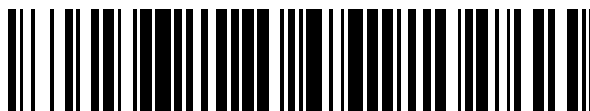


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 356 838**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/87** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2006 E 06742481 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **15.10.2014 EP 1896439**

54 Título: **Base cristalina de escitalopram y comprimidos orodispersables que contienen escitalopram**

30 Prioridad:

**22.06.2005 DK 200500912**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente modificada:

**26.01.2015**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)  
OTTILIAVEJ 9  
2500 VALBY-COPENHAGEN, DK**

72 Inventor/es:

**DANCER, ROBERT;  
PETERSEN, HANS;  
NIELSEN, OLE;  
ROCK, MICHAEL HAROLD;  
ELIASSEN, HELLE y  
LILJEGREN, KEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 356 838 T5

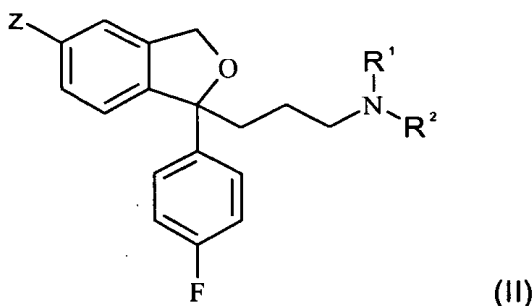
## DESCRIPCIÓN

Base cristalina de escitalopram y comprimidos orodispersables que contienen escitalopram

La presente invención se refiere en un primer aspecto a la base cristalina del bien conocido fármaco antidepresivo escitalopram, S-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofuranocarbonitrilo, a formulaciones de dicha base, a procedimientos para preparar sales de escitalopram purificado, utilizando la base cristalina de escitalopram.

## Antecedentes de la invención

El escitalopram es un fármaco antidepresivo bien conocido que se viene comercializando desde hace algunos años y tiene la siguiente estructura:



Es un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), de acción central, que tiene por consiguiente actividades antidepresivas.

El escitalopram fue descrito por primera vez en el documento US 4.943.590. El escitalopram preparado fue aislado como oxalato. Además, el escitalopram base se obtuvo en forma de un aceite. El escitalopram se comercializa en forma del oxalato.

El escitalopram puede prepararse, entre otros, según los procedimientos descritos en los documentos WO 2003006449 y WO 2003051861.

El hidrobromuro cristalino de escitalopram fue descrito en el documento WO 2004056791.

Los comprimidos orodispersables han atraído considerable atención en los últimos años. Los comprimidos orodispersables se desintegran en la boca y, después, son deglutidos. Ello resulta ventajoso para pacientes que tienen dificultad en deglutir formulaciones en comprimido convencionales y, en consecuencia, los comprimidos orodispersables no sólo contribuyen a la comodidad del paciente, sino también a que el paciente cumpla el tratamiento. El ingrediente activo farmacéutico que ha sido incorporado al comprimido de desintegración rápida puede disolverse de manera parcial o completa en la boca, permitiendo así que la absorción tenga lugar desde la cavidad oral.

Se han aplicado diversos métodos a la fabricación de comprimidos de desintegración rápida. Muchos de los métodos hacen uso de equipo no convencional y técnicas de elaboración complicadas tales como la liofilización y técnicas para espumas. Muchos de estos métodos dan como resultado comprimidos de desintegración rápida que tienen escasa resistencia del comprimido y baja friabilidad. Ello puede impedir el empleo de materiales de envasado convencionales y de procedimientos de envasado convencionales.

Por tanto, son deseables métodos de fabricación que estén basados en el empleo de equipo y técnicas convencionales y que den como resultado comprimidos de desintegración rápida con suficiente resistencia.

Se ha encontrado ahora que se puede obtener la base de escitalopram en forma de un producto cristalino muy puro, que puede ser manipulado fácilmente y formulado convenientemente para proporcionar comprimidos y otras formas farmacéuticas. Además, se ha encontrado que se puede conseguir una eficaz purificación de escitalopram durante la fabricación de escitalopram (por ejemplo, de la sal de oxalato) cristalizando la base, y después, opcionalmente, formando una sal a partir de la base.

De manera similar, se ha encontrado que se puede conseguir una purificación muy eficaz de escitalopram durante la fabricación de escitalopram (por ejemplo de la base libre o de la sal de oxalato) cristalizando el hidrobromuro, y formando después opcionalmente la base o una sal, que no sea el hidrobromuro, a partir de la base.

Estos procedimientos de purificación son particularmente útiles para eliminar intermedios que estructuralmente están estrechamente relacionados con el escitalopram, en particular compuestos que sólo difieren del escitalopram por el

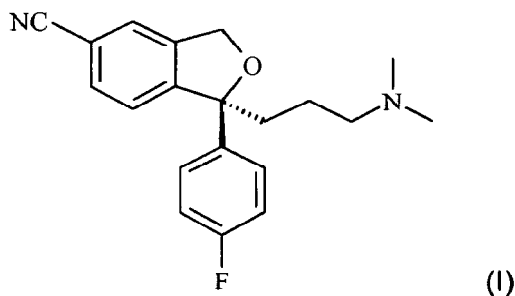
sustituyente situado en la posición 5 del anillo de isobenzofurano y/o por carecer de uno de los grupos metilo o de ambos, y de intermedios que tengan propiedades físicas o químicas que sean similares a las del escitalopram, por ejemplo los 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuranos que tienen halógeno (en particular bromuro y cloruro), una amida o un éster en la posición 5 del anillo de isobenzofurano, o los compuestos de fórmula (III).

Además, se ha desarrollado un nuevo tipo de comprimidos orodispersables de alta resistencia y baja friabilidad. Estos nuevos comprimidos orodispersables pueden ser fabricados mediante un procedimiento de aglomeración en estado fundido, un procedimiento de revestimiento en estado fundido, o un procedimiento de extrusión en estado fundido, que se pueden llevar a cabo utilizando equipo convencional de aglomeración en estado fundido o de extrusión en estado fundido. Durante el procedimiento, se calienta el ingrediente activo farmacéutico a una temperatura por encima del punto de fusión, en torno al mismo, o ligeramente por debajo del mismo, con el fin de aglomerar en estado fundido o revestir en estado fundido partículas de carga. Posteriormente, se mezclan con excipientes adecuados los aglomerados o las partículas de carga revestidas, y se comprimen para proporcionar comprimidos.

Se ha encontrado que el escitalopram base es adecuado para ser formulado en tales comprimidos orodispersables.

#### Compendio de la invención

La presente invención proporciona la base cristalina de escitalopram, que tiene la fórmula (I):



En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para fabricar una sal de escitalopram, preferiblemente el oxalato, en el cual se precipita la escitalopram base libre en forma cristalina en el seno de un disolvente y se separa del disolvente, opcionalmente se recrystaliza una o más veces, y después se transforma en una sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram.

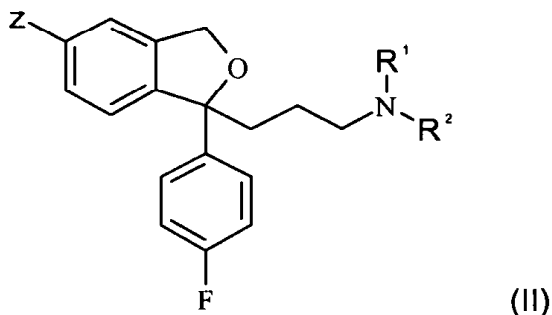
En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para reducir la cantidad de N-óxido de escitalopram ((S)-1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofurano-5-carbonitrilo, N-óxido) en el escitalopram base libre o una de sus sales, que comprende disolver escitalopram base libre en dietiléter y eliminar N-óxido de escitalopram en forma de un material sólido.

En otro aspecto, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden escitalopram base en forma cristalina.

#### Descripción detallada de la invención

Específicamente, la invención se refiere a la escitalopram base libre cristalina.

Una impureza eliminada por el procedimiento de la invención es la de fórmula (II)



en donde Z es ciano, R1 es hidrógeno y R2 es metilo.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, los compuestos de fórmula (II) pueden tener la configuración S, tener la configuración R, ser racémicos, o cualquier mezcla de éstos.

- 5 A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, los términos "oxalato de escitalopram" y "hemioxalato de escitalopram" se refieren ambos a la misma sal 1:1 entre escitalopram y ácido oxálico.

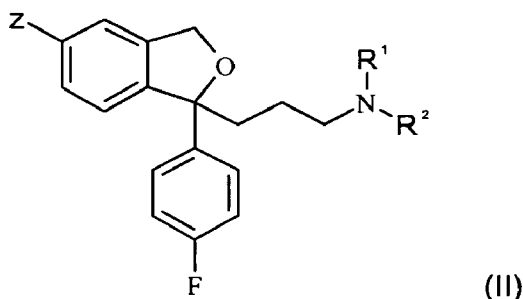
En otra realización, la invención se refiere a una base cristalina de escitalopram, caracterizada porque contiene menos de 0,2% de impurezas distintas de R-citalopram, en particular menos de 0,1%. En una realización particular, la invención se refiere a una base cristalina tal como se ha descrito más arriba, que contiene menos de 0,1% de cualquier impureza particular distinta de R-citalopram.

- 10 A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los contenidos de impurezas se dan en % en área, determinados por HPLC.

En aún otra realización, la invención se refiere a un método para fabricar una sal de escitalopram caracterizado porque se precipita escitalopram base libre en forma cristalina en el seno de un disolvente y se separa del disolvente, opcionalmente se recrystaliza una o más veces, y después se transforma en una sal de escitalopram.

- 15 En una realización particular, la invención se refiere a uno de tales métodos en el cual se precipita el escitalopram base libre a partir de un escitalopram bruto.

En otra realización particular, la invención se refiere a uno de tales métodos en el cual una o más impurezas de la fórmula (II)



- 20 en donde Z es halógeno ó -CONH2 son eliminadas o reducidas en el escitalopram mediante el procedimiento; más en particular a uno de tales métodos en el cual Z es bromo.

En otra realización particular, la invención se refiere a uno de tales métodos, en donde el escitalopram bruto es sometido a purificación inicial antes de que sea precipitado el escitalopram base libre en forma cristalina.

- 25 En aún otra realización particular, la invención se refiere a uno de tales métodos en donde el escitalopram base libre es transformado en oxalato de escitalopram.

Las expresiones "escitalopram bruto", "sal bruta" y "mezcla bruta" se refieren al hecho de que la sal y la mezcla, respectivamente, comprenden impurezas, en particular impurezas de fórmula (II), que deben ser eliminadas o que se desea eliminar.

- 30 La sal bruta puede haber sido separada directamente de la mezcla de reacción, o bien se puede haber sometido la mezcla de reacción bruta a cualquier purificación inicial, por ejemplo una recrystalización, y/o tratamiento con carbón activo y/o gel de sílice, y posteriormente puede haber sido formada la sal por tratamiento con un ácido empleando métodos conocidos en la técnica. Se puede haber aislado la sal por precipitación, o bien puede presentarse en un disolvente, por ejemplo en la mezcla que se origina directamente de la síntesis de la sal.

- 35 De manera similar, la mezcla bruta que comprende escitalopram puede ser obtenida directamente de la síntesis del compuesto según cualquiera de los procedimientos antes mencionados, o bien puede haber sido sometida a alguna purificación inicial o simultánea, por ejemplo una recrystalización, y/o tratamiento con carbón activo y/o gel de sílice.

- 40 Se puede liberar la base de escitalopram desde la sal bruta disolviendo la sal bruta en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, y añadiendo después una base hasta llegar a pH 7 o superior. El disolvente orgánico puede ser tolueno, acetato de etilo, dietiléter, metil-terc.-butiléter, diisopropiléter, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano o cualquier otro disolvente adecuado, así como sus mezclas, y la base puede ser cualquier base conveniente, preferiblemente NaOH ó NH3. De manera similar, la base de escitalopram puede ser liberada desde una mezcla bruta que contenga escitalopram, en caso necesario, por tratamiento con una base.

Se pueden someter las mezclas brutas que contienen escitalopram base a purificación y extracción adicionales antes de que la base sea precipitada en forma cristalina. La base de escitalopram puede ser aislada por separación de la fase orgánica de la fase acuosa, evaporación del disolvente para conseguir la base muy probablemente en forma de un aceite y posterior cristalización de la base en el seno de un disolvente, tal como un alcano, lo que incluye n-heptano, hexano, isooctano, ciclohexano y metilciclohexano, 2-metil-tetrahidrofurano; 1-pentanol y éteres de petróleo de alto y de bajo punto de ebullición, o sus mezclas; así como mezclas de uno o más de los disolventes antes mencionados con disolventes más polares tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y alcoholes tales como 2-butanol o 2-propanol, y separación del escitalopram base desde el disolvente. El escitalopram base cristalino puede ser recrystalizado en el seno de los mismos disolventes.

Se puede iniciar la cristalización sembrando con oxalato de escitalopram cristalino o con escitalopram base libre cristalino.

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de escitalopram, tales como el oxalato, mediante métodos conocidos en la técnica. Así, se puede hacer reaccionar la base, o bien con la cantidad estequiométrica de ácido en un disolvente miscible con agua, tal como acetona o etanol, con posterior aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento, o bien con un exceso del ácido en disolvente inmiscible con agua, tal como dietiléter, acetato de etilo o diclorometano, separándose de forma espontánea la sal. El escitalopram base libre o el oxalato de escitalopram obtenidos mediante el método de la invención tienen una pureza muy elevada, y contienen menos de 0,20% de impurezas distintas de R-citalopram, en particular menos de 0,10%. En particular, el escitalopram base libre el oxalato de escitalopram obtenidos mediante el método de la invención contienen menos de 0,10% de cualquier impureza particular distinta de R-citalopram. Mediante este procedimiento también se pueden otras sales de escitalopram en forma muy pura.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados de la manera que se describe en los documentos DE 2,657,013, WO 0011926 y WO 0013648, WO 9819513, WO 9819512 y WO 9900548.

A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones, los puntos de fusión se miden por medio de calorimetría diferencial de barrido (siglas inglesas DSC). El equipo empleado es un DSC-Q1000 de TA-Instruments calibrado a 5°/minuto para proporcionar el punto de fusión como valor de inicio de pico. Se calientan aproximadamente 2 mg de muestra a razón de 5°C/minuto en un recipiente cerrado sin apretar, bajo flujo de nitrógeno.

A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones, halógeno significa cloro, bromo o yodo.

De acuerdo con la presente invención, se ha hallado que la base de escitalopram es cristalina, con cristales blancos estables, y se ha hallado que se puede cristalizar fácilmente la base en forma muy pura. Así, por ejemplo, se ha obtenido escitalopram base puro que contiene menos de 0,2% de impurezas distintas de R-citalopram, en particular menos de 0,1%, por cristalización de hidrobromuro de escitalopram con al menos 95% de pureza sin más purificación. En una realización particular, se obtuvo escitalopram base puro que contenía menos de 0,1% de cualquier impureza particular. En consecuencia, se ha hallado que el procedimiento de la invención para preparar sales de escitalopram proporciona las sales en forma de productos muy puros, de calidad farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, se puede mejorar sustancialmente el rendimiento durante la fabricación de escitalopram.

La invención se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos.

Los análisis mediante HPLC se realizaron en una columna Luna C18, (2) 250 x 4,6 mm de diámetro interno, 5  $\mu$ m, con elución por gradiente mediante una fase móvil A (tampón de fosfato acuoso 25 mM a pH 3,0 / acetonitrilo (90:10)) y fase móvil B (tampón de fosfato acuoso 25 mM a pH 3,0 / acetonitrilo (35:65)) con detección por UV a 224 nm. Se empleó una temperatura de columna de 45°C, y el volumen de inyección fue 20  $\mu$ L. El tiempo de análisis fue de 65 minutos, con el siguiente perfil de gradiente:

| Tiempo    | Fase A | Fase B | Caudal      |
|-----------|--------|--------|-------------|
| (minutos) | (%)    | (%)    | (ml/minuto) |
| 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         |

Los resultados se expresaron como porcentaje en áreas. Los patrones fueron utilizados sólo para la identificación de los compuestos mencionados.

#### 5 Ejemplo 1 Liberación de escitalopram base libre a partir de oxalato de escitalopram

Se dispusieron 704 g de oxalato de escitalopram en un matraz de 6 L con tres bocas, equipado con agitador mecánico y embudo con compensación de presiones. Se añadieron 3 L de agua, y seguidamente 600 mL de dietiléter. Se ajustó el pH a 9-9,5 mediante la adición de amoníaco acuoso al 27% peso/peso, y se agitó la mezcla durante ½ hora. Se separaron las fases, y se extrajo una vez más la fase acuosa con 300 mL de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 300 mL de agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron bajo vacío a 40°C para proporcionar un aceite de color pardo claro. Rendimiento: 542,5 g (98,4%)

#### Ejemplo 2 Precipitación de hidrobromuro de escitalopram, liberación de la base libre y cristalización de la base

Precipitación de la sal de hidrobromuro de escitalopram:

Se cargaron 3 kg de escitalopram base libre (pureza por HPLC: 99,16% (% en área)) en forma de un aceite de color pardo claro, disueltos en 12 kg de 2-propanol, en un reactor de 20 L, controlado termostáticamente, con agitación mecánica, condensador para reflujo, lavador de gases, entrada para gases y termómetro. Se calentó a 40°C la solución, y se hizo borbotear HBr gaseoso a través de la disolución hasta que el pH se situó entre 3 y 4. Esta reacción era exotérmica, y se mantuvo la temperatura dentro del reactor entre 40 y 43°C. Se añadió una pequeña cantidad de cristales de siembra (hidrobromuro de escitalopram, 100-200 mg), y la cristalización comenzó antes de transcurridos 10 minutos. Después se enfrió lentamente la mezcla hasta 10°C en el transcurso de 5 horas, y se mantuvo a esta temperatura durante 12 horas más. Se separaron por filtración los cristales, se enjuagaron en el filtro con 3 x 1 L de 2-propanol, y se secaron hasta peso constante bajo vacío a 60°C. Rendimiento: 3,49 kg (93%). Pureza del producto por HPLC: 99,86% (% en área)

#### 25 Liberación de la base libre:

Se dispusieron 650 g de hidrobromuro de escitalopram (pureza por HPLC (la sal de hidrobromuro): 99,86% en área) en un matraz de 4 L con tres bocas equipado con agitador mecánico y embudo con compensación de presiones. Se añadieron 2 L de agua, y seguidamente 1 L de dietiléter. Se ajustó el pH a 9-9,5 mediante la adición de amoníaco acuoso al 27% peso/peso, y se agitó la mezcla durante ½ hora. Se separaron las fases, y se extrajo una vez más la fase acuosa con 500 mL de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 300 mL de agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron bajo vacío a 40°C para proporcionar un aceite de color pardo claro.

Rendimiento: 520 g (100%)

Cristalización de la base libre:

Se transfirió el escitalopram base libre a un reactor de 2 L controlado termostáticamente, equipado con agitador mecánico, condensador para reflujo, entrada/salida de N<sub>2</sub>, y un termómetro. Se añadieron 50 mL de acetato de etilo, seguidos por 1,3 L de heptano. Se calentó la mezcla hasta 40°C, para formar una disolución homogénea. Después se inició un enfriamiento lento hasta -5 °C en el transcurso de 12 horas y, cuando la temperatura estaba en torno a 20°C, se sembró la mezcla con una pequeña cantidad de oxalato de escitalopram (10-20 mg). La cristalización de la base libre comenzó después de aproximadamente ½ hora. A continuación se agitó la mezcla durante 5 horas a -5°C,

se separaron por filtración los cristales, se enjuagaron en el filtro con 2 x 150 mL de heptano, y se secaron bajo vacío a 25°C hasta peso constante.

Rendimiento: 432 g (83%)

Pureza del producto por HPLC: 99,95% (% en área)

5 Punto de fusión (DSC, inicio de pico): 46,6°C

### Ejemplo 3 Cristalización de escitalopram base libre

Se dispusieron 520 g de escitalopram base libre, en forma de un aceite de color pardo claro (pureza: 99,25%; HPLC) en un reactor de 2 L controlado termostáticamente, equipado con agitador mecánico, condensador para reflujo, entrada/salida de N<sub>2</sub> y un termómetro. Se añadieron 50 mL de acetato de etilo y se calentó la mezcla hasta 35°C, momento en el cual se añadieron 1,3 L de heptano. Cuando la disolución fue homogénea, se inició un enfriamiento lento hasta -5 °C en el transcurso de 12 horas. Cuando la temperatura llegó a 20°C, se añadió una pequeña cantidad (10 - 20 mg) de cristales de siembra (escitalopram base). La cristalización comenzó en torno a 10°C. Se agitó la mezcla a -5°C durante 5-7 horas más, tras de lo cual se separaron por filtración los cristales. Se lavaron los cristales en el filtro con 2 x 150 mL de heptano, y se secaron bajo vacío a 25°C hasta peso constante.

15 Rendimiento: 485 g (93,3%)

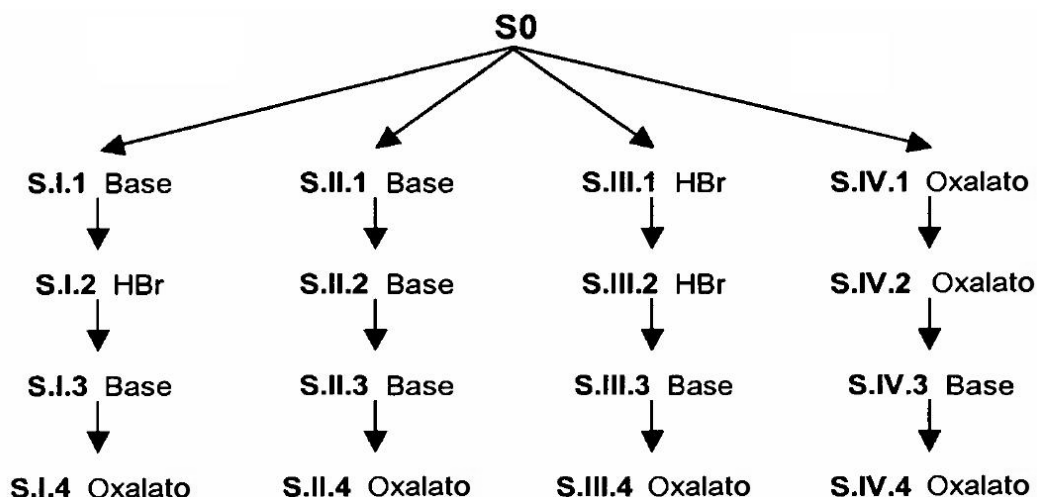
Pureza del producto por HPLC: 99,58% (% en área)

Punto de fusión (DSC, inicio de pico): 45,8°C

### Ejemplo 4 Purificación de escitalopram por precipitación de escitalopram base libre o hidrobromuro

Se empleó una disolución madre de escitalopram (base libre, aceite) en etanol. Se eliminó el etanol bajo presión reducida, y se midieron 400 g del aceite resultante en un matraz, donde se añadió lo siguiente: 2 g del análogo 5-amido de citalopram (amida de ácido (R,S)-1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofurano-5-carboxílico), 2 g del análogo 5-bromo de citalopram ((R,S)-{3-[5-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-dimetil-amina) y 2 g del análogo desmetil de citalopram ((R,S)-1-(4-fluoro-fenil)-1-(3-metilamino-propil)-1,3-dihidro-isobenzofurano-5-carbonitrilo). La mezcla resultante (S0) se disolvió en acetato de etilo hasta completar 1000 mL, se dividió en 4 partes iguales, y cada una se evaporó por separado para proporcionar un aceite.

A continuación se cristalizó secuencialmente cada una de las cuatro partes de acuerdo con los siguientes esquema y procedimientos:



Precipitación de la base libre cristalina:

30 Se disolvieron 100 g de la base libre en 10 mL de acetato de etilo y 240 mL de heptano a 40°C. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, momento en el cual se sembró la mezcla con escitalopram base libre cristalino. Después se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 0°C y se agitó durante unas 2 horas, se separaron por filtración los cristales, se enjuagaron en el filtro con heptano y se secaron bajo vacío a 25°C hasta peso constante.

35 La recrystalización de la base libre siguió el mismo procedimiento que la precipitación de la base libre.

Precipitación de la sal de hidrobromuro de escitalopram:

Se disolvieron 100 g de la base libre en 250 mL de 2-propanol. Se añadió bromuro de hidrógeno (anhidro) en 2-propanol hasta obtener un pH de 3,5-4, y se ajustó el volumen a 400 mL con 2-propanol. La cristalización comenzó antes de transcurridos 10 minutos. Después se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante unas 2 horas. Se separaron por filtración los cristales, se enjuagaron en el filtro con 2-propanol, y se secaron hasta peso constante bajo vacío a 60°C.

Recristalización de la sal de hidrobromuro de escitalopram:

Se disolvieron 100 g de hidrobromuro de escitalopram en 500 mL de 2-propanol a 70°C. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente. Se separaron por filtración los cristales, se enjuagaron en el filtro con 2-propanol, y se secaron hasta peso constante bajo vacío a 60°C.

Precipitación de la sal de oxalato de escitalopram:

Se disolvieron 100 g de la base libre en 250 mL de 2-propanol. Se disolvió 1 equivalente de ácido oxálico dihidrato en 250 mL de 2-propanol templado, y se añadió, a 40°C, a la disolución de escitalopram base. Tras agitar a 40°C durante 10 minutos, comenzó la cristalización. Después se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante unas 2 horas. Se separaron por filtración los cristales, se enjuagaron en el filtro con 2-propanol, y se secaron hasta peso constante bajo vacío a 60°C.

Recristalización de la sal de oxalato de escitalopram:

Se disolvieron 100 g de oxalato de escitalopram en 1250 mL de etanol a reflujo. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente. Se separaron por filtración los cristales, se enjuagaron en el filtro con etanol, y se secaron hasta peso constante bajo vacío a 60°C.

Liberación de la base libre:

Se disolvieron o se suspendieron en agua 100 g de hidrobromuro u oxalato de escitalopram, y se añadió acetato de etilo. Se ajustó el pH a 9-9,5 mediante la adición de amoníaco acuoso al 27% peso/peso, y se agitó la mezcla durante ½ hora. Se separaron las fases, y se extrajo una vez más la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron bajo vacío a 40°C para proporcionar un aceite de color pardo claro.

Después de cada precipitación o cristalización se tomó una muestra, que fue analizada en cuanto a pureza global y a contenido del análogo 5-amido de citalopram, del análogo 5-bromo de citalopram y del análogo desmetil de citalopram. En la Tabla 1 se exponen los resultados en %. Todos los productos eran cristalinos, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 1

| Muestra | Forma         | Pureza | Análogo 5-amido | Análogo 5-bromo | Análogo desmetil |
|---------|---------------|--------|-----------------|-----------------|------------------|
| S.0     | Base (aceite) | 97,63  | 0,52            | 0,50            | 0,47             |
| S.I.1   | Base          | 98,51  | 0,48            | 0,44            | 0,13             |
| S.I.2   | HBr           | 99,50  | 0,07            | 0,21            | 0,06             |
| S.I.3   | Base          | 99,65  | 0,06            | 0,20            | 0,03             |
| S.I.4   | Oxalato       | 99,60  | 0,05            | 0,17            | 0,03             |
| S.0     | Base (aceite) | 97,63  | 0,52            | 0,50            | 0,47             |
| S.II.1  | Base          | 98,55  | 0,42            | 0,42            | 0,14             |
| S.II.2  | Base          | 98,71  | 0,43            | 0,42            | 0,07             |
| S.II.3  | Base          | 98,78  | 0,45            | 0,40            | 0,04             |
| S.II.4  | Oxalato       | 98,87  | 0,41            | 0,37            | 0,04             |
| S.0     | Base (aceite) | 97,63  | 0,52            | 0,50            | 0,47             |



## ES 2 356 838 T5

|         |               |       |       |       |      |
|---------|---------------|-------|-------|-------|------|
| 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 | Base          | 99,71 | 0,017 | 0,16  | 0,03 |
| S.III.4 | Oxalato       | 99,70 | 0,015 | 0,10  | 0,03 |
| S.0     | Base (aceite) | 97,63 | 0,52  | 0,50  | 0,47 |
| S.IV.1  | Oxalato       | 98,06 | 0,45  | 0,42  | 0,48 |
| S.IV.2  | Oxalato       | 98,81 | 0,20  | 0,21  | 0,47 |
| S.IV.3  | Base          | 99,42 | 0,16  | 0,165 | 0,13 |
| S.IV.4  | Oxalato       | 99,34 | 0,15  | 0,15  | 0,13 |

### Ejemplo 5 Purificación de escitalopram por precipitación de escitalopram base libre o hidrobromuro

|             |              | 5-Amido      | Desmetil     | 5-Cloro      | 5-Bromo      | Escitalopram        |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| Muestra #   | Tipo         | Lu<br>14-017 | Lu<br>11-109 | Lu<br>10-134 | Lu<br>10-132 | Pureza<br>LC-MS (%) |
| Enantiómero |              | (S)          | (S)          | (S)          | (S)          |                     |
| T.0         | bruto        | 0,73         | 0,753        | 0,165        | 0,291        | 97,59               |
| T.I         | hemi-oxalato | 0,253        | 0,274        | 0,167        | 0,289        | 98,89               |
| T.II        | ox. recrist. | 0,13         | 0,114        | 0,164        | 0,276        | 99,27               |
| T.III.1     | base         | 0,118        | 0,115        | 0,091        | 0,166        | 99,51               |
| T.IV.1      | hemi-oxalato | 0,078        | 0,059        | 0,069        | 0,133        | 99,66               |

|             |              | 5-Amido      | Desmetil     | 5-Cloro      | 5-Bromo      | Escitalopram        |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| Muestra #   | Tipo         | Lu<br>14-017 | Lu<br>11-109 | Lu<br>10-134 | Lu<br>10-132 | Pureza<br>LC-MS (%) |
| Enantiómero |              | (S)          | (S)          | (S)          | (S)          |                     |
| T.0         | bruto        | 0,73         | 0,753        | 0,165        | 0,291        | 97,59               |
| T.I         | hemi-oxalato | 0,253        | 0,274        | 0,167        | 0,289        | 98,89               |
| T.II        | ox. recrist. | 0,13         | 0,114        | 0,164        | 0,276        | 99,27               |
| T.III.2     | sal de HBr   | 0,022        | 0,064        | 0,078        | 0,137        | 99,67               |
| T.IV.2      | hemi-oxalato | 0,014        | 0,037        | 0,073        | 0,126        | 99,76               |

Se purificó de diversas maneras escitalopram base bruto (aceite, 20,7 g) (T.0) (pureza: 97,59% medida por LC-MS frente a patrones) que contenía las cuatro impurezas: análogo 5-amido de escitalopram (amida de ácido (5)-1-(3-dimetilamino-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofurano-5-carboxílico) (0,73%); análogo desmetil de escitalopram ((S)-1-(4-fluoro-fenil)-1-(3-metil-amino-propil)-1,3-dihidro-isobenzofurano-5-carbonitrilo) (0,753%); análogo 5-cloro de escitalopram ((S)-{3-[5-cloro-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-dimetil-amina) (0,165%); análogo 5-bromo de escitalopram ((S)-{3-[5-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-dimetil-amina) (0,291%)) tal como se ha descrito en los esquemas precedentes.

Se precipitó una sal de hemi-oxalato de escitalopram en el seno de IPA (2-propanol, 150 mL) y ácido oxálico, 2H<sub>2</sub>O (8,0 gramos) (T.I, 26,0 g). La sal de hemi-oxalato (T.I, 26,0 g) fue recristalizada en IPA (250 mL) (T.II, 24,3 g).

A partir de (T.II, 20 g) se liberó escitalopram base y se aisló en forma de un aceite (15,4 g). Aproximadamente la mitad de esta base (7,8 g) fue precipitada en forma de la base cristalina en el seno de (n-heptano/acetato de etilo (95:5), 8,5 mL) (T.III.1, 7,0 g). La otra mitad (7,6 g) fue disuelta en IPA (60 mL) y, al añadir HBr (HBr en IPA: 0,12 g de HBr/mL; 16,6 mL) precipitó hidrobromuro de escitalopram, que fue aislado en forma cristalina (T.III.2, 8,53 g).

Se disolvió (T.III.1, 6,91 g) en IPA (70 mL), y se añadió ácido oxálico, 2 H<sub>2</sub>O (2,82 g). Precipitó el hemi-oxalato de escitalopram (T.IV.1, 8,67 g). De manera similar, se precipitó una sal de hemi-oxalato de escitalopram (T.IV.2, 8,35 g) tras haber liberado y aislado la base (6,78 g) a partir de (T.III.2) en el seno de IPA (70 mL) y ácido oxálico, 2 H<sub>2</sub>O (2,77 g).

#### Ejemplo 6 Reducción del contenido de N-óxido de escitalopram en escitalopram

Se disolvió escitalopram base (51,3 gramos, pureza 98,60% (% en área por HPLC)) que contenía N-óxido de escitalopram (0,45% en área por HPLC) en dietiléter (250 mL) a temperatura ambiente. Casi inmediatamente después de que se disolviese el escitalopram bruto, comenzó a formarse un precipitado. Se agitó la suspensión durante tres horas a 20°C. Se separó por filtración un precipitado (0,77 gramos), que fue identificado mediante LC-MS como una mezcla de escitalopram base y N-óxido de escitalopram en una proporción de aproximadamente 2/1. El filtrado contenía escitalopram base (50,5 gramos, pureza 99,0% (% en área por HPLC)). Se midió la cantidad de N-óxido de escitalopram en el filtrado, resultando 0,07% (% en área por HPLC) con relación al escitalopram base.

#### Ejemplos de formulación (comprimidos orodispersables)

##### Ejemplo 7

Tabla 2

| Composición                                    | mg/comprimido |
|------------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                            | 4,98          |
| II Manitol (Pearlitol SD 100)                  | 99,57         |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)                 | 73,80         |
| IV Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 101) | 63,96         |
| V Estearato magnésico                          | 3,69          |

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol SD 100), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 50°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH101) (carga extragranular) y (V) estearato magnésico (lubricante). Se dividió la mezcla en tres porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 3 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido y el tiempo de desintegración.

Tabla 3

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 67                        | 0,19                           | 00:26                                       |
| 2                              | 93                        | 0,09                           | 00:50                                       |
| 3                              | 103                       | 0,08                           | 01:26                                       |

**Ejemplo 8**

Tabla 4

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 4,98          |
| II Manitol (Pearlitol SD 100)               | 99,57         |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)              | 61,5          |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 101) | 51,66         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)         | 24,6          |
| VI Estearato magnésico                      | 3,69          |

5

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol SD 100), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 50°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 101) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se dividió la mezcla en tres porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 5 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

10

Tabla 5

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 56                        | no detectable                  | 00:30                                       |
| 2                              | 78                        | no detectable                  | 00:46                                       |
| 3                              | 107                       | no detectable                  | 00:56                                       |

15

**Ejemplo 9****Tabla 6**

| Composición                                    | mg/comprimido |
|------------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                            | 5,0           |
| II Manitol (Pearlitol SD 100)                  | 100,04        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)                 | 73,80         |
| IV Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 101) | 51,17         |
| V Crospovidona (Kollidon CL)                   | 12,3          |
| VI Estearato magnésico                         | 3,69          |

- 5 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol SD 100), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 50°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH101) (carga extragranular), (V) crospovidona (Kollidon CL) (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se dividió la mezcla en tres porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 7 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

**Tabla 7**

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 70                        | 0,11                           | 00:14                                       |
| 2                              | 90                        | 0,04                           | 00:21                                       |
| 3                              | 121                       | 0,007                          | 00:35                                       |

**Ejemplo 10****Tabla 8**

| Composición                                    | mg/comprimido |
|------------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                            | 5,0           |
| II Manitol (Pearlitol SD 100)                  | 100,04        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)                 | 73,80         |
| IV Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 101) | 51,17         |
| V Primojel                                     | 12,3          |
| VI Estearato magnésico                         | 3,69          |

- 15 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol SD 100), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 50°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 101) (carga extragranular), (V) Primojel (desintegrante) y (VI) estearato magnésico

(lubricante). Se dividió la mezcla en tres porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 9 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Tabla 9

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 64                        | 0,26                           | 00:20                                       |
| 2                              | 85                        | 0,19                           | 00:27                                       |
| 3                              | 103                       | 0,13                           | 00:40                                       |

5

**Ejemplo 11**

Tabla 10

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 5,0           |
| II Manitol (Pearlitol SD 100)               | 100,04        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)              | 73,80         |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 101) | 51,17         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)         | 12,3          |
| VI Estearato magnésico                      | 3,69          |

10 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol SD 100), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 50°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 101) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se dividió la mezcla en tres porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 11 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

15

Tabla 11

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 64                        | 0,16                           | 00:22                                       |
| 2                              | 87                        | 0,15                           | 00:31                                       |
| 3                              | 94                        | 0,11                           | 00:32                                       |

**Ejemplo 12**

Tabla 12

| Composición                                    | mg/comprimido |
|------------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                            | 5,01          |
| II Manitol (Pearlitol SD 100)                  | 47,52         |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)                 | 36,90         |
| IV Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 101) | 25,58         |
| V Crospovidona (Kollidon CL)                   | 6,15          |
| VI Estearato magnésico                         | 1,85          |

- 5 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol SD 100), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 50°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH101) (carga extragranular), (V) crospovidona (Kollidon CL) (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se dividió la mezcla en tres porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 13 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.
- 10

Tabla 13

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido<br>(N) | Friabilidad del comprimido<br>(%) | Tiempo de desintegración<br>(minutos:segundos) |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| 1                              | 35                           | 0,6                               | 00:14                                          |
| 2                              | 58                           | 0,6                               | 00:30                                          |
| 3                              | 86                           | 0,62                              | 01:22                                          |

**Ejemplo 13**

Tabla 14

| Composición                                    | mg/comprimido |
|------------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                            | 5,02          |
| II Maltitol cristalino (Maltisorb P 90)        | 100,46        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)                 | 36,00         |
| IV Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 102) | 25,02         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)            | 9,00          |
| VI Estearato magnésico                         | 4,5           |

- 15 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) maltitol cristalino (Maltisorb P 90), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 800 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 102) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico

(lubricante). Se comprimió la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 15 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Tabla 15

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 24,6                      | no se ha medido                | 01:09                                       |

## 5 Ejemplo 14

Tabla 16

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 5,02          |
| II Dextrosa monohidrato cristalina SF       | 100,46        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)              | 36,00         |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 102) | 25,02         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)         | 9,00          |
| VI Estearato magnésico                      | 4,5           |

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) dextrosa monohidrato cristalina SF (tamaño de partícula aproximadamente 50  $\mu$ m), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 800 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH102) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se comprimió la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 17 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Tabla 17

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 30,5                      | 0,6                            | 01:11                                       |

## Ejemplo 15

Tabla 18

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 5,02          |
| II Lactosa cristalina                       | 100,46        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)              | 36,00         |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 102) | 25,02         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)         | 9,00          |
| VI Estearato magnésico                      | 4,5           |

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa cristalina (Pharmatose 125 M, tamaño de partícula aproximadamente 55  $\mu$ m), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 800 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 102) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se dividió la mezcla en dos porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 19 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Tabla 19

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 33,5                      | 0,5                            | 00:37                                       |
| 2                              | 41,7                      | 0,5                            | 00:34                                       |

**Ejemplo 16**

Tabla 20

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 5,02          |
| II Lactosa cristalina                       | 100,46        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)              | 36,00         |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 102) | 25,02         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)         | 9,00          |
| VI Estearato magnésico                      | 4,5           |

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa cristalina (Pharmatose 110 M, tamaño de partícula aproximadamente 105  $\mu$ m), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 800 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (10) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 102) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se dividió la mezcla en tres porciones. Cada porción fue comprimida para proporcionar comprimidos, utilizando diferentes presiones de compresión durante el procedimiento de compresión. En la Tabla 21 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Tabla 21

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 33,3                      | 0,5                            | 00:38                                       |
| 2                              | 36,3                      | 0,6                            | 01:03                                       |
| 3                              | 40,4                      | 0,6                            | 01:20                                       |



**Ejemplo 17**

Tabla 22

| Composición                                    | mg/comprimido |
|------------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                            | 5,02          |
| II Lactosa cristalina                          | 100,46        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)                 | 36,00         |
| IV Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 102) | 25,02         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)            | 9,00          |
| VI Estearato magnésico                         | 4,5           |

- 5 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa cristalina (Pharmatose 90 M, tamaño de partícula aproximadamente 135  $\mu$ m), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 800 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 102) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se comprimió la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 23 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.
- 10

Tabla 23

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido<br>(N) | Friabilidad del comprimido<br>(%) | Tiempo de desintegración<br>(minutos:segundos) |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| 1                              | 30,6                         | 0,8                               | 00:53                                          |

**Ejemplo 18**

Tabla 24

| Composición                                    | mg/comprimido |
|------------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                            | 5,02          |
| II Lactosa secada por nebulización             | 100,46        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)                 | 36,00         |
| IV Celulosa microcristalina<br>(Avicel PH 102) | 25,02         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)            | 9,00          |
| VI Estearato magnésico                         | 4,5           |

- 15 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa secada por nebulización (Pharmatose DCL 11, tamaño de partícula aproximadamente 110  $\mu$ m), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 800 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 102) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se comprimió la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 25 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.
- 20

Tabla 25

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 25,1                      | 0,9                            | 00:49                                       |

**Ejemplo 19**

Tabla 26

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 5,02          |
| II Lactosa secada por nebulización          | 100,46        |
| III Manitol (Pearlitol SD 100)              | 36,00         |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 102) | 25,02         |
| V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)         | 9,00          |
| VI Estearato magnésico                      | 4,5           |

5

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa secada por nebulización (Pharmatose DCL 14, tamaño de partícula aproximadamente 110 µm), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 800 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH 102) (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se comprimió la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 27 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

10

Tabla 27

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 24,3                      | 0,8                            | 01:01                                       |

15

**Ejemplo 20**

Tabla 28

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 4,99          |
| II Manitol (Pearlitol 160C)                 | 99,84         |
| III Manitol (Pearlitol 160C)                | 36,40         |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 102) | 25,30         |
| V Crospovidona (Kollidon CL)                | 9,10          |
| VI Estearato magnésico                      | 6,37          |

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol 160C, tamaño de partícula aproximadamente 160  $\mu$ m), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 65°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (Pearlitol 160C) (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH101) (carga extragranular), (V) crospovidona (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se comprimió la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 29 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Tabla 29

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 24,1                      | 0,7                            | 00:18                                       |

**Ejemplo 21**

Tabla 30

| Composición                                 | mg/comprimido |
|---------------------------------------------|---------------|
| I Escitalopram base                         | 4,99          |
| II Manitol (Pearlitol 300DC)                | 99,84         |
| III Manitol (Pearlitol 300DC)               | 36,40         |
| IV Celulosa microcristalina (Avicel PH 102) | 25,30         |
| V Crospovidona (Kollidon CL)                | 9,10          |
| VI Estearato magnésico                      | 6,37          |

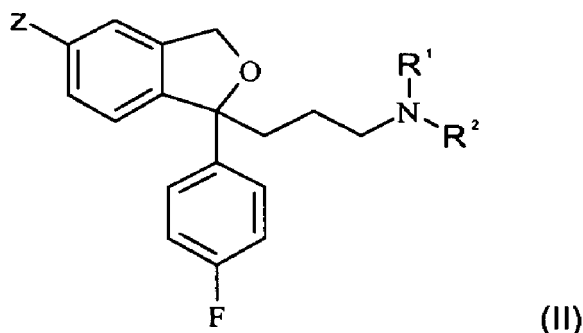
Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol 300DC, tamaño de partícula aproximadamente 300  $\mu$ m), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 65°C la temperatura de la manta calefactora, y se aplicó una velocidad de la mezcladora de 500 rpm. Se mezcló la mezcla resultante con (III) manitol (Pearlitol 300DC) (carga extragranular), (IV) celulosa microcristalina (Avicel PH101) (carga extragranular), (V) crospovidona (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se comprimió la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 31 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Tabla 31

| Nivel de presión de compresión | Dureza del comprimido (N) | Friabilidad del comprimido (%) | Tiempo de desintegración (minutos:segundos) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                              | 27                        | 0,33                           | 00:30                                       |

# REIVINDICACIONES

1. Escitalopram base libre en forma sólida, caracterizado por que es cristalino.
2. Una composición farmacéutica que contiene el escitalopram base libre según la reivindicación 1.
3. Una base cristalina de escitalopram caracterizada por que contiene menos de 0,20 % de impurezas distintas de R-citalopram, particularmente menos de 0,10%.
4. La base cristalina según la reivindicación 3, caracterizada por que contiene menos de 0,10% de cualquier impureza particular distinta de R-citalopram.
5. Un procedimiento para la fabricación de una sal de escitalopram, caracterizado por que se precipita la escitalopram base libre en forma cristalina en el seno de un disolvente y se separa del disolvente, opcionalmente se recristaliza una o más veces, y después se transforma en la sal de escitalopram.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5 para la fabricación de una sal de escitalopram, caracterizado por que se precipita la escitalopram base libre a partir de un escitalopram bruto.
7. Un procedimiento según la reivindicación 5 ó 6 para preparar una sal de escitalopram, caracterizado porque mediante el procedimiento se elimina o se reduce en el escitalopram una impureza de fórmula (II)



en donde Z es ciano, R1 es metilo y R2 es hidrógeno.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde Z es bromo.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en donde se somete al escitalopram bruto a purificación inicial antes de que sea precipitado el hidrobromuro de escitalopram en forma cristalina.
10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque se transforma el escitalopram base libre en oxalato de escitalopram.
11. Un procedimiento para reducir la cantidad de N-óxido de escitalopram en escitalopram base libre o una de sus sales, que comprende disolver escitalopram base libre en dietiléter y eliminar N-óxido de escitalopram en forma de un material sólido.