



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT  
SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-88181

54. TÍTULO

COMPOSICION CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

COPENHAGEN 2500, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

# PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Es Rad: 06-000181- 00000-0000  
Fea 2006-09-04 17:54 43 Dep 2020 NUECREACIONES  
Tra 11 PATENTEIYI  
Eve: 376 FASENACIONALI

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05/10/06

### SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: H. LUNDBECK A/S  
sociedad constituida y existente bajo las leyes  
de Dinamarca

Dirección: 9, Ottilavej,  
2500, Copenhagen,  
Dinamarca

Domicilio: 2500, Copenhagen,  
Dinamarca

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE**  
**AP DERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 36 11  
Fax: 211 86 50  
E-mail: [clientes@camvp.com](mailto:clientes@camvp.com)  
Domicilio: Bogotá, Colombia.

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)**  
(72)

1. Kim Bøjstrup JENSEN  
Nordre Frihavsgade 22, 2th,  
2100 Copenhagen,  
Dinamarca

3. Ken LILJEGREN  
Langkaer Vaenge 10,  
3500 Vaerløse  
Dinamarca

2. Rikke Eva HUMBLE  
Ablevej 9,  
2400 Copenhagen,  
Dinamarca

4. Troels Volsgaard CHRISTENSEN  
Riffelhavevej 15,  
4300 Holbæk,  
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2005/000115

Fecha: 21 de febrero de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/084843

Fecha: 15 de septiembre de 2005

6

TÍTULO (54)

COMPOSICION CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/014

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

5 de marzo de 2004

(31) Número de Solicitud

PA200400382

9

Comprobante de pago No.: 06-65,934

Fecha: 28 de agosto de 2006

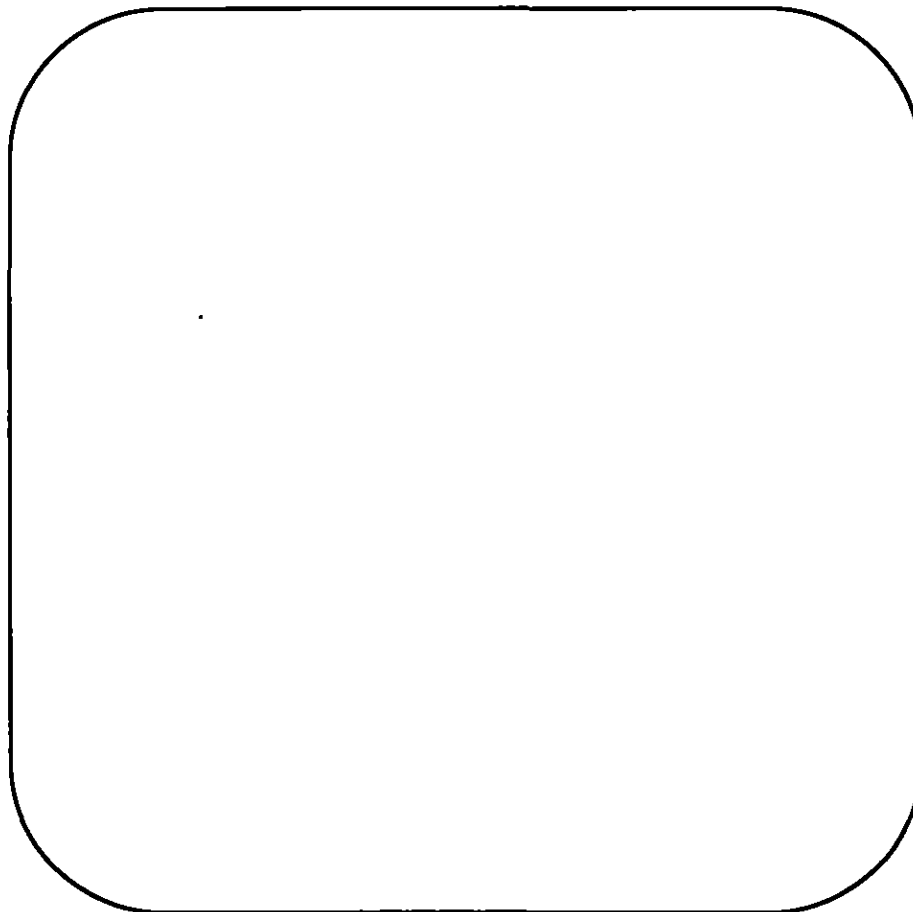
10

## An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/084643 A1

Descripción:

Páginas 20 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 46

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA  
FASE INTERNACIONAL**

4  
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)  
H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,  
Copenhagen, DENMARK

pur el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation shall be given again in their sequence, by the principal representative or by the alternate depending on case, and the same certificate shall suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall not be such time as to exhaust the power of attorney.

In addition, I (we) confer Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law, so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition from which I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy  
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature  
John Meidahl Petersen  
Patent Department

Firma

CAVELIER ABOGADOS  
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

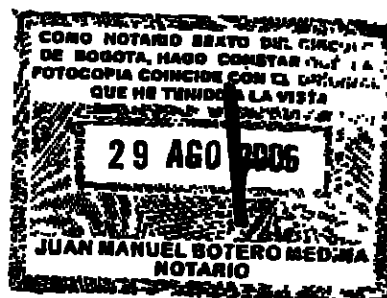
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA  
60100-02364/98 200.00 K

## LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

## LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



**NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA:** Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

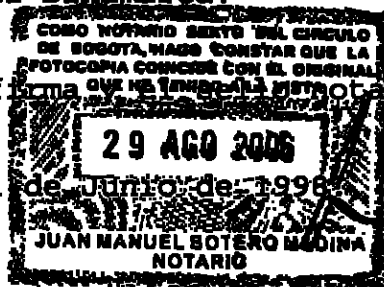
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998



*Ilse Greby*  
Ilse Greby  
notario público

Derechos: 200,- DKK.

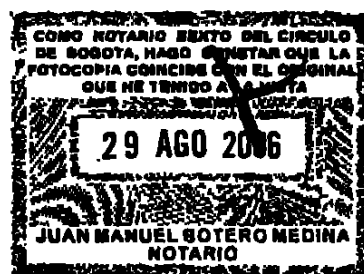


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY  
COPENHAGUE, EL 18 JUN 1998  
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES  
P.A.

*[Signature]*  
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

Notary public of Colombia  
Denmark



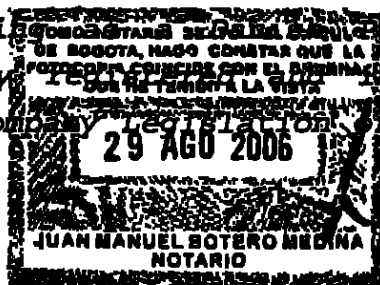
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN  
ERHVERVS-MINISTERIET



The Danish Commerce and Companies Agency  
certifies and attests that

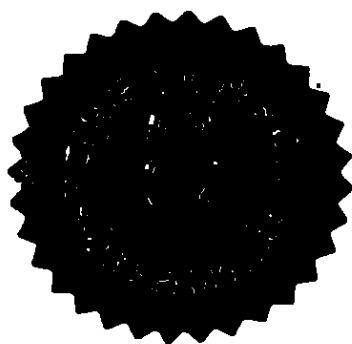
"H. LUNDBECK A/S"  
Ottiliavej 7-9  
DK-2500 Valby  
Denmark

of the municipality of Copenhagen  
which company was established 14th October 1950  
under registration number A/S 22.472  
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with  
limited liability, is legally existing in the Kingdom of Denmark as a Public  
Company, limited by shares, and duly registered in the Commercial Register of the  
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

DIRECTOR

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

Inge Bligaard  
INGE BLIGAARD

7

## CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

### C E R T I F I C A :

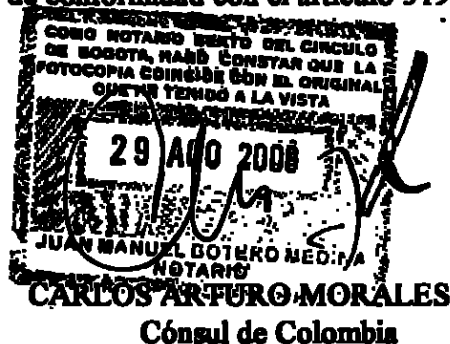
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de cuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.



Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00  
Derechos Consulares USD: 100.00

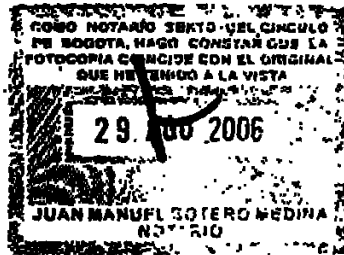


MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248  
*Julio Duran*  
CUMPLIMIENTO DE LA  
DOCUMENTACIÓN  
LAS FUNCIONES INDICADAS

98 JUL -1 PM 12:40  
*[Signature]*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

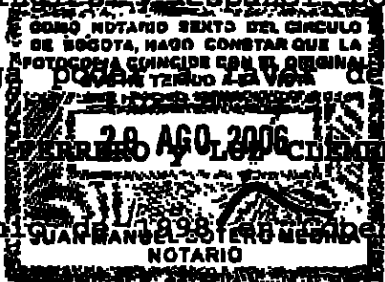


TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

-----  
(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

-----  
(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

-----  
Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO PERDOMO y LOPE CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



-----  
CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,  
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el  
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

-----  
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN  
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

*La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y*

*atestigua que*

*"H. LUNDBECK A/S"*  
*Ottiliavej 7-9*  
*DK-2500 Valby*  
*Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el*  
*14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472*  
*en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida*  
*con responsabilidad limitada, existe legalmente como una*  
*Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente*  
*registrada y constituida*

*de las Disposiciones de la*  
*Legislación de Compañías de Dinamarca.*

(Aparece copia de sello de copia)

-----  
NOTARIO  
EN BOGOTA, HACIENDO CONSTANCIA DE QUE  
FOTOCOPIA CONCIERDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
29 AGO 2006  
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
Copenhague, mayo 11, 1998  
(firmado)  
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,  
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo  
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

-----  
N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,  
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,  
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

-----  
EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

-----  
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

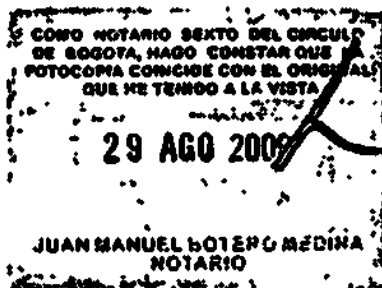
98 JUN 14 PM 12:18

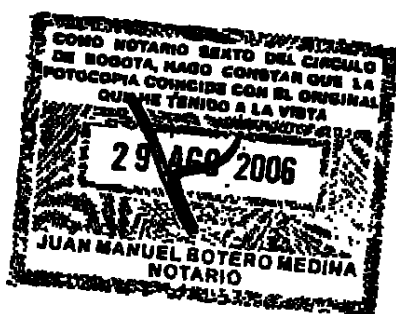
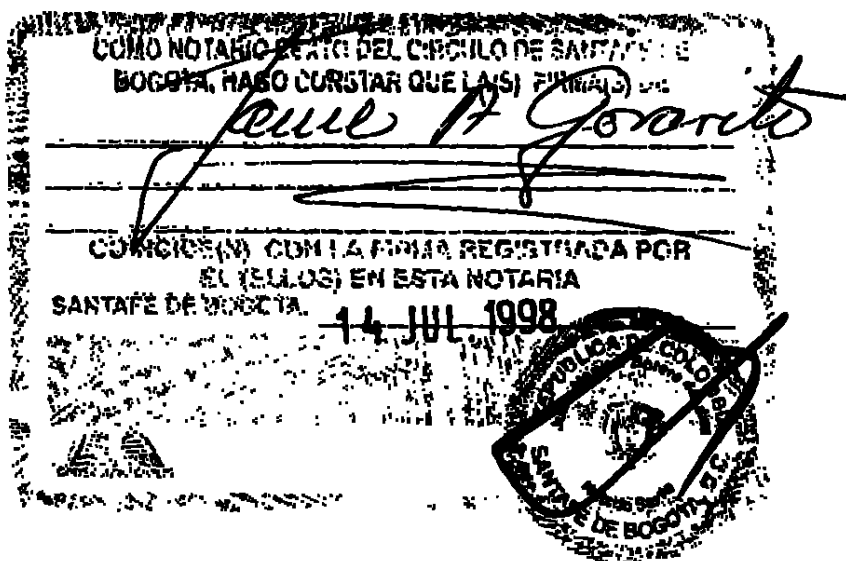
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

0546833

COPIA FIRMA APARECE EN  
DOCUMENTO DE EMPLA.  
LAS FUNCIONES INDICARÁ.

*Jaime A. Garavito B.*  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Bos 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA





REPUBLICA DE COLOMBIA  
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA  
BOGOTA D.C.  
NOTARIA 2380700122

2006

REPUBLICA DE COLOMBIA  
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA  
BOGOTA D.C.

11

**CAVELIER**  
**ABOGADOS**

WEB SITE: [www.cavelier-abogados.com](http://www.cavelier-abogados.com)  
E-MAIL: [caveller@colomsat.net.co](mailto:caveller@colomsat.net.co)

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

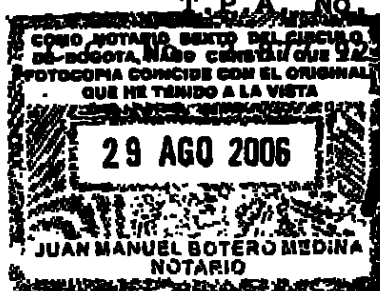
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

de Bogotá



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

14 AGO. 1998

Bogotá, D. C.

Ante Mí, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(n) *[Firma]*

2897424  
638079

832-100-310

Quel(la) en Bogotá y declaró(n) que  
aparecen(n) en el presente documento es(es) *[Firma]*  
que el contenido del mismo es cierto.  
En consecuencia se firma esta Diligencia



*[Firma]*

*[Firma]*  
*[Firma]*

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
15 September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2005/084643 A1**

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **A61K 9/14, 31/34, A61P 25/24**
- (21) International Application Number:  
**PCT/DK2005/000115**
- (22) International Filing Date: 21 February 2005 (21.02.2005)
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:  
PA200400382 5 March 2004 (05.03.2004) DK  
60/550,909 5 March 2004 (05.03.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Outilavej 9, DK-2500 Copenhagen (DK).**
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **JENSEN, Kim Bøjsstrup [DK/DK]; Nordre Frihavsgade 22, 2th, DK-2100 Copenhagen (DK). HUMBLE, Rikke Eva [DK/DK]; Aiblevvej 9, DK-2400 Copenhagen (DK). LIL-JEGREN, Ken [DK/DK]; Langkær Vænge 10, DK-3500 Værløse (DK). CHRISTENSEN, Troels Volsgaard [DK/DK]; Riffelhavevej 15, DK-4300 Holbæk (DK).**
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): **ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**
- Published:**
- with International search report
  - before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: **CRYSTALLINE COMPOSITION CONTAINING ESCITALOPRAM OXALATE**

(57) Abstract: The present invention discloses crystalline particles of escitalopram oxalate which either have a broad particle size distribution or comprise at least 0.01 % (w/w) of Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile, said particles being suitable for use in direct compression. Furthermore, the invention discloses a novel pharmaceutical unit dosage form containing such crystalline particles of escitalopram oxalate as well as methods for manufacture of such crystalline particles of escitalopram oxalate. Finally, the invention provides a method for reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in a solution of citalopram or escitalopram.

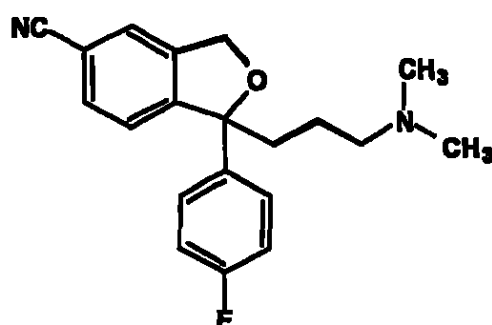
WO 2005/084643 A1

## CRYSTALLINE COMPOSITION CONTAINING ESCITALOPRAM OXALATE

The present invention relates to crystalline preparations of the oxalate salt of the compound escitalopram (INN-name), which is the S-enantiomer of the well-known antidepressant drug citalopram, i.e. (S)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile oxalate.

**Background of the Invention.**

Citalopram is a well-known antidepressant drug that has the following structure:



It is a selective, centrally active serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) reuptake inhibitor, accordingly having antidepressant activities.

Citalopram was first disclosed in DE 2,657,013, corresponding to US 4,136,193. This patent publication describes the preparation of citalopram by one method and outlines a further method, which may be used for preparing citalopram. The citalopram prepared was isolated in crystalline form as the oxalate, the hydrobromide and the hydrochloride salt, respectively. Furthermore, the citalopram base was obtained as an oil (B.P. 175 °C/0.03 mmHg). The publication also outlines the manufacture of tablets containing salts of citalopram. Citalopram is marketed as the hydrobromide and the hydrochloride, respectively.

Escitalopram, the pharmaceutical activity thereof and crystalline escitalopram oxalate are disclosed in US Patent No 4,943,590. Methods for preparation of pharmaceutical preparations of escitalopram are outlined.

Citalopram is marketed in a number of countries as a tablet prepared by compression of granulated citalopram hydrobromide, lactose and other excipients.

It is well recognised that preparation of tablets with a reproducible composition requires that all the dry ingredients have good flow properties. In cases, where the active ingredient has good flow properties, tablets can be prepared by direct compression of the ingredients. However, in many cases the particle size of the active substance is small, the active substance is cohesive or has poor flow properties.

Further, active substances with a small particle size mixed with excipients having a larger particle size will typically segregate or de-mix during the tableting process.

The problem of small particle size and poor flowability is conventionally solved by enlarging the particle size of the active substance, usually by granulation of the active ingredient either alone or in combination with a filler and/or other conventional tablet ingredients.

One such granulation method is the "wet" granulation process. Using this method, the dry solids (active ingredients, filler, binder etc.) are blended and moistened with water or another wetting agent (e.g. an alcohol) and agglomerates or granules are built up of the moistened solids. Wet massing is continued until a desired homogenous particle size has been achieved whereupon the granulated product is dried.

An alternative to the "wet" granulation method is the "melt" granulation, which is also known as the "thermal plastic" granulation process, where a low melting solid is used as the granulation agent. Initially, the dry solids are blended and heated until the binder melts. As the binder is liquefied and spreads over the surface of the particles, the particles will adhere to each other and form granules. The binder solidifies upon cooling forming a dry granular product.

Wet granulation as well as melt granulation are energy intensive unit operations requiring complicated and expensive equipment as well as technical skill.

If the active ingredient, however, has suitable flow properties, then the granulation step can be avoided and tablets may be prepared by direct compression, which is a cheaper production method.

The process used for the preparation of citalopram hydrobromide results in a product with a very small particle size around 2-20  $\mu\text{m}$  that, as many other particulate products with a small particle size, has very poor flow properties. Thus, in order to achieve appropriate dosing of the citalopram hydrobromide during tableting, it was considered necessary to make a granulate of citalopram hydrobromide with larger particle size and improved flow properties.

The citalopram tablet that is marketed is a tablet made from granulated citalopram hydrobromide with various excipients.

We have found that escitalopram has significantly different solubility and salt formation properties from the citalopram racemate. For example, the only pharmaceutically crystalline salt known so far is the oxalate, whereas the citalopram racemate forms crystalline hydrobromide and hydrochloride salts as well. Crystalline escitalopram hydrobromide has now been disclosed in WO2004/056791 A1.

The escitalopram oxalate product prepared by crystallisation from acetone as outlined in US Patent No 4,943,590 has, as the citalopram hydrobromide product described above, a very small particle size around 2-20  $\mu\text{m}$  resulting in similarly poor flow properties.

WO03/000672 discloses a process for the preparation of racemic as well as enantiomerically pure citalopram from the compound R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile by ring-closure under acidic conditions.

WO03/011278 discloses crystalline particles of escitalopram oxalate with a particle size of at least 40 $\mu\text{m}$ . Method for the manufacture of said crystalline particles and pharmaceutical compositions comprising said crystalline particles are also disclosed.

The inventors of the present invention have now surprisingly realised that the particle sizes obtained if escitalopram prepared according to the process disclosed in WO03/000672 is precipitated as the oxalate salt according to the method disclosed in WO03/011278, are significantly smaller than those obtained from escitalopram

prepared by ring-closure of S-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile via a labile ester under alkaline conditions and precipitated under otherwise identical precipitation conditions.

- 5 They have furthermore realised that the reduction in particle size of the escitalopram oxalate crystals is related to the presence of a specific impurity, Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile. This impurity is unique for the acidic ring-closure process as compared to the ring-closure via a labile ester under alkaline conditions.

10

In view of the fact that direct compression is much simpler and cheaper than the processes involving granulation there is a continued desire for large crystals of escitalopram or pharmaceutical acceptable addition salts thereof.

- 15 Laboratory and full-scale research have now resulted in a new and inventive process producing large crystalline particles of escitalopram oxalate, i.e. particles of a size comparable to the size of the filler, by a novel and inventive process for reduction of the amount of Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile in the solution of escitalopram prior to crystallisation of the  
20 oxalate. Said particles are useful for the manufacture of directly compressed tablets. Accurate dosing in capsules may also be with such large particles.

#### Objects of the Invention

- 25 One aspect of the present invention is to provide crystalline particles of escitalopram oxalate with a broad particle size distribution, said particles being suitable for use in direct compression.

- A second aspect of the invention is to provide large crystalline particles of  
30 escitalopram oxalate comprising at least 0.01 % (w/w) of Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile, said particles being suitable for use in direct compression.

A third aspect of the invention is to provide a novel pharmaceutical unit dosage form containing crystalline particles of escitalopram oxalate, wherein said particles have a broad particle size distribution and said unit dosage form may be a tablet, which preferably may be prepared by direct compression, or a capsule.

5

A fourth aspect of the invention is to provide a method for manufacture of large crystalline particles of escitalopram oxalate with a broad particle size distribution.

A fifth aspect of the invention is to provide a method for manufacture of large crystalline particles of escitalopram oxalate comprising reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in a solution of escitalopram and crystallising the resulting escitalopram as the oxalate salt.

A sixth aspect of the invention is to provide a method for reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in a solution of citalopram or escitalopram.

#### **Detailed description of the invention**

The invention then, inter alia, comprises the following alone or in combination:

20

Crystalline particles of escitalopram oxalate having a ratio between the median particle size and the particle size at the 95% quantile that is less than 0.42, preferably less than 0.40. Such particles are suitable for use in a solid unit dosage form.

Crystalline particles of escitalopram oxalate having a median particle size of at least 20  $\mu\text{m}$  and a content of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile of at least 0.01% (w/w), preferably the median particle size of the crystals is at least 40  $\mu\text{m}$  and more preferred in the range of 50-200  $\mu\text{m}$ . Such particles are suitable for use in a solid unit dosage form.

30

Crystalline particles of escitalopram oxalate having a median particle size of at least 20  $\mu\text{m}$  and being crystallised from a solution wherein the content of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile

A third aspect of the invention is to provide a novel pharmaceutical unit dosage form containing crystalline particles of escitalopram oxalate, wherein said particles have a broad particle size distribution and said unit dosage form may be a tablet, which preferably may be prepared by direct compression, or a capsule.

5

A fourth aspect of the invention is to provide a method for manufacture of large crystalline particles of escitalopram oxalate with a broad particle size distribution.

10 A fifth aspect of the invention is to provide a method for manufacture of large crystalline particles of escitalopram oxalate comprising reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in a solution of escitalopram and crystallising the resulting escitalopram as the oxalate salt.

15 A sixth aspect of the invention is to provide a method for reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in a solution of citalopram or escitalopram.

#### **Detailed description of the invention**

The invention then, inter alia, comprises the following alone or in combination:

20

Crystalline particles of escitalopram oxalate having a ratio between the median particle size and the particle size at the 95% quantile that is less than 0.42, preferably less than 0.40. Such particles are suitable for use in a solid unit dosage form.

25 Crystalline particles of escitalopram oxalate having a median particle size of at least 20  $\mu\text{m}$  and a content of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile of at least 0.01% (w/w), preferably the median particle size of the crystals is at least 40  $\mu\text{m}$  and more preferred in the range of 50-200  $\mu\text{m}$ . Such particles are suitable for use in a solid unit dosage form.

30

Crystalline particles of escitalopram oxalate having a median particle size of at least 20  $\mu\text{m}$  and being crystallised from a solution wherein the content of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile

prior to the crystallisation is at least 0.01% (w/w) relative to escitalopram, preferably the median particle size of the crystals is at least 40  $\mu\text{m}$  and more preferred in the range of 50-200  $\mu\text{m}$ . Such particles are suitable for use in a solid unit dosage form.

- 5 A solid unit dosage form comprising crystalline particles of escitalopram oxalate wherein said crystalline particles of escitalopram oxalate are according to the invention as described above.

- 10 A solid unit dosage form comprising crystalline particles of escitalopram oxalate manufactured from crystalline particles of escitalopram oxalate according to the invention as described above.

- A method for manufacture of crystalline particles of escitalopram oxalate which crystalline particles of escitalopram oxalate are as described above and said method  
15 comprises the steps of:

- a) Treating a solution comprising escitalopram together with one or more hydroxyl containing impurities with a hydroxyl group scavenger,
- b) separating the escitalopram from the products resulting from reaction of said hydroxyl containing impurities with said hydroxyl group scavenger,
- 20 c) optionally transferring the escitalopram into its oxalate salt if the escitalopram is not already in the form of its oxalate salt,
- d) optionally transferring the escitalopram to a solvent system suitable for the crystallisation process if the escitalopram is not already in such a solvent system, and
- 25 e) gradual cooling of the solution of escitalopram oxalate in said suitable solvent system from a first temperature to a second temperature while maintaining a controlled cooling profile and seeding said solution of escitalopram oxalate by addition of crystals of escitalopram oxalate during said cooling followed by a holding time at said second temperature.

30

A method for manufacture of crystalline particles of escitalopram oxalate which crystalline particles of escitalopram oxalate are as described above and said method comprises gradual cooling of a solution of escitalopram oxalate in a suitable solvent

system from a first temperature to a second temperature while maintaining a controlled cooling profile and seeding said solution of escitalopram oxalate by addition of crystals of escitalopram oxalate during said cooling followed by a holding time at said second temperature wherein said solution of escitalopram comprises at  
5 least 1 ppm, particularly at least 10 ppm, and more particularly at least 0.01 % by weight of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxy-methyl-benzonitrile relative to the total weight of the crystallisation batch.

A method for reducing the amount of hydroxyl containing impurities in citalopram or  
10 escitalopram comprising the steps of:

- a) Treating a solution comprising citalopram or escitalopram together with one or more such impurities with a hydroxyl group scavenger and
- b) separating said citalopram or escitalopram from the products resulting from  
15 reaction of said hydroxyl containing impurities with said hydroxyl group scavenger.

The direct compression of escitalopram, a filler and other pharmaceutically acceptable excipients into tablets has the great advantage, that the granulation and a drying step are avoided. Further, as the granulation step is avoided, it is no longer necessary to  
20 add a binding agent.

As used herein, "escitalopram oxalate" means any addition salt consisting of escitalopram, oxalic acid and optionally water. Examples of such salts are the hydrogen oxalate salt of escitalopram, i.e. the salt consisting of one molecule of  
25 escitalopram per molecule of oxalic acid, as well as the oxalate salt of escitalopram, i.e. the salt consisting of two molecules of escitalopram per molecule of oxalic acid.

As used herein, "crystalline particles" means any combination of single crystals, aggregates and agglomerates.  
30

As used herein, "direct compression" means that the solid unit dosage form is prepared by compression of a simple mixture of the active ingredient and excipients,

without the active ingredient having been subjected to an intermediate granulation process in order to embed it in a larger particle and improve its fluidity properties.

As used herein, "binder" means an agent, which is used in wet or melt granulation processes and acts as a binder in the granulated product.

As used herein, "particle size distribution" means the cumulative volume size distribution of equivalent spherical diameters as determined by laser diffraction at 1 bar dispersive pressure in a Sympatec Helos equipment. "Median particle size" "MPS" and "X50" refer, correspondingly, each to the median or 50% quantile of said particle size distribution. "X10" and "X95" refer, correspondingly, to the 10% respectively the 95% quantile. "X10/X50" and "X50/X95" refer to the ratio between X10 and X50 respectively X50 and X95.

Particle size distributions may be unimodal, *i.e.* the density volume size distribution contains only one peak, bimodal, *i.e.* the density volume size distribution contains two peaks, or polymodal, *i.e.* the density volume size distribution contains more than two peaks. Particle size distributions may be bimodal or multimodal *inter alia* if the crystalline particles is a mixture of single crystals and aggregates or agglomerates.

20

As used herein, "refluxing temperature" means the temperature at which the solvent or solvent system refluxes or boils at atmospheric pressure.

As used herein, "cooling profile" means the temperature of the crystallisation batch as a function of time.

25

As used herein, "cooling rate" means the decrease in temperature per time unit.

As used herein, "hydroxyl group scavenger" means a molecule or reactant, which is able to react with a hydroxyl group and transform it into another substituent. The hydroxyl group scavenger is preferably selected such that the substituent, which the hydroxyl group is transformed into, facilitates separation of the transformed molecule or impurity from the escitalopram or citalopram. The hydroxyl group scavenger is

30

preferably selected among those reacting fast with hydroxyl groups under mild conditions without affecting citalopram or escitalopram. Examples of hydroxyl group scavengers are cyclic anhydrides,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POBr}_3$ ,  $\text{PBr}_5$ ,  $\text{POI}_3$ ,  $\text{PI}_5$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$  and  $\text{BI}_3$ , which all will introduce an acidic group into the impurity molecule  
5 whereupon it may be separated from citalopram and/or escitalopram by extraction into an alkaline aqueous solution from an organic solvent.

Thus in one embodiment of the present invention the crystalline particles of escitalopram oxalate have a median particle size of at least 20  $\mu\text{m}$ , in particular of at  
10 least 40  $\mu\text{m}$ , and preferably in the range of 50 – 200  $\mu\text{m}$ .

Thus in a particular embodiment of the present invention the particle size distribution of the crystalline particles of escitalopram oxalate is bimodal or polymodal and the peak at the lowest particle size is located at a particle size of at least 20  $\mu\text{m}$ , in  
15 particular of at least 40  $\mu\text{m}$ , and preferably in the range of 50 – 200  $\mu\text{m}$ .

In one embodiment, the escitalopram oxalate crystals comprise at least 0.01% (w/w) relative to escitalopram of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile. In particular embodiments the amount of E- or  
20 Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile in the crystals is in the range of 0.01 to 0.3%, more particularly 0.02 to 0.2%, and most particularly 0.03 to 0.1%.

In a particular embodiment, the hydroxyl containing impurity is  
25 Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile.

In another particular embodiment, the hydroxyl containing impurity is E-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile.

30 Flow, segregation and demixing properties and, hence, the suitability of the escitalopram oxalate crystals for direct compression depends, besides the median particle size, on the particle size distribution. It may for certain purposes such as wet granulation be advantageously to have a broad particle size distribution. Small

particles may dissolve during wet granulation and then solidify between the larger crystals upon drying and hence impart strength to the granulate. Further, in certain tableting processes such as dry granulation (compaction) it may be desirable to have a broader particle size distribution so as to increase the packing efficiency of the particles, and thus the inherent binding capability.

Another aspect of the invention is to provide a method for reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in citalopram, escitalopram or a non-racemic mixture of R- and S-citalopram. Citalopram, escitalopram or a non-racemic mixture of R- and S-citalopram containing a hydroxyl group containing impurity such as E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile is dissolved in a suitable solvent such as dry toluene. A hydroxyl group scavenger, such as a cyclic anhydride e.g. succinic anhydride in amount sufficient to scavenge the hydroxyl group containing impurity is added to the solution and the mixture is stirred at a suitable temperature, e.g. 45 °C, for a suitable period, e.g. 120 minutes. The impurity is then separated from the citalopram, escitalopram or non-racemic mixture of R- and S-citalopram in a suitable way. Those skilled in the art will know such ways. If the impurity is transformed into an acidic compound, e.g. by reaction with a cyclic anhydride, preferably a cyclic C<sub>4-8</sub>-anhydride, more preferred succinic anhydride, the separation may be done by partitioning between the organic solvent and an aqueous phase, in particular by partitioning between the organic solvent and an alkaline aqueous phase. Water and a base, such as aqueous ammonia are added to a suitable pH, e.g. pH = 10,5-11,0. The phases are separated and the organic phase is washed with water. The organic phase is evaporated to yield the citalopram, escitalopram or non-racemic mixture of R- and S-citalopram.

In a particular embodiment the invention provides a method for reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in citalopram.

In another equally particular embodiment the invention provides a method for reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in escitalopram.

In yet another equally particular embodiment the invention provides a method for reduction of the amount of hydroxyl containing impurities in a non-racemic mixture of R- and S-citalopram.

- 5 In another aspect of the present invention crystalline particles of escitalopram oxalate as described above and suitable for use in a solid unit dosage form are crystallised from a solution of escitalopram oxalate in a suitable solvent system. Such crystalline particles may *inter alia* have a ratio between the median particle size and the particle size at the 95% quantile that is less than 0.42, preferably less than 0.40; and/or have a  
10 median particle size of at least 20  $\mu\text{m}$ , preferably at least 20  $\mu\text{m}$  and more preferred in the range of 50 – 200  $\mu\text{m}$ . In a particular embodiment such crystalline particles have a median particle size of at least 20  $\mu\text{m}$  and a content of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile of at least 0.01% (w/w) Said solvent system may comprise one or more alcohols and optionally water,  
15 preferably the solvent system is ethanol. Escitalopram oxalate is preferably dissolved in the solvent system at a temperature in the range between 50 °C and the refluxing temperature of the solvent system, preferably between 60 °C and the refluxing temperature and more preferred between 70 °C and the refluxing temperature, suitably the escitalopram oxalate is dissolved at the refluxing temperature. The amounts of  
20 pharmaceutically acceptable salt of escitalopram and solvent used are preferably corresponding to a solute:solvent weight ratio in the range of 0.05:1 to 0.6:1, more preferred 0.1:1 to 0.5:1 and most preferred 0.2:1 to 0.4:1. The solution of escitalopram oxalate is gradually cooled down to the temperature, at which the crystals will be isolated from the mother liquor, in the range of 0-20 °C, preferably 0-15 °C, and more  
25 preferred 7-15 °C maintaining a controlled cooling profile so that the cooling rate in an initial cooling period does not exceed 0.6 °C/min, and preferably the cooling rate is kept within the range of 0.2 – 0.4 °C/min, and said initial cooling period extends until the temperature of the crystallisation batch is below 60 °C, preferably below 50 °C and more preferred below 40 °C, suitably the cooling rate may be kept in this range  
30 for the entire cooling. The crystallisation batch is seeded by addition of crystals of escitalopram oxalate at least once during the cooling time in order to avoid excessive supersaturation with respect to escitalopram oxalate and resulting spontaneous crystallisation into small crystalline particles. The seeding is preferably repeated in

order to ensure constant presence of crystalline escitalopram oxalate during the cooling; suitably the crystallisation batch is seeded semicontinuously until crystallisation has started. The crystallisation batch is optionally kept at said second temperature for a holding time during which there may occur crystal growth. In a particular embodiment said holding time is at least 1 hour, preferably in the range of 4 to 24 hours and more preferred 6 to 12 hours. Finally, the crystalline particles of escitalopram oxalate are isolated from the mother liquor using conventional separation techniques, e.g. filtration.

- 10 In a particular embodiment, the solution from which the escitalopram oxalate is crystallised comprises at least 0.01 % of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile. In particular embodiments the amount of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethylbenzonitrile in the crystals is in the range of 0.01 to 0.5%, more particularly
- 15 0.01 to 0.3%, even more particularly 0.02 to 0.2%, and most particularly 0.03 to 0.1%.

In a particular embodiment, the hydroxyl containing impurity is Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile.

- 20 In another particular embodiment, the hydroxyl containing impurity is E-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile.

The escitalopram, which is to be crystallised as escitalopram oxalate, is in another particular embodiment the product of a method of manufacture comprising the method described above for reduction of the content hydroxyl group containing impurities by reaction with a hydroxyl group scavenger.

25

The methods described above for reduction of the amount of hydroxyl group containing impurities and crystallisation may be combined with each other and/or with the process for the preparation of racemic citalopram and/or S- or R-citalopram by separation of a mixture of R- and S-citalopram with more than 50 % of one of the enantiomers into a fraction of racemic citalopram and/or a fraction of S-citalopram or

30

R-citalopram containing low amounts of the other enantiomer as disclosed in WO03/000672 which is hereby included by reference.

Such combinations include but are not limited to: hydroxyl scavenging followed by  
5 crystallisation of escitalopram oxalate; hydroxyl scavenging followed by separation of  
racemic citalopram and escitalopram followed by crystallisation of escitalopram  
oxalate; separation of racemic citalopram and escitalopram followed by hydroxyl  
scavenging followed by crystallisation of escitalopram oxalate; and separation of  
10 racemic citalopram and escitalopram followed by crystallisation of escitalopram  
oxalate.

In one embodiment of the invention the escitalopram is manufactured by a process  
comprising ring-closure of R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-  
butyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile under acidic conditions as disclosed in  
15 WO03/000672 which is hereby included by reference.

In one embodiment of the invention, the present invention relates to a tablet prepared  
from a mixture of crystalline particles of escitalopram oxalate and pharmaceutically  
acceptable excipients wherein said crystalline particles of escitalopram oxalate are  
20 according to the invention as described above. Such tablets may be made by one of  
the following tableting methods: Direct compression, dry granulation (compaction),  
wet granulation or melt granulation. In a particular embodiment, the tablet is prepared  
by direct compression. In another particular embodiment, the tablet is prepared by dry  
granulation (compaction). In yet another particular embodiment, the tablet is prepared  
25 by wet granulation. In yet another particular embodiment, the tablet is prepared by  
melt granulation.

In a particular embodiment the tablet is coated.

30 In another embodiment, the present invention relates to a solid unit dosage form  
prepared by filling a mixture of crystalline particles of escitalopram oxalate and  
pharmaceutically acceptable excipients into a capsule wherein said crystalline

particles of escitalopram oxalate are according to the invention as described above, preferably the capsule is a hard gelatine capsule.

5 Preferably, the solid unit dosage forms according to the invention do not contain a binder.

The solid unit dosage form according to the invention may contain 1-60% w/w active ingredient calculated as escitalopram base, particularly 4-40% w/w active ingredient calculated as escitalopram base, eveny particularly 1-30% w/w active ingredient  
10 calculated as escitalopram base, more particularly 4-20% w/w active ingredient calculated as escitalopram base and most particularly 6-10% w/w active ingredient calculated as escitalopram base. Suitably, the solid unit dosage form of the invention contains 8% w/w active ingredient calculated as escitalopram base.

15 The solid unit dosage form according to the invention may contain a filler selected from lactose, or other sugars e.g. sorbitol, mannitol, dextrose and sucrose, calcium phosphates (dibasic, tribasic, hydrous and anhydrous), starch, modified starches, microcrystalline cellulose, calcium sulphate and/or calcium carbonate. In a preferred embodiment, the solid unit dosage form of the invention does not contain lactose.

20

Suitably the filler is a microcrystalline cellulose such as ProSolv SMCC90 manufactured by Penwest Pharmaceuticals or Avicel PH 200 manufactured by FMC Corporation.

25 Besides the active ingredient and filler, the solid pharmaceutical unit dosage forms may include various other conventional excipients such as disintegrants and optionally minor amounts of lubricants, colorants and sweeteners.

Lubricants used according to the invention may suitably be one or more selected from  
30 the group comprising metallic stearates (magnesium, calcium, sodium), stearic acid, wax, hydrogenated vegetable oil, talc and colloidal silica.

Preferably the lubricant is one or more selected from the group comprising talc, magnesium stearate or calcium stearate. Suitably the lubricant is a combination of talc and magnesium stearate. The weight percent of magnesium stearate in the solid unit dosage form is preferably in the range of 0.4% to 2%, and more preferred in the range of 0.7% to 1.4%.

In a particular embodiment the solid unit dosage form is substantially free of lactose.

Disintegrants include sodium starch glycolate, croscarmellose, crospovidone, low substituted hydroxypropylcellulose, modified cornstarch, pregelatinized starch and natural starch. Suitably the disintegrant is croscarmellose such as Ac-Di-Sol manufactured by FMC.

Optionally the solid, pharmaceutical unit dosage form of the invention may be coated. Suitably the coating is a film coating based on conventional coating mixtures such as Opadry OY-S-28849, white manufactured by Colorcon.

The solid, pharmaceutical unit dosage form of the invention may be prepared by conventional methods using a tablet press with forced feed capability.

The filled, hard gelatine capsule of the invention may be prepared by conventional methods using a capsule filler suitable for powder filling.

#### Examples

In the following, the invention is illustrated by way of examples. However, the examples are merely intended to illustrate the invention and should not be construed as limiting.

#### Example 1 Scavenging of hydroxyl containing impurity by succinic anhydride

A mixture of R- and S-Citalopram (55,5 g) containing 0,6% of Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile is dissolved in dry

toluene (145,0 g). Succinic anhydride (0,5 g) is added to the solution and the mixture is stirred at 45 °C (120 minutes). Water (230 ml) and aqueous ammonia (25% by weight) (3 ml) is added (pH = 10,5-11,0). The phases are separated and the toluene phase is washed with water (3×120 ml). The toluene phase is evaporated and the yield is 53,0 g (95%). The product contains 0,06% of Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile.

#### **Example 2 Production scale crystallisation of escitalopram oxalate**

10 A large number of batches of crude escitalopram oxalate have been recrystallised in production scale according to the procedure described below. The batches comprises:

a) Escitalopram prepared by acidic ring-closure of the R-form of the diol precursor as described in WO03/000672 followed by scavenging of hydroxyl containing impurity by a production scale version of the process described in example 1  
15 followed by separation of racemic citalopram and escitalopram as described in WO03/000672. These batches contain Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile, typically in the range of 0.05% (w/w) relative to escitalopram. These batches are referred to as R-diol batches.

20 b) Escitalopram prepared by ring-closure of the S-form of the diol precursor via an activated ester under alkaline conditions as described in US Patent No. 4,943,590. These batches do not contain Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile. These batches are referred to as S-diol batches.

25

#### **Production procedure:**

100 kg to 300 kg, of crude escitalopram oxalate is charged to a first reactor, R1. 4,1 – 4,3 L ethanol per kg crude escitalopram oxalate is charged to R1. The solution is mixed and heated to the boiling point (~80°C). When every thing is dissolved the  
30 solution is transferred through a filter to a second reactor, R2.

The agitator on R2 is started (40-60 rpm) and the solution is heated to the boiling point once again. When everything is dissolved in R2, the automatic cooling is started and the solution is cooled gradually according to the cooling rates in table 1.

- 5 Table 1: Cooling rate setpoints for automatic cooling during recrystallisation of escitalopram oxalate

| Interval [°C] | Rate [°C/min] |
|---------------|---------------|
| Above 70.0    | 0.151         |
| 70.0 – 66.0   | 0.250         |
| 66.0 – 60.0   | 0.300         |
| 60.0 – 56.4   | 0.327         |
| 56.4 – 52.0   | 0.400         |
| 52.0 – 47.6   | 0.550         |
| 47.6 – 35.0   | 0.700         |
| 35.0 – 10.0   | 0.830         |

- 10 The solution is seeded with 0.02 – 0.04 kg. escitalopram oxalate for every 3 °C the temperature is decreased until crystallization is noticed. The solution is automatically cooled until 15 °C.

- 15 The suspension is pumped to a filter dryer, where it is washed and dried. If the suspension is not transferred immediately the temperature must be kept at 0 – 15 °C. The filter cake is dried by vacuum. When the cake is dry, it is washed with 1,1 – 1,2 L ethanol per kg crude escitalopram oxalate charged. The cake is dried once again and the cake is heated for final drying for approximately 12 hours. Temperature = 50 – 60 °C, pressure < 0.13 Bar (abs.).

- 20 The filter dryer is emptied and the escitalopram oxalate is sent to deagglomeration, for deagglomeration of agglomerates formed during drying of the crystals. The dried escitalopram oxalate is milled to separate the crystals from each other. During the milling the size and shape of the individual crystals is not changed.

The resulting escitalopram oxalate batches had particle characteristics as shown in table 2.

Table 2: Particle characteristics for escitalopram oxalate crystals.

| Batch | S-diol batches |         |         | Batch | R-diol batches |         |         |
|-------|----------------|---------|---------|-------|----------------|---------|---------|
|       | X80            | X10/X80 | X80/X85 |       | X80            | X10/X80 | X80/X85 |
| 1     | 171            | 0,13    | 0,44    | 47    | 83             | 0,12    | 0,33    |
| 2     | 163            | 0,07    | 0,43    | 48    | 81             | 0,11    | 0,33    |
| 3     | 158            | 0,08    | 0,43    | 49    | 74             | 0,11    | 0,28    |
| 4     | 171            | 0,15    | 0,44    | 50    | 116            | 0,14    | 0,39    |
| 5     | 168            | 0,10    | 0,47    | 51    | 74             | 0,09    | 0,29    |
| 6     | 166            | 0,13    | 0,48    | 52    | 83             | 0,11    | 0,38    |
| 7     | 163            | 0,10    | 0,47    | 53    | 82             | 0,17    | 0,38    |
| 8     | 171            | 0,18    | 0,44    | 54    | 80             | 0,20    | 0,37    |
| 9     | 171            | 0,16    | 0,47    | 55    | 108            | 0,09    | 0,39    |
| 10    | 168            | 0,11    | 0,47    | 56    | 100            | 0,09    | 0,39    |
| 11    | 174            | 0,11    | 0,48    | 57    | 98             | 0,08    | 0,38    |
| 12    | 162            | 0,07    | 0,44    | 58    | 102            | 0,09    | 0,33    |
| 13    | 180            | 0,11    | 0,48    | 59    | 76             | 0,11    | 0,30    |
| 14    | 166            | 0,11    | 0,44    | 60    | 82             | 0,10    | 0,38    |
| 15    | 178            | 0,13    | 0,48    | 61    | 98             | 0,08    | 0,35    |
| 16    | 162            | 0,12    | 0,47    |       |                |         |         |
| 17    | 138            | 0,14    | 0,43    |       |                |         |         |
| 18    | 168            | 0,11    | 0,44    |       |                |         |         |
| 19    | 168            | 0,11    | 0,48    |       |                |         |         |
| 20    | 160            | 0,12    | 0,44    |       |                |         |         |
| 21    | 121            | 0,07    | 0,39    |       |                |         |         |
| 22    | 141            | 0,08    | 0,41    |       |                |         |         |
| 23    | 168            | 0,08    | 0,43    |       |                |         |         |
| 24    | 126            | 0,08    | 0,42    |       |                |         |         |
| 25    | 123            | 0,08    | 0,42    |       |                |         |         |
| 26    | 169            | 0,11    | 0,44    |       |                |         |         |
| 27    | 168            | 0,12    | 0,46    |       |                |         |         |
| 28    | 147            | 0,12    | 0,48    |       |                |         |         |
| 29    | 168            | 0,12    | 0,47    |       |                |         |         |
| 30    | 181            | 0,08    | 0,44    |       |                |         |         |
| 31    | 147            | 0,07    | 0,39    |       |                |         |         |
| 32    | 184            | 0,09    | 0,45    |       |                |         |         |
| 33    | 173            | 0,10    | 0,43    |       |                |         |         |
| 34    | 181            | 0,09    | 0,42    |       |                |         |         |
| 35    | 171            | 0,11    | 0,44    |       |                |         |         |
| 36    | 189            | 0,12    | 0,43    |       |                |         |         |
| 37    | 180            | 0,13    | 0,46    |       |                |         |         |
| 38    | 157            | 0,11    | 0,46    |       |                |         |         |
| 39    | 153            | 0,08    | 0,44    |       |                |         |         |
| 40    | 163            | 0,10    | 0,44    |       |                |         |         |
| 41    | 157            | 0,11    | 0,45    |       |                |         |         |
| 42    | 168            | 0,12    | 0,45    |       |                |         |         |
| 43    | 129            | 0,10    | 0,40    |       |                |         |         |
| 44    | 138            | 0,12    | 0,40    |       |                |         |         |
| 45    | 150            | 0,12    | 0,42    |       |                |         |         |
| 46    | 165            | 0,09    | 0,46    |       |                |         |         |

5

**Comparative Example 1**

A wet filter cake obtained by precipitation of crude escitalopram oxalate by mixing of  
ethanolic solutions of escitalopram prepared by ring-closure via a labile ester under  
alkaline conditions and oxalic acid, respectively, and containing approximately 35 kg  
escitalopram oxalate was suspended in 322 L ethanol. The material was dissolved by  
heating to reflux, and 150 L ethanol was removed by distillation. Cooling was  
applied, and the mixture was cooled from reflux to 15 °C with a cooling rate between  
0.2 and 0.5 °C/min in the temperature interval 80 to 40 °C. During cooling, the  
mixture was seeded with escitalopram oxalate at 75, 65 and 60 °C (10 g each time).  
The crystallisation mixture was kept at 15 °C for 10 hours before the crystalline  
escitalopram oxalate was isolated. Purified escitalopram oxalate (27.7 kg, 79%) was  
obtained by filtration of the crystallisation mixture, washing with ethanol and drying  
of the filter cake. Particle size distribution for the resulting escitalopram oxalate is  
listed in table 3.

**Table 3: Particle size distribution (Sympatec Helos) for escitalopram oxalate  
crystals and ProSolv SMCC90**

| Quantile<br>(%) | Comparative Example 1<br>(µm) | ProSolv SMCC90<br>(µm) |
|-----------------|-------------------------------|------------------------|
| 90              | 455                           | 291                    |
| 50              | 163                           | 130                    |
| 10              | 13                            | 37                     |

**Comparative Example 2**

**Tablet prepared by direct compression of large crystalline particles of escitalopram oxalate.**

5

**Tablet ingredients:****Tablet core**

|    |                      |                |              |
|----|----------------------|----------------|--------------|
|    | Escitalopram oxalate | <u>2554 g</u>  | (10.2 % w/w) |
| 10 | Talc                 | <u>1400 g</u>  | (5.6 % w/w)  |
|    | ProSolv SMCC90       | <u>19896 g</u> | (79.6 % w/w) |
|    | Ac-Di-Sol            | <u>900 g</u>   | (3.6 %       |
|    | Magnesium stearate   | <u>250 g</u>   | (1.0 % w/w)  |

15 **Film coating**

Opadry OY-S-28849, white 625 g (2.5 % w/w of core weight)

Crystalline particles of escitalopram oxalate from example 1 and talc were sieved through 710 µm screen and blended at 6 rpm for 15 min in a 100 litre Bohle PTM 200  
20 mixer. ProSolv SMCC90 and Ac-Di-Sol were added and blending continued for 15 min. Magnesium stearate was sieved through 710 µm screen and added and blending continued for 3 min.

25 kg of the resulting mixture was tableted (125.000 tablets/hour) on a Korsch PH  
25 230 tablet press fitted with oblong, embossed, scored 5,5 x 8 mm punches. Tablet core weight was set to 125 mg. The nominal yield was 200.000 tablets. The tablet press was run until the mixture level was just above the forced feeder, i.e. the tableting was continued as long as possible in order to identify possible segregation tendencies in the last quantities of mixture. The tablets produced had satisfactory technical  
30 properties.

Those skilled in the art will easily realise that crystals according to the invention can be used in the manufacture of tablets in similar ways.

**Claims**

1. Crystalline particles of escitalopram oxalate, characterised in that the ratio between the median particle size and the particle size at the 95% quantile is less than 0.42.  
5
2. Crystalline particles of escitalopram oxalate according to claim 1, characterised in that the ratio between the median particle size and the particle size at the 95% quantile is less than 0.40.  
10
3. Crystalline particles of escitalopram oxalate according to claim 1 or 2, characterised in that the median particle size is at least 20  $\mu\text{m}$ .
4. Crystalline particles according to claim 3, characterised in that the median particle size of the crystals is at least 40  $\mu\text{m}$ , preferably in the range of 50-200  $\mu\text{m}$ .  
15
5. Crystalline particles according to claim 3 or 4, characterised in that the particle size distribution of the crystalline particles of escitalopram oxalate is bimodal or polymodal and the peak at the lowest particle size is located at a particle size of at least 20  $\mu\text{m}$ , in particular of at least 40  $\mu\text{m}$ , and preferably in the range of 50 – 200  $\mu\text{m}$ .  
20
6. Crystalline particles of escitalopram oxalate, characterised in that the median particle size is at least 20  $\mu\text{m}$  and the content of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile is at least 0.01% (w/w).  
25
7. Crystalline particles according to claim 6, characterised in that the median particle size of the crystals is at least 40  $\mu\text{m}$ , and preferably in the range of 50-200  $\mu\text{m}$ .
8. Crystalline particles of escitalopram oxalate according to claim 6 or 7, characterised in that the ratio between the median particle size and the particle size at the 95% quantile is less than 0.42, preferably less than 0.40.  
30

9. Crystalline particles of escitalopram oxalate, characterised in that the median particle size is at least 20  $\mu\text{m}$  and the content of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile in the solution, from which the escitalopram oxalate is crystallised, prior to the crystallisation is at least 0.01% (W/W) relative to the total weight of the crystallisation batch.

10. Crystalline particles according to claim 9, characterised in that the median particle size of the crystals is at least 40  $\mu\text{m}$ , and preferably in the range of 50-200  $\mu\text{m}$ .

11. Crystalline particles of escitalopram oxalate according to claim 9 or 10, characterised in that the ratio between the median particle size and the particle size at the 95% quantile is less than 0.42, preferably less than 0.40.

12. A solid unit dosage form comprising crystalline particles of escitalopram oxalate according to any one of claims 1-11.

13. A solid unit dosage form manufactured from crystalline particles of escitalopram oxalate according to any one of claims 1-11.

14. The solid unit dosage form according to claim 12 or 13, characterised in that it is a tablet prepared by direct compression, dry granulation (compaction), wet granulation or melt granulation of a mixture of escitalopram oxalate and pharmaceutically acceptable excipients.

15. The solid unit dosage form according to claim 14, characterised in that the tablet is coated.

16. The solid unit dosage form according to claim 12 or 13, characterised in that it is prepared by filling a mixture of escitalopram oxalate and pharmaceutically acceptable excipients in a hard gelatine capsule.

17. The solid unit dosage form according to any of claims 12-16, characterised in that it does not contain a binder.

18. The solid unit dosage form according to any of claims 12-17, characterised in that it contains 1-60% w/w active ingredient calculated as escitalopram base, particularly 1-30% w/w active ingredient calculated as escitalopram base, more particularly  
5 4-20% w/w active ingredient calculated as escitalopram base and most particularly 6-10% w/w active ingredient calculated as escitalopram base.

19. The solid unit dosage form according to any of claims 12-18, characterised in that it contains a filler selected from lactose, sugars, preferably sorbitol, mannitol,  
10 dextrose, and/or sucrose, calcium phosphates, preferably dibasic, tribasic, hydrous and/or anhydrous, starch, modified starches, microcrystalline cellulose, calcium sulfate and/or calcium carbonate.

20. The solid unit dosage form according to claim 19, characterised in that the filler is  
15 a microcrystalline cellulose, such as ProSolv SMCC90 or Avicel PH 200.

21. The solid unit dosage form according to any of claims 12-20, characterised in that it contains a lubricant selected from metallic stearates (magnesium, calcium, sodium), stearic acid, wax, hydrogenated vegetable oil, talc and colloidal silica.

22. The solid unit dosage form according to claim 21, characterised in that the lubricant is one or more selected from the group of talc, magnesium stearate and calcium stearate.

23. The solid unit dosage form according to claim 22, characterised in that the lubricant is a combination of talc and magnesium stearate.

24. The solid unit dosage form according to claim 23, characterised in that the weight percent of magnesium stearate calculated on the weight of the solid dosage form is  
30 preferably in the range of 0.4% to 2%, preferably 0.7% to 1.4%.

25. The solid unit dosage form according to any of claims 12-24, characterised in that it is substantially free of lactose.

26. Method for manufacture of crystalline particles of escitalopram oxalate according to any one of claims 1-11 comprising the steps of:

- 5 a) Treating a solution comprising escitalopram together with one or more hydroxyl containing impurities with a hydroxyl group scavenger,
- b) separating the escitalopram from the products resulting from reaction of said hydroxyl containing impurities with said hydroxyl group scavenger,
- c) optionally transferring the escitalopram into its oxalate salt if the escitalopram is not already in the form of its oxalate salt,
- 10 d) optionally transferring the escitalopram to a solvent system suitable for the crystallisation process if the escitalopram is not already in such a solvent system, and
- e) gradual cooling of the solution of escitalopram oxalate in said suitable solvent system from a first temperature to a second temperature while maintaining a  
15 controlled cooling profile and seeding said solution of escitalopram oxalate by addition of crystals of escitalopram oxalate during said cooling.

27. Method for manufacture of crystalline particles of escitalopram oxalate according to any one of claims 1-11 comprising gradual cooling of a solution of escitalopram  
20 oxalate in a suitable solvent system from a first temperature to a second temperature while maintaining a controlled cooling profile and seeding said solution of escitalopram oxalate by addition of crystals of escitalopram oxalate during said cooling wherein said solution of escitalopram comprises at least 1 ppm, particularly at  
25 least 10 ppm, and more particularly at least 0.01 % by weight of E- or Z-4-(4-dimethylamino-1-(4-fluorophenyl)-but-1-enyl)-3-hydroxymethyl-benzonitrile relative to the total weight of the crystallisation batch.

28. The method according to any of claims 26-27, characterised in that said solvent system comprises one or more alcohols and optionally water.

30

29. The method according to claim 28, characterised in that the solvent system is ethanol.

30. The method according to any of claims 26-29, characterised in that the solute:solvent weight ratio is in the range of 0.05:1 to 0.6:1, preferably 0.1:1 to 0.5:1 and more preferred 0.2:1 to 0.4:1.
- 5 31. The method according to any of claims 26-30, characterised in that said first temperature is in the range between 50 °C and the refluxing temperature of the solvent system, preferably between 60 °C and the refluxing temperature and more preferred between 70 °C and the refluxing temperature.
- 10 32. The method according to any of claims 26-31, characterised in that said second temperature is in the range of 0-20 °C, preferably 0-15 °C and more preferred 7-15 °C.
- 15 33. The method according to any of claims 26-32, characterised in that said controlled cooling profile comprises an initial cooling period where the cooling rate is kept within a fixed range.
34. The method according to claim 33 characterised in that said initial cooling period covers the period until the temperature is below 60 °C, preferably below 50°C, and  
20 more preferred below 40 °C.
35. The method according to any of claims 33-34, characterised in that said cooling rate is kept within the range of 0 – 0.9 °C/min, preferably in the range of 0 – 0.6 °C/min, and more preferably range of 0.2 – 0.4 °C/min.  
25
36. The method according to any of claims 26-35, characterised in that said seeding is done two or more times during the initial cooling.
37. The method according to any of claims 26-36, characterised in that the crystalline  
30 particles after said holding time is isolated from the mother liquor by conventional solid/liquid separation techniques, preferably by filtration.

38. The method according to any of claims 26-37, characterised in that the escitalopram is manufactured by a process comprising ring-closure of R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile under acidic conditions.

5

39. Method for reducing the amount of hydroxyl containing impurities in citalopram, escitalopram or a non-racemic mixture of R- and S-citalopram comprising the steps of:

- 10 e) Treating a solution comprising citalopram, escitalopram or a non-racemic mixture of R- and S-citalopram together with one or more such impurities with a hydroxyl group scavenger, and
- d) separating said citalopram, escitalopram or a non-racemic mixture of R- and S-citalopram from the products resulting from reaction of said hydroxyl containing impurities with said hydroxyl group scavenger.

15

40. Method for reducing the amount of hydroxyl containing impurities in escitalopram according to claim 39.

20 41. Method for reducing the amount of hydroxyl containing impurities in citalopram according to claim 39.

42. Method for reducing the amount of hydroxyl containing impurities in a non-racemic mixture of R- and S-citalopram.

25 43. Method according to any of claims 26 and 39-42 wherein the hydroxyl group scavenger is selected from the group consisting of cyclic anhydrides.

44. Method according to claim 43 wherein the hydroxyl group scavenger is a cyclic C<sub>4-8</sub>-anhydride, preferably succinic anhydride.

30

45. Method according to any of claims 39-44 wherein the separation of citalopram or escitalopram from the products resulting from reaction of the hydroxyl containing impurities with said hydroxyl group scavenger is performed by extraction of said

products resulting from reaction of said hydroxyl containing impurities with said hydroxyl group scavenger into an aqueous solution, particularly an alkaline aqueous solution, from a solution of said citalopram or escitalopram in an organic solvent.

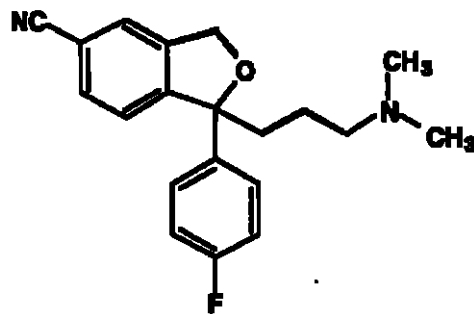
- 5 46. The method according to any of claims 39-45, characterised in that the escitalopram and/or citalopram is manufactured by a process comprising ring-closure of R-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)-benzonitrile under acidic conditions.

### Composición cristalina que contiene escitalopram

La presente invención se refiere a preparaciones cristalinas de la sal de oxalato del compuesto escitalopram (nombre INN), que es el enantiómero S de la bien conocida droga anti-depresiva citalopram, es decir, oxalato de (S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo.

### Antecedentes de la Invención

El citalopram es una droga antidepresiva bien conocida que tiene la estructura siguiente:



Es un inhibidor de reabsorción selectivo, de serotonina centralmente activa (5-hidroxitriptamina; 5-HT), y por consiguiente tiene actividades antidepresivas.

El citalopram fue descrito previamente en la DE 2.657.013, que corresponde a la Patente Norteamericana N° 4.136.193. Esta publicación de patente describe la preparación de citalopram mediante un método, y señala un método adicional, que puede usarse para preparar citalopram. El citalopram preparado, fue aislado en forma cristalina en forma de la sal de oxalato, de bromhidrato y de clorhidrato, respectivamente. Además, la base de citalopram fue obtenida en forma de un aceite (p.eb 175°C/0,03 mm de Hg). La publicación

señala también la manufactura de tabletas que contienen sales de citalopram. El citalopram es comercializado como el bromhidrato y el clorhidrato, respectivamente.

El escitalopram, la actividad farmacéutica del mismo y el oxalato de escitalopram cristalino, han sido descritos en la Patente Norteamericana N° 4.943.590. Se han descrito métodos para las preparaciones farmacéuticas de escitalopram.

El citalopram es comercializado en varios países en forma de una tableta preparada por compresión de bromhidrato de citalopram granulado, lactosa y otros excipientes.

Es bien reconocido que la preparación de tabletas con una composición reproducible requiere que todos los ingredientes secos tengan buenas propiedades de fluidez. En los casos en los cuales el ingrediente activo tiene buenas propiedades de fluidez, pueden prepararse tabletas por compresión directa de los ingredientes. Sin embargo, en muchos casos, el tamaño de las partículas de la sustancia activa es pequeño, la sustancia activa es cohesiva o tiene pobres propiedades de fluidez.

Además, las sustancias activas con tamaño de partícula pequeño mezcladas con excipientes que tienen un tamaño de partícula más grande, típicamente se segregan o se des-mezclan durante el procedimiento de formación de las tabletas.

El problema que surge con el tamaño de partícula pequeño y la baja fluidez se resuelve convencionalmente agrandando el tamaño de las partículas de la sustancia activa, usualmente por granulación del ingrediente activo, solo o en combinación con un rellador y/u otros ingredientes convencionales para tabletas.

Uno de dichos métodos de granulación es el procedimiento de granulación en "húmedo". Usando este método, los sólidos secos (ingredientes activos, rellenos, aglutinantes, etc), se mezclan y humedecen con agua o con otro agente humectante (por ejemplo, un alcohol), y se acumulan aglomerados o en gránulos sólidos humedecidos. La humectación de la masa se prosigue hasta que se logra un tamaño de partícula homogéneo, después de lo cual se seca el producto granulado.

Una alternativa para el método de granulación en "húmedo", es la granulación de "fusión", que se conoce también como procedimiento de granulación "plástico térmico", donde se usa un sólido de bajo punto de fusión como agente granulador. Inicialmente, se mezclan los sólidos y se calientan hasta que se funde el aglutinante. A medida que el aglutinante se licua y se esparce sobre la superficie de las partículas, las partículas se adhieren unas a las otras y forman gránulos. El aglutinante se solidifica por enfriamiento formando un producto granulado seco.

La granulación en húmedo, así como también la granulación por fusión son operaciones unitarias de intensa energía, que requieren equipos complicados y costosos, así como también experiencia técnica.

Si el ingrediente activo tiene, sin embargo, propiedades de fluidez apropiadas, puede evitarse la etapa de granulación, y pueden prepararse tabletas por compresión directa, lo cual es un método de producción más económico.

El procedimiento usado para la preparación de bromhidrato de citalopram da como resultado un producto con un tamaño de partícula muy pequeño de alrededor de 2-20  $\mu\text{m}$ , que, tal como sucede con muchos otros productos en partículas, con un tamaño de partícula pequeño, tiene pobres propiedades de fluidez. Por lo tanto, para lograr una dosificación apropiada del bromhidrato de citalopram durante la formación de las tabletas, se consideró necesario preparar

un granulado de bromhidrato de citalopram con un tamaño de partícula más grande y con mejores propiedades de fluidez.

Las tabletas de citalopram que se comercializan son tabletas constituidas por bromhidrato de citalopram granulado con varios excipientes.

Hemos descubierto que el escitalopram tiene propiedades de formación de sal y solubilidad que son significativamente diferentes de las del racemato de citalopram. Por ejemplo, la única sal farmacéuticamente cristalina conocida hasta el presente es la de oxalato, mientras que el racemato de citalopram forma también sales de bromhidrato y clorhidrato cristalinas. El bromhidrato de escitalopram cristalino ha sido descrito ahora en la WO2004/056791 A1.

El producto de oxalato de escitalopram preparado por cristalización a partir de acetona tal como se señala en la Patente Norteamericana N° 4.943.590, tiene, tal como el producto de bromhidrato de citalopram descrito anteriormente, un tamaño de partícula muy pequeño de 2-20  $\mu\text{m}$  que da como resultado propiedades de flujo similarmente pobres.

La WO03/000672 describe un procedimiento para la preparación de citalopram racémico así como también enantioméricamente puro a partir del compuesto R-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo por cierre de anillo bajo condiciones ácidas.

La WO03/011278 describe partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con un tamaño de partícula de por lo menos 40  $\mu\text{m}$ . También se describe un método para la manufactura de dichas partículas cristalinas y composiciones farmacéuticas que comprenden dichas partículas cristalinas.

Los inventores de la presente invención se han percatado ahora sorprendentemente, que el tamaño de partícula obtenido, si el escitalopram preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO03/000672, es precipitado como sal de oxalato de acuerdo con el método descrito en la

WO03/011278 es significativamente más pequeño que el que se obtiene con el escitalopram preparado mediante cierre de anillo de S-4-[4-(dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo a través de un éster lábil bajo condiciones alcalinas y precipitado bajo condiciones de precipitación que por otra parte son idénticas.

Además se han percatado que la reducción del tamaño de partícula de los cristales de oxalato de escitalopram está relacionado con la presencia de un impureza específica, Z-4-(4-dimetil-amino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroximetil-benzonitrilo. Esta impureza es única para el proceso de cierre de anillo ácido en comparación con el cierre de anillo a través de un éster lábil bajo condiciones alcalinas.

En vista del hecho de que la compresión directa es mucho más simple y más económica que los procedimientos que involucran granulación, existe el objetivo constante de obtener cristales grandes de escitalopram o sales de adición de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Las investigaciones de laboratorio y a gran escala, han dado ahora como resultado un procedimiento nuevo e inventivo que produce grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, es decir, partículas de un tamaño comparable con el tamaño del rellenedor, mediante un procedimiento novedoso e inventivo para la reducción de la cantidad de Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo en solución de escitalopram antes de la cristalización del oxalato. Dichas partículas son útiles para la manufactura de tabletas directamente comprimidas. También puede lograrse una dosificación apropiada en cápsulas, con dichas partículas grandes.

#### **Objetos de la Invención**

Un aspecto de la presente Invención es el de proveer partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con una amplia distribución del tamaño de las

partículas, donde dichas partículas son apropiadas para ser usadas por compresión directa.

Un segundo aspecto de la invención es el de proveer grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram que comprenden por lo menos 0,01% (p/p) de Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo, donde dichas partículas son apropiadas para ser usadas en compresión directa.

Un tercer aspecto de la invención es el de proveer una nueva forma de dosificación unitaria farmacéutica, que contiene partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, donde dichas partículas tienen una amplia distribución de tamaño de partícula, y donde dicha forma de dosificación unitaria puede ser una tableta, que preferiblemente puede prepararse por compresión directa, o bien una cápsula.

Un cuarto aspecto de la invención es el de proveer un método para la manufactura de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram con una amplia distribución del tamaño de partícula.

Un quinto aspecto de la invención es el de proveer un método para la manufactura de grandes partículas cristalinas de oxalato de escitalopram que comprende la reducción de la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en una solución de citalopram y cristalizar el escitalopram resultante como sal de oxalato.

Un sexto aspecto de la invención es el de proveer un método para la reducción de la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en una solución de citalopram o escitalopram.

#### **Descripción detallada de la invención**

La invención comprende, entonces, entre otras cosas, lo que sigue solo o en combinación:

Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram que tienen una relación comprendida entre el tamaño de la partícula de la mediana y el tamaño de la partícula del cuantilo del 95% que es inferior a 0,42, preferiblemente inferior a 0,40. Dichas partículas son apropiadas para ser usadas en una forma de dosificación unitaria sólida.

Las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram tienen un tamaño de partícula de una media de por lo menos 20  $\mu\text{m}$  y un contenido de E o Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroximetil-benzonitrilo de por lo menos 0,01% (p/p), preferiblemente el tamaño de partícula de la media de los cristales es de por lo menos 40  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente está en el rango de 50-200  $\mu\text{m}$ . Dichas partículas son apropiadas para ser usadas en una forma de dosificación unitaria sólida.

Las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram que tienen una media de tamaño de partícula de por lo menos 20  $\mu\text{m}$  y que cristalizan a partir de una solución en la que el contenido de E o Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroximetil-benzonitrilo antes de la cristalización es de por lo menos 0,01% (p/p) en relación al escitalopram, preferiblemente el tamaño de partícula de la media de los cristales es de por lo menos 40  $\mu\text{m}$  y más preferiblemente está en el rango de 50-200  $\mu\text{m}$ . Dichas partículas son apropiadas para ser usadas en una forma de dosificación unitaria sólida.

Una forma de dosificación unitaria sólida comprende partículas cristalinas de oxalato de escitalopram en las cuales dichas partículas cristalinas de oxalato de escitalopram son de acuerdo con la invención que se ha descrito previamente.

Se ha descrito anteriormente una forma de dosificación unitaria sólida que comprende partículas cristalinas de oxalato de escitalopram manufacturadas a partir de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con la invención tal como se describió anteriormente.

Un método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram donde dichas partículas cristalinas de oxalato de escitalopram son tal como se han descrito anteriormente y dicho método comprende las etapas de:

- a) Tratar una solución que comprende escitalopram conjuntamente con uno o más hidroxilos que contienen impurezas con un depurador del grupo hidroxilo,
- b) separar el escitalopram de los productos resultantes de la reacción de dicho hidroxilo que contiene impurezas con dicho depurador del grupo hidroxilo,
- c) transferir opcionalmente el escitalopram a su sal de oxalato si el escitalopram no está ya en forma de su sal de oxalato,
- d) opcionalmente transferir el escitalopram a un sistema solvente apropiado para el proceso de cristalización que el escitalopram no está ya en un sistema solvente, y
- e) enfriar gradualmente la solución de oxalato de escitalopram en dicho sistema solvente apropiado a partir de una primera temperatura hasta una segunda temperatura al mismo tiempo que se mantiene un perfil de enfriamiento controlado, y sembrar dicha solución de oxalato de escitalopram por adición de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento seguido de un tiempo de mantenimiento a dicha segunda temperatura.

Un método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram donde dichas partículas cristalinas de oxalato de escitalopram son tal como se han descrito anteriormente, y dicho método comprende un enfriamiento gradual de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente apropiado a partir de una primera temperatura hasta una segunda temperatura mientras se mantiene un perfil de enfriamiento controlado, y se siembra dicha solución de oxalato de escitalopram por adición de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento seguido de un tiempo de mantenimiento a dicha segunda temperatura, donde dicha solución de

escitalopram comprende por lo menos 1 ppm, particularmente por lo menos 10 ppm, y más particularmente por lo menos 0,01 % en peso de Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo en relación al peso total de la tanda de cristalización.

Un método para reducir la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en citalopram o escitalopram que comprende las etapas de:

- a) tratar una solución que comprende citalopram o escitalopram conjuntamente con una o más de dichas impurezas con un depurador de grupo hidroxilo y
- b) separar dicho citalopram o escitalopram con los productos resultantes de la reacción de dicho hidroxilo que contiene impurezas con dicho depurador de grupo hidroxilo.

La compresión directa de escitalopram, un rellenedor y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas tiene la gran ventaja de que se evita una etapa de granulación y de secado. Además, debido a que se evita la etapa de granulación, no es ya necesario agregar un agente aglutinante.

Tal como se usa aquí, "oxalato de escitalopram" significa cualquier sal de adición que consiste en escitalopram, ácido oxálico y opcionalmente agua. Ejemplos de dichas sales son la sal de oxalato de hidrógeno de escitalopram, es decir, la sal que consiste en una molécula de escitalopram por molécula de ácido oxálico, así como también la sal de oxalato de escitalopram, es decir, la sal que consiste en dos moléculas de escitalopram por molécula de ácido oxálico.

Tal como se usa aquí, "partículas cristalinas" significa cualquier combinación de cristales simples agregados y aglomerados.

Tal como se usa aquí, "compresión directa" significa que la forma de dosificación unitaria sólida se prepara por compresión de una mezcla simple del ingrediente activo y los excipientes, sin que el ingrediente activo deba ser

sometido a un proceso de granulación intermedio para incrustarlo en una partícula más grande y mejorar sus propiedades de fluidez.

Tal como se usa aquí, "aglutinante" significa un agente, que se usa en procedimientos de granulación en húmedo o por fusión y que actúa como aglutinante en el producto granulado.

Tal como se usa aquí, "distribución del tamaño de partícula" significa una distribución de un tamaño volumétrico acumulativo de diámetros esféricos equivalentes determinado por difracción de láser a una presión dispersiva de 1 bar, en un equipo Sympatec Helos. El "tamaño de partícula de la media" "MPS" y "X50", se refiere, correspondientemente, a cada una de la media o 50% del quintilo de dicha distribución de tamaño de partícula. "X10" y "X95" se refiere correspondientemente, al 10% respectivamente del quintilo del 95%. "X10/X50" y "X50/X95" se refiere a la relación entre X10 y X50 respectivamente X50 y X95.

Las distribuciones del tamaño de partícula pueden ser unimodales, es decir, la distribución del tamaño volumétrico de densidad contiene únicamente un pico, bimodal, es decir, la distribución del tamaño volumétrico de densidad contiene dos picos, o polimodal, es decir, la distribución del tamaño volumétrico de densidad contiene más de dos picos. Las distribuciones del tamaño de partícula pueden ser bimodales o multimodales, entre otras cosas, si las partículas cristalinas consisten en una mezcla de cristales únicos y agregados o aglomerados.

Tal como se usa aquí, "temperatura de reflujo" significa la temperatura a la cual el solvente o sistema solvente refluja o hierve a presión atmosférica.

Tal como se usa aquí, "perfil de enfriamiento" significa la temperatura de la tanda de cristalización como función del tiempo.

Tal como se usa aquí, "régimen de enfriamiento" significa la disminución de temperatura por unidad de tiempo.

Tal como se usa aquí, "depurador del grupo hidroxilo", significa una molécula reactiva, que es capaz de reaccionar con un grupo hidroxilo y transformarlo en otro sustituyente. El depurador de grupo hidroxilo está preferiblemente seleccionado de manera que el sustituyente, al cual es transformado el grupo hidroxilo, facilita la separación de la molécula transformada o la impureza a partir del escitalopram o citalopram. El depurado de grupo hidroxilo está preferiblemente seleccionado entre los que reaccionan rápido con los grupos hidroxilo, bajo condiciones livianas sin afectar el citalopram o escitalopram. Ejemplos de depuradores de grupo hidroxilo son los anhídridos cíclicos,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POBr}_3$ ,  $\text{PBr}_5$ ,  $\text{POI}_3$ ,  $\text{PI}_5$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$  y  $\text{BI}_3$ , los cuales introducen, todos, un grupo ácido dentro de la molécula de las impurezas, debido a lo cual pueden separarse del citalopram y/o el escitalopram por extracción en una solución acuosa alcalina a partir de un solvente orgánico.

Por lo tanto, en una realización de la presente invención, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram tienen un tamaño de partícula media de por lo menos  $20\text{ }\mu\text{m}$ , en particular, de por lo menos  $40\text{ }\mu\text{m}$ , y preferiblemente están en el rango de  $50\text{-}200\text{ }\mu\text{m}$ .

Por lo tanto, en una realización particular de la presente invención, la distribución del tamaño de partícula de las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram es bimodal o polimodal, y el pico en el tamaño de partícula más bajo está situado en un tamaño de partícula de por lo menos  $20\text{ }\mu\text{m}$ , en particular de por lo menos  $40\text{ }\mu\text{m}$  y preferiblemente en el rango de  $50\text{-}200\text{ }\mu\text{m}$ .

En una realización, los cristales de oxalato de escitalopram comprenden por lo menos  $0,01\text{ }\%$  (p/p) en relación al escitalopram de Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo. En particular, las realizaciones de la cantidad de E o Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-

metil-benzonitrilo en los cristales están en el rango de 0,01 a 0,3%, más particularmente 0,02 a 0,2% y más particularmente 0,03 a 0,1%.

En una realización particular, la impureza que contiene hidroxilo es Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo.

En otra realización particular, la impureza que contiene hidroxilo es E-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo.

Las propiedades de fluidez, segregación y desmezclado y, por lo tanto, la conveniencia de los cristales de oxalato de escitalopram para la compresión directa dependen, además del tamaño de partícula de la media, en la distribución del tamaño de partícula. En algunos propósitos tales como la granulación en húmedo es ventajosa una distribución amplia del tamaño de partícula. Las partículas pequeñas pueden disolverse durante la granulación en húmedo, y luego solidificarse en cristales más grandes por secado, y por lo tanto, impartirán resistencia al granulado. Además, en ciertos procesos de formación de tabletas tales como la granulación en húmedo (compactación, puede ser conveniente una distribución de tamaño de partícula más amplia, de manera de aumentar la eficiencia de carga de las partículas, y por lo tanto la capacidad de adhesión inherente.

Otro aspecto de la invención es el de proveer un método para la reducción de la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en citalopram, escitalopram o una mezcla no racémica de R- y S-citalopram. El citalopram, escitalopram o una mezcla no racémica de R- y S-citalopram que contienen un grupo hidroxilo que contiene una impureza tal como E o Z -4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo se disuelven en un solvente apropiado tal como tolueno seco. Un depurador del grupo hidroxilo, tal como un anhídrido cíclico, por ejemplo anhídrido succínico, en una cantidad suficiente para depurar el grupo hidroxilo que contiene impurezas, se agrega a la solución y la mezcla se agita a

una temperatura apropiada por ejemplo, 45°C por un período apropiado por ejemplo, 120 minutos. La impureza es luego separada del citalopram, escitalopram o mezcla no racémica de R- y S- en una forma apropiada. Los expertos en la materia conocen dichas formas. Si la impureza es transformada a un compuesto ácido, por ejemplo, por reacción con un anhídrido cíclico, preferiblemente un anhídrido cíclico C<sub>4-8</sub>, preferiblemente anhídrido succínico, la separación puede efectuarse dividiendo entre el solvente orgánico y una fase acuosa, en particular dividiendo entre el solvente orgánico y una fase acuosa alcalina. Se agregan agua y una base, tal como amoníaco acuoso a un pH apropiado, por ejemplo, pH = 10,5-11,0. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se evapora para proporcionar el citalopram, escitalopram o mezcla no racémica de R- o S-citalopram.

En una realización particular, la invención provee un método para la reducción de la cantidad de hidroxilo que contiene impureza en citalopram.

En otra realización, igualmente particular, la invención provee un método para la reducción de la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en escitalopram.

En una realización más, igualmente particular, la invención provee un método para la reducción de la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en una mezcla no racémica de R- y S-citalopram.

En otro aspecto de la presente invención, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram descritos anteriormente y apropiadas para ser usadas en una forma de dosificación unitaria sólida, son cristalizadas a partir de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente apropiado. Dichas partículas cristalinas pueden tener entre otras cosas, una relación comprendida entre el tamaño de partícula de la media y el tamaño de partícula comprendido en el 95% del quintilo, es decir, inferior a 0,42, preferiblemente inferior a 0,40; y/o que tiene

un tamaño de partícula entre la media de por lo menos 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente por lo menos 20  $\mu\text{m}$ , y aún más preferiblemente en el rango de 50-200  $\mu\text{m}$ . En una realización particular dichas partículas cristalinas tienen un tamaño de partícula entre la media de por lo menos 20  $\mu\text{m}$ , y un contenido de Z -4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo de por lo menos 0,01% (p/p). Dicho sistema solvente puede comprender uno o más alcoholes y opcionalmente agua, preferiblemente el sistema solvente es etanol. El oxalato de escitalopram se disuelve preferiblemente en el sistema solvente a una temperatura en el rango de entre 50°C y la temperatura de reflujo del sistema solvente, preferiblemente entre 60°C y la temperatura de reflujo y aún más preferiblemente entre 70°C y la temperatura de reflujo, convenientemente el oxalato de escitalopram se disuelve a la temperatura de reflujo. Las cantidades de sal farmacéuticamente aceptable de escitalopram y solvente, que se usan, corresponden preferiblemente a una relación en peso de soluto: solvente en el rango de 0,05:1 a 0,6:1, más preferiblemente 0,1:1 a 0,5:1 y aún más preferiblemente 0,2:1 a 0,4:1. La solución de oxalato de escitalopram se enfriará gradualmente a la temperatura, bajo la cual, los cristales serán aislados del licor madre, dentro de un rango de 0-20°C, preferiblemente 0-15°C, y aún más preferiblemente 7-15°C manteniendo un perfil de enfriamiento controlado de modo que el régimen de enfriamiento en un período de enfriamiento inicial no exceda los 0,6°C/min y preferiblemente manteniendo el régimen de enfriamiento dentro del rango de 0,2-0,4°C C/min, y dicho período de enfriamiento inicial se extiende hasta que la temperatura de la tanda de cristalización está por debajo de 60°C, preferiblemente por debajo de 50°C y aún más preferiblemente por debajo de 40°C, convenientemente el régimen de enfriamiento puede mantenerse dentro de este rango durante el período de enfriamiento entero. La tanda de cristalización se siembra por adición de cristales de oxalato de escitalopram, por lo menos una vez durante el tiempo de

55

enfriamiento para evitar una excesiva supersaturación con respecto al oxalato de escitalopram, y para que dé como resultado la cristalización espontánea en tamaños de partículas pequeñas. La siembra se repite preferiblemente para asegurar la constante presencia del oxalato de escitalopram cristalino durante el enfriamiento; convenientemente la tanda de cristalización se siembra semi-continuamente hasta que se inicia la cristalización. La tanda de cristalización se mantiene opcionalmente a dicha segunda temperatura durante un período de mantenimiento durante el cual puede producirse el crecimiento de los cristales. En una realización particular dicho tiempo de mantenimiento es de por lo menos 1 hora, preferiblemente está en el rango de 4 a 24 horas, y más preferiblemente 6 a 12 horas. Finalmente, las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram se aíslan a partir del licor madre usando técnicas de separación convencionales, por ejemplo, filtración.

En una realización particular, la solución a partir de la cual cristaliza el oxalato de escitalopram comprende por lo menos 0,01% de E o Z -4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo. En realizaciones particulares, la cantidad de E o Z -4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo en los cristales está en el rango de 0,01 a 0,5%, más particularmente 0,01 a 0,3%, incluso más particularmente, 0,02 a 0,2%, y más particularmente 0,03 a 0,1%.

En una realización particular, el hidroxilo que contiene la impureza es Z -4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo.

En otra realización particular, el hidroxilo que contiene la impureza es E -4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo.

El escitalopram, que debe cristalizarse como oxalato de escitalopram, es en otra realización particular el producto de un método de manufactura que comprende el método descrito anteriormente para la reducción del contenido del

grupo hidroxilo que contiene impurezas por reacción con un depurador del grupo hidroxilo.

Los métodos descritos anteriormente para la reducción de la cantidad de grupo hidroxilo que contiene impurezas y para la cristalización, pueden combinarse entre sí y/o con el procedimiento para la preparación de citalopram racémico y/o S- o R-citalopram, mediante la separación de una mezcla de R- y S-citalopram con más del 50% de uno de los enantiómeros en una fracción de citalopram racémico y/o una fracción de S-citalopram o R-citalopram que contiene bajas cantidades del otro enantiómero tal como se describió en la WO03/000672 que se incluye aquí como referencia.

Dichas combinaciones incluyen pero no están limitadas a: depuración del hidroxilo seguido de cristalización del oxalato de escitalopram; depuración del hidroxilo seguido de separación de escitalopram y citalopram racémico, seguido de cristalización de oxalato de escitalopram; separación de escitalopram y citalopram racémico seguido de depuración del hidroxilo seguido de cristalización del oxalato de escitalopram; y separación de escitalopram y citalopram racémico seguido de cristalización del oxalato de escitalopram.

En una realización de la invención, el escitalopram es manufacturado por un procedimiento que comprende el cierre de anillo de R-4-(4-dimetilamino-1-(4'-fluorfenil)-1-hidroxil-butil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo bajo condiciones ácidas tal como se describió en la WO03/000672 que se incluye aquí como referencia.

En una realización de la invención, la presente invención se refiere a una tableta preparada a partir de una mezcla de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde dichas partículas cristalinas de oxalato de escitalopram son de acuerdo con la invención tal como se describió anteriormente. Dichas tabletas pueden prepararse mediante uno de los siguientes métodos para la formación de tabletas: compresión directa,

granulación en seco (compactación), granulación en húmedo o granulación por fusión. En una realización particular, la tableta se prepara por compactación directa. En otra realización particular, la tableta se prepara por granulación en seco (compactación). En otra realización particular, la tableta se prepara por granulación en húmedo. En una realización particular más, la tableta se prepara por granulación por fusión.

En una realización particular la tableta está revestida.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma de dosificación unitaria sólida preparada por relleno de una cápsula con una mezcla de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde dichas partículas cristalinas de oxalato de escitalopram son de acuerdo con la invención, tal como se describió anteriormente, y preferiblemente la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

Preferiblemente, las formas de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención no contienen un aglutinante.

Las formas de dosificación unitaria sólidas de acuerdo con la invención pueden contener 1-60% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram, particularmente 4-40% p/p del ingrediente activo calculado como base de escitalopram, aún más particularmente 1-30% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram, y más particularmente 4-20% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram y aún más particularmente 6-10% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram. Convenientemente la forma de dosificación unitaria sólida de la invención contiene 8% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram.

Las formas de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención pueden contener un relleno seleccionado de lactosa, otros azúcares, por

ejemplo, sorbitol, manitol, dextrosa y sucrosa, fosfatos de calcio (dibásicos, tribásicos, hidratados y anhidros), almidón, almidones modificados, celulosa microcristalina, sulfato de calcio y/o carbonato de calcio. En una realización preferida, la forma de dosificación unitaria sólida de la invención no contiene lactosa.

Convenientemente, el rellenedor es una celulosa microcristalina tal como ProSolv SMCC90 manufacturada por Penwest Pharmaceuticals o Avicel PH 200 manufacturada por FMC Corporation.

Además, del ingrediente activo y del rellenedor, las formas sólidas de dosificación unitaria farmacéutica pueden incluir varios otros excipientes convencionales tales como desintegrantes y opcionalmente cantidades menores de lubricantes, colorantes y edulcorantes.

Uno o más de los lubricantes usados de acuerdo con la invención, pueden estar convenientemente seleccionados del grupo que comprende estearatos metálicos (magnesio, calcio, sodio), ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, talco y sílice coloidal.

Preferiblemente, el lubricante es uno o más seleccionado del grupo que comprende talco, estearato de magnesio o estearato de calcio. Convenientemente el lubricante es una combinación de talco y estearato de magnesio. El porcentaje en peso de estearato de magnesio en la forma de dosificación unitaria sólida está preferiblemente en el rango de 0,4% a 2% y más preferiblemente en el rango de 0,7% a 1,4%.

En una realización particular, la forma de dosificación unitaria sólida está sustancialmente libre de lactosa.

Los desintegrantes incluyen glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de bajo punto de sustitución, almidón de maíz

modificado, almidón pre-gelatinizado y almidón natural. Convenientemente el desintegrante es proscarmelosa, tal como Ac-Di-Sol manufacturado por FMC.

Opcionalmente la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención puede estar recubierta. Convenientemente el recubrimiento es una película de recubrimiento basada en mezclas de recubrimiento convencionales tales como Opadry OY-S-28849, blanco manufacturado por Colorcon.

La forma de dosificación unitaria farmacéutica sólida de la invención puede prepararse por métodos convencionales usando una prensa para tabletas con capacidad de alimentación forzada.

La cápsula de gelatina dura, rellena, de la invención puede prepararse por métodos convencionales usando un rellenedor de cápsula apropiado para relleno en polvo.

### **Ejemplos**

En lo que sigue, la invención se ilustra mediante ejemplos. Sin embargo, los ejemplos serán simplemente para ilustrar la invención y no deben considerarse limitativos.

#### **Ejemplo 1 Depuración de hidroxilo que contiene impurezas, mediante anhídrido succínico.**

Una mezcla de R- y S-Citalopram (55,5 g) que contiene 0,6% de Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enil)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo se disolvió en tolueno seco (145,0 g). Se agregó anhídrido succínico (0,5 g) a la solución y la mezcla se agitó a 45°C (120 minutos). Se agregó agua (230 ml) y amoníaco acuoso (25% en peso) (3 ml) (pH = 10,5-11,0). Las fases se secaron y el tolueno se lavó con agua (3 x 120 ml). La fase de tolueno se evaporó y el rendimiento fue de 53,0 g (95%). El producto contiene 0,06% de Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-(hidroximetil)-benzonitrilo.

#### **Ejemplo 2 Cristalización en escala de producción de oxalato de escitalopram**

Una gran cantidad de tandas de oxalato de escitalopram crudo, han sido recristalizadas en escala de producción de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación. Las tandas comprenden:

a) Escitalopram preparado por cierre de anillo ácido de la forma R del precursor diol tal como se describió en la WO03/000672, seguido de depuración de hidroxilo que contiene impurezas, mediante una versión a escala de producción del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, seguido de separación de citalopram racémico y escitalopram tal como se describió en WO03/000672. Estas tandas contienen Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-(hidroximetil)-benzonitrilo, típicamente en el rango de 0,05% (p/p) en relación al escitalopram. Estas tandas se denominan tandas R-diol.

b) Escitalopram preparado por cierre de anillo de la forma S del precursor diol a través de un éster activado bajo condiciones alcalinas tal como se describió en la Patente Norteamericana N°. 4.943.590. Estas tandas no contienen Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-(hidroximetil)-benzonitrilo. Estas tandas se denominan tandas de S-diol

Procedimiento de producción:

Se cargaron de 100 kg a 300 kg de oxalato de escitalopram crudo, a un primer reactor, R1. Se cargaron 4,1 - 4,3 L de etanol por kilogramo de oxalato de escitalopram crudo a R1. La solución se mezcló y calentó hasta el punto de ebullición. Cuando estuvo todo disuelto, la solución se transfirió a través de un filtro a un segundo reactor, R2.

Se puso en marcha el agitador R2 (40-60 rpm) y la solución se calentó nuevamente hasta el punto de ebullición. Una vez que estuvo todo disuelto en R2, se puso en marcha el enfriamiento automático y la solución se enfrió gradualmente de acuerdo con los regímenes de enfriamiento de la tabla 1.

Tabla 1: Punto de régimen de enfriamiento para el enfriamiento automático durante la recristalización del oxalato de escitalopram

| Intervalo [0°C] | Régimen [0°C/min] |
|-----------------|-------------------|
| Anterior 70,0   | 0,151             |
| 70,0-66,0       | 0,250             |
| 66,0-60,0       | 0,300             |
| 60,0-56,4       | 0,327             |
| 56,4-52,0       | 0,400             |
| 52,0-47,6       | 0,550             |
| 47,6-35,0       | 0,700             |
| 35,0-10,0       | 0,830             |

La solución se sembró con 0,02 - 0,04 kg, de oxalato de escitalopram disminuyendo cada vez 3°C hasta que se observó cristalización. La solución se enfrió automáticamente hasta 15°C.

La suspensión se bombeó a un secador de filtro, en el cual se lavó y se secó. Si la suspensión no se transfiere inmediatamente, la temperatura debe mantenerse a 0-15°C. La torta de filtro se secó al vacío. Una vez seca la torta de filtro, se lavó con 1,1-1,2 litros de etanol por kg de oxalato de escitalopram crudo cargado. La torta se secó nuevamente y luego dicha torta se calentó para un secado final durante aproximadamente 12 horas. Temperatura = 50-60°C, presión <0,13 Bar (abs).

El secador de filtro se vació y el oxalato de escitalopram se envió a la desaglomeración, para desaglomerar los aglomerados formados durante el secado de los cristales. El oxalato de escitalopram seco se trituró para separar un cristal del otro. Durante la trituración, el tamaño y la forma de los cristales individuales no variaron.

Las tandas de oxalato de escitalopram resultantes tenían características de partícula tal como las que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Características de las partículas para los cristales de oxalato de escitalopram

|       | Tandas de S-diol |         |         | Tandas de R-diol |     |         |         |
|-------|------------------|---------|---------|------------------|-----|---------|---------|
| Tanda | X50              | X10/X50 | X50/X95 | Tanda            | X50 | X10/X50 | X50/X95 |
| 1     | 177              | 0,13    | 0,44    | 47               | 93  | 0,12    | 0,33    |
| 2     | 153              | 0,07    | 0,43    | 48               | 91  | 0,11    | 0,33    |
| 3     | 158              | 0,09    | 0,43    | 49               | 74  | 0,11    | 0,26    |
| 4     | 171              | 0,15    | 0,44    | 50               | 116 | 0,14    | 0,39    |
| 5     | 166              | 0,10    | 0,47    | 51               | 74  | 0,09    | 0,29    |
| 6     | 165              | 0,13    | 0,46    | 52               | 93  | 0,11    | 0,38    |
| 7     | 163              | 0,10    | 0,47    | 53               | 92  | 0,17    | 0,38    |
| 8     | 171              | 0,15    | 0,44    | 54               | 90  | 0,20    | 0,37    |
| 9     | 171              | 0,15    | 0,47    | 55               | 108 | 0,09    | 0,39    |
| 10    | 166              | 0,11    | 0,47    | 56               | 100 | 0,09    | 0,39    |
| 11    | 174              | 0,11    | 0,46    | 57               | 98  | 0,08    | 0,36    |
| 12    | 162              | 0,07    | 0,44    | 58               | 102 | 0,09    | 0,33    |
| 13    | 180              | 0,11    | 0,46    | 59               | 76  | 0,11    | 0,30    |
| 14    | 165              | 0,11    | 0,44    | 60               | 92  | 0,10    | 0,36    |
| 15    | 178              | 0,13    | 0,48    | 61               | 96  | 0,08    | 0,35    |
| 16    | 162              | 0,12    | 0,47    |                  |     |         |         |
| 17    | 138              | 0,14    | 0,43    |                  |     |         |         |
| 18    | 168              | 0,11    | 0,44    |                  |     |         |         |
| 19    | 166              | 0,11    | 0,46    |                  |     |         |         |
| 20    | 160              | 0,12    | 0,44    |                  |     |         |         |
| 21    | 121              | 0,07    | 0,36    |                  |     |         |         |

|    |     |      |      |  |  |  |  |
|----|-----|------|------|--|--|--|--|
| 22 | 141 | 0,08 | 0,41 |  |  |  |  |
| 23 | 166 | 0,08 | 0,43 |  |  |  |  |
| 24 | 126 | 0,08 | 0,42 |  |  |  |  |
| 25 | 123 | 0,09 | 0,42 |  |  |  |  |
| 26 | 159 | 0,11 | 0,44 |  |  |  |  |
| 27 | 156 | 0,12 | 0,46 |  |  |  |  |
| 28 | 147 | 0,12 | 0,46 |  |  |  |  |
| 29 | 169 | 0,12 | 0,47 |  |  |  |  |
| 30 | 181 | 0,08 | 0,44 |  |  |  |  |
| 31 | 147 | 0,07 | 0,39 |  |  |  |  |
| 32 | 184 | 0,09 | 0,45 |  |  |  |  |
| 33 | 173 | 0,10 | 0,43 |  |  |  |  |
| 34 | 161 | 0,09 | 0,42 |  |  |  |  |
| 35 | 171 | 0,11 | 0,44 |  |  |  |  |
| 36 | 159 | 0,12 | 0,43 |  |  |  |  |
| 37 | 160 | 0,13 | 0,45 |  |  |  |  |
| 38 | 157 | 0,11 | 0,45 |  |  |  |  |
| 39 | 153 | 0,08 | 0,44 |  |  |  |  |
| 40 | 163 | 0,10 | 0,44 |  |  |  |  |
| 41 | 157 | 0,11 | 0,45 |  |  |  |  |
| 42 | 156 | 0,12 | 0,45 |  |  |  |  |
| 43 | 129 | 0,10 | 0,40 |  |  |  |  |
| 44 | 139 | 0,12 | 0,40 |  |  |  |  |
| 45 | 150 | 0,12 | 0,42 |  |  |  |  |
| 46 | 195 | 0,09 | 0,46 |  |  |  |  |

**Ejemplo Comparativo 1**

Una torta de filtro húmeda obtenida por precipitación de oxalato de escitalopram crudo, mediante mezcla de soluciones etanólicas de escitalopram preparadas por cierre de anillo a través de un éster lábil bajo condiciones alcalinas y ácido oxálico, respectivamente, y que contenía aproximadamente 35 kg de oxalato de escitalopram, se suspendió en 322 L de etanol. El material se disolvió por calentamiento a reflujo, y se extrajeron 150 L de etanol por destilación. Se aplicó enfriamiento, y la mezcla se enfrió desde reflujo hasta 15°C, con un régimen de enfriamiento comprendido entre 0,2 y 0,5 °C/min a un intervalo de temperatura de 80 a 40°C. Durante el enfriamiento la mezcla se sembró con oxalato de escitalopram a 75, 65 y 60°C (10 g cada vez). La mezcla de cristalización se mantuvo a 15°C durante 10 horas antes de aislar el oxalato de escitalopram cristalino. Se obtuvo el oxalato de escitalopram purificado (27,7 kg, 79%) por filtración de la mezcla de cristalización, mediante lavado con etanol y secado de la torta de filtro. La distribución del tamaño de partícula para el oxalato de escitalopram resultante se enumera en la Tabla 3.

**Tabla 3. Distribución del tamaño de partícula (Sympatec Helos) para los cristales de oxalato de escitalopram y ProSolv SMCC90**

| Quintilo (%) | Ejemplo Comparativo 2 (µm) | ProSolv SMCC90 (µm) |
|--------------|----------------------------|---------------------|
| 90           | 455                        | 291                 |
| 50           | 163                        | 130                 |
| 10           | 13                         | 37                  |

**Ejemplo Comparativo 2**

**Tableta preparada por compresión directa de partículas cristalinas grandes de oxalato de escitalopram**

**Ingredientes de la Tableta:****Núcleo de la tableta**

|                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| Oxalato de escitalopram | <u>2554 g</u> (10,2 % p/p)  |
| Talco                   | <u>1400 g</u> (5,6% p/p)    |
| ProSolv SMNN90          | <u>19896 g</u> (79,6 % p/p) |
| Ac-Di-Sol               | <u>900 g</u> (3,6 %         |
| Estearato de Magnesio   | <u>250 g</u> (1,0 % p/p)    |

**Película de recubrimiento**

|                           |              |                               |
|---------------------------|--------------|-------------------------------|
| Opadry OY-S-28849, blanco | <u>625 g</u> | (2,5% p/p de peso del núcleo) |
|---------------------------|--------------|-------------------------------|

Se tamizaron partículas cristalinas de oxalato de escitalopram del ejemplo 1 y talco a través de un tamiz de 710 µm y se mezclaron a 6 rpm durante 15 minutos en una mezcladora de 100 litros Bohle PTM 200. Se agregaron ProSolv SMCC90 y Ac-Di-Sol y se continuó la mezcla durante 15 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de un tamiz de 710 µm y se continuó durante 3 minutos la adición y la mezcla.

Se formaron tabletas con 25 kg de la mezcla resultante (125.000 tabletas/hora), en una prensadora de tabletas Korsch PH 230, provista de punzones oblongos, con resaltes, con ranuras de 5,5 x 8 mm. El peso del núcleo de las tabletas se estableció en 125 mg. El rendimiento nominal fue de 200.000 tabletas. La prensa tableta se dejó en funcionamiento hasta que el nivel de la mezcla estuvo justo por encima del alimentador de alimentación forzada, es decir, se prosiguió la formación de tabletas todo el tiempo posible para identificar las posibles tendencias de segregación en las últimas cantidades de mezcla. Las tabletas producidas tuvieron propiedades técnicas satisfactorias.

Los expertos en la materia se percataron fácilmente de que los cristales de acuerdo con la invención pueden usarse para la manufactura de tabletas en formas similares.

## REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, caracterizadas porque la relación entre la media del tamaño de partícula y el tamaño de la partícula en el 95% del quintilo es inferior a 0,42.

2. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque la relación entre el tamaño de partícula de la media y el tamaño de partícula en el 95% del quintilo es inferior a 0,40.

3. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas porque una partícula de la media es de por lo menos 20  $\mu\text{m}$ .

4. Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizadas porque el tamaño de partícula de la media de los cristales es de por lo menos 40  $\mu\text{m}$ , preferiblemente está en el rango de 50-200  $\mu\text{m}$ .

5. Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, caracterizadas porque la distribución del tamaño de partícula de las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram es bimodal o polimodal y el pico en el tamaño de partícula más bajo está situado en un tamaño de partícula de por lo menos 20  $\mu\text{m}$ , en particular de por lo menos 40  $\mu\text{m}$  y preferiblemente en el rango de 50-200  $\mu\text{m}$ .

6. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, caracterizadas porque el tamaño de partícula de la media es de por lo menos 20  $\mu\text{m}$  y el contenido de E o Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es de por lo menos 0,01% (p/p).

7. Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizadas porque el tamaño de partícula de la media de los cristales es de por lo menos 40  $\mu\text{m}$  y preferiblemente está en el rango de 50-200  $\mu\text{m}$ .

8. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, caracterizadas porque la relación entre el tamaño de partícula de la media y el tamaño de partícula a 95% del quintil es inferior a 0,42, preferiblemente inferior a 0,40.

9. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, caracterizadas porque el tamaño de partícula de la media es de por lo menos 20  $\mu\text{m}$  y el contenido de E o Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-(hidroximetil)-benzonitrilo en la solución, de la cual cristaliza el oxalato de escitalopram, antes de la cristalización, es de por lo menos 0,01% (p/p) en relación al peso total de la tanda de cristalización.

10. Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizadas porque el tamaño de partícula de la media de los cristales es de por lo menos 40  $\mu\text{m}$  y preferiblemente está en el rango de 50-200  $\mu\text{m}$ .

11. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, caracterizadas porque la relación entre el tamaño de partícula de la media y el tamaño de partícula a 95% del quintil es inferior a 0,42, preferiblemente inferior a 0,40.

12. Una forma de dosificación unitaria sólida que comprende partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

13. Una forma de dosificación unitaria sólida manufacturada a partir de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

14. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque es una tableta preparada por compresión directa, por granulación en seco, compactación, granulación en húmedo o granulación por fusión de una mezcla de oxalato de escitalopram y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque la tableta está recubierta.

16. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 caracterizada porque se prepara rellenando una mezcla de oxalato de escitalopram y excipientes farmacéuticamente aceptables en una cápsula de gelatina dura.

17. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-16, caracterizada porque no contiene un aglutinante.

18. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-17, caracterizada porque contiene 1-60% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram, particularmente 1-30% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram, y más particularmente 4-20% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram y aún más particularmente 6-10% p/p de ingrediente activo calculado como base de escitalopram.

19. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-18, caracterizada porque contiene un relleno seleccionado de lactosa, otros azúcares, (preferiblemente sorbitol, manitol, dextrosa y/o sucrosa, fosfatos de calcio (preferiblemente dibásicos, tribásicos, hidratados y/o anhidros), almidón, almidones modificados, celulosa microcristalina, sulfato de calcio y/o carbonato de calcio.

20. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque el rellenedor es una celulosa microcristalina tal como ProSolv SMCC90 o Avicel PH 200.

21. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-20, caracterizada porque contiene un lubricante seleccionado de estearatos metálicos (magnesio, calcio, sodio), ácido esteárico, cera, aceite vegetal hidrogenado, talco y sílice coloidal.

22. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizada porque el lubricante consiste en uno o más seleccionados del grupo de talco, estearato de magnesio y estearato de calcio.

23. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada porque el lubricante es una combinación de talco y estearato de magnesio.

24. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizada porque el porcentaje en peso de estearato de magnesio calculado en base al peso de la forma de dosificación unitaria sólida está preferiblemente en el rango de 0,4% a 2% y más preferiblemente en el rango de 0,7% a 1,4%.

25. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-24 caracterizada porque está sustancialmente libre de lactosa.

26. Método para la manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende las etapas de:

a) Tratar una solución que comprende escitalopram conjuntamente con uno o más hidroxilos que contienen impurezas con un depurador del grupo hidroxilo,

- b) separar el escitalopram de los productos resultantes de la reacción de dicho hidroxilo que contiene impurezas con dicho depurador del grupo hidroxilo,
- c) transferir opcionalmente el escitalopram en su sal de oxalato si el escitalopram no está ya en forma de su sal de oxalato,
- d) opcionalmente transferir el escitalopram a un sistema solvente apropiado para el proceso de cristalización si es que el escitalopram no está ya en un sistema solvente, y
- e) enfriar gradualmente la solución de oxalato de escitalopram en dicho sistema solvente apropiado a partir de una primera temperatura hasta una segunda temperatura al mismo tiempo que se mantiene un perfil de enfriamiento controlado, y sembrar dicha solución de oxalato de escitalopram por adición de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento.

27. Método de manufactura de partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende enfriamiento gradual de una solución de oxalato de escitalopram en un sistema solvente apropiado a partir de una primera temperatura hasta una segunda temperatura mientras se mantiene un perfil de enfriamiento controlado, y se siembra dicha solución de oxalato de escitalopram por adición de cristales de oxalato de escitalopram durante dicho enfriamiento, donde dicha solución de escitalopram comprende por lo menos 1 ppm, y más particularmente por lo menos 10 ppm, y más particularmente por lo menos 0,01 % en peso de E o Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo en relación al peso total de la tanda de cristalización.

28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-27, caracterizado porque dicho sistema solvente comprende uno o más alcoholes y opcionalmente agua.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque el sistema solvente es etanol.

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-29, caracterizado porque la relación en peso de soluto: solvente está en el rango de 0,05:1 a 0,6:1, más preferiblemente 0,1:1 a 0,5:1 y aún más preferiblemente 0,2:1 a 0,4:1.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-30, caracterizado porque dicha primera temperatura está en el rango de entre 50°C y la temperatura de reflujo del sistema solvente está preferiblemente comprendida entre 60°C y la temperatura de reflujo y más preferiblemente entre 70°C y la temperatura de reflujo.

32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-31, caracterizado porque dicha segunda temperatura están en el rango de 0-20°C, preferiblemente 0-15°C, y aún más preferiblemente 7-15°C.

33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-32, caracterizado porque dicho perfil de enfriamiento controlado comprende un período de enfriamiento inicial en el que el régimen de enfriamiento se mantiene dentro de un rango fijo.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque dicho período de enfriamiento inicial cubre el período comprendido hasta que la temperatura está por debajo de 60°C, preferiblemente por debajo de 50°C y aún más preferiblemente por debajo de 40°C.

35. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33-34, caracterizado porque, dicho régimen de enfriamiento se mantiene dentro del rango de 0- 0,9°C/min., preferiblemente en el rango de 0-0,6°C/min., y más preferiblemente en el rango de 0,2-0,4°C/min.

36. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-35, caracterizado porque dicha siembra se efectúa dos o más veces durante el enfriamiento inicial.

37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-36, caracterizado porque las partículas cristalinas después de dicho tiempo de mantenimiento se aíslan del licor madre por técnicas de separación convencionales, por ejemplo, sólido/líquido, preferiblemente por filtración.

38. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-37, caracterizado porque el escitalopram se manufactura mediante un procedimiento que comprende el cierre de anillo de R-4-[4-dimetilamino)-1-(4'-fluorfenil)-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo bajo condiciones ácidas.

39. El método para reducir la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en el citalopram, escitalopram o en una mezcla no racémica de R- y S- citalopram, que comprende las etapas de:

c) tratar una solución que comprende citalopram, escitalopram o una mezcla no racémica de R- y S-citalopram conjuntamente con una o más de dichas impurezas con un depurador de grupo hidroxilo y

d) separar dicho citalopram, escitalopram, o mezcla no racémica de R- o S-citalopram de los productos resultantes de la reacción de dicho hidroxilo que contiene impurezas con dicho depurador de grupo hidroxilo.

40. Método para reducir la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en escitalopram de acuerdo con la reivindicación 39.

41. Método para reducir la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en citalopram de acuerdo con la reivindicación 39.

42. Método para reducir la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en en una mezcla no racémica de R- y S-citalopram.

43. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 y 39-42 en el cual el depurador de grupo hidroxilo está seleccionado del grupo que consiste en anhídrido cíclico.

44. Método de acuerdo con la reivindicación 43 en el cual el depurado de grupo hidroxilo es un anhídrido C<sub>4-8</sub> cíclico, preferiblemente anhídrido succínico.

45. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39-44 en el cual la separación de citalopram o escitalopram de los productos resultantes de la reacción del hidroxilo que contiene impurezas con dicho depurador de grupo hidroxilo se lleva a cabo por extracción de dichos productos resultantes de la reacción de dicho hidroxilo que contiene impurezas con dicho depurador de grupo hidroxilo en una solución acuosa, particularmente una solución acuosa alcalina a partir de una solución de dicho citalopram o escitalopram en un solvente orgánico.

46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39-45, caracterizado porque el escitalopram y/o citalopram es manufacturado por un procedimiento que comprende el cierre de anillo de R-4-[4-dimetilamino]-1-(4'-fluorfenil)-hidroxibutil]-3-(hidroximetil)-benzonitrilo bajo condiciones ácidas.

p.: H. LUNDBECK A/S

### **Resumen**

La presente invención describe partículas cristalinas de oxalato de escitalopram que tienen o bien una amplia distribución de tamaño de partícula o comprenden por lo menos 0,01 % (p/p) de Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo, donde dichas partículas son apropiadas para ser usadas en compresión directa.

Además, la invención describe una nueva forma de dosificación farmacéutica unitaria que contiene dichas partículas cristalinas de oxalato de escitalopram así como también métodos de manufactura de dichas partículas cristalinas de oxalato de escitalopram.

Finalmente la invención provee un método para la reducción de la cantidad de hidroxilo que contiene impurezas en una solución de citalopram o escitalopram.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/14 A61K31/34 A61P25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                     | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | WO 03/000672 A (H. LUNDBECK A/S; HUMBLE, RIKKE, EVA; CHRISTENSEN, TROELS, VOLSGAARD; R) 3 January 2003 (2003-01-03) cited in the application example 4 | 1-46                  |
| A          | WO 03/011278 A (H. LUNDBECK A/S; CHRISTENSEN, TROELS, VOLSGAARD; LILJEGREN, KEN; ELEMA) 13 February 2003 (2003-02-13) cited in the application claims  | 1-46                  |
| A          | WO 02/087566 A (H. LUNDBECK A/S; SANCHEZ, CONNIE; LYNG JENSEN, JESPER; MOERK, ARNE) 7 November 2002 (2002-11-07) the whole document                    | 1-46                  |
| -/-        |                                                                                                                                                        |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2005

Date of mailing of the international search report

05/07/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Minas, S

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                          | Relevant to claim No. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | WO 2004/014821 A (H. LUNDBECK A/S; TAOKA, NAOAKI; KATO, TAKAHISA; YAMAMOTO, SHOGO; YOSHI) 19 February 2004 (2004-02-19)<br>example 42       | 1-46                  |
| P,A        | WO 2004/085416 A (HETERO DRUGS LIMITED; PARTHASARADHI, REDDY, BANDI; RATHNAKAR, REDDY, K) 7 October 2004 (2004-10-07)<br>the whole document | 1-46                  |

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03000672                               | A | 03-01-2003          | AT 284395 T                | 15-12-2004          |
|                                           |   |                     | BG 108532 A                | 30-04-2005          |
|                                           |   |                     | CA 2450890 A1              | 03-01-2003          |
|                                           |   |                     | CN 1520405 A               | 11-08-2004          |
|                                           |   |                     | CZ 20040131 A3             | 14-04-2004          |
|                                           |   |                     | DE 60202216 D1             | 13-01-2005          |
|                                           |   |                     | WO 03000672 A1             | 03-01-2003          |
|                                           |   |                     | DK 1412341 T3              | 04-04-2005          |
|                                           |   |                     | EP 1412341 A1              | 28-04-2004          |
|                                           |   |                     | HR 20031075 A2             | 30-04-2004          |
|                                           |   |                     | HU 0400293 A2              | 28-09-2004          |
|                                           |   |                     | JP 2004536093 T            | 02-12-2004          |
|                                           |   |                     | MX PA03011770 A            | 02-04-2004          |
|                                           |   |                     | PL 366560 A1               | 07-02-2005          |
|                                           |   |                     | SI 1412341 T1              | 30-04-2005          |
|                                           |   |                     | SK 512004 A3               | 04-05-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004259940 A1           | 23-12-2004          |
|                                           |   |                     | ZA 200309633 A             | 13-12-2004          |
| WO 03011278                               | A | 13-02-2003          | AT 286730 T                | 15-01-2005          |
|                                           |   |                     | BG 108571 A                | 28-02-2005          |
|                                           |   |                     | BR 0206164 A               | 28-10-2003          |
|                                           |   |                     | CA 2451915 A1              | 13-02-2003          |
|                                           |   |                     | CN 1536997 A               | 13-10-2004          |
|                                           |   |                     | DE 60202615 D1             | 17-02-2005          |
|                                           |   |                     | WO 03011278 A1             | 13-02-2003          |
|                                           |   |                     | DK 1414435 T3              | 09-05-2005          |
|                                           |   |                     | EP 1414435 A1              | 06-05-2004          |
|                                           |   |                     | EP 1522539 A1              | 13-04-2005          |
|                                           |   |                     | HR 20031073 A2             | 30-04-2004          |
|                                           |   |                     | HU 0401946 A2              | 28-01-2005          |
|                                           |   |                     | MX PA04000849 A            | 14-05-2004          |
|                                           |   |                     | PL 366995 A1               | 07-02-2005          |
|                                           |   |                     | TR 200400189 T2            | 21-12-2004          |
|                                           |   |                     | US 2003212128 A1           | 13-11-2003          |
|                                           |   |                     | ZA 200309684 A             | 22-12-2004          |
| WO 02087566                               | A | 07-11-2002          | BG 108379 A                | 30-11-2004          |
|                                           |   |                     | BR 0208283 A               | 09-03-2004          |
|                                           |   |                     | CA 2445843 A1              | 07-11-2002          |
|                                           |   |                     | CN 1509169 A               | 30-06-2004          |
|                                           |   |                     | CZ 20033267 A3             | 16-06-2004          |
|                                           |   |                     | WO 02087566 A1             | 07-11-2002          |
|                                           |   |                     | EP 1385503 A1              | 04-02-2004          |
|                                           |   |                     | HU 0400054 A2              | 28-04-2004          |
|                                           |   |                     | JP 2004527551 T            | 09-09-2004          |
|                                           |   |                     | MX PA03008777 A            | 12-02-2004          |
|                                           |   |                     | NO 20034538 A              | 09-10-2003          |
|                                           |   |                     | PL 367480 A1               | 21-02-2005          |
|                                           |   |                     | SK 14612003 A3             | 06-04-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004198809 A1           | 07-10-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004192764 A1           | 30-09-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004198810 A1           | 07-10-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004192765 A1           | 30-09-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004198811 A1           | 07-10-2004          |
|                                           |   |                     | US 2004192766 A1           | 30-09-2004          |
|                                           |   |                     | ZA 200307102 A             | 13-09-2004          |

7.1

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 2004014821                             | A | 19-02-2004          | AU | 2003250321 A1              | 25-02-2004          |
|                                           |   |                     | CA | 2495118 A1                 | 19-02-2004          |
|                                           |   |                     | WO | 2004014821 A1              | 19-02-2004          |
|                                           |   |                     | EP | 1534654 A1                 | 01-06-2005          |
| WO 2004085416                             | A | 07-10-2004          | WO | 2004085416 A1              | 07-10-2004          |
|                                           |   |                     | AU | 2003223105 A1              | 18-10-2004          |

80

|                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                               |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  <b>Industria y Comercio</b><br><b>SUPERINTENDENCIA</b>                                                                                  |  | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3</b> |  |
| (21) N° de solicitud: <b>06-88181</b><br>(22) Fecha de solicitud: <b>04/09/06</b><br>(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País<br>PA200400382 05/03/04 DK                                                    |  | (51) Int Cl: <b>A61K 009/014</b><br>(71) Solicitante(s) <b>H. LUNDBECK A/S</b><br>(72) Inventor(es) <b>KIM JENSEN Y OTROS</b><br>(74) Apoderado: <b>EMILIO FERRERO</b>        |  |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: <b>05/10/2006</b><br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: <b>21/02/2005</b><br>No. de solicitud PCT/DK2005/000115 |  | (87) Publicación internacional<br>Fecha: <b>15/09/2005</b><br>N° publicación: <b>WO 2005/084843 A1</b>                                                                        |  |
| (54) Título: <b>COMPOSICION CRISTALINA QUE CONTIENE ESCITALOPRAM</b>                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                               |  |

#### REIVINDICACIONES

1. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, caracterizadas porque la relación entre la media del tamaño de partícula y el tamaño de la partícula en el 95% del quintilo es inferior a 0,42.

2. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque la relación entre el tamaño de partícula de la media y el tamaño de partícula en el 95% del quintilo es inferior a 0,40.

3. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas porque una partícula de la media es de por lo menos 20 µm.

4. Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizadas porque el tamaño de partícula de la media de los cristales es de por lo menos 40 µm, preferiblemente está en el rango de 50-200 µm.

5. Partículas cristalinas de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, caracterizadas porque la distribución del tamaño de partícula de las partículas cristalinas de oxalato de escitalopram es bimodal o multimodal y el pico en el tamaño de partícula más bajo está situado en un tamaño de partícula de por lo menos 20 µm, en particular de por lo menos 40 µm y preferiblemente en el rango de 50-200 µm.

6. Partículas cristalinas de oxalato de escitalopram, caracterizadas porque el tamaño de partícula de la media es de por lo menos 20 µm y el contenido de E o Z-4-(4-dimetilamino-1-(4-fluorfenil)-but-1-enilo)-3-(hidroximetil)-benzonitrilo es de por lo menos 0,01% (p/p).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 08-088181- -00000-0000  
Fec: 2006-08-04 17:54:43 Dep 2020 NUECREACIONES  
Tra: 11 PATENTE/VI  
Eva: 375 FASENACIONAL  
Act: 111 PRESENTACION Folios: 61

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,934  
FECHA : AGOSTO 28 DE 2006

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 48872306 | 28/08/2006 | 28,956,500.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 463,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Cdo 03003-841-0566

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Descripción de la Invención [ ]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA ☒

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Fdo 13

Firma Responsable

Fecha 4 - Sep - 6

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [Info@slc.gov.co](mailto:Info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
**FERRERO EMILIO**  
 Apoderado(a) y/o Representante de  
**H LUNDBECK A/S**

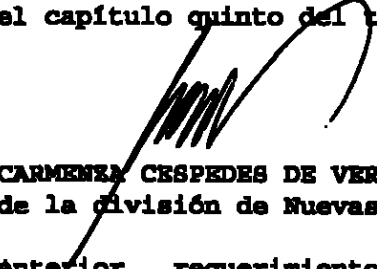
|                   |                                   |                      |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>REFERENCIA</b> | <b>Radicación No.</b>             | <b>6 88181</b>       |
|                   | <b>Solicitud internacional</b>    | <b>DK2005/000115</b> |
|                   | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>05/10/2006</b>    |
|                   | <b>Trámite</b>                    | <b>11</b>            |
|                   | <b>Evento</b>                     | <b>378</b>           |
|                   | <b>Actuación</b>                  | <b>430</b>           |
|                   | <b>Oficio No.</b>                 | <b>12397</b>         |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
**ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL**  
 Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 OCT. 2006 alvarado