다. 유일한 차이점은 코팅 물질, 즉 용융성 결합제가 필터 입자 전체에 분포되어 다소 균일한 코팅층이 생성된다는 점이다. 응집을 피하기 위해, 가공 조건, 또는 필터 입자의 양에 대한 코팅 물질, 즉 용융성 결합제의 양을 제어하여야 한다. 코팅된 필터 입자를 이어서 정제로 타정하기 전에 부형제와 혼합시킬 수 있다.
- [0093] 용융 응집에 사용되는 상기 용융성 결합제는 보통 폴리에틸렌 글리콜, 지방산, 지방 알콜 또는 글리세리드이다.

적당한 용점을 가진 약학적으로 활성인 물질은 용융 응집 공정에서의 용융성 결합제로 사용될 수 있다는 것이 이제 발견되었다. 적당한 용점은 40-100 °C 범위이다.

- [0094] 한 가지 구현예에서, 상기 응집체 또는 코팅된 필터 입자는 활성 약학 성분을 용융시키고, 상기 용융물을 필터 상에 분무하거나 부어서 제조된다. 상기 분무 또는 붓는 단계는 공지의 절차들에 따라 수행될 수 있다.
- [0095] 또 다른 구현예에서는 상기 응집체 또는 코팅된 필터 입자의 모든 구성요소들을, 임의로는 히팅 자켓 (heating jacket) 이 설치된, 고전단 혼합기에 첨가한다. 상기 고전단 혼합기를 가동시킴으로써, 마찰열 및/또는 상기 히팅 자켓에 의해 공급되는 열이 상기 필터 상에 침착된 활성 약학 성분을 용융시킬 것이다. 이 방법은 신속하고 수행하기가 용이하기 때문에 용융 응집을 위해서는 매우 매력적인 방법이다.
- [0096] 용융 압출은 상기 저용점 화합물 및 필터를, 보통 압출기의 일부인 혼합기 내에서 혼합 및 가열하는 방법이다. 그 후, 부드러운 덩어리를 압출 챔버에 공급하고, 작은 홀 (hole) 또는 구멍 (orifice) 을 통과하게 하여 얇은 막대 또는 실린더 모양으로 형상화한다. 상기 용융 압출 공정은 다르게는 상기 저용점 화합물 및 필터를 가열되지 않은 혼합기에서 혼합함으로써 수행할 수도 있다. 이어서 상기 혼합물을 가열된 압출기로 이동시킨다. 상기 가열된 압출기에서, 상기 저용점 화합물은 용융되어, 압출 챔버 내에서 부드러운 덩어리가 형성되게 한다. 상기 부드러운 덩어리를 작은 홀 또는 구멍을 통과하게 하여 얇은 막대 또는 실린더 모양으로 형상화한다. 상기 압출된 물질이 응고한 후, 이를 표준 장비를 사용하여 분쇄 (milling) 또는 구형화할 수 있다.
- [0097] 본 발명에 따른 응집체, 코팅 필터 입자 또는 압출물은 당업계에 공지된 용융 응집을 위한 절차 및 기기를 사용하여 제조할 수 있다. 사용될 수 있는 기기의 예는 저전단 혼합기, 고전단 혼합기, 유동층, 유동층 과립기, 회전 유동층 및 드럼 과립기이다.
- [0098] 정제 제조 전에, 목적하는 정도, 마손도 등을 가진 정제를 타정하는데 필요한 압축력을 확립하기 위해, 예비시작 작업 (prestart operation) 이 필요하다. 당업계의 숙련된 자들에게는 목적하는 정도 및/또는 마손도를 획득하기 위해 압축력을 조정하는 방법이 공지되어 있을 것이다. 그러나, 주어진 압축력에 의해 어느 정도의 정제 정도가 이루어질 수 있는지는 제형물의 압축성에 의해 결정된다는 것이 당업계의 숙련된 자들에게 공지되어 있다.
- [0099] 본 발명을 하기 실시예에 의해 더욱 설명한다.

**발명의 효과**

- [0100] 본 발명은 익히 공지된 항우울약 에스시탈로프람, S-1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-디히드로-5-이소벤조푸란카르보니트릴의 결정성 염기, 상기 염기의 제형물, 상기 염기를 사용한 옥살레이트와 같은 에스시탈로프람의 정제된 염의 제조 방법, 상기 방법으로 수득한 염 및 이러한 염을 함유한 제형물, 및 히드로브로마이드를 이용한 정제 에스시탈로프람 유리 염기 또는 옥살레이트와 같은 에스시탈로프람의 염의 제조 방법, 상기 방법으로 수득한 염 및 이러한 염을 함유한 제형물에 관한 것이다. 마지막으로 본 발명은 경도가 22 N 이상이고, 구강-붕해 시간이 120 s 미만이며, 수용성 필터 상에 흡착되어 있는 활성 약학 성분을 함유하고, 상기 활성 약학 성분의 용점이 40-100 °C 인 구강내분산성 정제, 및 이러한 구강내분산성 정제의 제조 방법에 관한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0101] 224 nm 에서의 UV 검출과 함께 이동상 A (25 mM 수성 인산 완충액 pH 3.0/아세트니트릴 (90:10)) 및 이동상 B (25 mM 수성 인산 완충액 pH 3.0/아세트니트릴 (35:65)) 를 사용한 구배 용리를 가진 Luna C<sub>18</sub>, (2) 250 x 4.6 mm, ID 5 μm 컬럼 상에서 HPLC 분석을 수행하였다. 45 °C 의 컬럼 온도를 사용하였고, 주입 부피는 20 μl 였다. 가동 시간은 하기 구배 프로필에 따라 65 분이였다:

시간 (분)	상 A (%)	상 B (%)	흐름 (ml/분)
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

[0102]

[0103]

결과는 면적% 으로 기록하였다. 표준은 언급된 화합물의 동정을 위해서만 사용하였다.

[0104]

**실시예 1 에스시탈로프람 옥살레이트로부터 에스시탈로프람 유리 염기의 방출**

[0105]

에스시탈로프람 옥살레이트 704 g 을 기계식 교반기 및 압력-평형화 깔때기가 설치된 6 L 3-구 플라스크에 넣었다. 물 3 L 를 첨가한 후, 디에틸 에테르 600 mL 를 첨가하였다. 27 % w/w 수성 암모니아를 첨가하여 pH 를 9-9,5 로 조정하고, 혼합물을 30 분간 교반하였다. 상들을 분리시키고, 수상을 디에틸 에테르 300 mL 로 1 회 이상 추출하였다. 수합된 유기 상을 300 mL 물로 2 회 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과한 후, 진공 하에서 40 °C 에서 증발시켜, 밝은 갈색 오일을 수득하였다.

[0106]

수율: 542,5 g (98,4 %)

[0107]

**실시예 2 에스시탈로프람 히드로브로마이드의 침전, 유리 염기의 방출 및 상기 염기의 결정화**

[0108]

에스시탈로프람 히드로브로마이드 염의 침전:

[0109]

밝은 갈색 오일로서의 에스시탈로프람 유리 염기 (HPLC 에 의한 순도: 99,16 % (면적%)) 3 kg 을 12 kg 의 2-프로판올에 용해시킨 것을 기계식 교반기, 환류 응축기, 스크러버 (scrubber), 기체-주입구 및 온도계를 가진 20 L 자동 온도 조절 반응기 내에 채워 넣었다. 상기 용액을 40 °C 가 되도록 가열하고, pH 가 3 내지 4 일 때 까지 HBr 기체를 상기 용액을 통해 버블링 (bubbling) 시켰다. 상기 반응은 발열성이었고, 반응기 내의 온도는 40 내지 43 °C 로 유지되었다. 소량의 종자 결정 (seeding crystal) (에스시탈로프람 히드로브로마이드, 100-200 mg) 을 첨가하고, 10 분 이내에 결정화를 시작하였다. 그 후, 상기 혼합물을 5 시간에 걸쳐 10 °C 로 서서히 냉각시키고, 추가로 12 시간 동안 상기 온도에서 유지시켰다. 상기 결정을 여과해 내어, 상기 필터 상에서 3 x 1 L 2-프로판올로 헹군 후, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 60 °C 에서 건조시켰다.

[0110]

수율: 3,49 kg (93 %)

[0111]

HPLC 에 의한 생성물의 순도: 99,86 % (면적%)

[0112]

유리 염기의 방출:

[0113]

에스시탈로프람 히드로브로마이드 (HPLC 에 의한 순도 (히드로브로마이드 염): 99,86 면적%) 650 g 을 기계식 교반기 및 압력-평형화 깔때기가 장치된 4 L 3-구 플라스크에 넣었다. 물 2 L 를 첨가한 후, 디에틸 에테르 1 L 를 첨가하였다. 27 % w/w 수성 암모니아를 가하여 pH 를 9-9,5 로 조정하고, 혼합물을 30 분간 교반하였다. 상들을 분리시키고, 수상을 디에틸 에테르 500 mL 로 1 회 이상 추출하였다. 수합된 유기 상을 300 mL 물로 2 회 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과한 후, 진공 하에서 40 °C 에서 증발시켜, 밝은 갈색 오일을 수득하였다.

[0114]

수율: 520 g (100 %)

[0115]

상기 유리 염기의 결정화:

[0116]

상기 에스시탈로프람 유리 염기를 기계식 교반기, 환류 응축기, N<sub>2</sub> 주입/배출구 및 온도계가 장치된 2 L 자동 온도 조절 반응기로 옮겼다. 에틸 아세테이트 50 mL 를 첨가한 후, 1,3 L 헵탄을 첨가하였다. 상기 혼합물을 40 °C 가 되도록 가열하여, 균일한 용액을 형성시켰다. 그 후, 12 시간에 걸쳐 -5 °C 로 서서히 냉

각시키기를 시작하고, 온도가 약 20 °C 였을 때, 혼합물을 소량의 에스시탈로프람 옥살레이트 (10 - 20 mg) 로 시딩하였다. 약 30 분 후에 상기 유리 염기의 결정화가 시작되었다. 그 후, 상기 혼합물을 5 시간 동안 -5 °C 에서 교반하고, 결정을 여과해 낸 후, 여과기 상에서 2 x 150 mL 헵탄으로 헹군 후, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 25 °C 에서 건조시켰다.

[0117] 수율: 432 g (83 %)

[0118] HPLC 에 의한 생성물의 순도: 99,95 % (면적%)

[0119] 융점 (DSC, 온셋): 46.6 °C

[0120] **실시예 3 에스시탈로프람 유리 염기의 결정화**

[0121] 맑은 갈색 오일로서의 에스시탈로프람 유리 염기 (순도: 99,25 %; HPLC) 520 g 을 기계식 교반기, 환류 응축기, N<sub>2</sub> 주입/배출구 및 온도계가 장치된 2 L 자동 온도 조절 반응기에 넣었다. 에틸 아세테이트 50 mL 를 첨가하고, 혼합물을 35 °C 가 되도록 가열한 후, 1,3 L 헵탄을 첨가하였다. 용액이 균일하게 되었을 때, 12 시간에 걸쳐 -5 °C 로 서서히 냉각시키는 것을 시작하였다. 상기 온도가 20 °C 일 때, 소량 (10 - 20 mg) 의 종자 결정 (에스시탈로프람 염기) 을 첨가하였다. 결정화는 10 °C 근처에서 시작되었다. 상기 혼합물을 추가로 5-7 시간 동안 -5 °C 에서 교반한 후, 결정을 여과로 제거해 내었다. 상기 결정을 여과기 상에서 2 x 150 mL의 헵탄으로 세정하고, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 25 °C 에서 건조시켰다.

[0122] 수율: 485 g (93,3 %)

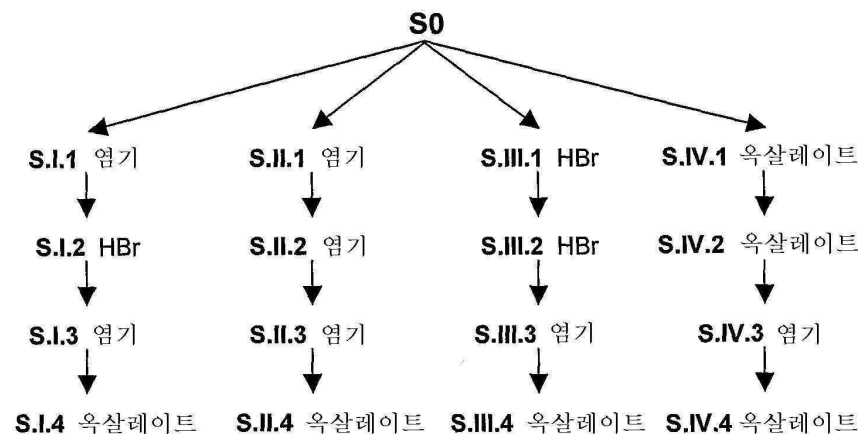
[0123] HPLC 에 의한 생성물의 순도: 99,58 % (면적%)

[0124] 융점 (DSC, 온셋): 45.8 °C

[0125] **실시예 4 에스시탈로프람 유리 염기 또는 히드로브로마이드의 침전에 의한 에스시탈로프람의 정제**

[0126] 에탄올 중의 에스시탈로프람 (유리 염기, 오일) 의 저장 용액 (stock solution) 을 사용하였다. 상기 에탄올을 감압하에서 제거하고, 생성된 오일 400 g 을 제어 플라스크 내에 넣고, 여기에 하기를 첨가하였다: 2 g 의 시탈로프람의 5-아미도 유사체 ((R,S)-1-(3-디메틸아미노-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-카르복실산 아미드), 2 g 의 시탈로프람의 5-브로모 유사체 ((R,S)-{3-[5-브로모-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-1-일]-프로필}-디메틸-아민) 및 2 g 의 시탈로프람의 데스메틸 유사체 ((R,S)-1-(4-플루오로-페닐)-1-(3-메틸아미노-프로필)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-카르보닐트릴). 생성된 혼합물 (S0) 을 에틸 아세테이트에 용해시켜 1000 mL 이 되게 하고, 이를 4 등분하고, 각각을 개별적으로 증발시켜 오일을 수득하였다.

[0127] 상기 4 개 부분을 하기 반응식 및 절차에 따라 각각 순차적으로 결정화하였다:



[0128] S.I.4 옥살레이트 S.II.4 옥살레이트 S.III.4 옥살레이트 S.IV.4 옥살레이트

[0129] 상기 결정성 유리 염기의 침전:

[0130] 상기 유리 염기 100 g 을 40 °C 에서 에틸 아세테이트 10 mL 및 헵탄 240 mL 에 용해시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각되게 한 후, 상기 혼합물을 결정성 에스시탈로프람 유리 염기로 시딩하였다. 그 후, 상기 혼합물을 약 0 °C 로 냉각하고, 약 2 시간 동안 교반하고, 상기 결정을 여과해 낸 후, 이를 여과기 상에서 헵탄으로

로 행구고, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 25 °C 에서 건조시켰다.

[0131] 상기 유리 염기의 재결정화는 상기 유리 염기의 침전과 동일한 절차를 따랐다.

[0132] 에스시탈로프람 히드로브로마이드 염의 침전:

[0133] 상기 유리 염기 100 g 을 2-프로판올 250 mL 에 용해시켰다. pH 가 3.5-4 가 될 때까지 2-프로판올 중의 브롬화수소 (무수) 를 첨가하고, 부피를 2-프로판올로 400 mL 로 조정하였다. 10 분 이내에 결정화가 시작되었다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하고, 약 2 시간 동안 교반하였다. 결정들을 여과해낸 후, 이를 여과기 상에서 2-프로판올로 행구고, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 60 °C 에서 건조시켰다.

[0134] 에스시탈로프람 히드로브로마이드 염의 재결정화:

[0135] 100 g 에스시탈로프람 히드로브로마이드를 70 °C 에서 2-프로판올 500 mL 에 용해시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하였다. 결정들을 여과해낸 후, 여과기 상에서 2-프로판올로 행구고, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 60 °C 에서 건조시켰다.

[0136] 에스시탈로프람 옥살레이트염의 침전:

[0137] 상기 유리 염기 100 g 을 2-프로판올 250 mL 에 용해시켰다. 1 당량의 옥살산 2수화물을 250 mL 의 따뜻한 2-프로판올에 용해시키고, 이를 40 °C 에서 에스시탈로프람 염기의 용액에 첨가하였다. 40 °C 에서 10 분간 교반한 후, 결정화가 시작되었다. 그 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하고, 약 2 시간 동안 교반하였다. 결정들을 여과해낸 후, 여과기 상에서 2-프로판올로 행구고, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 60 °C 에서 건조시켰다.

[0138] 에스시탈로프람 옥살레이트염의 재결정화:

[0139] 100 g 에스시탈로프람 옥살레이트를 환류 하에 1250 mL 에탄올에 용해시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각되도록 방치하였다. 결정들을 여과해낸 후, 여과기 상에서 에탄올로 행구고, 일정 중량이 되도록 진공 하에서 60 °C 에서 건조시켰다.

[0140] 상기 유리 염기의 방출:

[0141] 100 g 에스시탈로프람 히드로브로마이드 또는 옥살레이트를 물에 용해시키거나 또는 현탁시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 27 % w/w 수성 암모니아를 첨가하여 pH 를 9-9.5 로 조정하고, 혼합물을 30 분간 교반하였다. 상들을 분리시키고, 수상을 에틸 아세테이트로 1 회 이상 추출하였다. 수합된 유기 상을 물로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과한 후, 진공 하에서 40 °C 에서 증발시켜, 밝은 갈색 오일을 수득하였다.

[0142] 각 침전 또는 결정화 후 시료를 취하여 전체적인 순도 및 시탈로프람의 5-아미도 유사체, 시탈로프람의 5-브로모 유사체 및 시탈로프람의 데스메틸 유사체의 함량을 분석하였다. 결과는 표 1 에 % 로 나타나 있다. 다른 언급이 없는 한 모든 생성물들은 결정성이었다.

표 1

시료	형태	순도	5-아미도	5-브로모	테스메틸
			유사체	유사체	유사체
S.0	염기(오일)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.I.1	염기	98,51	0,48	0,44	0,13
S.I.2	HBr	99,50	0,07	0,21	0,06
S.I.3	염기	99,65	0,06	0,20	0,03
S.I.4	옥살레이트	99,60	0,05	0,17	0,03
S.0	염기(오일)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.II.1	염기	98,55	0,42	0,42	0,14
S.II.2	염기	98,71	0,43	0,42	0,07
S.II.3	염기	98,78	0,45	0,40	0,04
S.II.4	옥살레이트	98,87	0,41	0,37	0,04
S.0	염기(오일)	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	염기	99,71	0,017	0,16	0,03
S.III.4	옥살레이트	99,70	0,015	0,10	0,03
S.0	염기(오일)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.IV.1	옥살레이트	98,06	0,45	0,42	0,48
S.IV.2	옥살레이트	98,81	0,20	0,21	0,47
S.IV.3	염기	99,42	0,16	0,165	0,13
S.IV.4	옥살레이트	99,34	0,15	0,15	0,13

[0143]

[0144] 실시예 5 에스시탈로프람 유리 염기 또는 히드로브로마이드의 침전에 의한 에스시탈로프람의 정제

시료 #	유형	5-아미도 Lu 14-017	테스메틸 Lu 11-109	5-클로로 Lu 10-134	5-브로모 Lu 10-132	에스시탈로프람 LC-MS 순도 (%)
거울상이성질체		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.O	조(crude)	0.73	0.753	0.165	0.291	97.59
T.I	해미-옥살레이트	0.253	0.274	0.167	0.289	98.89
T.II	재결정화 옥살레이트	0.13	0.114	0.164	0.276	99.27
T.III.1	염기	0.118	0.115	0.091	0.166	99.51
T.IV.1	해미-옥살레이트	0.078	0.059	0.069	0.133	99.66

시료 #	유형	5-아미도 Lu 14-017	테스메틸 Lu 11-109	5-클로로 Lu 10-134	5-브로모 Lu 10-132	에스시탈로프람 LC-MS 순도 (%)
거울상이성질체		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.O	조(crude)	0.73	0.753	0.165	0.291	97.59
T.I	해미-옥살레이트	0.253	0.274	0.167	0.289	98.89
T.II	재결정화 옥살레이트	0.13	0.114	0.164	0.276	99.27
T.III.2	HBr 염	0.022	0.064	0.078	0.137	99.67
T.IV.2	해미-옥살레이트	0.014	0.037	0.073	0.126	99.76

[0145]

[0146]

상기 반응식들에서 기술한 바와 같은 4 가지 불순물인 에스시탈로프람의 5-아미도 유사체 ((S)-1-(3-디메틸아미노-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-카르복실산 아미드) (0.73%); 에스시탈로프람의 테스메틸 유사체 ((S)-1-(4-플루오로-페닐)-1-(3-메틸-아미노-프로필)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-카르보닐리드) (0.753%); 에스시탈로프람의 5-클로로 유사체 ((S)-{3-[5-클로로-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-1-일]-프로필}-디메틸-아민) (0.165%); 에스시탈로프람의 5-브로모 유사체 ((S)-{3-[5-브로모-1-(4-플루오로-페닐)-1,3-디히드로-이소벤조푸란-1-일]-프로필}-디메틸-아민) (0.291%) 을 함유한 조 에스시탈로프람 염기 (오일, 20.7 g) (T.O) (순도: 97.59%, 표준에 대하여 LC-MS 로 측정) 를 상이한 방식으로 정제하였다.

[0147]

IPA (2-프로판올, 150 mL) 및 옥살산, 2H<sub>2</sub>O (8.0 g) 으로부터 에스시탈로프람의 해미-옥살레이트 염을 침전시켰다(T.I, 26.0 g). 상기 해미 옥살레이트염 (T.I, 26.0 g) 를 IPA (250 mL) 로부터 재결정화하였다(T.II, 24.3 g).

[0148]

(T.II, 20 g) 로부터 에스시탈로프람 염기를 방출시키고, 오일 (15.4 g) 로서 단리하였다. (n-헵탄/에틸 아세테이트 (95:5), 8.5 mL) 로부터 상기 염기의 약 절반의 양 (7.8 g) 을 결정성 염기로서 침전시켰다(T.III.1, 7.0 g). 나머지 절반 (7.6 g) 을 IPA (60 mL) 에 용해시키고, HBr (IPA 중의 HBr: 0.12 g HBr/mL; 16.6 mL) 을 첨가하여 에스시탈로프람 히드로브로마이드를 침전시키고, 결정성 형태 (T.III.2, 8.53 g) 로서 단리하였다.

[0149]

(T.III.1, 6.91 g) 을 IPA (70 mL) 에 용해시키고, 옥살산, 2 H<sub>2</sub>O (2.82 g) 을 첨가하였다. 에스시탈로프람의 해미-옥살레이트가 침전되었다(T.IV.1, 8.67 g). 마찬가지로 상기 염기 (6.78 g) 를 (T.III.2) 로부터 방출 및 단리시킨 후에 에스시탈로프람의 해미-옥살레이트 염 (T.IV.2, 8.35 g) 을 IPA (70 mL) 및 옥살산, 2 H<sub>2</sub>O (2.77 g) 으로부터 침전시켰다.

[0150] 실시예 6 에스시탈로프람 중의 에스시탈로프람 N-옥시드의 함량의 감축

[0151]

에스시탈로프람 N-옥시드 (0.45%, HPLC-면적%에 의한) 를 함유한 에스시탈로프람 염기 (51.3 g, 순도 98.60% (HPLC-면적%)) 를 실온에서 디에틸 에테르 (250 mL) 에 용해시켰다. 상기 조 에스시탈로프람을 용해시킨 거의 직후에, 침전물이 형성되기 시작했다. 상기 현탁물을 20 °C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 침전물 (0.77 g) 을 여과해 내어, LC-MS 로 동정한 결과, 이는 에스시탈로프람 염기 및 에스시탈로프람 N-옥시드의 약 2/1 비의 혼합물이었다. 상기 여과액은 에스시탈로프람 염기 (50.5 g, 순도 99.0% (HPLC-면적%)) 를 함유하였다. 여과액 중의 에스시탈로프람 N-옥시드의 양을 측정한 결과 에스시탈로프람 염기에 대해 0.07% (HPLC-면적%) 이었다.

[0152] 제형예 (구강내분산성 정제)

[0153] 실시예 7

표 2

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스티탈로프람 염기	4.98
<b>II</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	99.57
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	73.80
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 101)	63.96
<b>V</b> 스테아르산 마그네슘	3.69

[0154]

[0155] (I) 에스티탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol SD 100) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀 (heating mantle) 의 온도를 50 °C 로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립외 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립외 필러) 및 (V) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 세 부분으로 분리시켰다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 경도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 3 에 나타나 있다.

표 3

타정 압력 수준	정제 경도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	67	0.19	00:26
2	93	0.09	00:50
3	103	0.08	01:26

[0156]

[0157] 실시예 8

표 4

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스티탈로프람 염기	4.98
<b>II</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	99.57
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	61.5
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 101)	51.66
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	24.6
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	3.69

[0158]

[0159] (I) 에스티탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol SD 100) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 50 °C 로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨

(과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립의 필러), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 세 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 5 에 나타나 있다.

표 5

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	56	검출 불가	00:30
2	78	검출 불가	00:46
3	107	검출 불가	00:56

[0160]

[0161] 실시예 9

표 6

조성	mg/정제
I 에스시탈로프람 염기	5.0
II 만니톨 (Pearlitol SD 100)	100.04
III 만니톨 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 101)	51.17
V 크로스포비돈 (Kollidon CL)	12.3
VI 스테아르산 마그네슘	3.69

[0162]

[0163] (I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol SD 100) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 50 °C 로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립의 필러), (V) 크로스포비돈 (Kollidon CL) (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 세 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 7 에 나타나 있다.

표 7

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	70	0.11	00:14
2	90	0.04	00:21
3	121	0.007	00:35

[0164]

[0165] 실시예 10

표 8

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.0
<b>II</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	100.04
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	73.80
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 101)	51.17
<b>V</b> Primojel	12.3
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	3.69

[0166]

[0167]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol SD 100) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 50 °C 로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립외 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립외 필러), (V) Primojel (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 세 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 9 에 나타나 있다.

표 9

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	64	0.26	00:20
2	85	0.19	00:27
3	103	0.13	00:40

[0168]

[0169]

실시예 11

표 10

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.0
<b>II</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	100.04
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	73.80
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 101)	51.17
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	12.3
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	3.69

[0170]

[0171]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol SD 100) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 50 °C 로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨

(과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립의 필러), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 세 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 11 에 나타나 있다.

표 11

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	64	0.16	00:22
2	87	0.15	00:31
3	94	0.11	00:32

[0172]

[0173] 실시예 12

표 12

조성	mg/정제
I 에스시탈로프람 염기	5.01
II 만니톨 (Pearlitol SD 100)	47.52
III 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.90
IV 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 101)	25.58
V 크로스포비돈 (Kollidon CL)	6.15
VI 스테아르산 마그네슘	1.85

[0174]

[0175] (I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol SD 100) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 50 °C 로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립의 필러), (V) 크로스포비돈 (Kollidon CL) (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 세 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 13 에 나타나 있다.

표 13

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	35	0.6	00:14
2	58	0.6	00:30
3	86	0.62	01:22

[0176]

[0177] 실시예 13

표 14

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.02
<b>II</b> 결정성 말티톨 (Maltisorb P 90)	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0178]

[0179]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 결정성 말티톨 (maltitol) (Maltisorb P 90) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80 °C 로 유지시키고, 800 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필러), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 15 에 나타나 있다.

표 15

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	24.6	측정되지 않음	01:09

[0180]

[0181]

실시예 14

표 16

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.02
<b>II</b> 결정성 텍스트로스 1수화물 SF	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0182]

[0183]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 결정성 텍스트로스 1수화물 SF (입자 크기 대략 50 μm) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80 °C 로 유지시키고, 800 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필러), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 정제로 압축시켰다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 17 에 나타나 있다.

표 17

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	30.5	0.6	01:11

[0184]

[0185] 실시예 15

표 18

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.02
<b>II</b> 결정성 락토오스	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0186]

[0187] (I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 결정성 락토오스 (Pharmatose 125 M, 입자 크기 대략 55  $\mu\text{m}$ ) 를 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80  $^{\circ}\text{C}$  로 유지시키고, 800 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필러), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 두 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 19 에 나타나 있다.

표 19

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	33.5	0.5	00:37
2	41.7	0.5	00:34

[0188]

[0189] 실시예 16

표 20

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.02
<b>II</b> 결정성 락토오스	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0190]

[0191]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 결정성 락토오스 (Pharmatose 110 M. 입자 크기 대략 105  $\mu\text{m}$ ) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80  $^{\circ}\text{C}$  로 유지시키고, 800 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필러), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 세 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 경도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 21 에 나타나 있다.

표 21

타정 압력 수준	정제 경도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	33.3	0.5	00:38
2	36.3	0.6	01:03
3	40.4	0.6	01:20

[0192]

[0193]

실시예 17

표 22

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.02
<b>II</b> 결정성 락토오스	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0194]

[0195]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 결정성 락토오스 (Pharmatose 90 M. 입자 크기 대략 135  $\mu\text{m}$ ) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80  $^{\circ}\text{C}$  로 유지시키고, 800 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필러),

(V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 정제로 압축하였다. 이들의 정제 경도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 23 에 나타나 있다.

표 23

타정 압력 수준	정제 경도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	30.6	0.8	00:53

[0196]

[0197] 실시예 18

표 24

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.02
<b>II</b> 분무건조된 락토오스	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0198]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 분무건조된 락토오스 (Pharmatose DCL 11, 입자 크기 대략 110  $\mu$ m) 를 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80  $^{\circ}$ C 로 유지시키고, 800 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필러), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 정제로 압축하였다. 이들의 정제 경도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 25 에 나타나 있다.

[0199]

표 25

타정 압력 수준	정제 경도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	25.1	0.9	00:49

[0200]

[0201] 실시예 19

표 26

조성	mg/정제
<b>I</b> 에스시탈로프람 염기	5.02
<b>II</b> 분무건조된 락토오스	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0202]

[0203]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 분무건조된 락토오스 (Pharmatose DCL 14. 입자 크기 대략 110 μm) 를 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80 °C 로 유지시키고, 800 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필터), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필터), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 정제로 압축하였다. 이들의 정제 경도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 27 에 나타나 있다.

표 27

타정 압력 수준	정제 경도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	24.3	0.8	01:01

[0204]

[0205]

실시예 20

표 28

조성	mg/정제
<b>I</b> 페노피브레이트	5.02
<b>II</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	100.46
<b>III</b> 만니톨 (Pearlitol SD 100)	36.00
<b>IV</b> 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.02
<b>V</b> 크로스카르멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol)	9.00
<b>VI</b> 스테아르산 마그네슘	4.5

[0206]

[0207]

(I) 페노피브레이트 및 (II) 만니톨 (Pearlitol SD 100) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 80 °C 로 유지시켰다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (과립의 필터), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102) (과립의 필터), (V) Ac-Di-Sol (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 두 부분으로 나누었다. 타정 공정 동안 각 부분을 상이한 타정 압력을 사용하여 정제로 압축하였다. 이들의 정제 경도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 29 에 나타나 있다.

표 29

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	33.2	0.6	00:28
2	56.3	0.7	00:30

[0208]

[0209] 실시예 21

표 30

조성	mg/정제
I 에스시탈로프람 염기	4.99
II 만니톨 (Pearlitol 160C)	99.84
III 만니톨 (Pearlitol 160C)	36.40
IV 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.30
V 크로스포비돈 (Kollidon CL)	9.10
VI 스테아르산 마그네슘	6.37

[0210]

[0211] (I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol 160C, 입자 크기 대략 160  $\mu\text{m}$ ) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 65  $^{\circ}\text{C}$  로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (Pearlitol 160C) (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립의 필러), (V) 크로스포비돈 (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 정제로 압축하였다. 이들의 정제 정도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 31 에 나타나 있다.

표 31

타정 압력 수준	정제 정도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	24.1	0.7	00:18

[0212]

[0213] 실시예 22

표 32

조성	mg/정제
I 에스시탈로프람 염기	4.99
II 만니톨 (Pearlitol 300DC)	99.84
III 만니톨 (Pearlitol 300DC)	36.40
IV 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH 102)	25.30
V 크로스포비돈 (Kollidon CL)	9.10
VI 스테아르산 마그네슘	6.37

[0214]

[0215]

(I) 에스시탈로프람 염기 및 (II) 만니톨 (Pearlitol 300DC, 입자 크기 대략 300  $\mu\text{m}$ ) 을 고전단 혼합기에서 용융 응집시켰다. 가열 맨틀의 온도를 65 °C 로 유지시키고, 500 rpm 의 혼합기 속도를 적용하였다. 생성된 혼합물을 (III) 만니톨 (Pearlitol 300DC) (과립의 필러), (IV) 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH101) (과립의 필러), (V) 크로스포비돈 (붕해제) 및 (VI) 스테아르산 마그네슘 (윤활제) 과 혼합하였다. 상기 혼합물을 정제로 압축하였다. 이들의 정제 경도, 정제 마손도 및 붕해 시간은 표 33 에 나타나 있다.

표 33

타정 압력 수준	정제 경도 (N)	정제 마손도 (%)	붕해 시간 (분:초)
1	27	0.33	00:30

[0216]