

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27349 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/14; A61K 31/34**

(43) Date de publication :
01.06.2005

(21) N° Dépôt :
27512

(22) Date de Dépôt :
04.02.2004

(30) Données de Priorité :
31.07.2001 DK PA 2001 01164

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/DK02/00513 25.07.2002

(71) Demandeur(s) :
H. LUNDBECK A/S, OTTILIAVEJ 9, DK-2500 VALBY-COPENHAGEN (DK)

(72) Inventeur(s) :
LILJEGREN, KEN ; MAHASHABDE, SHASHANK ; ELEMA, MICHIEL, ONNE ; ANDRESEN, LENE ; CHRISTENSEN, TROELS, VOLSGAARD ; ASSENZA, SEBASTIAN, P.

(74) Mandataire :
TMP AGENTS

(54) Titre : **COMPOSITION CRISTALLINE RENFERMANT DE L'ESCITALOPRAM.**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DES PARTICULES CRISTALLINES D'OXALATE D'ESCITALOPRAM PRÉSENTANT UNE GRANULOMÉTRIE D'AU MOINS 40µM. L'INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT UN PROCÉDÉ DE FABRICATION DESDITES PARTICULES ET DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES RENFERMANT CELLES-CI.

COMPOSITION CRISTALLINE CONTENANT L'ESCITALOPRAME

La présente invention concerne les préparations cristallines du sel d'oxalate de l'escitaloprame composé (Auberge-nom), qui est le S-énantiomère de la citaloprame drogue antidépresseur bien connue, c.-à-d. (S)-1-[3 propyl]-1-(diméthylamine) (4 fluoro phényl)-1, oxalate 3-DIHYDRO-5-ISOBENZOFURAN CARBONITRILE.

HISTORIQUE DE L'INVENTION

Le citaloprame est un médicament antidépresseur bien connue qui a la structure suivante: elle est sélective et est un inhibiteur de ré assimilation centralement actif sur la SÉROTONINE (5-hydroxytryptamine ; 5-HT); en conséquence ayant des activités d'antidépresseur.

Le citaloprame a été révélé la première fois dans DE 2.657,013, correspondant à US 4,136, 193. Cette publication de brevet décrit la préparation du citaloprame au moyen d'une méthode et décrit une autre méthode supplémentaire qui peut être employée pour préparer le citaloprame. Le citaloprame préparé a été isolé sous forme cristalline comme oxalate, hydrobromide et sel de chlorhydrate, respectivement. En outre, la base de citaloprame a été obtenue comme huile (B. P. 175 °C/0.03 mmHg). La publication décrit également la fabrication des comprimés contenant des sels de citaloprame. Le citaloprame est lancé sur le marché comme hydrobromide et chlorhydrate, respectivement.

L'Escitaloprame, son activité pharmaceutique et l'oxalate cristallin d'escitaloprame sont révélés dans le brevet américain US d'invention No. 4.943, 590. Des méthodes pour la préparation des préparations pharmaceutiques de l'escitaloprame sont décrites.

Le citaloprame est lancé sur le marché dans un certain nombre de pays comme comprimé préparé par compression d'hydrobromide granulé de citaloprame, de lactose et d'autres excipients.

Il est bien connu que la préparation des comprimés avec une composition reproductible exige que tous les ingrédients secs aient de bonnes propriétés d'écoulement. Dans les cas, où la substance active a de bonnes propriétés d'écoulement, les comprimés peuvent être préparés par compression directe des ingrédients. Cependant, dans plusieurs cas, la dimension de la particule de la substance active est petite, la substance active est cohésive ou a des propriétés d'écoulement pauvres.

De plus, les substances actives à petite dimension particulaire mélangée aux excipients ayant une plus grande dimension particulaire s'isolent typiquement ou se dé mélangent pendant le processus de fabrication des médicaments.

Le problème de la petite dimension de la particule et de la fluidité faible est conventionnellement résolu en agrandissant la dimension de la particule de la substance active, habituellement par granulation de la substance active seulement ou en combinant avec un remplisseur et/ou d'autres ingrédients conventionnels de comprimé.

Une telle méthode de granulation est le processus de granulation " **humidification**". En utilisant cette méthode, les SOLIDES SECS (SUBSTANCES ACTIVES, REMPLISSEUR, RELIURE etc.) SONT MÉLANGÉS ET HUMIDIFIÉS AVEC DE

L'EAU ou par un autre agent mouillant différent (par exemple un alcool) et des agglomérés ou des granules sont accumulés sur les solides humidifiés. L'entassement humide est continué jusqu'à ce qu'une dimension particulaire homogène désirée ait été réalisée sur quoi le produit granulé est séché.

Une alternative à la méthode de la granulation "humide" est la granulation "de fonte" qui est également connue en tant que processus de granulation de plastique thermique, où un bas solide de fonte est employé comme agent de granulation. Au commencement, les solides secs sont mélangés et chauffés jusqu'à ce que la reliure fonde. Quand la reliure est liquéfiée et répartie sur la surface des particules, les particules adhéreront entre eux et formeront des granules. La reliure se solidifie lors du refroidissement formant un produit granulaire sec.

Aussi bien la granulation humide que la granulation de fonte sont des unités d'opérations d'énergie intensive, exigeant un équipement compliqué et coûteux en sus d'une qualification technique.

Si la substance active a, cependant, les propriétés appropriées d'écoulement, alors l'étape de granulation peut être évitée et des comprimés peuvent être préparés par la compression directe qui est une méthode moins coûteuse de production.

Le processus utilisé pour la préparation de l'hydrobromide de a comme conséquence un produit ayant une dimension particulaire très petite autour de 2-20 J-UN qui, à l'instar d'autres produits particuliers avec une petite dimension particulaire, a des propriétés d'écoulement très faibles. Ainsi, afin de réaliser le dosage approprié de l'hydrobromide de pendant le marquage sur tablettes, on l'a considéré comme nécessaire de faire une granulation du hydrobromide de citaloprame avec une plus grande dimension particulaire et des propriétés d'écoulement améliorées

Le comprimé de citaloprame qui est lancé sur le marché est un comprimé fait à partir du hydrobromide granulé de citaloprame avec divers excipients.

Nous avons constaté que l'escitaloprame a les propriétés de formation et de solubilité sensiblement différentes de celles du sel de RACEMATE du citaloprame. Par exemple, le seul sel cristallin pharmaceutiquement connu jusqu'ici est l'oxalate, tandis que le RACEMATE de citaloprame forme les sels cristallins d'hydrobromide et de chlorhydrate également.

Le produit d'oxalate d'escitaloprame préparé par cristallisation d'acétone conformément au brevet US No. 4.943, 590, comme produit d'hydrobromide de citaloprame décrit ci-dessus, a une dimension particulaire très petite autour de 2-20 P.M. ayant pour résultat des propriétés pareilles faibles d'écoulement.

En raison du fait que la compression directe est beaucoup plus simple et moins coûteuse que les processus comportant la granulation ont un désir d'obtenir de plus grands cristaux d'escitaloprame ou de sels d'addition acceptables pharmaceutiquement.

Les recherches complètes et étendues du laboratoire ont eu comme résultat un nouvel et inventif processus de cristallisation produisant de plus grandes particules d'oxalate d'escitaloprame, c.-à-d. des particules d'une taille comparable à la taille du remplisseur.

Lesdites particules sont utiles pour la fabrication des comprimés directement comprimés. Le dosage précis dans les capsules peut également être avec de telles grandes particules.

Objets de l'invention

L'objet de la présente invention est de fournir de grandes particules cristallines d'oxalate d'escitaloprame appropriées à l'usage dans la compression directe. Un deuxième objet de l'invention est de fournir une méthode pour la fabrication de grandes particules cristallines d'oxalate d'escitaloprame.

Un troisième objet de l'invention est de fournir une nouvelle forme pharmaceutique d'unité de dosage contenant de grandes particules cristallines d'oxalate d'escitaloprame, où ladite forme d'unité de dosage peut être un comprimé, qui de préférence peut être préparé par compression directe, ou sous forme de capsule.

Sommaire de l'invention

L'invention alors, entre autres, comporte ou bien individuellement ou en association ce qui suit: des particules cristallines d'oxalate d'escitaloprame avec une dimension particulière médiane au moins de 40 P.M. et appropriée pour l'usage sous une solide forme d'unité de dosage.

Une méthode pour la fabrication des particules cristallines de l'oxalate d'escitaloprame ayant une dimension particulière médiane au moins de 40 AM et appropriée pour l'usage sous une solide forme d'unité de dosage où ladite méthode consiste en: une solution d'oxalate d'escitaloprame dans un système dissolvant approprié à une première température est graduellement refroidie à une deuxième température tout en maintenant un profil de refroidissement commandé et semant le groupe de cristallisation par l'addition de cristaux de l'oxalate d'escitaloprame au moins une fois pendant le refroidissement et suivie d'un temps tenant à ladite deuxième température sur quoi lesdits cristaux sont isolés par des TECHNIQUES conventionnelles de séparation solide/liquide.

Une forme solide d'unité de dosage comportant l'escitaloprame préparé par compression directe d'un mélange à base d'escitaloprame ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients acceptables pharmaceutiquement, ou par le remplissage dudit mélange dans une gélule dure.

La compression directe de l'escitaloprame, d'un remplisseur et d'autres excipients pharmaceutiquement acceptables dans des comprimés a le grand avantage: que la granulation et l'étape de séchage sont évitées. De plus, comme l'étape de granulation est évitée, il n'est plus nécessaire d'ajouter un lieur. COMME UTILISÉ CI-DESSUS, "ESCITALOPRAME OXALATE" veut dire N'IMPORTE QUEL escitaloprame SE COMPOSANT de SEL d'ADDITION, acide oxalique et optionnellement de l'eau. Les exemples de tels sels sont le sel d'oxalate d'hydrogène de l'escitaloprame, c.-à-d. le sel se composant d'une molécule d'escitaloprame par molécule d'acide oxalique, comme le sel d'oxalate de l'escitaloprame, c.-à-d. le sel se composant de deux molécules d'escitaloprame par molécule d'acide oxalique.

COMME UTILISÉ CI-DESSUS, "CRYSTALLINE PARTICLES" signifie TOUTE COMBINAISON DE CRISTAUX SIMPLES, agrégats et agglomérés.

Comme utilisé ci-dessus, "COMPRESSION DIRECTE" SIGNIFIE que la forme solide d'unité de dosage est préparée par compression d'un mélange simple de la substance active et des excipients, sans que la substance active ait été soumise à un procédé intermédiaire de granulation afin de l'inclure dans une plus grande particule et améliorer ses propriétés de fluidité.

COMME UTILISÉ CI-DESSUS, le "reliure" VEUT DIRE UN AGENT, QUI S'EMPLOIT DANS LES PROCESSUS DE GRANULATION HUMIDE OU de FONTE et agit en tant que reliure dans le produit granulé.

La distribution de GRANDEURS CUMULATIVE de VOLUME COMME UTILISÉ CI-DESSUS, « DISTRIBUTION DE DIMENSION DE LA PARTICULE » veut dire la distribution de taille de volume cumulatif des diamètres sphériques équivalents tel que déterminé par diffraction de laser à 1 bar dispersive DANS un ÉQUIPEMENT SYMPATEC HELOS. " LA DIMENSION MEDIANE DE LA PARTICULE" veut dire, également, la médiane de ladite distribution de dimension particulière.

COMME UTILISÉ CI-DESSUS, "REFLUX DE LA TEMPERATURE" veut dire LA TEMPÉRATURE À LAQUELLE LE DISSOLVANT OU le système de dissolvant chauffe au reflux ou bouille sous la pression atmosphérique.

COMME UTILISÉ CI-DESSUS "PROFIL DE REFROIDISSEMENT" veut dire LA TEMPÉRATURE de CRISTALLISATION DU GROUPE en fonction du temps.

COMME UTILISÉ CI-DESSUS, "le taux de refroidissement" veut dire LA DIMINUTION DE LA TEMPÉRATURE PAR UNITÉ de TEMPS.

Ainsi dans un mode de réalisation de la présente invention, les particules cristallines de l'oxalate d'escitaloprame ont une dimension particulière médiane au moins de 40 GMS, de préférence dans la gamme de 50-200 M.

L'écoulement, la ségrégation et les propriétés démêlement et, par conséquent, la convenance des cristaux d'oxalate d'escitaloprame à la compression directe dépendent, sans compter la dimension particulière médiane, de la distribution du côté de la particule.

Dans une autre incorporation des particules cristallines de l'oxalate d'escitaloprame de la présente invention ayant une dimension particulière médiane au moins de 40 URN, de préférence dans la gamme de 50- 200 JAM, et approprié pour l'usage sous une forme pleine de dose unitaire sont cristallisés par une solution d'oxalate d'escitaloprame dans un système dissolvant approprié. Ledit système dissolvant peut comporter un ou plusieurs alcools et arroser sur option, de préférence le système dissolvant est l'éthanol. L'oxalate d'Escitaloprame est de préférence dissous dans le système dissolvant à une température dans la gamme entre le 50°C et la température de reflux du système dissolvant, de préférence entre 60°C et la température de reflux, et davantage préféré entre 70°C et la température de reflux, convenablement l'oxalate d'escitaloprame est dissous à la température de reflux. Les quantités de sel pharmaceutiquement acceptables d'escitaloprame et du dissolvant utilisés correspondent de préférence à un dissolvant :

rapport du poids du corps dissous dans la gamme de 0.05 : 1 à 0.6 : 1. D'avantage a préféré 0.1 : 1 à 0.5 : 1 et la plupart des 0.2 préférés : 1 à 0.4 : 1. La solution d'oxalate d'escitaloprame est graduellement refroidie à la température, à laquelle les cristaux seront isolés dans la liqueur mère, dans la gamme du 0-20°C, de préférence 0-15, et plus préférablement de 7-15°C en maintenant un profil de refroidissement commandé de sorte que le taux de refroidissement dans une première période de refroidissement n'excède pas 0.6 °C/MIN, et de préférence, les taux de refroidissement soient gardés dans la marge de 0.2- 0.4 °C/MIN, et ladite période de refroidissement initiale se prolongeant jusqu'à ce que la température du groupe de cristallisation soit en dessous de 60°C, de préférence en dessous de 50°C et davantage préféré en dessous de 40°C, convenablement le taux de refroidissement peut être maintenu dans cette gamme pour le refroidissement entier.

Le groupe de cristallisation est semé par l'addition de cristaux de l'oxalate d'escitaloprame au moins une fois pendant le temps de refroidissement afin d'éviter la sursaturation excessive en ce qui concerne l'oxalate d'escitaloprame et la cristallisation spontanée résultante dans de petites particules cristallines. L'ensemencement est de préférence répété afin d'assurer la présence constante de l'oxalate cristallin d'escitaloprame pendant le refroidissement, convenablement le groupe de cristallisation est SEMI CONTINUENT semé jusqu'à ce que la cristallisation ait commencé. Le groupe de cristallisation est maintenu à ladite deuxième température pendant un temps suffisant pour la croissance du cristal durant une heure au moins, de préférence dans la gamme de 4 à 24 heures et plus préféré entre 6 à 12 heures. Après ledit temps tenant, les particules cristallines de l'escitaloprame sont isolées dans la liqueur mère en utilisant des techniques conventionnelles de séparation, par exemple la filtration.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la présente invention concerne un comprimé préparé à partir d'un mélange de grandes particules cristallines d'oxalate d'escitaloprame avec une dimension particulaire médiane d'au moins de 40 URN, de préférence dans la gamme de 50-200 RM et des excipients pharmaceutiquement acceptables. De préférence le comprimé est préparé par compression directe.

Dans une autre incorporation, la présente invention concerne une capsule préparée en remplissant un mélange de grandes particules cristallines d'oxalate d'escitaloprame de dimension particulaire médiane d'au moins de 40 IM, de préférence dans la gamme de 50-200 UM et des excipients pharmaceutiquement acceptables dans une gélule dure.

De préférence, les formes solides d'unités de dosage selon l'invention ne contiennent pas un lieur.

La forme d'unité de dosage solide selon l'invention peut contenir de 1-60% w/w de substance active, calculée en tant que base d'escitaloprame, la substance active est de préférence de 4-40% w/w calculée comme base d'escitaloprame, et plus de substance active préférée de 6-10% w/w calculée comme base d'escitaloprame. Convenablement, la forme de dose unitaire solide de l'invention contient 8% w/w de substance active, calculée comme base d'escitaloprame.

La forme solide d'unité de dosage selon l'invention peut contenir un remplisseur choisi parmi le lactose, ou tous autres sucres, par exemple, sorbitol, maimitol, dextrose et sucrose, phosphates de calcium (dibasique, tribasique, hydrous et ANHYDROUS�,

amidon, amidons modifiés, cellulose microcristalline, sulfate de calcium et/ou carbonate de calcium. Dans un mode de réalisation préféré, la forme solide d'unité de dosage de l'invention ne contient pas de lactose.

Convenablement, le remplisseur est une cellulose microcristalline telle que ProSolv SMCC90 construite par Penwest Pharmaceuticals ou Avicel pH 200 construite par FMC Corporation. Sans compter que la substance active et le remplisseur, les formes pharmaceutiques pleines de dose unitaire peuvent inclure de divers autres excipients conventionnels tels que des désintégrants et sur option des quantités mineures de lubrifiants, de colorants et d'édulcorants.

Les lubrifiants utilisés selon l'invention peuvent convenablement être un ou plusieurs choisis parmi le groupe comportant les stéarates métalliques (magnésium, calcium, sodium), acide stéarique, cire, l'huile végétale hydrogénée, le talc et la silice colloïdale.

De préférence, le lubrifiant est un ou plusieurs choisis parmi le groupe comportant le talc, le stéarate de magnésium ou le stéarate de calcium. Convenablement, le lubrifiant est une combinaison de stéarate de talc et de magnésium. Le pourcentage de poids de stéarate de magnésium sous la forme pleine de dose unitaire est de préférence dans la gamme de 0.4% à 2%, et davantage préféré dans la gamme de 0.7% à 1.4%.

Les désintégrants incluent le glucolate d'amidon de sodium, CROSCARMELLOSE, crospovidone, basse hydroxypropylcellulose substituée, fécule de maïs modifiée, l'amidon pré gélatiné et l'amidon normal. Convenablement, le désintégrant est CROSSCARMELLOSE tel AC-DI-SOL fabriqué par FMC.

La forme optionnelle pleine et pharmaceutique de dose unitaire de l'invention peut être enduite.

Convenablement, l'enduit est un enduit de film basé sur les mélanges d'enduits conventionnels tels qu'OPADRY OY-S-28849, manufacturé en blanc par Colorcon.

La forme pleine et pharmaceutique de dose unitaire de l'invention peut être préparée par des méthodes conventionnelles à l'aide d'une pression de comprimé avec des possibilités obligatoires d'alimentation.

La gélule remplie et dure de l'invention peut être préparée par des méthodes conventionnelles en utilisant un remplisseur de capsule approprié pour le remplissage de poudre.

Dans ce qui suit, l'invention est illustrée à titre d'exemple. Cependant, les exemples sont prévus simplement à titre d'illustration de l'invention et ne devraient pas être interprétés comme limitant.

Exemple 1: Le produit de filtration humide obtenu par la précipitation de l'oxalate brut d'escitaloprame en mélangeant des solutions d'éthanol d'escitaloprame et d'acide oxalique respectivement, et contenant approximativement 35 kilogrammes d'oxalate d'escitaloprame a été suspendu en 322 L d'éthanol. Le matériel a été dissous par chauffage à reflux, et 150 L d'éthanol ont été enlevés par distillation. Le refroidissement a été appliqué, et le mélange a été refroidi à 15°C avec un taux de refroidissement

compris entre 0.2 et 0.5 °C/min dans l'intervalle de température 80 à 40°C. Pendant le refroidissement, le mélange a été semé avec de l'oxalate d'escitaloprame à 75, 65 et 60°C (10 g chaque fois). Le mélange de cristallisation a été maintenu à 15 °C pendant 10 heures avant que l'oxalate cristallin d'escitaloprame ait été isolé. L'oxalate purifié d'escitaloprame (27.7 kilogrammes, 58.2% de la théorie) a été obtenu par filtration du mélange de cristallisation, lavant avec de l'éthanol et séchage du produit de filtration. La distribution de dimension particulaire pour l'oxalate résultant d'escitaloprame est énumérée dans le tableau 1.

Table 1 : Distribution de la dimension particulaire (Sympatec Helos) pour des cristaux et l'exemple 1 ProSolv SCMC90 (%) (P.M.) (AM) d'oxalate d'escitaloprame de quantile de ProSolv SCMC90 90 455 291 50 163 130 10 13 37

Exemple 2 : comprimé préparé par compression directe de grandes particules cristallines d'oxalate d'escitaloprame.

Ingrédients du comprimé : C.A.-Di-Solénoïde 1400 du talc g (5.6 % de w/w) ProSolv SMCC90 19896 G (79.6 % de l'oxalate 2554 g (10.2 % d'Escitaloprame de noyau de comprimé de w/w) de w/w) 900 G (3.6 % de magnésium de film du stéarate 250 g (1.0 % de w/w) enduisant Opadry OY-S-28849, particules cristallines du blanc 625 G (2.5 % de w/w de poids de noyau) d'oxalate d'escitaloprame de l'exemple 1 et talc ont été tamisés par l'écran de 710 UMS et mélangés à 6 t/mn pendant 15 minutes dans 100 un mélangeur de Bohle PTM 200 de litre. ProSolv SMCC90 et AC-DI-SOL ont été ajoutés et mélangés pendant 15 minutes. Le stéarate de magnésium a été tamisé par l'écran de 710 UMS et s'est ajouté et à mélanger continuellement pendant 3 minutes.

25 kilogrammes du mélange résultant ont été marqués sur tablettes (125.000 tablets/hour) sur une pression de comprimé de Korsch pH 230 équipée d'oblong, de relief, marqué de poinçons de 5.5 x 8 millimètres. Le poids du noyau du comprimé a été placé dans le magnésium 125. Le rendement nominal était 200.000 comprimés. La pression du comprimé a été dirigée jusqu'à ce que le niveau de mélange ait été juste au-dessus du conducteur obligatoire, c.-à-d. marquer sur tablette, poursuivi aussi longtemps que possible afin d'identifier des tendances possibles de ségrégation dans les dernières quantités de mélange. Les comprimés produits ont eu des propriétés techniques satisfaisantes.

Revendications:

1. Les particules cristallines de l'oxalate d'escitaloprame, caractérisées par la dimension particulaire médiane des cristaux qui est au moins de 40 IM.
2. Les particules cristallines selon la revendication 1, caractérisée par la dimension particulaire médiane des cristaux qui est dans la gamme de 50-200 LLM. .
3. La méthode de fabrication des particules cristallines de l'oxalate d'escitaloprame selon n'importe laquelle des revendications 1-2, caractérisée par le fait que la méthode comporte le refroidissement progressif d'une solution d'oxalate d'escitaloprame dans un système dissolvant approprié d'une première température à une deuxième température tout en maintenant un profil de refroidissement commandé et semant ladite solution d'oxalate d'escitaloprame par addition de cristaux d'oxalate d'escitaloprame durant ledit refroidissement suivi d'un temps tenant à ladite deuxième température.
4. La méthode selon la revendication 3, caractérisée par le fait que la dimension particulaire médiane des cristaux est au moins de UM 40, de préférence dans la gamme de 50-200 Rm.
5. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-4, caractérisée par le fait que le système dissolvant comporte un ou plusieurs alcools et arrosé optionnellement.
6. La méthode selon la revendication 5, caractérisée par un système dissolvant qui est l'éthanol.
7. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-6, caractérisée en ce que le corps dissous : le rapport dissolvant de poids est dans la gamme de 0.05 : 1 à 0.6 : 1. de préférence 0.1 : 1 à 0.5 : 1 et plus de 0.2 préféré : 1 à 0.4 : 1.
8. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-7, caractérisée par le fait que la première température est dans la gamme comprise entre 50°C et la température de reflux du système dissolvant, de préférence entre 60°C et la température de reflux et davantage préférée entre 70°C et la température de reflux.
9. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-8, caractérisée par le fait que la deuxième température est dans la gamme 0-20°C, de préférence 0-15 et plus préférée entre 7-15°C.
10. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-9, caractérisée par le fait que ledit profil de refroidissement commandé comporte une première période de refroidissement où le taux de refroidissement est gardé dans une marge fixe.
11. La méthode selon la revendication 10, caractérisée par le fait que ladite période de refroidissement initiale couvre la période jusqu'à ce que la température soit en dessous de 60°C, de préférence au-dessous de 50°C, et davantage préférée en dessous de 40 °C.
12. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 10-11, caractérisée par un taux de refroidissement qui est gardée dans la marge de 0-0. 6 °C/MIN, de préférence dans la gamme de 0.2-0. 4 °C/MIN.
13. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-12, caractérisée en ce que l'ensemencement est fait deux fois ou plus pendant le refroidissement initial.
14. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-13, caractérisée par un temps tenant d'au moins 1 heure, de préférence dans la gamme de 4 à 24 heures et plus préférable entre 6 à 12 heures.
15. La méthode selon n'importe laquelle des revendications 3-14, caractérisée par le fait que les particules cristallines après ledit temps tenant soient isolées dans la liqueur mère par des techniques conventionnelles de séparation solide/liquide, de préférence par filtration.
16. Une forme pleine de dose unitaire comportant les particules cristallines de l'oxalate d'escitaloprame selon n'importe laquelle des revendications 1-2.

17. La forme pleine de dose unitaire selon la revendication 16, caractérisée en sa consistance en un comprimé préparé par compression directe d'un mélange d'oxalate d'escitaloprame et d'excipients pharmaceutiquement acceptables.
18. la forme pleine de dose unitaire selon la revendication 17, caractérisée par un comprimé qui est enduit.
19. La forme pleine de dose unitaire selon la revendication 16, caractérisée par sa préparation en remplissant un mélange d'oxalate d'escitaloprame et des excipients pharmaceutiquement acceptables dans une gélule dure.
20. La forme pleine de dose unitaire selon n'importe laquelle des revendications 16-19, caractérisée par le fait de ne contenir aucun lieu.
21. La forme pleine de dose unitaire selon n'importe laquelle des revendications 16-20, caractérisée par sa contenance de 1-30% w/w ingrédients actifs calculé comme base de l'escitaloprame, préférablement 4-20% w/w et plus préférablement 6-10% w/w .
22. La forme pleine de dose unitaire selon n'importe laquelle des revendications 16-21, caractérisée par sa contenance à un remplisseur choisi parmi le lactose, les sucres, de préférence le sorbitol, le MANNITOL, le dextrose, et/ou le sucrose, les phosphates de calcium, de préférence dibasique, tribasique, hydrous et/ou anhydre, l'amidon, les amidons modifiés, la cellulose microcristalline, le sulfate de calcium et/ou le carbonate de calcium.
23. La forme pleine de dose unitaire selon la revendication 22, caractérisée par le fait que le remplisseur est une cellulose microcristalline, telle que ProSolv SMCC90 ou Avicel pH 200.
- 24 La forme pleine de dose unitaire selon n'importe laquelle des revendications 16-23, caractérisée par sa contenance à un lubrifiant à choisir parmi les stéarates métalliques (magnésium, calcium, sodium), acide stéarique, cire, a hydrogéné l'huile végétale, le talc et la silice colloïdale.
25. La forme pleine de dose unitaire selon la revendication 24, caractérisée par le fait que le lubrifiant est un ou plusieurs choisis parmi le groupe de talc, de stéarate de magnésium et de stéarate de calcium.
26. La forme pleine de dose unitaire selon la revendication 25, caractérisée par le fait que le lubrifiant est une combinaison de stéarate de talc et de magnésium.
27. La forme pleine de dose unitaire selon la revendication 26, caractérisée par un pourcentage du poids de stéarate de magnésium calculé sur le poids de la forme galénique pleine est de préférence dans la gamme de 0.4% à 2%, de préférence 0.7% à 1.4%.
28. La forme pleine de dose unitaire selon n'importe laquelle des revendications 16-27, caractérisée essentiellement par son exemption de lactose.