



(12) PATENTANSØGNING

Patent- og
Varemærkestyrelsen

- (51) Int.Cl.®: **C 07 D 307/87 (2006.01)**
- (21) Patentansøgning nr: **PA 2008 00075**
- (22) Indleveringsdag: **2008-01-21**
- (24) Løbedag: **2006-06-22**
- (41) Alm. tilgængelig: **2008-03-15**
- (86) International ansøgning nr: **PCT/DK2006/000366**
- (86) International indleveringsdag: **2006-06-22**
- (85) Videreførelsesdag: **2008-01-21**
- (30) Prioritet: **2005-06-22 DK PA 2005 00912**
- (71) Ansøger: **H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danmark**
- (72) Opfinder: **Robert Dancer, Sønderkær 53, 2650 Hvidovre, Danmark**
Hans Petersen, Guldagervej 11, 2720 Vanløse, Danmark
Ole Nielsen, Nystedvej 19, 2500 Valby, Danmark
Michael Harold Rock, Risbjergvej 28, 2650 Hvidovre, Danmark
Helle Eliassen, Munkekærgård 9, 4600 Køge, Danmark
Ken Liljegren, Langkær Vænge 10, 3500 Værløse, Danmark
-

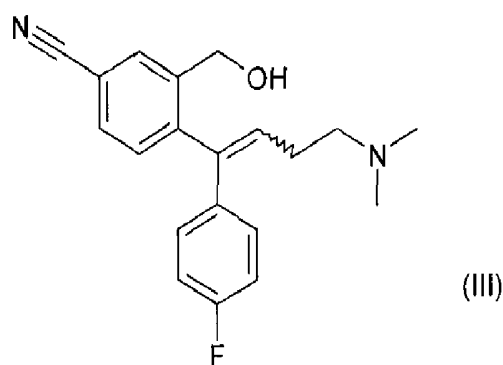
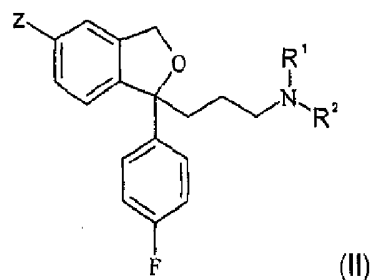
(54) Benævnelse: **Krystallinsk base af escitalopram og orodispergerbare tabletter indeholdende escitaloprambase**

(57) Sammendrag:

Den foreliggende opfindelse angår den krystallinske base af det velkendte antidepressivum escitalopram, S-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, formuleringer af nævnte base, en fremgangsmåde til fremstilling af oprensede salte af escitalopram såsom oxalatet, under anvendelse af basen, saltene opnået ved nævnte fremgangsmåde og formuleringer indeholdende sådanne salte, og en fremgangsmåde til fremstilling af oprenset escitalopram fri base eller salte af escitalopram, såsom oxalatet, under anvendelse af hydrobomidet, saltene opnået ved nævnte fremgangsmåde og formuleringer indeholdende sådanne salte. Endeligt angår den foreliggende opfindelse en smeltetablet, der har en hårdhed på mindst 22 N og en oral desintegrationstid på mindre end 120 s, og som indeholder en aktiv farmaceutisk bestanddel adsorberet på et vandopløseligt fyldstof, hvor den aktive farmaceutiske bestanddel har et smeltepunkt i området 40-100 °C, såvel som en fremgangsmåde til fremstilling af en sådan smeltetablet.

Patentkrav

1. Escitalopram fri base i fast form.
- 5 2. Escitalopram fri base ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter krystallinsk escitalopram.
3. Escitalopram fri base ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at den er mindst 90 % krystallinsk, navnlig mindst 95 % krystallinsk og nærmere bestemt mindst 10 98 % krystallinsk.
4. Escitalopram fri base ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er krystallinsk.
- 15 5. Farmaceutisk sammensætning, der indeholder escitalopram fri base ifølge kravene 1 til 4.
6. Fremgangsmåde til fremstilling af escitalopram fri base eller et salt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at escitalopramhydrobromid udfældes i krystallinsk 20 form fra et opløsningsmiddel og separeres fra opløsningsmidlet, eventuelt omkrystalliseres én eller flere gange og derefter omdannes til escitalopram fri base eller et salt deraf, forudsat, at det fremstillede escitalopram-salt ikke er hydrobromidet.
- 25 7. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af escitalopram fri base eller et salt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at escitalopramhydrobromidet udfældes fra et rå escitalopram.
- 30 8. Fremgangsmåde ifølge krav 6 eller 7 til fremstilling af escitalopram fri base eller et salt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at én eller flere urenheder med formlerne (II) eller (III)



5

hvor Z er halogen, cyano eller $-\text{CONH}_2$,

R^1 og R^2 uafhængigt er hydrogen eller methyl, forudsat, at hvis både R^1 og R^2 er methyl, så kan Z ikke være cyano,

10 og bindingen, som er tegnet som en siksaklinje i formlen (III), angiver, at konfigurationen omkring dobbeltbindingen kan være E- eller Z-; fjernes fra eller reduceres i escitalopramet ved fremgangsmåden.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, hvor urenhederne har formlen (II), hvor

15 Z er brom eller chlor, og R^1 og R^2 begge er methyl,

Z er $-\text{CONH}_2$, og R^1 og R^2 begge er methyl, eller

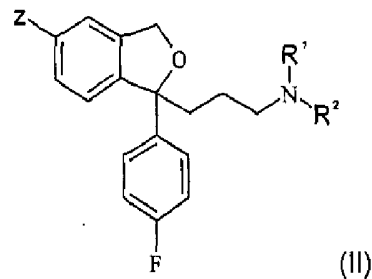
Z er cyano, R^1 er hydrogen, og R^2 er methyl;

eller med formlen (III), hvor konfigurationen omkring dobbeltbindingen er Z.

20 10. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 7 til 9, hvor det rå escitalopram underkastes en indledende oprensning, før escitalopramhydrobromidet udfældes i krystallinsk form.

25 11. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 6 til 10, kendet tegnet ved, at escitalopramhydrobromidet omdannes til escitalopram fri base eller escitalopram-oxalat.

12. Krystallinsk base af escitalopram eller et oxalatsalt af escitalopram, k e n d e t e g n e t ved, at den(det) indeholder mindre end 0,20 % urenheder bortset fra *R*-citalopram, navnlig mindre end 0,10 %.
- 5
13. Krystallinsk base eller oxalatsalt ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t ved, at den(det) indeholder mindre end 0,10 % af en hvilken som helst særskilt urenhed bortset fra *R*-citalopram.
- 10
14. Krystallinsk base af escitalopram eller et oxalatsalt af escitalopram fremstillet ved fremgangsmåden ifølge et hvilket som helst af kravene 6-11.
- 15
15. Base eller oxalatsalt ifølge krav 14, k e n d e t e g n e t ved, at den(det) indeholder mindre end 0,20 % urenheder bortset fra *R*-citalopram, navnlig mindre end 0,10 %.
- 20
16. Krystallinsk base eller oxalatsalt ifølge krav 15, k e n d e t e g n e t ved, at den(det) indeholder mindre end 0,10 % af en hvilken som helst særskilt urenhed bortset fra *R*-citalopram.
- 25
17. Fremgangsmåde til fremstilling af et salt af escitalopram, k e n d e t e g n e t ved, at escitalopram fri base udfældes i fast form fra et opløsningsmiddel og separeres fra opløsningsmidlet, eventuelt omkrystalliseres én eller flere gange og derefter omdannes til et salt af escitalopram.
- 30
18. Fremgangsmåde ifølge krav 17 til fremstilling af et salt af escitalopram, k e n d e t e g n e t ved, at escitalopram fri base udfældes fra et rått escitalopram.
19. Fremgangsmåde ifølge krav 17 eller 18 til fremstilling af et salt af escitalopram, k e n d e t e g n e t ved, at en urenhed med formlen (II)



5

10 hvor Z er cyano, R¹ er methyl, og R² er hydrogen, fjernes fra eller reduceres i escitalopramet ved fremgangsmåden.

20. Fremgangsmåde ifølge krav 19, hvor Z er brom.

15 21. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 18 til 20, hvor det rå escitalopram underkastes indledende oprensning, før escitalopramhydrobromidet udfældes i krystallinsk form.

20 22. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 18 til 21, kendt ved, at escitalopram fri base omdannes til escitalopramoxalat.

25 23. Fremgangsmåde til reduktion af mængden af escitalopram, N-oxid i escitalopram fri base eller et salt deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter opløsning af escitalopram fri base i diethylether og fjernelse af escitalopram, N-oxid som et fast materiale.

30 24. Smeltetablet, der har en hårdhed på mindst 22 N og en oral desintegrationstid på mindre end 120 s, og som omfatter en aktiv farmaceutisk bestanddel adsorberet på et vandopløseligt fyldstof, ét eller flere desintegrationsmidler og eventuelt yderligere vandopløseligt fyldstof, hvor den aktive farmaceutiske bestanddel har et smeltepunkt i området 40-100 °C.

25. Smeltetablet ifølge krav 23, kendetegnet ved, at den aktive farmaceutiske bestanddel har et smeltepunkt i området 40-90 °C.
- 5 26. Smeltetablet ifølge krav 23 eller 24, kendetegnet ved, at den aktive farmaceutiske bestanddel er valgt fra gruppen bestående af escitalopram, ethosuximid, trimethadion, chlorambucil, disulfiram, fenofibrat, guaifenesin, lomustin, carisoprodol og perphenazin.
- 10 27. Smeltetablet ifølge krav 25, kendetegnet ved, at den aktive farmaceutiske bestanddel er escitalopram.
- 15 28. Smeltetablet ifølge et hvilket som helst af kravene 23-26, kendetegnet ved, at det vandopløselige fyldstof er valgt fra gruppen bestående af monosaccharider, disaccharider, sukkeralkoholer og polysaccharider.
- 20 29. Smeltetablet ifølge krav 27, kendetegnet ved, at det vandopløselige fyldstof er valgt fra gruppen bestående af mannitol, sorbitol, glucose, mannose og lactose.
- 30 30. Smeltetablet ifølge et hvilket som helst af kravene 23-28, kendetegnet ved, at den har en hårdhed på mindst 22 N.
- 25 31. Smeltetablet ifølge et hvilket som helst af kravene 23-29, kendetegnet ved, at den har en oral desintegrationstid på mindre end 60 s.
- 30 32. Smeltetablet ifølge et hvilket som helst af kravene 23-30, kendetegnet ved, at desintegrationsmidlerne er valgt fra gruppen bestående af mikrokrySTALLINSK cellulose, natriumstivelsesglycolat, croscarmellose-natrium, crospovidon og povidon.
- 35 33. Smeltetablet ifølge et hvilket som helst af kravene 23-31, kendetegnet ved, at den har en slidstyrke på ikke mere end 1 %.
34. Fremgangsmåde til fremstilling af en smeltetablet ifølge et hvilket som helst af kravene 23-32, der omfatter:

- 5 a) blanding af det vandopløselige fyldstof og den aktive farmaceutiske bestanddel ved en temperatur over, omkring eller lidt under den aktive farmaceutiske bestanddels smeltepunkt, hvorved den aktive farmaceutiske bestanddel adsorberes på det vandopløselige fyldstof;
- b) efterfulgt af afkøling til en temperatur under 40 °C;
- c) blanding af blandingen af den aktive farmaceutiske bestanddel og det vandopløselige fyldstof med ét eller flere desintegrationsmidler og eventuelt andre hjælpestoffer og
- 10 d) presning af blandingen til tabletter med en hårdhed på mindst 22 N.