

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-541292  
(P2009-541292A)

(43) 公表日 平成21年11月26日(2009.11.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 333/20</b> (2006.01)	C07D 333/20	C S P 4C023
<b>C30B 29/54</b> (2006.01)	C30B 29/54	4C086
<b>C30B 33/00</b> (2006.01)	C30B 33/00	4G077
<b>C30B 7/08</b> (2006.01)	C30B 7/08	
<b>A61K 31/381</b> (2006.01)	A61K 31/381	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く

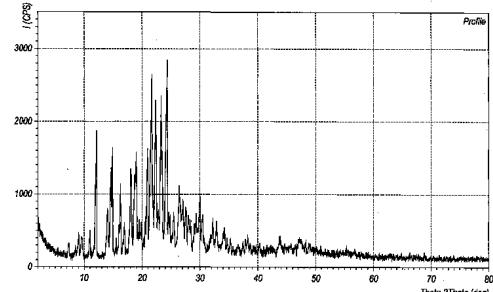
(21) 出願番号	特願2009-515962 (P2009-515962)	(71) 出願人	507382784 アロー インターナショナル リミテッド
(86) (22) 出願日	平成19年6月21日 (2007.6.21)		マルタ共和国 ヴイエルティー08 バレ ッタ, セイント クリストファー ストリ ート 57
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月17日 (2009.2.17)	(71) 出願人	507382256 チョンチン シエンファーシー ファーマ シーティカル カンパニー リミテッド
(86) 國際出願番号	PCT/GB2007/002325		中華人民共和国 チョンチン, ナン-アン , ダシバ, レンジャワン (番地なし)
(87) 國際公開番号	W02007/148103	(74) 代理人	100104673 弁理士 南條 博道
(87) 國際公開日	平成19年12月27日 (2007.12.27)		
(31) 優先権主張番号	0612506.6		
(32) 優先日	平成18年6月23日 (2006.6.23)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】結晶塩酸デュロキセチン

## (57) 【要約】

結晶塩酸デュロキセチン、結晶塩酸デュロキセチンを含有する組成物、およびそれらの製造方法。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

結晶塩酸デュロキセチンの調製方法であって、該方法は、  
 (a) 第1の有機溶媒にデュロキセチンを溶解し、第1の溶液を形成する工程；  
 (b) HClを含む第2の有機溶媒溶液に該第1の溶液を添加し、第2の溶液を形成する工程；  
 (c) 第3の有機溶媒に該第2の溶液を添加し、第3の溶液を形成する工程；  
 (d) 該溶液から塩酸デュロキセチンを晶出させる工程；および  
 (d) 該結晶化した塩酸デュロキセチンを収集する工程、  
 を含み、

10

該第1の有機溶媒がハロゲン置換されたC<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>の炭化水素である、  
 方法。

## 【請求項 2】

前記第1の有機溶媒がジクロロメタンである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記第2の有機溶媒がアルコールである、請求項1または2に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記第2の有機溶媒がエタノールである、請求項3に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記第3の有機溶媒がC<sub>1</sub>からC<sub>8</sub>の炭化水素である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

20

## 【請求項 6】

前記第3の有機溶媒がヘキサンである、請求項5に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記デュロキセチンを、前記第1の有機溶媒に、デュロキセチン約3gにつき第1の有機溶媒約5mlの比率で溶解する、請求項1から6のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 8】

前記第2の有機溶媒が約20%のHClを含む、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 9】

前記第1の溶液を、約0にて前記第2の有機溶媒に添加する、請求項1から8のいずれかに記載の方法。

30

## 【請求項 10】

前記第1の溶液を、攪拌しながら前記第2の有機溶媒に添加する、請求項1から9のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 11】

前記第2の溶液を、前記第3の有機溶媒体積に、工程(a)で用いられたデュロキセチン約3gにつき該第3の有機溶媒約40mlの比率で添加する、請求項1から10のいずれかに記載の方法。

40

## 【請求項 12】

前記塩酸デュロキセチンを、約0から約10で冷却している間に前記溶液から晶出させる、請求項1から11のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 13】

前記塩酸デュロキセチンを、約10時間にわたって前記溶液から晶出させる、請求項1から12のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 14】

前記結晶化した塩酸デュロキセチンを、濾過によって収集する、請求項1から13のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 15】

前記収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを洗浄し、次いで乾燥する、請求項1か

50

ら 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

前記収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを、C<sub>1</sub>からC<sub>8</sub>の炭化水素で洗浄する、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを、ヘキサンで洗浄する、請求項15または16に記載の方法。

【請求項 18】

工程(a)で用いるデュロキセチンの調製のために、以下のさらなる工程を含む、請求項1から17のいずれかに記載の方法：

- (i) シュウ酸デュロキセチンを、第4の有機溶媒および水の溶液に投入する工程；  
 (ii) 該シュウ酸デュロキセチンを溶解するために、アンモニア水溶液を添加する工程；  
 (iii) 分離した有機層を単離する工程；  
 (iv) 該有機層を飽和塩水で洗浄する工程；  
 (v) 該有機層を乾燥する工程；および  
 (vi) 該有機層から該溶媒を除去する工程。

【請求項 19】

前記第4の有機溶媒が、C<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>のエステルである、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記第4の有機溶媒が、酢酸エチルである、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記シュウ酸デュロキセチンを、前記第4の有機溶媒および水の溶液に、シュウ酸デュロキセチン約39gにつき第4の有機溶媒および水の溶液約300mlの比率で投入する、請求項18から20のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

前記第4の有機溶媒および水の溶液が、水約1mlにつき第4の有機溶媒約1mlを含有する、請求項18から21のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

前記アンモニア水を、攪拌下で添加する、請求項18から22のいずれかに記載の方法。

【請求項 24】

単離された水層を、前記第4の有機溶媒で洗浄する、請求項18から23のいずれかに記載の方法。

【請求項 25】

前記有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥する、請求項18から24のいずれかに記載の方法。

【請求項 26】

結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 27】

約11.95±0.2、21.44±0.2、22.12±0.2、23.08±0.2、  
 2および24.06±0.2度の2シータで表されるピークを含むX線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 28】

約11.95±0.2、13.93±0.2、14.5±0.2、14.76±0.2、  
 16.19±0.2、17.97±0.2、18.62±0.2、18.82±0.2、  
 20.79±0.2、21.26±0.2、21.44±0.2、21.76±0.2、  
 22.12±0.2、22.28±0.2、23.08±0.2、23.28±0.2、  
 24.06±0.2、26.31±0.2、26.94±0.2および29.86±0.2  
 度の2シータで表されるピークを含むX線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチ

10

20

30

40

50

ン。

【請求項 2 9】

図 1 に示すものと実質的に同じ X 線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 0】

図 2 に示すものと実質的に同じ T G A サーモグラムを示す結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 1】

図 2 に示すものと実質的に同じ D T A サーモグラムを示す結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 2】

少なくとも 9 5 % の純度を有する、請求項 2 6 から 3 1 のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 3】

少なくとも 9 8 % の純度を有する、請求項 3 2 に記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 4】

少なくとも 9 5 % の光学純度を有する、請求項 2 6 から 3 3 のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 5】

少なくとも 9 8 % の光学純度を有する、請求項 3 4 に記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 6】

形態 I I I として規定される、請求項 2 6 から 3 5 のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 7】

請求項 1 から 2 5 のいずれかに記載の方法で調製された、結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項 3 8】

請求項 2 6 から 3 7 のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチンを含む、医薬品組成物。

【請求項 3 9】

セロトニンおよび / またはノルエピネフリン再取り込み阻害剤の投与によって予防、改善または解消される疾患を治療するための組成物であって、該組成物が、請求項 2 6 から 3 7 のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチンを含む、組成物。

【請求項 4 0】

前記疾患が、うつ病、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁、肥満、アルコール依存症、記憶喪失、不安神経症および喫煙から選択される、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

セロトニンおよび / またはノルエピネフリン再取り込み阻害剤の投与によって予防、改善または解消される疾患を治療する方法であって、該方法が、請求項 2 6 から 3 7 のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチンまたは請求項 3 9 に記載の医薬品組成物の治療的有効量を患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 4 2】

前記疾患が、うつ病、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁、肥満、アルコール依存症、記憶喪失、不安神経症および喫煙から選択される、請求項 4 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、結晶塩酸デュロキセチン、結晶塩酸デュロキセチンを含有する組成物、およびそれらの形成方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

塩酸デュロキセチンは、セロトニンおよびノルエピネフリンの輸送部位への結合において同程度の親和性を有する、セロトニンおよびノルエピネフリンの強力な二重再取り込み阻害剤である。塩酸デュロキセチンは、したがって、これらの作用に関する種々の疾患の

10

20

30

40

50

治療に関与している。例えば、塩酸デュロキセチンは、抗うつ剤シンバルタ<sup>TM</sup>の有効成分である。それはまた、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁を標的としても用いられる。

【0003】

塩酸デュロキセチンの調製は、別途、例えば米国特許第5023269号において開示されている。デュロキセチン遊離塩基の結晶形態およびその調製は、WO2005/108386で公表されている。デュロキセチン塩酸塩の非結晶形態は、その調製とともにWO2005/019199で公表されている。

【0004】

非結晶の薬剤の結晶形態を調製するための一般に適用可能な方法はない。例えば、所定の化合物になんらかの結晶形態が存在するかどうかを、実験することなく知ることは不可能である。一度、薬剤が結晶化され得ることが見出されたとしても、結晶形態が単離され得る反復可能および定量化可能なプロセスが特定されるまでに、通常、広範囲にわたる実験が必要である。この点で、いくつかの独立した可変条件（例えば、溶媒の性質、溶媒の濃度および温度）が、適切なプロセスを解明するために正しく特定されなければならない。実際、これまで、結晶塩酸デュロキセチンの単離または製造について記載した報告はなかった。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0005】

したがって、本発明の目的は、塩酸デュロキセチンの結晶形態を、その製造方法とともに提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の第1の局面によれば、結晶塩酸デュロキセチンが提供される。

【0007】

本発明の別の局面によれば、約11.95±0.2、21.44±0.2、22.12±0.2、23.08±0.2および24.06±0.2度の2シータで表されるピークを含むX線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチンが提供される。誤差度は、好ましくは±0.1である。

30

【0008】

本発明のさらなる局面によれば、約11.95±0.2、13.93±0.2、14.5±0.2、14.76±0.2、16.19±0.2、17.97±0.2、18.62±0.2、18.82±0.2、20.79±0.2、21.26±0.2、21.44±0.2、21.76±0.2、22.12±0.2、22.28±0.2、23.08±0.2、23.28±0.2、24.06±0.2、26.31±0.2、26.94±0.2および29.86±0.2度の2シータで表されるピークを含むX線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチンが提供される。誤差度は、好ましくは±0.1である。

【0009】

本発明によって、図1に示すものと実質的に同じX線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチンもまた提供される。

40

【0010】

好ましくは、結晶塩酸デュロキセチンは、少なくとも95%、より好ましくは少なくとも98%の純度を有する。

【0011】

本発明のさらなる局面によれば、結晶塩酸デュロキセチンの調製方法が提供され、該方法は、

(a) 第1の有機溶媒にデュロキセチンを溶解し、第1の溶液を形成する工程；

(b) HClを含む第2の有機溶媒溶液に該第1の溶液を添加し、第2の溶液を形成す

50

る工程；

- (c) 第3の有機溶媒に該第2の溶液を添加し、第3の溶液を形成する工程；
- (d) 該溶液から塩酸デュロキセチンを晶出させる工程；および
- (e) 該結晶化した塩酸デュロキセチンを収集する工程、

を含む。

【0012】

好ましくは、第1の有機溶媒はハロゲン置換されたC<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>の炭化水素であり、より好ましくはジクロロメタンである。

【0013】

好ましい実施態様において、第2の有機溶媒はアルコールであり、より好ましくは直鎖のまたは分岐したC<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>のアルコールであり、さらに好ましくはエタノールである。

【0014】

好ましくは、第3の有機溶媒はC<sub>1</sub>からC<sub>8</sub>の炭化水素であり、より好ましくはヘキサンである。

【0015】

好ましくは、デュロキセチンを、第1の有機溶媒に、デュロキセチン約3gにつき第1の有機溶媒約5m<sup>1</sup>の比率で溶解する。

【0016】

好ましい局面では、第2の有機溶媒は、約20%のHClを含む。

【0017】

第1の溶液を、約0にて第2の有機溶媒に添加することもまた好ましい。好ましくは、第1の溶液を、攪拌しながら第2の有機溶媒に添加する。

【0018】

好ましくは、第2の溶液を、第3の有機溶媒体積に、工程(a)で用いられたデュロキセチン約3gにつき第3の有機溶媒約40m<sup>1</sup>の比率で添加する。

【0019】

結晶化を最大にするために、塩酸デュロキセチンを、約0から約10で冷却していく間に溶液から晶出させてもよい。好ましくは、塩酸デュロキセチンは、約10時間にわたって溶液から晶出させる。

【0020】

好ましくは、結晶化した塩酸デュロキセチンを、濾過によって収集する。好ましくは、収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを洗浄し、次いで乾燥する。

【0021】

好ましい実施態様では、収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを、C<sub>1</sub>からC<sub>8</sub>の炭化水素、より好ましくはヘキサンで洗浄する。

【0022】

好ましくは、収集された結晶塩酸デュロキセチンを、真空下で乾燥する。

【0023】

好ましくは、方法は、工程(a)で用いるデュロキセチンの調製のために、以下のさらなる工程を含む：

- (i) シュウ酸デュロキセチンを、第4の有機溶媒および水の溶液に投入する工程；
- (ii) 該シュウ酸デュロキセチンを溶解するために、アンモニア水溶液を添加する工程；
- (iii) 分離した有機層を単離する工程；
- (iv) 該有機層を飽和塩水で洗浄する工程；
- (v) 該有機層を乾燥する工程；および
- (vi) 該有機層から該溶媒を除去する工程。

【0024】

好ましくは、第4の有機溶媒は、C<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>のエステルであり、より好ましくは酢酸

10

20

30

40

50

エチルである。

【0025】

好ましくは、シュウ酸デュロキセチンを、第4の有機溶媒および水の溶液に、シュウ酸デュロキセチン約39gにつき第4の有機溶媒および水の溶液約300mlの比率で投入する。

【0026】

好ましくは、第4の有機溶媒および水の溶液は、水約1mlにつき第4の有機溶媒約1mlを含有する。

【0027】

好ましくは、アンモニア水を攪拌下で添加する。

10

【0028】

好ましくは、水層を単離し、次いで第4の有機溶媒で洗浄する。

【0029】

本発明のさらなる局面によれば、上記方法のいずれかによって調製された結晶塩酸デュロキセチンが提供される。

【0030】

好ましくは、結晶塩酸デュロキセチンは、少なくとも95%、より好ましくは少なくとも98%の純度を有する。

【発明の効果】

【0031】

したがって、本発明は、塩酸デュロキセチンの新規な結晶形態およびそれを調製するプロセスを記載する。

20

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】本発明の結晶形態のXRDスペクトルを示す。

【図2】本発明の結晶形態のTGAおよびDTAサーモグラムを示す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本明細書で開示された塩酸デュロキセチンの結晶形態は、セロトニンおよび/またはノルエピネフリン再取り込み阻害剤の投与によって予防、改善または解消される種々の疾患の治療において有用であることが予想される。そのような疾患の例としては、うつ病、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁、肥満、アルコール依存症、記憶喪失、不安神経症および喫煙が挙げられる。

30

【0034】

したがって、本発明の別の局面によれば、本明細書に記載されるような結晶塩酸デュロキセチンを含む医薬品組成物が提供される。

【0035】

さらなる局面によれば、セロトニンおよび/またはノルエピネフリン再取り込み阻害剤の投与によって予防、改善または解消される疾患を治療するための組成物が提供され、該組成物は、本明細書に記載されるような結晶塩酸デュロキセチンを含む。

40

【0036】

好ましくは、疾患は、うつ病、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁、肥満、アルコール依存症、記憶喪失、不安神経症および喫煙から選択される。

【0037】

セロトニンおよび/またはノルエピネフリン再取り込み阻害剤の投与によって予防、改善または解消される疾患の治療方法もまた提供され、該方法は、本明細書に記載されるような結晶塩酸デュロキセチン、または本明細書に記載されるような医薬品組成物の治療的有効量を患者に投与する工程を含む。

【0038】

好ましくは、疾患は、うつ病、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁、肥満、アル

50

コール依存症、記憶喪失、不安神経症および喫煙から選択される。

【0039】

治療的有効量とは、本明細書に記載された疾患を予防、改善または解消し得る量をいう。

【0040】

結晶塩酸デュロキセチンは、そのためのキャリア、希釈剤または賦形剤と混合され得、そのすべてが当該分野で周知である。例えば、適切なキャリアとしては、錠剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶剤、シロップ剤、噴霧剤、軟膏剤、ソフトおよびハードゼラチンカプセル剤、坐剤、無菌注射剤および無菌包装散剤が挙げられ得る。

10

【0041】

非結晶形態に比べて結晶形態の塩酸デュロキセチンを提供することには、多くの利点がある。薬剤の結晶形態は、結晶化および再結晶化によって容易に精製され得る。また、他の精製方法と比較して、大規模な結晶化の実施がより安価かつより便利である。さらに、結晶形態は、非結晶形態に比べてより安定であり得る。

【0042】

本発明の実施例を、添付の図面を参照して詳述する。

【実施例】

【0043】

まず、デュロキセチンシュウ酸塩を、E P 2 7 3 6 5 8 で供される手順に従って調製した。次いで、デュロキセチンをシュウ酸から遊離させ、有機溶媒中の塩酸(hydrochloride)の導入によって、直接その塩酸塩(hydrochloride salt)に変換させた。

20

【0044】

単離された結晶塩酸デュロキセチンを、D S C、固体炭素 1 3 N M R および X 線粉末回折によって十分に特徴づけた。

【0045】

(結晶化)

(実施例1)

遊離デュロキセチンの調製：

シュウ酸デュロキセチン(38.7 g)を、酢酸エチル/水(1:1)混合物300 mlに投入した。攪拌下でアンモニア水溶液を添加し、固体物を完全に溶解した。分離された水層を、酢酸エチルで2回洗浄した。次いで、合わせた有機溶液を飽和塩水で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過溶液から溶媒を除去することによって、油状物として遊離デュロキセチン(26 g)を得た。

30

【0046】

塩酸デュロキセチンの結晶化：

まず、遊離デュロキセチン(3 g)をジクロロメタン(5 ml)に溶解し、次いで、20%のH C l を含むエタノール溶液(2 ml)を0 ~ 10 mlにて攪拌しながら添加し、続いてヘキサン(40 ml)を添加した。溶液を0 ~ 10 mlにて10時間冷却した後、結晶生成物が出てきた。生成物を濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、そして乾燥した(1.8 g、収率55%、m.p. 148 ~ 154)。その純度は98.4%で、光学純度は99.6%であった。D T A の結果が示すm.p.は160.6であった。このようにして結晶形態(形態I I Iと称する)を得た。

40

【0047】

【表1】

上記実施例によって得られた結晶形態のXRDスペクトル

2シータ(度)	I/I <sub>0</sub>	d(Å)
11.952	64	7.398
13.930	25	6.351
14.500	44	6.103
14.759	55	5.997
16.190	35	5.470
17.968	44	4.932
18.620	37	4.761
18.820	50	4.711
20.785	52	4.270
21.260	35	4.175
21.438	89	4.141
21.760	21	4.081
22.120	71	4.015
22.280	50	3.986
23.080	71	3.850
23.280	46	3.817
24.055	100	3.696
26.309	29	3.384
26.940	24	3.306
29.861	29	2.989

10

20

30

【0 0 4 8】

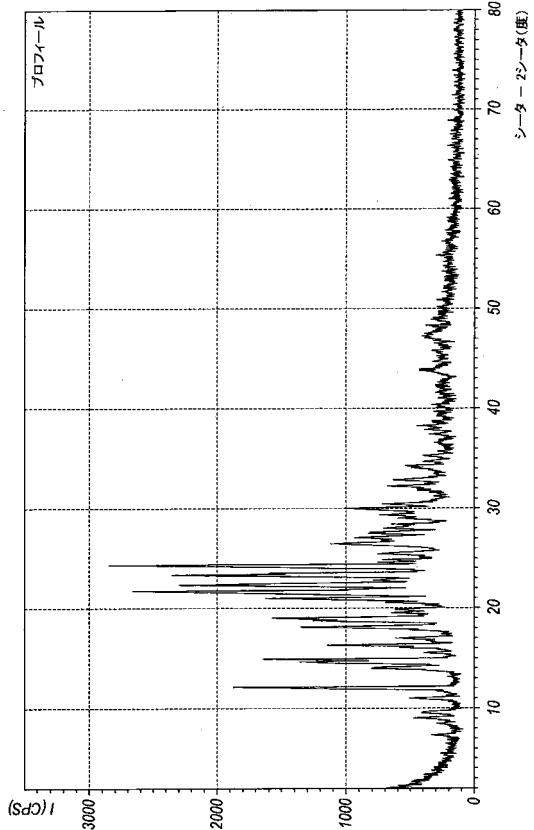
【表2】

TGA/DTA/パラメータ

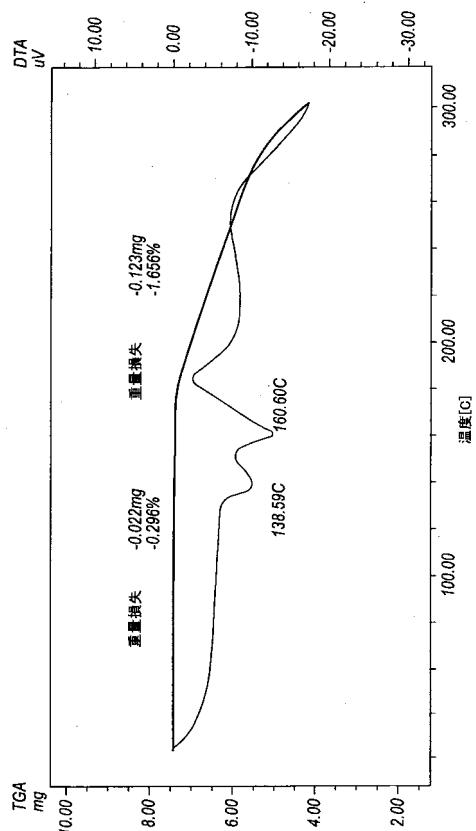
検出器	DTG-60H
試料重量	7.428mg
温度定格	10°C
保持温度	300°C
保持時間	0分間

40

【図1】



【図2】



## 【手続補正書】

【提出日】平成20年2月7日(2008.2.7)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

結晶塩酸デュロキセチンの調製方法であって、該方法は、

(a) 第1の有機溶媒にデュロキセチンを溶解し、第1の溶液を形成する工程；

(b) 該第1の溶液とHClを含む第2の有機溶媒溶液とを合わせて、第2の溶液を形成する工程；

(c) 第3の有機溶媒に該第2の溶液を添加し、第3の溶液を形成する工程；

(d) 該溶液から塩酸デュロキセチンを晶出させる工程；および

(d) 該結晶化した塩酸デュロキセチンを収集する工程、

を含み、

該第1の有機溶媒がハロゲン置換されたC<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>の炭化水素である、方法。

## 【請求項2】

前記第1の有機溶媒がジクロロメタンである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

前記第2の有機溶媒がアルコールである、請求項1または2に記載の方法。

## 【請求項4】

前記第2の有機溶媒がエタノールである、請求項3に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記第3の有機溶媒がC<sub>1</sub>からC<sub>8</sub>の炭化水素である、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

前記第3の有機溶媒がヘキサンである、請求項5に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記デュロキセチンを、前記第1の有機溶媒に、デュロキセチン3gにつき第1の有機溶媒約5mlの比率で溶解する、請求項1から6のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8】**

前記第2の有機溶媒が約20%のHClを含む、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

**【請求項 9】**

前記第1の溶液を、約0にて前記第2の有機溶媒に添加する、請求項1から8のいずれかに記載の方法。

**【請求項 10】**

前記第1の溶液を、攪拌しながら前記第2の有機溶媒に添加する、請求項1から9のいずれかに記載の方法。

**【請求項 11】**

前記第2の溶液を、前記第3の有機溶媒体積に、工程(a)で用いられたデュロキセチン3gにつき該第3の有機溶媒約40mlの比率で添加する、請求項1から10のいずれかに記載の方法。

**【請求項 12】**

前記塩酸デュロキセチンを、0から10で冷却している間に前記溶液から晶出させる、請求項1から11のいずれかに記載の方法。

**【請求項 13】**

前記塩酸デュロキセチンを、約10時間にわたって前記溶液から晶出させる、請求項1から12のいずれかに記載の方法。

**【請求項 14】**

前記結晶化した塩酸デュロキセチンを、濾過によって収集する、請求項1から13のいずれかに記載の方法。

**【請求項 15】**

前記収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを洗浄し、次いで乾燥する、請求項1から14のいずれかに記載の方法。

**【請求項 16】**

前記収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを、C<sub>1</sub>からC<sub>8</sub>の炭化水素で洗浄する、請求項15に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記収集された結晶化した塩酸デュロキセチンを、ヘキサンで洗浄する、請求項15または16に記載の方法。

**【請求項 18】**

工程(a)で用いるデュロキセチンの調製のために、以下のさらなる工程を含む、請求項1から17のいずれかに記載の方法：

(i) シュウ酸デュロキセチンを、第4の有機溶媒および水の溶液に投入する工程；

(ii) 該シュウ酸デュロキセチンを溶解するために、アンモニア水溶液を添加する工程；

(iii) 分離した有機層を単離する工程；

(iv) 該有機層を飽和塩水で洗浄する工程；

(v) 該有機層を乾燥する工程；および

(vi) 該有機層から該溶媒を除去する工程。

**【請求項 19】**

前記第4の有機溶媒が、C<sub>1</sub>からC<sub>6</sub>のエステルである、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記第4の有機溶媒が、酢酸エチルである、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記シウ酸デュロキセチンを、前記第4の有機溶媒および水の溶液に、シウ酸デュロキセチン39gにつき第4の有機溶媒および水の溶液約300m1の比率で投入する、請求項18から20のいずれかに記載の方法。

【請求項22】

前記第4の有機溶媒および水の溶液が、水1m1につき第4の有機溶媒約1m1を含有する、請求項18から21のいずれかに記載の方法。

【請求項23】

前記アンモニア水を、攪拌下で添加する、請求項18から22のいずれかに記載の方法。

【請求項24】

単離された水層を、前記第4の有機溶媒で洗浄する、請求項18から23のいずれかに記載の方法。

【請求項25】

前記有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥する、請求項18から24のいずれかに記載の方法。

【請求項26】

約11.95±0.2、13.93±0.2、14.5±0.2、14.76±0.2、  
16.19±0.2、17.97±0.2、18.62±0.2、18.82±0.2、  
20.79±0.2、21.26±0.2、21.44±0.2、21.76±0.2、  
22.12±0.2、22.28±0.2、23.08±0.2、23.28±0.2、  
24.06±0.2、26.31±0.2、26.94±0.2および29.86±0.2度の2シータで表されるピークを含むX線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項27】

図1に示すものと実質的に同じX線回折パターンを示す結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項28】

図2に示すものと実質的に同じTGAサーモグラムを示し、温度定格が10であって保持温度が300である、結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項29】

図2に示すものと実質的に同じDTAサーモグラムを示し、温度定格が10であって保持温度が300である、結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項30】

少なくとも95%の純度を有する、請求項26から29のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項31】

少なくとも98%の純度を有する、請求項30に記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項32】

少なくとも95%の光学純度を有する、請求項26から31のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項33】

少なくとも98%の光学純度を有する、請求項32に記載の結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項34】

請求項1から25のいずれかに記載の方法で調製された、結晶塩酸デュロキセチン。

【請求項35】

請求項26から34のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチンを含む、医薬品組成物。

**【請求項 3 6】**

セロトニンおよび／またはノルエピネフリン再取り込み阻害剤の投与によって予防、改善または解消される疾患を治療するための組成物であって、該組成物が、請求項26から34のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチンを含む、組成物。

**【請求項 3 7】**

前記疾患が、うつ病、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁、肥満、アルコール依存症、記憶喪失、不安神経症および喫煙から選択される、請求項36に記載の組成物。

**【請求項 3 8】**

セロトニンおよび／またはノルエピネフリン再取り込み阻害剤の投与によって予防、改善または解消される疾患を治療する方法であって、該方法が、請求項26から34のいずれかに記載の結晶塩酸デュロキセチンまたは請求項36に記載の医薬品組成物の治療的有効量を患者に投与する工程を含む、方法。

**【請求項 3 9】**

前記疾患が、うつ病、糖尿病性神経因性疼痛および腹圧性尿失禁、肥満、アルコール依存症、記憶喪失、不安神経症および喫煙から選択される、請求項38に記載の方法。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2007/002325
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D333/20 A61K31/381 A61P25/00		
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) C07D A61K		
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/108386 A (CIPLA LTD [IN]; KANKAN RAJENDRA NARAYANRAO [IN]; RAO DHARMARAJ RAMACHA) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application	26,30, 32-42
Y	claims 1,8-15,41-46; examples 4,8	1-25
Y	WALTER, W.: "Lehrbuch der Organischen Chemie" 1988, S. HIRZEL VERLAG, STUTTGART, XP002454463 page 3 - page 4	1-25
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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		
'&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
12 October 2007	08/11/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Krische, Detlef	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2007/002325

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GAO ET AL: "Synthesis of Duloxetine hydrochloride" ZHONGGUO XIN YAO ZAZHI - CHINESE NEW DRUGS JOURNAL, GAI-KAN BIANJIBU, BEIJING, CN, vol. 14, no. 1, 2005, pages 74-76, XP009088517 ISSN: 1003-3734 abstract; figure 1	1-26, 30, 32-42
X	WHEELER W J ET AL: "AN ASYMMETRIC SYNTHESIS OF DULOXETINE HYDROCHLORIDE, A MIXED UPTAKE INHIBITOR FOR SEROTONIN AND NOREPINEPHRINE, AND ITS C-14 LABELED ISOTOPOMERS" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, JOHN WILEY, CHICHESTER, GB, vol. 36, no. 3, 1995, pages 213-224, XP009019756 ISSN: 0362-4803 page 220	26, 30, 32-37
X	SYNTTHON BV: "Duloxetine hydrochloride polymorphs" RESEARCH DISCLOSURE, MASON PUBLICATIONS, HAMPSHIRE, GB, vol. DN498011, October 2005 (2005-10), pages 1129-1132, XP002394231 ISSN: 0374-4353 the whole document	26-42
P, X	WO 2006/081515 A (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; INI SANTIAGO [IL]; SHMUEL YARON [) 3 August 2006 (2006-08-03) claims 1-4,20; figure 2 paragraph [0004]	26-42
E	EP 1 820 800 A (KRKA TOVARNA ZDRAVIL D D NOVO [SI]) 22 August 2007 (2007-08-22) figure 7; table II paragraph [0002]; claims 1-3,7	26-42

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2007/002325

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 41 and 42 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2007/002325

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005108386	A	17-11-2005	AR 049093 A1 AU 2005240839 A1 CA 2566092 A1 EP 1745031 A1 KR 20070011593 A US 2007167513 A1		28-06-2006 17-11-2005 17-11-2005 24-01-2007 24-01-2007 19-07-2007
WO 2006081515	A	03-08-2006	EP 1776049 A2		25-04-2007
EP 1820800	A	22-08-2007	WO 2007093439 A1		23-08-2007

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジャン , ウエイ ピン

中華人民共和国 4 0 1 - 3 3 6 チョンチン , ナン - アン ディストリクト , チャンジャン インダストリアル パーク シー - 2 7

(72)発明者 ジャ , チュン ロン

中華人民共和国 4 0 1 - 3 3 6 チョンチン , ナン - アン ディストリクト , チャンジャン インダストリアル パーク シー - 2 7

F ターム(参考) 4C023 CA04

4C086	AA01	AA03	AA04	BB02	GA15	MA01	MA04	MA13	MA17	MA22
	MA23	MA28	MA31	MA35	MA37	MA43	MA66	NA03	ZA08	ZA12
	ZA15	ZA70	ZA84	ZC02	ZC39					
4G077	AA01	AB01	AB04	AB08	AB10	BF10	CB01	CB10	EA01	EC01
	EC07	EH06	FJ01	HA20						