SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **18. 4. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0204607.6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **27. 2. 2002**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB02/03832**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/072565**

(11), (21) Číslo dokumentu:

88-2004

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D307/87,
A61K 31/34

(71) Prihlasovateľ: **MATRIX LABORATORIES LIMITED, Secunderabad, IN;**

(72) Pôvodca: **Chunchu Venkata Ramana Rao, Hyderabad, IN;**
Chava Satyanarayana, Hyderabad, IN;
Bodepudi Hari Babu, Hyderabad, IN;
Abbineni Jyothi Basu, Hyderabad, IN;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob výroby citalopramu**

(57) Anotácia:
Je opísaný spôsob výroby veľmi čistých solí citalopramu. Starostlivým výberom rozpúšťadiel a starostlivou reguláciou hodnoty pH je možné izolovať soli citalopramu bez prítomnosti 5-chlór-citalopramu, 5-bróm-citalopramu, desmetyl-citalopramu a 5-karboxamidu-citalopramu.

SK 88-2004 A3

PP 88-2004

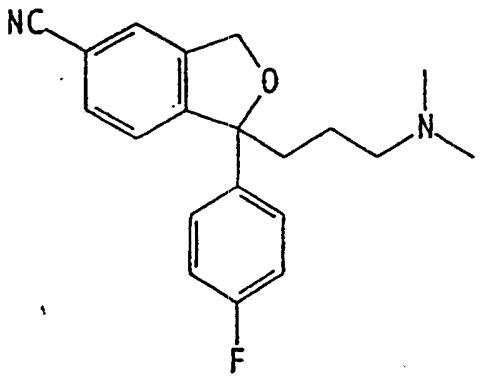
Spôsob výroby citalopramu

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka citalopramu, hlavne solí citalopramu a spôsobu výroby veľmi čistých uvedených solí.

Doterajší stav techniky

Citalopram je známe antidepresívne liečivo, ktoré je už dlho na trhu. Má nasledujúcu štruktúru



Citalopram je selektívny, centrálne pôsobiaci inhibítor vychytávania serotonínu (5-hydroxytryptamín: 5-HT) a majúci teda antidepresívnu aktivitu. Antidepresívna aktivita tejto zlúčeniny bola popísaná v mnohých publikáciách. Citalopram je ďalej popísaný ako látka, ktorá pôsobí pri liečení demencie a cerebrovaskulárnych poruchách.

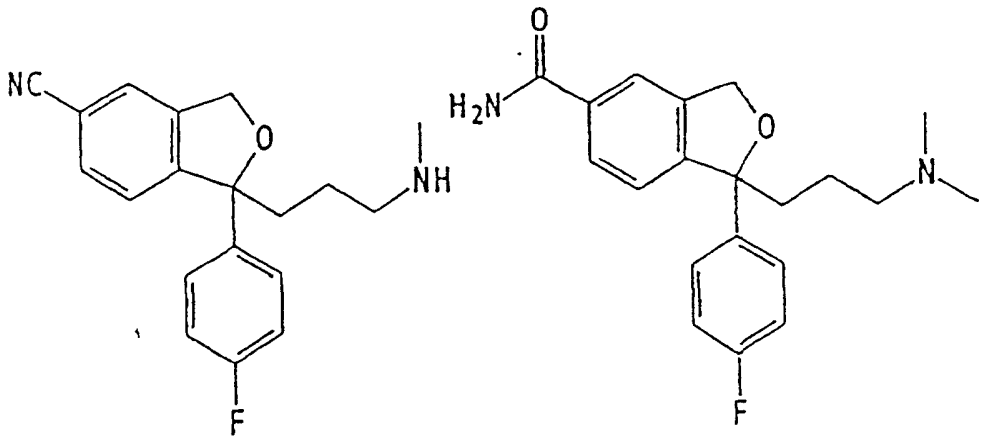
Citalopram bol po prvýkrát popísaný v USA patente č. 4 136 193, ktorý popisuje mnohé spôsoby jeho prípravy. Akonáhle sa raz vyrobí, citalopramová báza sa obyčajne

prevedie na soľ konvenčnými spôsobmi, aj keď sa môže používať ako voľná báza. Zvlášť sú výhodné hydrobromidové soli, pretože sú orálne dostupné.

Od publikovania horeuvedeného USA patentu boli navrhnuté mnohé ďalšie spôsoby výroby citalopramu. V mnohých z nich, rovnako ako v horeuvedenom USA patente, posledný stupeň tohto spôsobu zahrňuje konverziu skupiny inej než je kyanová skupina v polohe 5 ftalamového kruhu na 5-kyanovú skupinu. S výhodou sa táto konverzia vykonáva z brómového analógu.

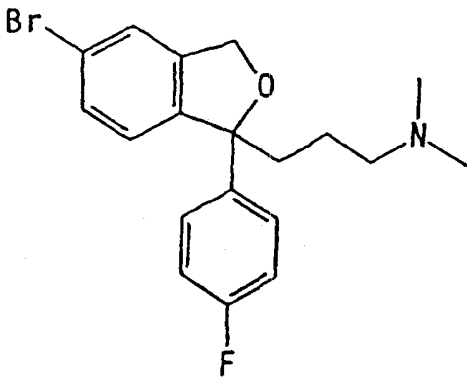
Ako je však dobre známe, počas kyanačnej reakcie sa nevyhnutne tvoria nečistoty. Tieto nečistoty sa ťažko oddeľujú od žiadaného konečného produktu. Nečistoty pretrvávajú tiež zo skorých štádií syntézy a sú preto potrebné intenzívne spôsoby čistenia.

Ak konečné štádium výroby citalopramu zahrňuje kyanáciu 5-brómového analógu na zodpovedajúci nitrit, hlavné nečistoty, s ktorými sa stretávame, sú

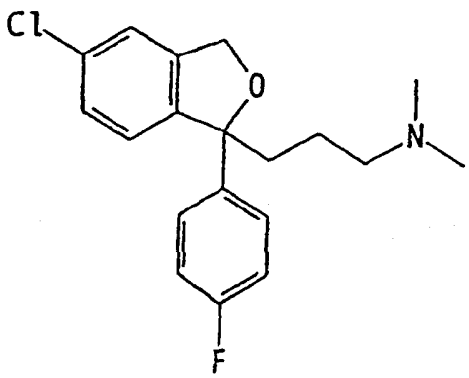


5-bróm-citalopram

5-chlór-citalopram



desmetyl-citalopram



5-karboxamid citalopramu

V oblasti techniky sú už známe rôzne spôsoby čistenia surovej citalopramovej zmesi vyrobené takouto kyanačnou reakciou. Napríklad, britský spis č. 2 356 199 popisuje, že sa nečistoty môžu odstrániť použitím konvenčnej techniky destilácie. Surová báza sa jednoducho destiluje. Získa sa tak čistejší citalopramový materiál. Produkt bázy sa potom môže previesť na soľ. Britský patentový spis č. 2 357 762 popisuje alternatívny spôsob, pri ktorom sa surová voľná báza jednoducho pred konverziou na soľ prekryštalizuje.

Stále však je potrebné zaistiť účinnejšie a ekonomickejšie spôsoby čistenia, najmä na využitie v priemyslovom meradle, kedy môže byť, napríklad, použitie destilačnej aparatúry drahé.

Autori predloženého vynálezu teraz našli alternatívny a rýchly spôsob izolovania čistejších citalopramových solí v podstate bez prítomnosti horeuvedených nečistôt bez použitia kryštalizačných techník potrebujúcich mnoho času alebo drahé destilačné zariadenia. Autori predloženého vynálezu zistili, že starostlivým výberom rozpúšťadiel a starostlivou manipuláciou pH sa môžu citalopramové soli izolovať veľmi čisté v neprítomnosti hlavných nečistôt, 5-chlórcitalopramu, 5-brómcitalopramu, desmetyl-citalopramu a 5-karboxamidu citalopramu.

Podstata vynálezu

Jeden aspekt tohto vynálezu zahrňuje spôsob výroby soli citalopramu, podľa ktorého sa:

A) citalopram rozpustí v rozpúšťadle, ktoré je vybrané z acetónu, alkoholu, toluénu alebo ich zmesí a pridá sa kyselina šťavelová,

B) oddelí sa vyzrážaný šťavelan citalopramu, napr. filtráciou,

C) uvedený šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza v takom množstve, ktoré stačí na to, aby sa uvoľnil citalopram, napr. pH pri 9 až 10,

D) uvoľnený citalopram sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, izoluje sa organická fáza a rozpúšťadlo sa odparí,

prípadne sa zopakujú stupne ad A) až ad D),

zopakujú sa stupne ad A) a ad B) a potom

E) uvedený šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza pri pH 6 až 7,

F) pridá sa rozpúšťadlo vybrané z toluénu, cyklohexánu, hexánu, heptánu, izopropyléteru, xylénu alebo ich zmesí a izoluje sa vodná fáza,

G) k uvedenej vodnej fáze sa pridá báza v dostatočnom množstve preto, aby sa uvoľnil citalopram, uvoľnený citalopram sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, izoluje sa organická fáza a rozpúšťadlo sa odparí, a

H) uvedený citalopram sa rozpustí v alkoholovom rozpúšťadle, pridá sa kyselina a oddelí sa vyzrážaná citalopramová soľ.

Podľa iného aspektu tento vynález zahrňuje spôsob oddelenia desmetylcitalopramu zo surovej zmesi s citalopramovou bázou, podľa ktorého

A) citalopram sa rozpustí v rozpúšťadle vybranom z acetónu, alkoholu, toluénu alebo ich zmesí a pridá sa kyselina šťavelová,

B) oddelí sa vyzrážaný šťavelan citalopramu,

C) uvedený šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza v takom množstve, aby sa uvoľnil citalopram, napr. pH pri 9 až 10,

D) uvoľnený citalopram sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, izoluje sa organická fáza a rozpúšťadlo sa odparí, a

prípadne sa zopakujú stupne ad A) až ad D).

Podľa ešte ďalšieho aspektu tohto vynálezu sa získava spôsob oddelenia 5-chlór-citalopramu a 5-bróm-citalopramu zo surovej zmesi šťavelanu citalopramu, podľa ktorého

E) šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza pri pH 6 až 7, a

F) pridá sa rozpúšťadlo vybrané z toluénu, cyklohexánu, hexánu, heptánu, izopropyléteru, xylénu alebo ich zmesí a izoluje sa vodná fáza.

Podľa iného aspektu predloženého vynálezu sa získava spôsob oddelenia 5-karboxyamidu zo surovej zmesi citalopramu, podľa ktorého

H) citalopram sa rozpustí v alkoholovom rozpúšťadle, pridá sa kyselina a oddelí sa vyzrážaná citalopramová soľ, napr. filtráciou.

Podľa ešte ďalšieho aspektu tento vynález poskytuje citalopram alebo jeho soli získané spôsobmi podľa vynálezu, rovnako ako ich použitie v medicíne a farmaceutické soli, ktoré ich obsahujú.

Pojem "citalopram", ako sa tu používa, znamená voľnú bázu citalopramu.

V časti ad A) spôsobu podľa vynálezu by sa surová citalopramová báza mala s výhodou rozpustiť v acetóne. Bez obmedzenia teórií sa predpokladá, že desmetyl-citalopram sa odstraňuje v rozpúšťadle premývaním v stupni ad B), keď sa izoluje soľ šťavelanu citalopramu. Bolo zistené, že k najúčinnejšiemu odstráneniu desmetyl-citalopramu dochádza vtedy, keď sa ako rozpúšťadlo použije acetón.

Izolácia vyčisteného šťavelanu citalopramu v stupni ad B) sa môže uskutočniť tak, že sa napríklad uskutoční filtrácia alebo centrifugácia alebo iná konvenčná technika oddelenia pevnej látky od kvapaliny. Šťavelan citalopramu sa vyzráža (je nerozpustný v použitom organickom rozpúšťadle). Izolácia by sa nemala uskutočniť odparením organickej fázy, pretože desmetyl-citalopram by sa týmto spôsobom neodstránil.

Báza použitá na uvoľnenie citalopramu z jeho šťavelanu v stupni ad C) môže znamenať akúkoľvek konvenčnú bázu, ktorá je zlučiteľná s citalopramom. Medzi vhodné bázy patrí NaOH, KOH a rôzne organické bázy. Ako báza je však výhodné používať amoniak. pH roztoku v stupni ad C) by malo byť zvýšené na takú hodnotu, ktorá by bola dostatočná na zaistenie toho, aby sa báza citalopramu uvoľnila. Potrebné pH sa ľahko zistí zručným chemikom. Výhodné je však, aby pH bolo upravené na hodnotu medzi 8,5 a 10, výhodnejšie medzi 9,0 a 9,5, najvýhodnejšie 9,0 až 9,2. Hodnotu pH je možné sledovať použitím štandardných indikátorov alebo iným zariadením na meranie pH.

Uvoľnená voľná báza citalopramu môže byť extrahovaná z vodného roztoku štandardným organickým rozpúšťadlom (stupeň D). Najvýhodnejším v tomto stupni je toluén, aj keď by sa rovnako mohli použiť iné uhľovodíkové rozpúšťadlá, ako je xylén, hexán, heptán, atď. Vytvorená organická fáza by mala byť oddelená jednoducho oddelením vrstiev. Rozpúšťadlo môže byť potom oddestilované jednoduchou destiláciou alebo pri zníženom tlaku. Konvenčne sa však rozpúšťadlo odstraňuje pri atmosférickom tlaku tak, aby sa uvoľnený citalopram

uchoval ako olej. Tým, že sa použije odparenie pri atmosférickom tlaku, pravdepodobne zostanú prítomné nejaké stopy rozpúšťadla (možno až 10 %), čím uvoľnený citalopram zostane vo forme oleja.

Aby sa odstránili akékoľvek zbytky desmetyl-citalopramu, môže byť potrebné zopakovať tvorbu šťavelanu a následné stupne uvoľnenia bázy (ad A až ad D).

Bez ohľadu na teóriu sa predpokladá, že ďalšie hlavné nečistoty, bróm/chlór-citalopram, možno odstrániť starostlivým regulovaním pH a následným premytím v príslušných rozpúšťadlách.

Aby sa tieto nečistoty podľa vynálezu odstránili, je nutné pridať šťavelan citalopramu do vody a upraviť pH tohto roztoku na hodnotu 6 až 7, s výhodou na 6,2 až 7 (stupeň E). A opäť bázou môže byť akákoľvek báza vhodná na túto úlohu, napr., ako je horeuvedené v stupni ad C), výhodnou bázou je amoniak.

Autori vynálezu s prekvapením zistili, že pri tomto pH šťavelan citalopramu zostáva v podstate vo forme soli, ale soli chlór- a bróm-medziproduktov majú tendenciu prechádzať späť na zodpovedajúcu bázu. Organickým premytím (stupeň F) bola s prekvapením dokázaná možnosť odstrániť tieto nečistoty organickým premývaním, pričom sa žiadaný produkt udržuje vo vodnej fáze. Organické premývacie rozpúšťadlo s výhodou znamená konvenčne toluén, cyklohexán, hexán, heptán, izopropyléter, xylén alebo ich zmesi. Výhodne toto rozpúšťadlo je toluén, cyklohexán alebo ich zmes.

Po odstránení nečistôt v organickej fáze sa potom vodná vrstva môže celkom zalkalizovať a voľná báza citalopramu sa extrahuje organickým rozpúšťadlom na získanie žiadanej soli citalopramu (stupeň G). Rozpúšťadlom, ktoré sa používa na extrahovanie uvoľneného citalopramu môže opäť byť akékoľvek vhodné rozpúšťadlo, napr. tie rozpúšťadlá, ktoré sú popísané vyššie v stupni ad D).

Najvýhodnejším je v tomto prípade opäť toluén, aj keď sa rovnako úspešne môžu použiť iné uhľovodíkové rozpúšťadlá, ako je xylén, hexán, heptán, atď. Rozpúšťadlo sa potom môže odpariť jednoduchou destiláciou alebo pri zníženom tlaku. Konvenčne sa však rozpúšťadlo odstráni pri atmosférickom tlaku tak, aby sa uvoľnený citalopram uchoval ako olej. Tým, že sa použije odparenie pri atmosférickom tlaku, pravdepodobne zostanú nejaké stopy rozpúšťadla (možno až 10 %), čím sa uvoľnený citalopram uchová vo forme oleja.

Autori vynálezu predpokladajú, že sa počas konečného stupňa, t. j. vyhotovenia žiadanej soli, môžu odstrániť nečistoty 5-karboxyamidu citalopramu.

Toto sa dosiahne tým spôsobom, že sa citalopram rozpustí v alkoholovom rozpúšťadle, najmä v izopropylalkohole alebo metanole. Potom sa pridá činidlo tvoriace vodnú fázu, t. j. kyselinu. Vytvorí sa soľ citalopramu (stupeň H). Kryštály tejto soli citalopramu sa môžu izolovať konvenčne filtráciou alebo centrifugáciou, ale nečistota 5-karboxyamidu citalopramu zostane v organickej fáze a je teda prekvapivo jednoduché ju odstrániť vo vodnej fáze.

Soli, ktoré sa majú vyrobiť, sú s výhodou hydrobromid, hydrochlorid alebo šťavelan.

Spôsob čistenia podľa predloženého vynálezu je hlavne vhodný na výrobu hydrobromidu citalopramu, keď sa zmes citalopramu vyrobí kyanáciou 5-bróm-citalopramu. Tento spôsob je však rovnako vhodný na čistenie surového citalopramu vyrobeného akýmkoľvek iným spôsobom. Ďalšie takéto spôsoby sú popísané, napríklad, v európskej patentovej prihláške č. A 171 943.

Kyanácia bróm-citalopramu sa ľahko uskutoční použitím, napríklad, kyanidu sodného alebo s výhodou kyanidu meďnatého. Bróm-citalopram možno vyrábať mnohými spôsobmi, napríklad takým, ako je popísané v USA patente č. 4 136 193.

Podľa povahy prítomných nečistôt môže sa vynechať niektorý z týchto stupňov čistenia podľa vynálezu. Ak nie je v surovej zmesi citalopramu prítomný žiadny desmetyl-citalopram, je možné vynechať stupne ad A) až ad D) a jednoducho odstrániť ďalšie nečistoty podľa popisu v stupňoch ad E) až ad H). Toto tvorí ďalší aspekt predloženého vynálezu. Podobne – ak nie je prítomná nečistota 5-karboxyamid citalopram, potom konverzia na žiadanú soľ sa môže uskutočniť bez stupňa ad H). Predložený vynález teda poskytuje spôsob, ako je popísané v stupňoch ad A) až ad G) a stupňoch ad A) až ad D) s nasledujúcim stupňom ad H).

Soli citalopramu vyrobené spôsobom podľa vynálezu sa môžu previesť na farmaceutické prípravky tak, ako je dobre známe v oblasti techniky. Tieto prípravky môžu mať formu tabliet, ktoré sa môžu vyrobiť zmiešaním účinnej zložky s obvyklými prísadami a/alebo riedidlami a následným vylisovaním zmesi na konvenčnom tabletovacom zariadení. Medzi príklady prísad alebo riedidiel patria: kukuričný škrob, zemiakový škrob, talok, stearát horečnatý, želatína, laktóza, gumy a podobne. Môžu sa používať akékoľvek ďalšie adjuvans alebo prísady, farbivá, aromatické činidlá, ochranné činidlá, činidlá maskujúce chuť, atď., pokiaľ sú zlúčiteľné s účinnou zložkou. Účinná zložka sa môže vyrábať tiež ako roztok pre injekcie, ktorý sa môže pripraviť tak, že sa účinná zložka a možné prísady rozpustia v časti rozpúšťadla pre injekcie, s výhodou v sterilnej vode, roztok sa upraví na žiadaný objem, sterilizuje sa a naplní sa do vhodných ampuliek alebo liekoviek. Opäť sa môže použiť

akákoľvek vhodná prísada konvenčne používaná v oblasti techniky, ako sú činidlá ovplyvňujúce tonicitu, ochranné činidlá, antioxidačné činidlá, atď. Množstvo citalopramu podávaného pacientovi závisí od stavu pacienta a ľahko ho stanoví šikovný lékar. Tablety môžu obsahovať napríklad 20 mg alebo 40 mg dávky. Citalopram sa môže podávať samotný s akýmkoľvek ďalším farmaceutickým činidlom, s ktorým je zlučiteľný. Do prostriedkov s citalopramom sa však môžu pridávať ďalšie účinné zložky, ako je dobre známe v oblasti techniky.

Tento vynález bude ďalej popísaný nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Šťavelan 1-(3-dimetylaminopropyl)-1-(4'-fluórfenyl)-1,3-dihydrobenzofurán-5-karbonitrilu (šťavelan citalopramu)

Citalopram sa vyrobí v podstate tak, ako je popísané v príklade 2 v USA patente č. 4 136 193, aj keď sa miesto benzénu použije toluén. 100 g citalopramu (0,30 mólu) s obsahom desmetyl-citalopramu až 5,0 % hmotn. sa pridá k acetónu (300 ml) a výsledný roztok sa mieša 15 minút pri 40 °C. K horeuvedenému čiremu roztoku sa pridá kyselina šťavelová (40 g, 0,31 mólu) rozpustená v acetóne (300 ml) a výsledná zmes sa zahreje na 50 až 55 °C. Táto zmes sa ochladí. Biele kryštály titulnej zlúčeniny sa pri teplote miestnosti odfiltrujú a sušia sa 6 hodín pri 60 °C pri atmosférickom tlaku.

Šťavelan citalopramu, vyrobený podľa príkladu 1 (105 g, 0,25 mólu), sa suspenduje vo vode (525 ml). pH sa pridaním amoniaku upraví na hodnotu 9,0 až 9,2. Táto zmes sa mieša 30 minút a extrahuje sa dvakrát toluénom (250 ml). Organická fáza sa odstráni a premyje sa vodou (100 ml). Toluénová vrstva sa vákuovo zahustí. K zbytku sa pridá acetón (300 ml) a táto zmes sa mieša 15 minút pri 40 °C. K horeuvedenému čiremu roztoku sa pridá kyselina šťavelová (33 g, 0,26 mólu) rozpustená v acetóne (300 ml) a táto zmes sa zahreje na 50 až 55 °C. Biele kryštály titulnej zlúčeniny sa pri teplote miestnosti odfiltrujú a sušia sa 6 hodín pri 60 °C pri atmosférickom tlaku.

Výťažokk 90 g (85 % hmotn.). Obsah desmetyl-citalopramu bol menší než 0,1 % hmotn.

Príklad 2

Hydrobromid 1-(3-dimetylaminopropyl)-1-(4'-fluórfenyl)-1,3-dihydrobenzofurán-5-karbonitrilu (hydrobromid citalopramu)

Šťavelan 1-(3-dimetylaminopropyl)-1-(4'-fluórfenyl)-1,3-dihydrobenzofurán-5-karbonitrilu (90 g, 0,21 mólu) vyrobený podľa príkladu 1 sa suspenduje vo vode (500 ml) a pH tohto roztoku sa pridaním amoniaku (20 až 25%) upraví na hodnotu 6,2 až 7,0 (približne 20 ml). Tento roztok sa mieša 15 minút. Horeuvedený roztok sa premyje toluénom (6 x 50 ml) a organické fázy sa odstránia. K vodnej fáze sa pridá amoniak (20 až 25%), aby sa pH upravilo na hodnotu 9,0 až 9,2. Táto zmes sa mieša 15 minút a extrahuje sa toluénom (2 x 250 ml). Organické fázy sa premyjú roztokom NaCI (100 ml, 10%) a toluén sa vákuovo odstráni. Zostane olejovitý zbytok. K tomuto zbytku sa pridá 350 ml izopropylalkoholu a číry roztok sa sfiltruje cez Celite®. zvyšnému číremu roztoku sa pridá 35 g 48% (hmotn.) vodnej kyseliny bromovodíkovej. Táto zmes sa mieša 1 hodinu pri 50 °C. Po ochladení na 20 °C sa kryštály odfiltrujú a vysušia.

Výťažok 75 g (85 % hmotn.). Čistota: 99,7 % hmotn.

PP 88-2004

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby soli citalopramu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

A) citalopram sa rozpustí v rozpúšťadle, ktoré je vybrané z acetónu, alkoholu, toluénu alebo ich zmesí a pridá sa kyselina šťavelová,

B) oddelí sa vyzrážaný šťavelan citalopramu, napr. filtráciou,

C) uvedený šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza v takom množstve, ktoré stačí na to, aby sa uvoľnil citalopram,

D) uvoľnený citalopram sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, izoluje sa organická fáza a rozpúšťadlo sa odparí,
prípadne sa zopakujú stupne ad A) až ad D),
zopakujú sa stupne ad A) a ad B) a ďalej

E) šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza pri pH 6 až 7,

F) pridá sa rozpúšťadlo vybrané z toluénu, cyklohexánu, hexánu, heptánu, izopropyléteru, xylénu alebo ich zmesí a izoluje sa vodná fáza,

G) k uvedenej vodnej fáze sa pridá báza v dostatočnom množstve preto, aby sa uvoľnil citalopram, uvoľnený citalopram sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, izoluje sa organická fáza a rozpúšťadlo sa odparí, a

H) citalopram sa rozpustí v alkoholovom rozpúšťadle, pridá sa kyselina a oddelí sa vyzrážaná citalopramová soľ.

2. Spôsob oddelenia desmetyl-citalopramu zo surovej zmesi s bázou citalopramu, v y z n a-
č u j ú c i s a t ý m, že

A) citalopram sa rozpustí v rozpúšťadle vybranom z acetónu, alkoholu, toluénu alebo ich zmesí a pridá sa kyselina šťavelová,

B) oddelí sa vyzrážaný šťavelan citalopramu,

C) šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza v takom množstve, ktoré je dostatočné na to, aby sa uvoľnil citalopram,

D) uvoľnený citalopram sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, izoluje sa organická fáza a rozpúšťadlo sa odparí, a
prípade sa zopakujú stupne ad A) až ad D).

3. Spôsob oddelenia 5-chlór-citalopramu a 5-bróm-citalopramu zo surovej zmesi šťavelanu citalopramu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

E) šťavelan citalopramu sa suspenduje vo vode a pridá sa báza pri pH 6 až 7, a

F) pridá sa rozpúšťadlo vybrané z toluénu, cyklohexánu, hexánu, heptánu, izopropyléteru, xylénu alebo ich zmesí a izoluje sa vodná fáza.

4. Spôsob oddelenia 5-karboxyamidu zo surovej zmesi citalopramu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

H) citalopram sa rozpustí v alkoholovom rozpúšťadle, pridá sa kyselina a oddelí sa vyzrážaná soľ.

5. Citalopram alebo jeho soli získané spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4.

6. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje citalopram alebo jeho soľ podľa nároku 5.

Zastupuje: