

CITALOPRAMOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK AR

K i v o n a t K Ö Z Z É T É T E L I P É L D Á N Y

5 A találmány hatóanyagként citalopramot, azaz 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluor-fenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofuránkarbonitrilt tartalmazó, szilárd dózisegység formájú gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek citalopram bázis vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sója és adott esetben a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyag hengeres tömörítését mint műveletet magába foglaló eljárással
10 kerülnek előállításra. Ezek a készítmények – citalopram bázisként számítva – 2–60 tömeg%, előnyösebben 10–40 tömeg%, a leginkább előnyösen 15–25 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti megoldás előnye, hogy a hengeres tömörítés kevésbé energiaigényes és jóval kevésbé bonyolult és költséges berendezésekben végrehajtható, mint a
15 citalopram szemcseméret-növelésére korábban hasznosított nedves vagy ömledék granulálás.

2003. SZEPTEMBER 3.

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

AZ

KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

5

CITALOPRAMOT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

10 A találmány olyan új gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként citalopramot, azaz 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-izobenzofurán-karbonitrilt tartalmaznak.

15 A citalopram jól ismert antidepresszáns hatású hatóanyag, amelynek szerkezete az (I) képletnek felel meg. Ez a vegyület szelektív központiagon hatékony szerotonin (5-hidroxi-triptamin; 5-HT) újrafelvételt gátló anyag, így antidepresszáns aktivitásokat mutat.

20 A citalopramot először a 4 136 193 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásnak megfelelő 2 657 013 számú német közrebocsátási iratban ismertették. Ebben a közrebocsátási iratban leírnak továbbá a citalopram előállítására egy előállítási módszert, továbbá utalnak egy olyan további módszerre, amelye felhasználható citalopram előállítására. Az előállított citalopramot a leírás szerint kristályos formában oxalátsóként, hidrobromidsóként, illetve hidrokloridsóként különítették el. Elkülönítették továbbá a citalopram bázist is, 0,03 Hgmm nyomáson 175 °C forráspontú olajként. Ebben a publikációban ugyancsak említik citalopram-sókat tartalmazó tabletták előállítását. A citalopram hidrobromidsóként, illetve hidrokloridsóként van kereskedelmi forgalomban.

25 Kristályos citalopram bázis előállítását ismertetjük a DK 2000/00402 számú függő dán szabadalmi bejelentésünkben. Ebben a szabadalmi publikációban ismertetjük a kristályos citalopram bázis előállítását és a kristályos citalopram bázis mint köztitermék alkalmazását nyers citalopram-hidrobromid tiszta citalopram-hidrobromiddá történő tisztítása során. Ebben a publikációban ugyancsak utalunk citalopram bázist tartalmazó tabletták előállítására.

30 Számos országban a citalopram kereskedelmi forgalomban van olyan tabletták alakjában, amelyeket nedvesen granulált citalopram-hidrobromid, laktóz és más segédanyagok sajtolása útján állítanak elő.

Jól ismert az a tény, hogy reprodukálható összetételű tabletták előállításához arra van szükség, hogy az összes száraz komponensnek jó folyási tulajdonságai legyenek. Elő lehet

állítani tablettákat a komponensek közvetlen sajtolásával azokban az esetekben, amikor a hatóanyagnak jó folyási tulajdonságai vannak. Számos esetben azonban, különösen ha a hatóanyag szemcsemérete kicsiny, a hatóanyag hajlamos összetapadásra vagy gyenge folyási tulajdonságokat mutat.

5 Továbbá, ha kis szemcseméretű hatóanyagokat összekeverünk nagyobb szemcseméretű segédanyagokkal, akkor jellegzetesen a szemcsék szétválnak a tablettázási folyamat során.

A kicsiny szemcseméret, rossz folyékonyság és a szétválás problémáit hagyományosan rendszerint úgy oldják meg hagyományosan, hogy a hatóanyag szemcseméretét növelik, többnyire a hatóanyag önmagában vagy egy töltőanyaggal és/vagy más hagyományos tablet-
10 tázó komponensekkel együtt történő granulálása útján.

Az egyik ilyen szokásosan alkalmazott granulálási módszer az úgynevezett "nedves" granulálási eljárás. Ezt a módszert alkalmazva a szilárd komponenseket (hatóanyagok, töltőanyagok, kötőanyagok stb.) összekeverik, majd vízzel vagy egy másik nedvesítőszerrel, például egy alkohollal nedvesítik, ezt követően pedig a megnedvesített szilárd anyagokból agglomerátumokat vagy granulákat építenek fel. A nedves tömörítést addig végzik, míg a kívánatos homogén szemcseméretet el nem érik, amikor a granulált terméket szárítják.
15

A "nedves" granulálás egy alternatívája az úgynevezett "ömledék" granulálás, amely mint hőhatással végzett granulálási eljárás is ismeretes, ennek során ugyanis egy alacsony olvadáspontú szilárd anyagot hasznosítanak mint granulálószer. Először a száraz szilárd komponenseket összekeverik, majd addig melegítik, míg a kötőanyag meg nem ömlik. Amikor a kötőanyag cseppfolyóssá válik és a szemcsék felületén szétterjed, a szemcsék egymáshoz fognak tapadni és granulákat fognak képezni. Hűtés hatására a kötőanyag megszilárdul, száraz granulált terméket képezve.
20

Mind a nedves granulálás, mind az ömledék granulálás energiaigényes műveletek, amelyek esetében szükség van bonyolult és költséges berendezésekre, valamint technikai ismeretekre.
25

A citalopram-hidrobromid előállítására szolgáló eljárás eredményeképpen igen kicsiny szemcseméretű, azaz 2-20 μm méretű termék képződik, amelynek - számos más, kis szemcseméretű szemcsés termékhez hasonlóan - igen gyenge folyási tulajdonságai vannak. Ezért tehát tablettázás során a citalopram megfelelő adagolásának biztosítása céljából szükségesnek tartották nagyobb szemcseméretű és javított folyási tulajdonságokkal rendelkező citalopram-granulátum előállítását.
30

A kereskedelmi forgalomban lévő, citalopramot tartalmazó tabletta különböző segédanyagok felhasználásával készült, fluidizált ágyon szárított, nedvesen granulált citalopram-hidrobromidot tartalmazó tabletta.

A szemcseméret növelésére szolgáló harmadik módszer az úgynevezett hengeres tömörítés, amelynek során a szemcseméret nagyobbítást mechanikai eszközökkel végzik. E módszert alkalmazva a száraz szilárd anyagokat összesajtoltják két henger között, amelynek következtében olyan réteg képződik, melyet ezt követően összetörnek granulátummá mechanikai eszközökkel, például forgó malomban és oszcilláló szitákkal.

A hengeres tömörítésnél a granulálás integrálása egyetlen berendezésbe azt az eredményt adja, hogy az eljárást nehéz szabályozni, miáltal igen széles vagy éppenséggel bimodális szemcseméret-eloszlás jelentkezik. A széles vagy bimodális szemcseméret-eloszlások gyakran hátrányos hatásúak, így például gyengék a folyási tulajdonságok, vagy szétválás vagy szétkeveredés jön létre, ami gátolja a gyógyászatilag elfogadható szilárd halmazállapotú dózisegység azonos összetétellel való előállítását.

Figyelembe véve azt a tényt, hogy a hengeres tömörítés kevesebb eljárási lépést igényel, jóval kevésbé időigényes és olcsóbb, mint a nedves vagy ömledék-granulálást magába foglaló eljárások, fennáll az igény citalopram-hidrobromid hengeres tömörítésére szolgáló eljárásra.

Sikerült megkerülnünk azokat az akadályokat, amelyek mostanságig gátolták citalopram tabletták hengeres tömörítését.

Meglepő módon felismertük, hogy sajtolt tabletták előállítására hasznosítható olyan, hengeres tömörítéssel előállított granulátum, amely lényegében hígítatlan citalopramból áll és a töltőanyag közepes szemcseméretével összevethető közepes szemcseméretű, annak ellenére, hogy a granulátumnak széles vagy bimodális szemcseméret-eloszlása van.

Ugyancsak meglepő módon felismertük, hogy sajtolt tabletták előállítására alkalmas egy olyan granulátum, amelyet citalopram és a kész gyógyászati készítményhez szükséges összes komponens - kivéve egy kis mennyiségű csúsztatót - összekeverésével kapott keverék hengeres tömörítése útján kaptunk, annak ellenére, hogy a granulátumnak széles vagy bimodális a szemcseméret-eloszlása.

A kapszulákba történő pontos adagolás is lehetséges ilyen, hengeres tömörítéssel készült granulákkal.

A találmány célja tehát új, hengerekkel tömörített citalopramot tartalmazó gyógyászati készítmény előállítása. A találmány további célja citalopramot tartalmazó kapszulák előállítása.

sa. A találmány még további célja citalopramot tartalmazó, hengerekkel tömörített granulátum előállítása. A találmány célja végül eljárás kidolgozása citalopram hengeres tömörítésére.

A fentiek alapján a találmány többek között a következőkre vonatkozik - önmagában vagy kombinációban.

- 5 Szilárd dózisegység, amely citalopram bázis vagy egy gyógyászatilag elfogadható sója hengeres tömörítése útján előállított citalopramot tartalmaz, illetve amelynél gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok lehetnek adott esetben összekeverve a hatóanyaggal granulálás előtt és adott esetben a hengerekkel tömörített granulátum össze lehet keverve a granulátumon kívüli, azaz extragranuláris gyógyászatilag elfogadható hordozó-
10 és/vagy egyéb segédanyagokkal, miután ezt a granulátumot vagy extragranuláris hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal készült keveréket tablettákká sajtoljuk vagy kemény zselatin-kapszulákba töltjük.

- Citalopram bázist vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó granulátum, ahol ez a granulátum citalopram bázist vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és adott esetben
15 gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagot tartalmazó por hengeres tömörítésével került előállításra.

- Eljárás citalopram bázist vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó granulátum előállítására, amelyre az jellemző, hogy citalopram bázist vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és adott esetben gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat
20 tartalmazó port hengeres tömörítésnek vetünk alá.

- A citalopram tömöríthető önmagában vagy adott esetben kis mennyiségű csúsztatóval, például magnéziumsztearáttal összekeverve a tömörítőberendezés felületeihez való tapadás minimalizálása céljából. Ezt követően a granulátumot összekeverhetjük az extragranuláris komponensekkel olyan keverék előállítása céljából, amelyet azután tablettákká sajtolunk vagy
25 kemény zselatinkapszulákba töltünk.

- A lehetőségek másik végéről szemlélve a citalopramot összekeverhetjük az összes alkalmazott egyéb komponenssel a tömörítés előtt, vagy - adott esetben - az összes komponenssel, kivéve egy kis mennyiségű csúsztatót, amelyet a tömörítés után adagolunk. Ekkor a granulátum - adott esetben csúsztatóval összekeverve - alkalmas tablettázásra vagy kemény zselatinkapszulába való töltésre. Az összes komponens "meg van kötve" a granulátumban és nem képes szeparálódni.
30

A citalopram és adott esetben további gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok granulátummá történő hengeres tömörítése - mely felhasználható gyógyászatilag elfogadható, szilárd halmazállapotú dózisegységek előállítására - azzal a nagy

előnnnyel bír, hogy az időigényes melegítési vagy szárítási lépést igénylő nedves vagy ömledék granulálás elkerülhető.

A leírásban a "szemcseméret-eloszlás" kifejezés alatt Sympatec Helos típusú berendezésben lézer-diffrakcióval meghatározott ekvivalens gömbátmérők eloszlását értjük. A töltő-
5 anyagok és a nem tömörített citalopram szemcseméret-eloszlásait 1 bar diszperziv nyomás alatt határozzuk meg, míg a tömörített granulátumok szemcseméret-eloszlásait 0,2 bar diszperziv nyomáson határozzuk meg, hogy elkerülhető legyen a granulák dezaggregálódása, ami hibás eredményekhez vezethet. Az "átlagos szemcseméret" alatt ennek megfelelően az említett szemcseméret-eloszlás átlagát értjük.

10 Így tehát a találmány egyik kiviteli alakja értelmében olyan tablettákra vonatkozik, amelyeket hengerekkel tömörített citalopram bázis vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sója és gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok keverésének sajtolása útján kaptunk.

15 A találmány egy másik kiviteli alakja értelmében olyan kapszulákra vonatkozik, amelyeket hengerekkel tömörített citalopram bázis vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sója és gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok keverékének kemény zselatinkapszulákba való töltése útján kaptunk.

20 A folyási, szétválási és szétkeveredési tulajdonságok és így a granulátumok tablettáká váló sajtolásra vagy kemény zselatinkapszulákba való töltésre vonatkozó alkalmassága az átlagos szemcseméreten túlmenően a szemcseméret-eloszlástól függ.

Előnyösen a találmány szerinti szilárd halmazállapotú dózisegységek nem tartalmaznak kötőanyagot.

25 A találmány szerinti szilárd halmazállapotú dózisegységek 2-60 tömeg% hatóanyagot - citalopram bázisként számítva -, előnyösen 10-40 tömeg% hatóanyagot - citalopram bázisként számítva - és még előnyösebben 15-25 tömeg% hatóanyagot - citalopram bázisként számítva - tartalmazhatnak. Célszerűen a találmány szerinti szilárd halmazállapotú dózisegységek 20 tömeg% - citalopram bázisban számítva - hatóanyagot tartalmaznak.

30 A találmány szerinti egyik előnyös kiviteli alak értelmében a találmány olyan szilárd halmazállapotú dózisegységre vonatkozik, amelyben a hatóanyag citalopram-hidrobromid vagy citalopram-hidroklorid. Előnyösen a találmány szerinti szilárd halmazállapotú dózisegységben a hatóanyag citalopram-hidrobromid. A találmány egy másik előnyös kiviteli alakja értelmében a szilárd halmazállapotú dózisegység hatóanyaga citalopram bázis.

A találmány szerinti szilárd halmazállapotú dózisegységek tartalmazhatnak töltőanyagokat, például laktózt vagy más cukrokat, így például szorbitot, mannitot, dextrózt és szacha-

rózt; továbbá kalciumfoszfátokat (dibázikus, tribázikus, hidratált és vízmentes kalciumfoszfátot), keményítőt, módosított keményítőféleségeket, mikrokristályos cellulózt, kalciumfoszfátot és/vagy kalciumkarbonátot. Egy előnyös kiviteli alak értelmében a szilárd halmazállapotú dózisegység nem tartalmaz laktózt. Célszerűen a töltőanyag mikrokristályos cellulóz, például a Penwest Pharmaceuticals cég által gyártott ProSolv SMCC90 vagy FMC Corporation által gyártott Avicel PH 200 vagy Avicel PH 101.

A hatóanyagon és a töltőanyagon túlmenően a szilárd halmazállapotú dózisegységek tartalmazhatnak különböző más hagyományos segédanyagokat, így például szétesést elősegítő anyagokat és adott esetben kisebb mennyiségben csúsztatókat, színezékeket és édesítőszereket.

A találmány értelmében hasznosítható csúsztatók közé tartozik egy vagy több fémsztearát (például magnézium-, kalcium- vagy nátriumsztearát), sztearinsav, viasz, hidrogénezett növényi olaj, talkum és kolloid szilíciumdioxid.

Célszerűen a csúsztató magnéziumsztearát vagy kalciumsztearát.

A szétesést elősegítő szerekre példaképpen megemlíthetjük a nátrium-keményítőglikollátot, kroszkarmellózt, crospovidone-t, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulózt, módosított kukoricakeményítőt, előzselatinizált keményítőt és természetes keményítőt.

Tömörítés után a hatóanyagot tartalmazó granulátum előnyösen legalább 40 µm átlagos szemcseméretű, még előnyösebben 40 µm és 250 µm közötti tartományba eső átlagos szemcseméretű, még ennél is előnyösebben 45 µm és 200 µm közötti tartományba eső átlagos szemcseméretű és a leginkább előnyösen 50 µm és 180 µm közötti tartományba eső átlagos szemcseméretű.

A tömörítés előtt a hatóanyag por formájában van, amelynek előnyösen az átlagos szemcsemérete 20 µm, még előnyösebben 15 µm alatti.

A találmány szerinti szilárd halmazállapotú dózisegységek előállíthatók hagyományos módszerekkel, például fokozott beadási képességű tablettázó sajtolóberendezésben.

A találmány szerinti, töltött kemény zselatinkapszulák előállíthatók por alakú töltet töltésére alkalmas kapszula-töltőberendezésben.

A találmány egyik kiviteli alakja értelmében a citalopram hasznosított gyógyászatilag elfogadható sójának kristályait a 4 136 193 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon állíthatjuk elő.

A találmány egyik kiviteli alakja értelmében a hasznosított citalopram bázis kristályait a DK 2000/00402 számú függő dán szabadalmi bejelentésünkben ismertetett módszerekkel állíthatjuk elő.

5 A következőkben a találmányt a következő példákkal kívánjuk megvilágítani, anélkül azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

Citalopram-hidrobromid tömörítése

8000 g citalopram-hidrobromidot összekeverünk hagyományos keverőberendezésben 80 g magnéziumsztearáttal, majd a kapott keveréket Alexanderwerk WP120 x 40 V típusú
10 hengeres tömörítőberendezésben tömörítjük.

A tömörítés paraméterei a következők:

a henger sebessége:	8 fordulat/perc
a henger nyomása:	6,5 kN/cm ² (70 bar)
furatsebesség:	35 fordulat/perc
15 a termék átáramlási sebessége:	14 kg/óra
sziták:	2,0 mm és 0,8 mm
vákuum:	bekapcsolva

A kapott granulátum a későbbi 3. példában ismertetésre kerülő tablettázás intragranuláris fázisát alkotja. A granulátum tulajdonságai a következők:

20 térfogatsúly:	0,40 g/ml
adagolási sűrűség (1250 adagolás):	0,52 g/ml
a 15 mm-es nyíláson át mért folyóképesség:	5,3 g/sec.

A betáplálásra használt citalopram-hidrobromid, valamint a képződött granulátum részecskeméret eloszlásait az 1. táblázatban adjuk meg.

2. példa

Tömörítés az összes komponensre, kivéve a magnéziumsztearátot

Hagyományos keveréssel összekeverünk 3740 g citalopram-hidrobromidot 748 g Kollidon VA64 jelölésű anyagot mint kötőanyagot és 14209 g Avicel PH 101 jelölésű anyagot mint töltőanyagot, majd a kapott keveréket tömörítésnek vetjük alá Alexanderwerk WP
30 200 x 75 V típusú hengeres tömörítőberendezésben.

A tömörítés paraméterei a következők:

a henger sebessége:	6 fordulat/perc
a henger nyomása:	7,8 kN/cm ² (90 bar)
furatsebesség:	45 fordulat/perc

a termék átáramlási sebessége: 65 kg/óra

sziták: 2,0 mm és 0,8 mm (100 fordulat/perc,
illetve 70 fordulat/perc)

vákuum: bekapcsolva.

- 5 A későbbiekben ismertetésre kerülő 4. példában leírt tablettázáshoz a kapott granulátum az intragranuláris fázis. A granulátum tulajdonságai a következők:

térfogatsűrűség: 0,055 g/ml

adagolási sűrűség (1250 adagolás:): 0,75 g/ml

- 10 A tömörítéshez beadagolásra került anyagok, valamint a képződött granulátum szemcseméret-eloszlásait az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

citalopram-hidrobromid kristályok (tömörítéshez beadagolt), az 1. és 2. példa szerinti tömörített termékek, továbbá a Kollidon VA 64, Avicel PH 101 és ProSolv SCMC90 jelölésű hordozóanyagok Sympatec Helos berendezésen mért szemcseméret-eloszlása

15

Mennyiség (%)	Citalopram HBr (μm)	1. példa (μm)	2. példa (μm)	Kollidon VA 64 (μm)	Avicel PH 101 (μm)	ProSolv SCMC90 (μm)
95	97,0	737	712	---	178	280
90	72,3	652	598	148	149	232
50	14,0	169	71,4	63,3	68,5	114
10	1,2	6,3	12,0	18,5	23,4	32,1

3. példa

Extragranuláris segédanyagokkal összekevert, tömörített citalopram-hidrobromid tablettázása

- 20 5800 g, az 1. példában ismertetett módon kapott tömörített anyagot összekeverünk 22765 g ProSolv SMCC90 jelölésű, szilíciumtartalmú mikrokristályos cellulózzal mint töltőanyaggal 100 l térfogatú, Bohle PTM 200 jelölésű keverőberendezésben 7 fordulat/perc sebességgel 3 percen át. Ezután extra csúsztatóként 144 g magnéziumsztearátot adagolunk, majd a keverést 30 másodpercen át folytatjuk.

- 25 Az így kapott keverékből 25 kg-ot tablettázunk Fette P 1200 IC típusú tablettasajtoló berendezésben 50 000 vagy 125 000 tablett/óra sebességgel. A granulátumot nyomás alatti betáplálóberendezéssel tápláljuk be. A tablettamag tömege 125 mg, ami megfelel egy tablettára vonatkoztatva 20 mg citalopram bázisnak.

A tablettázás során minden 4 000 tablettának megfelelő 500 g granulátumból mintákat veszünk. A tablettázást 184 000 tablettagyártása után fejezzük be.

Mindegyik mintából két tablettát vizsgálatnak vetünk alá vizes oldatban ibolyántúli abszorpciós módszerrel, amely már előzetesen validálásra került. Így összesen 92 tablettát vetünk alá elemzésnek.

A citalopram-tartalmat illetően a relatív standard eltérés 4,4 %.

4. példa

Citalopram-hidrobromid, Kollidon VA64 és Avicel PH 101 tömörített keverékének tablettázása extragranuláris magnéziumsztearáttal

A 2. példa szerinti granulátumot összekeverjük magnéziumsztearáttal mint csúsztatóval. A keverést 100 l térfogatú, Bohle PTM 200 jelölésű keverőberendezésben 7 fordulat/perc sebességgel 30 másodpercen át végezzük.

2. táblázat - tabletták összetétele

Intragranuláris fázis	Intragranuláris fázisban %-os mennyiség	Mennyiség (g)	Tablettánkénti %-os mennyiség	Tablettánkénti mg
Citalopram HBr	20,0 %	3740	19,9 %	25,0
Kollidon VA64	4,0 %	748	4,0 %	5,0
Avicel PH 101	76,0 %	14209	75,6 %	95,0
Extragranuláris fázis				
Magnéziumsztearát	0,5%	90	0,5 %	0,6

A fenti keverékből 18 kg-ot Fette P 1200 IC jelölésű tablettasajtoló berendezésben tablettázunk 50 000 - 125 000 tablett/ora sebességgel. A granulátumot nyomás alatti táplálóberendezéssel adagoljuk be. A tablettamag tömege 125 mg, ami 20 mg citalopram bázisnak felel meg.

A tablettázás során minden 4 000 tablettának megfelelő minden 500 granulátumból mintákat veszünk. A tablettázást 124 000 tablettagyártása után fejezzük be.

Mindegyik mintából két tablettát vizsgálatnak vetünk alá vizes oldatban ibolyántúli abszorpciós módszerrel, amely már előzetesen validálásra került. Így összesen 92 tablettát vetünk alá elemzésnek.

A citalopram bázissal ekvivalens mennyiség relatív standard deviációja 1,2 %.

Szabadalmi igénypontok

1. Citalopramot tartalmazó szilárd dózisegység forma, amely citalopram bázis vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sója és adott esetben a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyag hengeres tömörítését mint műveletet magába foglaló eljárással kerül előállításra.

2. Az 1. igénypont szerinti szilárd dózisegység forma, amelynél a hatóanyag

a) a hengeres tömörítésnél lényegében hígítatlan; vagy

b) a hengeres tömörítésnél lényegében az összes egyéb komponenssel össze van keverve.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti szilárd dózisegység forma, amely – citalopram bázisként számítva – 2-60 tömeg%, előnyösebben 10-40 tömeg%, a leginkább előnyösen 15-25 tömeg% hatóanyagot tartalmaz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti szilárd dózisegység forma, amelynél tömörítés után a hatóanyagot tartalmazó granulátum előnyösen legalább 40 μm átlagos szemcseméretű, még előnyösebben 40 μm és 250 μm közötti tartományba eső átlagos szemcseméretű, még ennél is előnyösebben 45 μm és 200 μm közötti tartományba eső átlagos szemcseméretű és a leginkább előnyösen 50 μm és 180 μm közötti tartományba eső átlagos szemcseméretű.

5. Az 1-4. igénypontok szerinti szilárd dózisegység forma, amely hatóanyagként citalopram-hidrobromidot vagy citalopram-hidrokloridot tartalmaz.

Handwritten signature
2003. SZEPTEMBER 3.

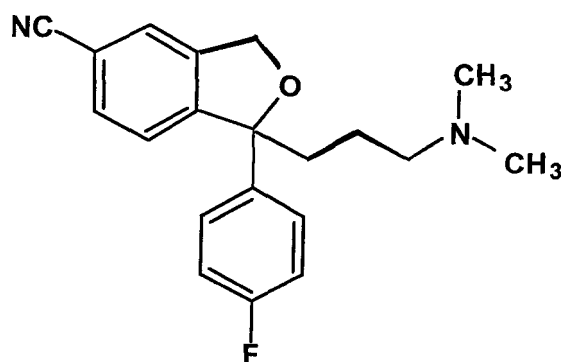
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

P03 02 53 1

1/1

KOZZÉTETELI PÉLDÁNY



(I)