



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79930 (13) C2  
(51) МПК (2006)

C07D 307/77 (2007.01)

A61K 31/34

A61K 9/14

A61P 25/24 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КРИСТАЛІЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЕСЦИТАЛОПРАМ

1

2

(21) 20031212659

(22) 25.07.2002

(24) 10.08.2007

(86) PCT/DK02/00513, 25.07.2002

(31) PA 2001 01164

(32) 31.07.2001

(33) DK

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Хрістенсен Троельс Волсгор, DK, Лільєгрен Кен, DK, Елема Міхель Онне, DK, Андресен Лене, DK, Махашабде Шашанк, US, Ассенза Себастьян П., US

(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(56) EP 0171943 A1, 19.02.1986

US 5296507 A, 22.03.1994

(57) 1. Кристалічні частинки оксалату есциталопраму, які відрізняються тим, що середній розмір частинок кристалів складає 40 - 200 мкм.

2. Кристалічні частинки за п. 1, які відрізняються тим, що середній розмір частинок кристалів складає 50 - 200 мкм.

3. Спосіб виробництва кристалічних частинок оксалату есциталопраму за будь-яким з пп. 1, 2, який відрізняється тим, що здійснюють поступове охолодження розчину оксалату есциталопраму в системі розчинників, що містить етанол та необов'язково воду, від першої температури, що знаходиться в інтервалі від 50 °C до температури утворення флегми системи розчинників, до другої температури, що знаходиться в інтервалі 0 °C - 20 °C, при підтриманні регульованого режиму охолодження, що включає початковий період охолодження, де зазначену швидкість охолодження підтримують у діапазоні 0 - 0,6 °C/хв., і введення затравки в зазначений розчин оксалату есциталопраму шляхом додавання кристалів оксалату есциталопраму під час зазначеного охолодження з наступним витримуванням протягом періоду витримування принаймні в 1 годину при зазначеній другій температурі.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що як систему розчинників використовують етанол.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який відрізняється тим, що відношення маси розчиненої речо-

вини до маси розчинника складає від 0,05:1 до 0,6:1.

6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що відношення маси розчиненої речовини до маси розчинника складає від 0,1:1 до 0,5:1.

7. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що відношення маси розчиненої речовини до маси розчинника складає від 0,2:1 до 0,4:1.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який відрізняється тим, що зазначена перша температура знаходиться в інтервалі від 60 °C до температури утворення флегми системи розчинників.

9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що зазначена перша температура знаходиться в інтервалі від 70 °C до температури утворення флегми системи розчинників.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який відрізняється тим, що зазначена друга температура знаходиться в інтервалі 0 °C - 15 °C.

11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що зазначена друга температура знаходиться в інтервалі 7 °C - 15 °C.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який відрізняється тим, що початковий період охолодження охоплює період до температури нижче 60 °C.

13. Спосіб за п. 12, який відрізняється тим, що початковий період охолодження охоплює період до температури нижче 50 °C.

14. Спосіб за п. 12, який відрізняється тим, що початковий період охолодження охоплює період до температури нижче 40 °C.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який відрізняється тим, що зазначену швидкість охолодження підтримують у діапазоні 0,2 - 0,4 °C/хв.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який відрізняється тим, що зазначене внесення затравки здійснюють два або більше разів під час періоду початкового охолодження.

17. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який відрізняється тим, що зазначений період витримування знаходиться в діапазоні від 4 до 24 годин.

18. Спосіб за п. 17, який відрізняється тим, що зазначений період витримування знаходиться в діапазоні від 6 до 12 годин.

(13) C2

(11) 79930

(19) UA

19. Спосіб за будь-яким з пп. 3, 4, який **відрізняється** тим, що кристалічні частинки після закінчення зазначеного періоду витримування виділяють з маточного розчину за загальноприйнятими методами розділення твердих і рідких речовин.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що кристалічні частинки після закінчення зазначеного періоду витримування виділяють фільтруванням.

21. Тверда дозована лікарська форма, яка містить частинки оксалату есциталопраму за будь-яким з пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що вона є таблеткою, одержаною безпосереднім пресуванням суміші оксалату есциталопраму і фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або одержаною шляхом заповнення твердої желатинової капсули сумішшю оксалату есциталопраму і фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

22. Тверда дозована лікарська форма за п. 21, яка **відрізняється** тим, що вона є таблеткою, одержаною безпосереднім пресуванням суміші оксалату есциталопраму і фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

23. Тверда дозована лікарська форма за п. 22, яка **відрізняється** тим, що на таблетку нанесено покриття.

24. Тверда дозована лікарська форма за п. 21, яка **відрізняється** тим, що вона є одержаною шляхом заповнення твердої желатинової капсули сумішшю оксалату есциталопраму і фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

25. Тверда дозована лікарська форма за будь-яким з пп. 21 - 24, яка **відрізняється** тим, що вона не містить зв'язувального агента.

26. Тверда дозована лікарська форма за будь-яким з пп. 21 - 24, яка **відрізняється** тим, що вона містить 1 - 30 мас. % активного інгредієнта в розрахунку на основу есциталопраму.

27. Тверда дозована лікарська форма за п. 26, яка **відрізняється** тим, що вона містить 4 - 20 мас. % активного інгредієнта в розрахунку на основу есциталопраму.

28. Тверда дозована лікарська форма за п. 26, яка **відрізняється** тим, що вона містить 6 - 10 мас. % активного інгредієнта в розрахунку на основу есциталопраму.

29. Тверда дозована лікарська форма за будь-яким з пп. 21 - 24, яка **відрізняється** тим, що вона

містить наповнювач, вибраний з лактози, цукрів, фосфатів кальцію, крохмалю, різновидів модифікованого крохмалю, мікрокристалічної целюлози, сульфату кальцію та/або карбонату кальцію.

30. Тверда дозована лікарська форма за п. 29, яка **відрізняється** тим, що цукри вибрані з групи, що складається з сорбіту, маніту, декстрази та/або сахарози.

31. Тверда дозована лікарська форма за п. 29, яка **відрізняється** тим, що фосфати кальцію вибрані з групи, що складається з двоосновних, триосновних гідратів та/або безводних фосфатів кальцію.

32. Тверда дозована лікарська форма за п. 22, яка **відрізняється** тим, що наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу.

33. Тверда дозована лікарська форма за будь-яким з пп. 21 - 24, яка **відрізняється** тим, що вона містить змащувальну речовину, вибрану із стеаратів металів, стеаринової кислоти, воску, гідрогенізованої рослинної олії, тальку і колоїдного діоксиду кремнію.

34. Тверда дозована лікарська форма за п. 33, яка **відрізняється** тим, що стеарати металів вибрані з групи, що складається з стеаратів магнію, кальцію та натрію.

35. Тверда дозована лікарська форма за п. 33, яка **відрізняється** тим, що змащувальною речовиною є одна речовина або більше, вибрані з групи, що складається з тальку, стеарату магнію та стеарату кальцію.

36. Тверда дозована лікарська форма за п. 35, яка **відрізняється** тим, що змащувальною речовиною є комбінація тальку та стеарату магнію.

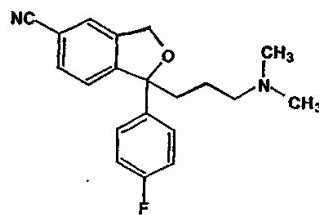
37. Тверда дозована лікарська форма за п. 36, яка **відрізняється** тим, що відсотковий вміст стеарату магнію в розрахунку на масу твердої дозованої лікарської форми складає від 0,4 до 2 мас. %.

38. Тверда дозована лікарська форма за п. 37, яка **відрізняється** тим, що відсотковий вміст стеарату магнію в розрахунку на масу твердої дозованої лікарської форми складає від 0,7 до 1,4 мас. %.

39. Тверда дозована лікарська форма за будь-яким з пп. 21 - 24, яка **відрізняється** тим, що вона практично не містить лактози.

Даний винахід відноситься до кристалічних препаратів оксалатної солі есциталопраму (МНН), що є S-енантіомером добре відомого антидепресанту циталопраму, тобто є оксалатом (S)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу.

Циталопрам є відомим антидепресантом, який має наступну структуру:



Він є селективним, що впливає на центральну нервову систему, інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-гідрокситриптаміну; 5-HT) і, відповідно, виявляє антидепресивну активність.

Уперше циталограм був [описаний у DE 2657013, що відповідає патенту США №4136193]. У цій патентній публікації описано одержання циталограму за одним із способів і наведено у загальних рисах опис ще одного способу, який можна застосовувати для одержання циталограму. Одержаний циталограм був виділений у кристалічній формі у виді оксалату, гідроброміду і гідрохлориду, відповідно. Крім того, була одержана основа циталограму у виді маслянистої речовини (т. кип. 175°C/0,03мм рт.ст.). У цій публікації також коротко описано виробництво таблеток, які містять солі циталограму. Циталограм надходить у продаж у виді гідроброміду і гідрохлориду, відповідно.

Есциталограм, його фармацевтична активність і кристалічний оксалат есциталограму [описані в патенті США №4943590]. Способи одержання фармацевтичних препаратів есциталограму викладені в ньому в загальних рисах.

Уряді країн циталограм продається у виді таблеток, одержаних пресуванням гранульованого гідроброміду циталограму, лактози та інших допоміжних речовин.

Добре відомо, що при одержанні таблеток з відтворним складом потрібно, щоб усі сухі інгредієнти мали гарні характеристики плинності. У тих випадках, коли активний інгредієнт має гарні характеристики плинності, таблетки можна одержувати безпосереднім пресуванням інгредієнтів. Проте, у багатьох випадках розмір часток активної речовини малий, активна речовина злипається або має недостатні характеристики плинності.

Крім того, активні речовини з малим розміром часток, які змішані з допоміжними речовинами, що мають більш великий розмір часток, звичайно сегрегуються або розшаровуються під час процесу таблетування.

Проблему, пов'язану з малим розміром часток і поганою плинністю, у загальному випадку вирішують шляхом збільшення розміру часток активної речовини, звичайно, гранулюванням активного інгредієнта або самого по собі, або в поєднанні з наповнювачем і/або іншими загальноприйнятими інгредієнтами таблеток.

Одним з таких способів гранулювання є спосіб "вологого" гранулювання. При використанні цього способу сухі тверді речовини (активні інгредієнти, наповнювач, зв'язувальний агент тощо) змішують і зволожують водою або іншим змочувальним агентом (наприклад, спиртом), і зі зволжених твердих речовин утворюються агломерати або гранули. Вологе гранулювання продовжують, поки не буде досягнутий необхідний розмір однорідних часток, після чого гранульований продукт висушують.

Альтернативою "вологому" способу гранулювання є гранулювання "з розплавом", яке також відомо як "термопластичний" спосіб гранулювання, де як гранулювальний агент використовують тверду речовину з низькою температурою плавлення. Спочатку сухі тверді речовини змішують і нагрівають, поки зв'язувальний агент не розплавиться. Оскільки зв'язувальний агент перетворюється на рідину і покриває поверхню часток, частинки будуть злипатися одна з одною і утворювати гранули. Після охолодження зв'язувальний агент стає

твердим, утворюючи сухий гранульований продукт.

Як "вологе" гранулювання, так і гранулювання "з розплавом" відносяться до процесів, які вимагають інтенсивних витрат енергії, складного і дорогого устаткування, а також фахової майстерності.

Проте, стадії гранулювання можна уникнути, якщо активний інгредієнт має прийнятні характеристики плинності, і тоді таблетки можна одержувати за способом безпосереднього пресування, що є більш дешевим промисловим способом.

Спосіб, застосовуваний для одержання гідроброміду циталограму, приводить у результаті до продукту з дуже малим розміром часток, близько 2-20мкм, який, як і більшість інших продуктів у виді часток з малим розміром, має занадто низькі характеристики плинності. Отже, для досягнення потрібного дозування гідроброміду циталограму в процесі таблетування необхідно одержати гранулят гідроброміду циталограму з частинками більшого розміру і підвищеними характеристиками плинності.

Таблетки циталограму, що надходять у продаж, являють собою таблетки, виготовлені з гранульованого гідроброміду циталограму з різними допоміжними речовинами.

Автори даного винаходу знайшли, що розчинність есциталограму та його здатність утворювати солі істотно відрізняються від розчинності та здатності до утворення солей рацемата циталограму. Наприклад, єдиною зараз відомою фармацевтично прийнятною кристалічною сіллю есциталограму є оксалат, тоді як рацемат циталограму утворює ще дві кристалічні солі: гідробромід і гідрохлорид.

Оксалат есциталограму, одержуваний кристалізацією з ацетону, як в загальних рисах [описано в патенті США №4943590], складається (як і гідробромід циталограму, описаний вище) з часток дуже маленького розміру від близько 2 до близько 20мкм, у результаті чого він має низькі характеристики плинності.

Оскільки безпосереднє пресування набагато простіше і дешевше способів, які включають гранулювання, мається потреба в одержанні есциталограму або його фармацевтично прийнятних адитивних солей у виді кристалів більшого розміру.

Усебічні лабораторні дослідження і дослідження в промислових масштабах привели до створення нового і патентоспроможного способу кристалізації, який дає оксалат есциталограму у виді кристалічних часток більшого розміру, тобто часток, порівнянних за розміром з частинками наповнювача. Зазначені частинки придатні для виробництва таблеток безпосереднім пресуванням. При роботі з такими великими частинками можна також здійснювати точне дозування в капсулах.

Метою даного винаходу є одержання великих кристалічних часток оксалату есциталограму, придатних для використання в процесі безпосереднього пресування.

Другою метою даного винаходу є спосіб виробництва великих кристалічних часток оксалату есциталограму.

Ще однією метою даного винаходу є нова фармацевтична дозована лікарська форма, яка містить великі кристалічні частинки оксалату есциталопраму, причому зазначена лікарська форма може бути у виді таблетки, яку переважно можна одержувати безпосереднім пресуванням, або у виді капсули.

Даний винахід, серед іншого, включає перелічене нижче поодиноким або в комбінації:

- кристалічні частинки оксалату есциталопраму із середнім розміром часток щонайменше 40мкм і придатні для використання у твердій дозованій лікарській формі;

- спосіб виробництва кристалічних часток оксалату есциталопраму, які мають середній розмір часток щонайменше 40мкм і придатні для застосування у твердій дозованій лікарській формі, де зазначений спосіб полягає у тому, що розчин оксалату есциталопраму в придатній системі розчинників при першій температурі поступово охолоджують до другої температури, при цьому підтримують регульований режим охолодження і вводять затравки в порцію, яку кристалізують, шляхом додавання кристалів оксалату есциталопраму щонайменше один раз під час охолодження, а потім здійснюють витримування при зазначеній другій температурі протягом періоду витримування, після чого зазначені кристали виділяють за допомогою загальноприйнятих методик розділення твердих і рідких речовин.

Тверда дозована лікарська форма, що містить есциталопрам, яка одержана або безпосереднім пресуванням суміші есциталопраму у виді основи або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятих допоміжних речовин, або шляхом заповнення твердих желатинових капсул вищевказаною сумішшю.

Безпосереднє пресування есциталопраму, наповнювача та інших фармацевтично прийнятих допоміжних речовин у таблетки має велику перевагу, яка полягає в тому, що виключаються стадії гранулювання та сушіння. Крім того, оскільки стадія гранулювання виключена, немає необхідності додавати зв'язувальний агент.

Застосовуваний тут термін "оксалат есциталопраму" означає будь-яку адитивну сіль, яка складається з есциталопраму, щавлевої кислоти і не обов'язково води. Прикладами таких солей є одноосновна сіль щавлевої кислоти і есциталопраму, тобто сіль, у якій одна молекула есциталопраму зв'язана з однією молекулою щавлевої кислоти, а також оксалат есциталопраму, тобто сіль, у якій дві молекули есциталопраму зв'язані з однією молекулою щавлевої кислоти.

Застосовуваний тут термін "кристалічні частинки" позначає будь-яку комбінацію поодиноких кристалів, агрегатів або агломератів.

Застосовуваний тут термін "безпосереднє пресування" означає, що тверду дозовану лікарську форму одержують пресуванням простої суміші активного інгредієнта і допоміжних речовин без проведення проміжного процесу гранулювання активного інгредієнта з метою збільшення розміру його часток для підвищення його характеристик плинності.

Застосовуваний тут термін "зв'язувальний агент" означає агент, який застосовують при вологому способі гранулювання або при гранулюванні "з розплавом" і який діє як зв'язувальний агент в гранульованому продукті.

Застосовуваний тут термін "гранулометричний склад" означає розподілення за розміром усіх діаметрів еквівалентних сфер, визначене за допомогою лазерної дифракції при дисипативному тиску в 1бар на установці Sympatec Helos. "Середній розмір частинок" відповідно означає середнє значення зазначеного гранулометричного складу.

Застосовуваний тут термін "температура утворення флегми" означає температуру, при якій розчинник або система розчинників кипить у колбі зі зворотним холодильником або кипить при атмосферному тиску.

Застосовуваний тут термін "режим охолодження" означає змінювання температури кристалізації порції речовини як функції часу.

Застосовуваний тут термін "швидкість охолодження" означає зменшення температури за одиницю часу.

Таким чином, в одному з варіантів здійснення даного винаходу кристалічні частинки оксалату есциталопраму мають середній розмір часток щонайменше 40мкм, переважно в інтервалі від 50 до 200мкм.

Плинність, сегрегація, здатність до розшарування і, отже, придатність кристалів циталопраму до безпосереднього пресування залежать, окрім середнього розміру часток, від гранулометричного складу.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу кристалічні частинки оксалату есциталопраму, які мають середній розмір часток щонайменше 40мкм, переважно від 50 до 200мкм, і придатні для застосування у твердій дозованій лікарській формі, кристалізують з розчину оксалату есциталопраму в придатній системі розчинників. Зазначена система розчинників може включати один або більше спиртів і необов'язково воду, кращим розчинником є етанол. Оксалат есциталопраму переважно розчиняють у системі розчинників при температурі в інтервалі між 50°C та температурою утворення флегми системи розчинників, переважно від 60°C до температури утворення флегми, і більш переважно від 70°C до температури утворення флегми; краще, коли оксалат есциталопраму розчиняють при температурі утворення флегми. Використовувані кількості фармацевтично прийнятної солі есциталопраму і розчинника відповідають відношенню маси розчиненої речовини до маси розчинника, яке складає переважно від 0,05:1 до 0,6:1, більш переважно від 0,1:1 до 0,5:1 і найбільш переважно від 0,2:1 до 0,4:1. Розчин оксалату есциталопраму поступово охолоджують до температури, при якій кристали починають випадати з маточного розчину, у інтервалі від 0 до 20°C, переважно від 0 до 15°C, і більш переважно від 7 до 15°C, причому регульований режим охолодження підтримують таким чином, щоб швидкість охолодження в початковий період охолодження не перевищувала 0,6°C/хв., переважно підтримують швидкість охолодження в інтервалі від 0,2 до 0,4°C/хв., і зазна-

чений початковий період охолодження збільшують, поки температура маси, яка кристалізується, не стане нижче 60°C, переважно нижче 50°C та більш переважно нижче 40°C, краще, коли швидкість охолодження можна підтримувати в цьому інтервалі протягом усього періоду охолодження. У порцію оксалату есциталопраму, яка кристалізується, вносять затравку шляхом додавання кристалів оксалату есциталопраму не менше одного разу під час періоду охолодження з тим, щоб не допустити надлишкового перенасичення оксалатом есциталопраму і, як результат, спонтанної кристалізації з утворенням маленьких кристалічних часток. Переважно повторити внесення затравки для того, щоб забезпечити постійну наявність кристалічного оксалату есциталопраму під час охолодження, краще, коли затравку у порцію для кристалізації вносять напівбезперервно, поки не почнеться кристалізація. Порцію оксалату есциталопраму, що кристалізується, витримують при зазначеній другій температурі протягом періоду витримання для росту кристалів протягом щонайменше 1 години, переважно від 4 до 24 годин і більш переважно від 6 до 12 годин. Після зазначеного періоду витримання кристалічні частинки оксалату есциталопраму виділяють з маточного розчину за допомогою загальноприйнятих методик розділення, наприклад, фільтруванням.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу, цей винахід відноситься до таблетки, отриманої із суміші великих кристалічних часток оксалату есциталопраму із середнім розміром часток щонайменше 40мкм, переважно від 50 до 200мкм, і фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Переважно, якщо таблетку одержують безпосереднім пресуванням.

Ще в одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до капсули, одержаної шляхом заповнення твердої желатинової капсули сумішшю великих кристалічних часток оксалату есциталопраму із середнім розміром частинок щонайменше 40мкм, переважно від 50 до 200мкм, і фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

Кращі тверді дозовані лікарські форми за даним винаходом не містять зв'язувального агента.

Тверда дозована лікарська форма за даним винаходом може містити від 1 до 60мас.% активного інгредієнта в розрахунку на основу есциталопраму, переважно від 4 до 40мас.% активного інгредієнта в розрахунку на основу есциталопраму і більш переважно від 6 до 10мас.% активного інгредієнта в розрахунку на основу есциталопраму. Краще, коли тверда дозована лікарська форма за даним винаходом містить 8мас.% активного інгредієнта в розрахунку на основу есциталопраму.

Тверда дозована лікарська форма за даним винаходом може містити наповнювач, вибраний з лактози або інших цукрів, наприклад сорбіту, маніту, декстрази й сахарози; фосфатів кальцію (двоосновних, триосновних, як гідратів, так і безводних), крохмалю, різновидів модифікованого крохмалю, мікрокристалічної целюлози, сульфату кальцію та/або карбонату кальцію. При кращому варіанті здійснення тверда дозована лікарська форма не містить лактози.

Придатним наповнювачем є мікрокристалічна целюлоза, така як ProSolv SMCC90, вироблена Penwest Pharmaceuticals, або Avicel PH 200, вироблена FMC Corporation.

Крім активного інгредієнта та наповнювача, тверді дозовані лікарські форми можуть включати різні інші звичайні допоміжні речовини, такі як дезінтегратори та необов'язково незначні кількості змащувальних речовин, барвників і підсолоджувачів.

Змащувальними речовинами, що застосовуються згідно з винаходом, можуть, відповідно, бути одна або декілька речовин, що вибрані з групи, яка складається з стеаратів металів (магнію, кальцію, натрію), стеаринової кислоти, воску, гідрогенізованої рослинної олії, тальку і колоїдного діоксиду кремнію.

Придатною змащувальною речовиною є одна речовина або більше, що вибрана з групи, яка включає тальк, стеарат магнію і стеарат кальцію. Краще, коли змащувальна речовина являє собою комбінацію тальку і стеарату магнію. Вміст стеарату магнію у твердій дозованій лікарській формі складає переважно від 0,4 до 2мас.% і більш переважно від 0,7 до 1,4мас.%.

Дезінтегратори включають крохмаль-гліколят натрію, кроскармелозу, кросповідон, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, модифікований кукурудзяний крохмаль, прежелатинований крохмаль і натуральний крохмаль. Краще, коли дезінтегратор є кроскармелозою, наприклад Ac-Di-Sol, що виробляє FMC.

Необов'язково на тверду фармацевтичну дозовану лікарську форму за винаходом можна нанести покриття. Краще, коли покриття є плівковим покриттям на основі звичайних сумішей для покриттів, таких як Opadry OY-S-28849 (білого кольору), яку виробляє Colorcon.

Тверду фармацевтичну дозовану лікарську форму за винаходом можна одержати за загальновідомими способами, застосовуючи таблетувальний прес, здатний до здійснення примусової подачі (подачі під тиском).

Заповнену тверду желатинову капсулу за цим винаходом можна одержати за загальновідомими способами, застосовуючи машину для наповнювання капсул, яка підходить для насипання порошку.

Нижче винахід ілюструється прикладами. Проте, приклади призначені тільки для ілюстрації винаходу та не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу.

#### Приклад 1

Вологий осад на фільтрі, одержаний осадженням твердого оксалату есциталопраму шляхом змішування етанольних розчинів есциталопраму і щавлевої кислоти, відповідно, що містить приблизно 35кг оксалату есциталопраму, суспендують у 322л етанолу. Речовину розчиняють, нагріваючи до кипіння, і 150л етанолу видаляють перегонкою. Суміш, що залишилася, охолоджують від температури кипіння до 15°C, причому швидкість охолодження складає від 0,2 до 0,5°C/хв. в інтервалі температур від 80 до 40°C. Під час охолодження в суміш уводять затравку оксалату есциталопраму

при 75, 65 і 60°C (щоразу 10г). Перед виділенням кристалічного оксалату есциталопраму суміш, яку кристалізують, витримують при 15°C протягом 10 годин. Очищений оксалат есциталопраму (27,7кг, вихід 58,2%) одержують фільтруванням суміші після кристалізації, промиванням осаду на фільтрі етанолом і висушуванням осаду. Гранулометричний склад одержаного оксалату есциталопраму наведено в таблиці 1.

Таблиця

Гранулометричний склад (Sympatec Helos)  
кристалів оксалату есциталопраму і ProSolv  
SCMC90

| Квантиль (%) | Приклад 1<br>(мкм) | ProSolv SCMC90<br>(мкм) |
|--------------|--------------------|-------------------------|
| 90           | 455                | 291                     |
| 50           | 163                | 130                     |
| 10           | 13                 | 37                      |

## Приклад 2

Таблетки, одержані безпосереднім пресуванням великих кристалічних часток оксалату есциталопраму

Інгредієнти таблеток:

Ядро таблетки

Оксалат есциталопраму 2554г (10,2мас.%)

|                    |        |                |
|--------------------|--------|----------------|
| Тальк              | 1400г  | (5,6мас.%)     |
| ProSolv SMCC90     | 19896г | (79,6мас.%)    |
| Ac-Di-Sol          | 900г   | (3,6мас.%)     |
| Стеарат магнію     | 250г   | (1,0мас.%)     |
| Плівкове покриття  |        |                |
| Opadry OY-S-28849, |        | (2,5мас.% від  |
| білого кольору     |        | маси ядра таб- |
|                    | 625г   | летки)         |

Кристалічні частинки оксалату есциталопраму з приклада 1 і тальк просівають через сита з отворами 710мкм і перемішують при швидкості 60б./хв. протягом 15хв. у змішувачі об'ємом 100л (Bohle PTM 200). Додають ProSolv SMCC90 і Ac-Di-Sol і продовжують перемішування протягом 15хв. Додають стеарат магнію, просіяний через сито (з отворами 710мкм) і перемішують ще 3хв.

Виготовляють таблетки з 25кг отриманої суміші (125000 таблеток у годину), використовуючи таблетувальний прес Korsch PH 230, постачений довгастими видавлювальними пуансонами розміром 5,5×8мм. За вагу ядра таблетки була прийнята вага у 125мг. Номінальний вихід складав 200000 таблеток. Таблетувальний прес продовжував працювати, поки рівень суміші був над пристроєм примусової подачі (дозатором), тобто таблетування продовжувалося максимально довго для того, щоб виявити можливі тенденції до сегрегації в залишкових кількостях суміші. Одержані таблетки мають задовільні технічні характеристики.