



(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

T3

(96) Número de solicitud europea: **06742481 .2**

(96) Fecha de presentación : **22.06.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1896439**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

(54) Título: **Base cristalina del escitalopram y comprimidos orodispersables que comprenden la base del escitalopram.**

(30) Prioridad: **22.06.2005 DK 2005 00912**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2011

(73) Titular/es: **H. LUNDBECK A/S**
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: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 838 T3

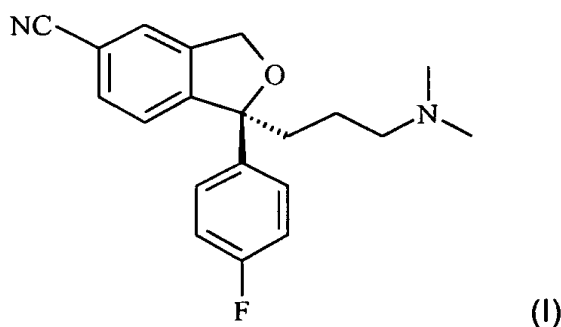
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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 escitalopram base libre purificado y sus sales, utilizando la base o el hidrobromuro cristalinos de escitalopram, a las sales obtenidas mediante dicho procedimiento, y a formulaciones que contienen tales sales.

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.

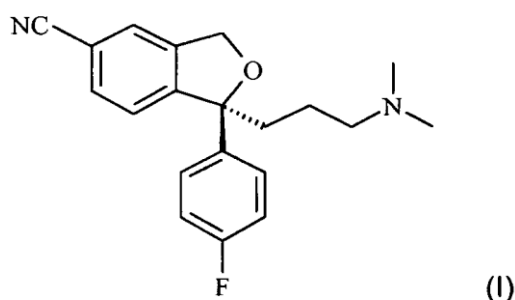
Estos procedimientos de purificación son particularmente útiles para eliminar intermedios que estructuralmente están estrechamente relacionados con el escitalopram, en particular compuestos que sólo difieren del escitalopram por el sustituyente situado en la posición 5 del anillo de isobenzofurano y/o 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-dihidroisobenzofuranos 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 segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para fabricar escitalopram base libre o una de sus sales, preferiblemente el oxalato, en el cual se precipita hidrobromuro de escitalopram 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 escitalopram base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, siempre que la sal de escitalopram fabricada no sea el hidrobromuro.

5 En un tercer aspecto, la invención se refiere al escitalopram base libre u oxalato de escitalopram cristalinos puros preparados mediante el antedicho procedimiento de la invención.

10 En un cuarto aspecto, la invención proporciona un procedimiento para fabricar una sal de escitalopram, preferiblemente el oxalato, en el cual se precipita la base libre de escitalopram en forma sólida 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 un quinto aspecto, la invención se refiere al oxalato de escitalopram cristalino puro preparado mediante el antedicho procedimiento de la invención.

15 En un sexto 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.

20 En un séptimo aspecto, la invención se refiere a un comprimido orodispersable que tiene una dureza de al menos 22 N y un tiempo de desintegración oral inferior a 120 s, y que comprende un ingrediente activo farmacéutico adsorbido sobre una carga hidrosoluble, uno o más desintegrantes y opcionalmente carga hidrosoluble adicional, en donde dicho ingrediente activo farmacéutico tiene un punto de fusión en el intervalo de 40-100°C.

En un noveno aspecto, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden escitalopram base en forma sólida.

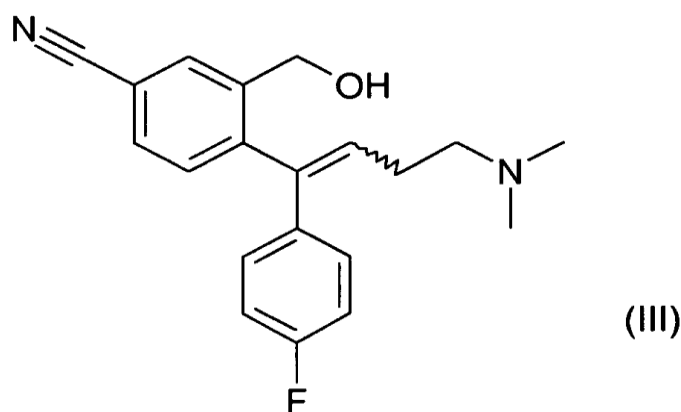
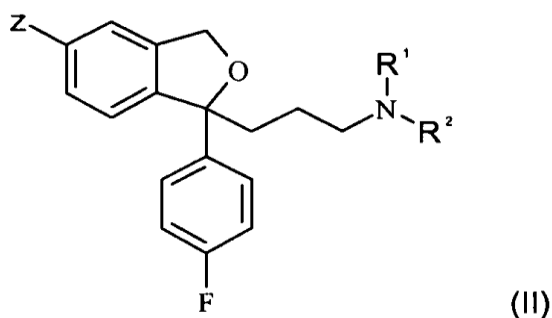
25 **Descripción detallada de la invención**

30 En una realización, la invención se refiere a escitalopram base libre en forma sólida, en particular en una forma sólida que comprende escitalopram base libre cristalino, y más particularmente en una forma sólida que es cristalina en al menos 90%, incluso más particularmente cristalina en al menos 95%, y muy particularmente cristalina en al menos 98%. Específicamente, la invención se refiere a escitalopram base libre cristalino.

35 En otra realización, la invención se refiere a un método para fabricar escitalopram base libre o una de sus sales, caracterizado porque se precipita hidrobromuro de escitalopram 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 escitalopram base libre o una de sus sales, siempre que la sal de escitalopram fabricada no sea el hidrobromuro.

En una realización particular, la invención se refiere a uno de tales métodos en el cual se precipita el hidrobromuro de escitalopram 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 las fórmulas (II) ó (III)



en donde Z es halógeno, ciano ó $-\text{CONH}_2$, R^1 y R^2 , de manera independiente, son hidrógeno o metilo, a condición de que, si ambos de R^1 y R^2 son metilo, entonces Z no puede ser ciano, y el enlace dibujado como una línea en zigzag en la fórmula (III) indica que la configuración en torno al enlace doble puede ser E ó Z, son eliminadas del escitalopram, o reducidas en el mismo, mediante el procedimiento. Más particularmente, la invención se refiere a uno de tales métodos, en el cual las impurezas tienen la fórmula (II) en donde Z es bromo o cloro y R^1 y R^2 son metilo, Z es $-\text{CONH}_2$ y R^1 y R^2 son metilo, o bien Z es ciano, R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo; o en el cual las impurezas tienen la fórmula (III) en donde la configuración en torno al enlace doble es Z.

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.

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

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

En otra realización, la invención se refiere a una base cristalina de escitalopram, o a una sal de oxalato de escitalopram preparada mediante un procedimiento tal como se ha descrito más arriba; en particular a una de tales bases o sales de oxalato que contiene menos de 0,2% de impurezas distintas de R-citalopram, más particularmente menos de 0,1%. En particular, la invención se refiere a una base cristalina o sal de oxalato tal como se ha descrito más arriba,

que contiene menos de 0,1% de cualquier impureza particular distinta de *R*-citalopram.

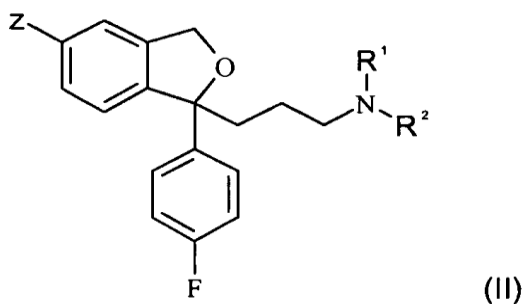
En otra realización, la invención se refiere a una base cristalina de escitalopram, o una sal de oxalato de escitalopram, caracterizada porque contiene menos de 0,2% de impurezas distintas de *R*-citalopram, en particular menos de 0,1%. En una realización particular, la invención se refiere a una base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

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 sólida 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.

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)



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 sólida.

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.

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.

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 recristalización, y/o tratamiento con carbón activo y/o gel de sílice.

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 recristalizado 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, la expresión "forma sólida" hace referencia a cualquier forma sólida, por ejemplo la forma cristalina, la forma sólida amorfa, la forma vítrea, la espuma, así como sus mezclas.

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 µm, 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 µL. El tiempo de análisis fue de 65 minutos, con el siguiente perfil de gradiente:

Tiempo (minutos)	Fase A (%)	Fase B (%)	Caudal (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.

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 MgSO₄, 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)

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 MgSO₄, 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 N₂, 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)

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 N₂ 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.

Rendimiento: 485 g (93,3%)

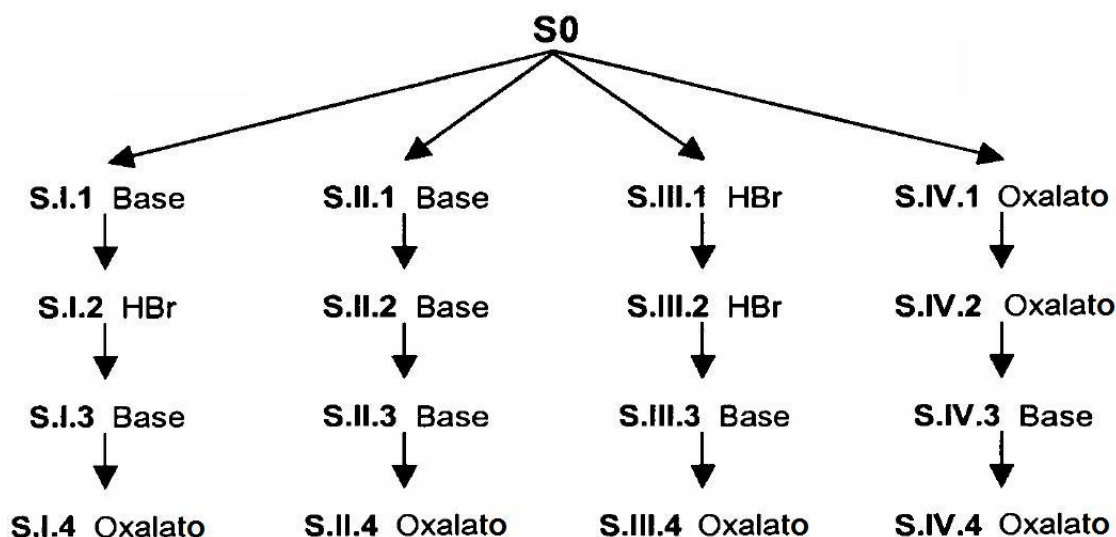
Pureza del producto por HPLC: 99,58% (% en área)

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:



15 Precipitación de la base libre cristalina:

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.

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.

30 Recrystalización 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:

5 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.

10 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.

15 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 MgSO₄, 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.

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
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

Tabla 1

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

		5-Amido	Desmetil	5-Cloro	5-Bromo	Escitalopram
Muestra #	Tipo	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	Pureza LC-MS (%)
Enantiómero		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	bruto	0,73	0,753	0,165	0,291	97,59
T.I	<i>hemi</i> -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	<i>hemi</i> -oxalato	0,078	0,059	0,069	0,133	99,66

		5-Amido	Desmetil	5-Cloro	5-Bromo	Escitalopram
Muestra #	Tipo	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	Pureza LC-MS (%)
Enantiómero		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	bruto	0,73	0,753	0,165	0,291	97,59
T.I	<i>hemi-oxalato</i>	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	<i>hemi-oxalato</i>	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, 2H₂O (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 H₂O (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 H₂O (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

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 (Avicel PH 101)	63,96
V Estearato magnésico	3,69

Tabla 2

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.

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

Tabla 3

Ejemplo 8

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

Tabla 4

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.

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

Tabla 5

Ejemplo 9

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 Crospovidona (Kollidon CL)	12,3
VI Estearato magnésico	3,69

Tabla 6

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.

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

Tabla 7

Ejemplo 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 Primojel	12,3
VI Estearato magnésico	3,69

Tabla 8

- 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) Primojel (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante).
- 10 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.

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

Tabla 9

Ejemplo 11

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

Tabla 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.

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

Tabla 11

Ejemplo 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 (Avicel PH 101)	25,58
V Crospovidona (Kollidon CL)	6,15
VI Estearato magnésico	1,85

Tabla 12

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

- 5 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.

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

Tabla 13

Ejemplo 13

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 (Avicel PH 102)	25,02
V Croscarmellosa sódica (Ac-Di-Sol)	9,00
VI Estearato magnésico	4,5

Tabla 14

- 10 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.
- 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

Tabla 15

Ejemplo 14

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

Tabla 16

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) dextrosa monohidrato cristalina SF (tamaño de partícula aproximadamente 50 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 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.

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

Tabla 17

Ejemplo 15

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

Tabla 18

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa cristalina (Pharmatose 125 M, tamaño de partícula aproximadamente 55 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 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.

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

Tabla 19

Ejemplo 16

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

Tabla 20

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa cristalina (Pharmatose 110 M, tamaño de partícula aproximadamente 105 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 (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.

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

Tabla 21

Ejemplo 17

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

Tabla 22

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (11) lactosa cristalina (Pharmatose 90 M, tamaño de partícula aproximadamente 135 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 23 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

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

Tabla 23

Ejemplo 18

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

Tabla 24

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) lactosa secada por nebulización (Pharmatose DCL 11, 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 25 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

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

Tabla 25

5

Ejemplo 19

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

Tabla 26

- 10 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)
- 15 (carga extragranular), (V) Ac-Di-Sol (desintegrante) y (VI) estearato magnésico (lubricante). Se comprimó la mezcla para proporcionar comprimidos. En la Tabla 27 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

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

Tabla 27

Ejemplo 20

Composición	mg/comprimido
I Fenofibrato	5,02
II Manitol (Pearlitol SD 100)	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

Tabla 28

5 Se aglomeraron en estado fundido (I) fenofibrato y (II) manitol (Pearlitol SD 100), en una mezcladora de elevado esfuerzo cortante. Se mantuvo en 80°C la temperatura de la manta calefactora. 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 29 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

Nivel de presión de compresión	Dureza del comprimido (N)	Friabilidad del comprimido (%)	Tiempo de desintegración (minutos:segundos)
1	33,2	0,6	00:28
2	56,3	0,7	00:30

Tabla 29

Ejemplo 21

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

Tabla 30

15 Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol 160C, tamaño de partícula aproximadamente 160 μ 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 comprimó la mezcla

para proporcionar comprimidos. En la Tabla 31 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

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

Tabla 31

Ejemplo 22

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

Tabla 32

Se aglomeraron en estado fundido (I) escitalopram base y (II) manitol (Pearlitol 300DC, tamaño de partícula aproximadamente 300 μm), 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 33 se muestran la dureza del comprimido, la friabilidad del comprimido, y el tiempo de desintegración.

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

Tabla 33

REIVINDICACIONES

1. Escitalopram base libre en forma sólida, caracterizado porque comprende escitalopram cristalino.

2. Escitalopram base libre según la reivindicación 1, caracterizado porque es al menos 90% cristalino, particularmente al menos 95% cristalino y más particularmente al menos 98% cristalino.

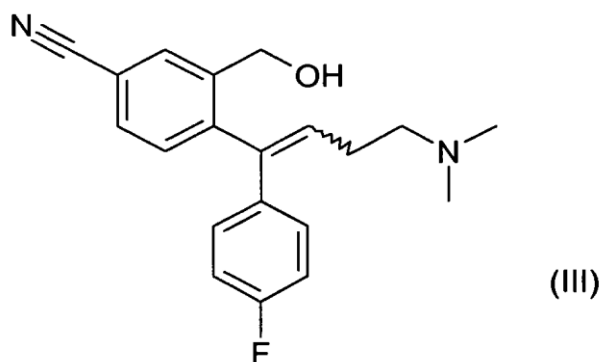
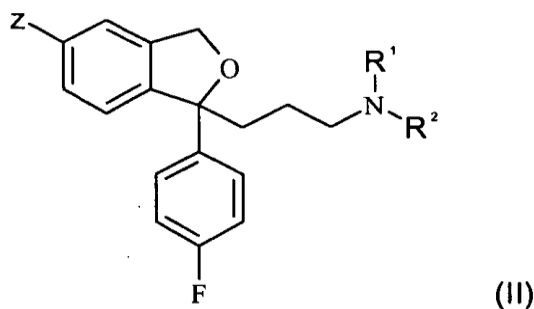
3. Escitalopram base libre según la reivindicación 1, caracterizado porque es cristalino.

4. Una composición farmacéutica que contiene el escitalopram base libre según las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un procedimiento para fabricar escitalopram base libre o una de sus sales, caracterizado porque se precipita hidrobromuro de escitalopram 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 escitalopram base libre o una de sus sales, siempre que la sal de escitalopram fabricada no sea el hidrobromuro.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5 para fabricar escitalopram base libre o una de sus sales, caracterizado porque se precipita el hidrobromuro de escitalopram a partir de un escitalopram bruto.

7. Un procedimiento según la reivindicación 5 ó 6 para fabricar escitalopram base libre o una de sus sales, caracterizado porque mediante el procedimiento se eliminan o reducen en el escitalopram una o más impurezas de las fórmulas (II) ó (III)



en donde Z es halógeno, ciano ó -CONH₂,

R¹ y R², de manera independiente, son hidrógeno o metilo, a condición de que, si ambos de R¹ y R² son metilo, entonces Z no puede ser ciano,

y el enlace dibujado como una línea en zigzag en la fórmula (III) indica que la configuración en

torno al enlace doble puede ser E ó Z.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde las impurezas tienen la fórmula (II) en donde

Z es bromo o cloro y R^1 y R^2 son ambos metilo,

5 Z es $-\text{CONH}_2$ y R^1 y R^2 son ambos metilo, o bien

Z es ciano, R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo;

o bien tienen la fórmula (III) en donde la configuración en torno al enlace doble es Z.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en donde se somete al escitalopram bruto a purificación inicial antes de precipitar el hidrobromuro de escitalopram en forma cristalina.

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado porque el hidrobromuro de escitalopram es transformado en escitalopram base libre o en oxalato de escitalopram.

11. Una base cristalina de escitalopram, caracterizada porque contiene menos de 0,20% de impurezas distintas de *R*-citalopram, en particular menos de 0,10%.

12. La base cristalina según la reivindicación 11, caracterizada porque contiene menos de 0,10% de cualquier impureza particular distinta de *R*-citalopram.

13. La base cristalina de escitalopram preparada por el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5-10.

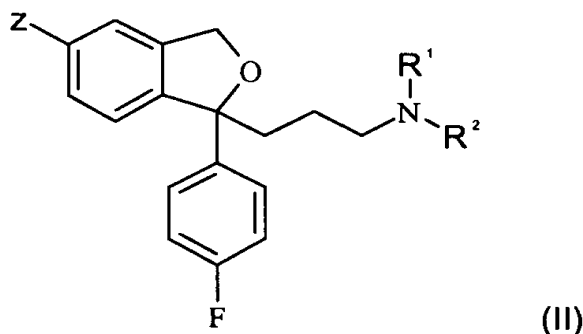
14. La base según la reivindicación 13, caracterizada porque contiene menos de 0,20% de impurezas distintas de *R*-citalopram, en particular menos de 0,10%.

15. La base cristalina según la reivindicación 14, caracterizada porque contiene menos de 0,10% de cualquier impureza particular distinta de *R*-citalopram.

16. Un procedimiento para fabricar una sal de escitalopram, caracterizado porque se precipita escitalopram base libre en forma sólida en el seno de un disolvente y se separa del disolvente, opcionalmente se recristaliza una o más veces, y después se transforma en una sal de escitalopram.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16 para fabricar una sal de escitalopram, caracterizado porque se precipita el escitalopram base libre a partir de un escitalopram bruto.

18. Un procedimiento según la reivindicación 16 ó 17 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.

19. El procedimiento según la reivindicación 18, en donde Z es bromo.

5 20. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 en donde se somete al escitalopram bruto a purificación inicial antes de que sea precipitado el hidrobromuro de escitalopram en forma cristalina.

21. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, caracterizado porque se transforma el escitalopram base libre en oxalato de escitalopram.

10 22. 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.