

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 021528

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2015.07.30**

(51) Int. Cl. C07D 333/16 (2006.01)  
C07D 333/20 (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201290127**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.09.02**

---

(54) СПОСОБ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ (S)-N-МЕТИЛ-3-(1-НАФТИЛОКСИ)-3-(2-ТИЕНИЛ)ПРОПИЛАМИНА ГИДРОХЛОРИДА (ДУЛОКСЕТИНА)

---

(31) PV-2009-584

(56) WO-A1-2006099433

(32) 2009.09.02

WO-A2-2006099468

(33) CZ

EP-A1-1820800

(43) 2013.02.28

WO-A2-2007148102

(86) PCT/CZ2010/000099

WO-A1-2007148096

(87) WO 2011/026449 2011.03.10

WO-A1-2005108386

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЗЕНТИВА, К.С. (CZ)**

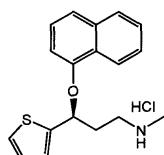
WO-A1-2006045255

(72) Изобретатель:  
**Ридван Лудек, Цинибулк Йосеф,  
Грунвалдова Вероника, Брусова Гана  
(CZ)**

(74) Представитель:  
**Харин А.В., Котов И.О. (RU)**

---

(57) В изобретении (S)-N-метил-3-(1-нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорид формулы (I), кристаллизуемый таким образом, что суспензию дулоксетина в смеси аprotонного растворителя и протонного растворителя смешивают при повышенной температуре в условиях одновременного уменьшения объемной доли протонного растворителя.



(I)

B1

021528

021528  
B1

### Область изобретения

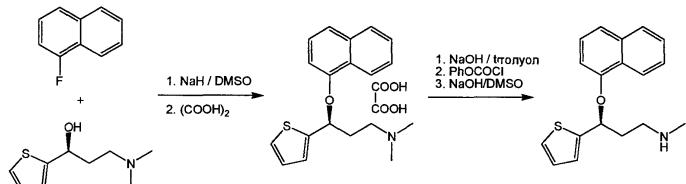
Изобретение относится к новому способу получения кристаллической формы (S)-N-метил-3-(1-нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида, известного под непатентованным наименованием дулоксетин, формулы (I), обладающей определенными физическими параметрами



### Предшествующий уровень техники

Дулоксетин представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, и его терапевтически применяют при депрессии и недержании мочи.

Получение дулоксетина и его промежуточных продуктов описано, например, в патентах EP 0273658, US 5362886, WO 2004/005239, US 2003/0225153. Принципиальный способ изготовления, который применяли, показан на схеме ниже



Получение вещества I описано в примере 2 (получение 2) патента США 5362886. Конечный продукт получали путем действия концентрированной соляной кислотой на раствор основания дулоксетина в этилацетате. К окисленной реакционной смеси добавляли затравочный кристалл вещества I и смесь разбавляли дополнительным количеством этилацетата, после перемешивания в течение 30 мин смесь концентрировали до начального объема, после этого перемешивали в течение 1 ч при лабораторной температуре и при температуре 0°C в течение 1 ч.

Получение вещества I также описано в примере 4 в WO 2005/108386. В результате действия 20% HCl в 2-пропаноле на раствор основания дулоксетина в ацетоне получали кристаллический гидрохлорид, т.е. вещество I.

Однако при воспроизведении этих процедур показано, что полученный дулоксетин содержит примеси, особенно 3-изомера формулы (II)



а также обратный (R)-энантиомер и вещество, полученное таким способом, также демонстрирует бежевое окрашивание. Другой недостаток заключается в физических характеристиках материала, полученного таким образом, что затрудняет его технологическую обработку. Дулоксетин обычно кристаллизуется в форме маленьких иголок, что приводит к проблеме во время перемешивания кристаллизационной смеси и последующей фильтрации. Во время финальной обработки, т.е., например, просеивания, образуется очень легкий материал, с которым очень трудно иметь дело.

Таким образом, очевидно, что получение дулоксетина, имеющего качество, необходимое для фармацевтических целей, требует дополнительной обработки физических и химических характеристик.

Авторы заявки на патент с номером WO 2006/0994 68 описывают очистку дулоксетина путем кристаллизации в воде, а также в смеси органических растворителей с водой. Обычная объемная доля органического растворителя и воды заявлена в диапазоне от 97:3 до 98,25:1,75. Вместе с наиболее предпочтительным воплощением кристаллизации, где дулоксетин разводили с обратным холодильником в десятикратном количестве смеси ацетон/вода (отношение ацетон:вода = 49:1, примеры 1c и 1d) и после охлаждения отделяли кристаллы, авторы приводили выход 80 и 73% соответственно. При большем содержании воды (примеры 2a, 2b) выход кристаллизации понижался до 68 и только до 36% соответственно. В этом воплощении можно получать дулоксетин с низким содержанием примесей; однако происходят большие потери массы. В этом патенте не упоминаются физические характеристики полученного дулоксетина.

Для фармацевтических целей одной из важных величин, характеризующих физические свойства всех твердых материалов, точно так же, как активного вещества, является объемная плотность (см. Czech Pharmacopoeia 2002, глава 2.9.15). Объемная плотность, аналогично для жидкостей, определяется как масса материала, занимающая определенный объем ( $\text{г}/\text{см}^3$ ). Объемная плотность обычно измеряется та-

ким образом: материал насыпают в цилиндр с определенным объемом, а объемная плотность определяется с использованием следующей формулы:

$$\text{объемная плотность} = \frac{\text{масса материала (г)}}{\text{объем (см}^3\text{)}}.$$

Если, например, вещество, имеющее массу 20 г, занимает объем 100 см<sup>3</sup>, его объемная плотность составляет 0,20 г/см<sup>3</sup>.

"Легковесный", часто электростатически легко заряжаемый материал, который трудно высыпать, проявляет низкие значения объемной плотности, т.е. более низкие, чем приблизительно 0,25 г/см<sup>3</sup>. Другим параметром является распределение размера частиц, которое определяет сравнительное количество частиц, присутствующих в образце в зависимости от их размера. Распределение размера частиц может, например, быть определено путем лазерной дифракции с использованием имеющихся в продаже приборов (например, Malvern Masterseizer, 2000). В этом случае размер частиц выражают через диаметр эквивалентной сферы, которая представляет собой теоретическую сферу такого же объема, как анализируемая частица. При сравнении распределения размера частиц различных образцов принято следить за величинами процентиелей d(0,1), d(0,5) и d(0,9). Эти процентиeli выражаются таким образом, что 10, 50 и 90% частиц меньше, чем значение процентиеля.

Форма кристаллов тесно связана с плотностью и распределением размеров частиц. Материал, состоящий из маленьких игл или палочек, которые часто объединяются в пучки, проявляет необычные свойства, такие как низкая объемная плотность и сложность при насыщении. Появление кристаллов можно наблюдать в обычном оптическом микроскопе, а их форму и размер можно описать с помощью морфологических параметров анализа картины. Площадь кристалла является параметром, связанным и с формой, и с размером частиц. Этот параметр выражает действительную площадь проекции частиц в калиброванном изображении. Форма кристалла хорошо характеризует морфологические параметры удлинения, которое определяется как соотношение максимума и минимума диаметров Ферета. Максимальный и минимальный диаметры Ферета представляют собой максимальные и минимальные дистанции соответственно между двумя параллелями, применяемыми к измеряемой частице. Чем больше значение параметра удлинения, тем частицы более удлиненные. Для частиц, имеющих форму кубика или сферы, значение параметра удлинения составляет приблизительно 1. В этом случае значение параметра удлинения для иглообразных частиц сравнительно высокое.

Эти характерные величины напрямую связаны с общими свойствами материала, которые важны для обработки во время всего процесса обработки, такими как скорость фильтрации, сушка, высыпание, изготовление лекарственной формы и т.д.

В доступной литературе не описано изготовление дулоксетина, обладающего подходящими физическими характеристиками для технологии его производства так же, как и последующей рецептуры, т.е. изготовления лекарственной формы.

Настоящее изобретение описывает способ получения дулоксетина с минимальным содержанием примесей при высоком выходе и в тоже время с физическими характеристиками, такими как кажущаяся масса, размер и форма кристаллов, преимущественными для применения в фармацевтическом производстве.

#### Описание изобретения

Сущность настоящего изобретения включает способ получения кристаллической формы (S)-N-метил-3-(1-нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида, известного под непатентованным называнием дулоксетин, формулы (I)



обладающей подходящими физическими и химическими свойствами.

Патент ЕР 1758879 (ZENTIVA) описывает в примере 7 кристаллизацию дулоксетина из этилметилкетона без упоминания какой-либо подробной информации. WO 2006/099468 описывает кристаллизацию дулоксетина путем его растворения при кипячении и последующего охлаждения в смеси органического растворителя и воды, где содержание воды составляет по меньшей мере 1,75%. Предпочтительным растворителем является ацетон и вода или 2-пропанол.

При воспроизведении этих процедур авторы столкнулись со следующими проблемами. Из-за низкой растворимости дулоксетина в этилметилкетоне необходимо применять большой избыток растворителя, что не является подходящим и в плане производительности, и экономии. Добавление небольшого количества воды (в пределах нескольких процентов) заметно повышает растворимость дулоксетина в органических растворителях. Однако в случае осуществления кристаллизации обычным способом, при котором вещество растворяют, пока оно нагрето, в смеси менее полярного аprotонного растворителя (например, ацетона) и более полярного протонного растворителя (например, воды) при повышенной

температурае (обычно при кипячении) и при осаждении кристаллов путем охлаждения раствора (см. примеры, упомянутые в WO 2006/099468) происходят значительные потери с точки зрения выхода в случае дулоксетина. Кроме того, при охлаждении кристаллизационной смеси дулоксетин осаждается в форме длинных волокон или иголок таким образом, что кристаллизационную смесь очень тяжело перемешивать, а время фильтрации и отмывания концентрата с фильтра становится более долгим. После высушивания просеивание полученного материала затруднено, а конечный продукт является очень мелкозернистым с низкой объемной плотностью (обычно около 0,2 г/см<sup>3</sup>).

Авторы неожиданно обнаружили, что во время перекристаллизации дулоксетина при повышенной температуре в подходящем растворителе или смеси растворителей сравнительно большие кристаллы демонстрируют хорошее осаждение и хорошую фильтрационную способность. В это же время химическая чистота улучшена. Это означает, что во время процесса он улучшается по своим физическим характеристикам, что обнаруживается во время выделения кристаллов (уровни фильтрации и просеивания), очищения полученного материала и, что не менее важно, по своим свойствам (размеру и форме кристаллов, объемной плотности, распределению частиц, свойствам высapsulation и т.д.).

Объемная плотность дулоксетина, изготовленного при помощи известных способов, обычно варьирует в пределах от 0,18 до 0,25 г/см<sup>3</sup>. Дулоксетин, приготовленный в соответствии со способом кристаллизации, описанным здесь, обычно достигает величин от 0,30 до 0,40 г/см<sup>3</sup>. Объемная плотность материала связана с размером и формой частиц конкретного материала.

Пример распределения размера частиц (измеренного на устройстве Malvern Mastersizer 2000) дулоксетина, приготовленного в соответствии с известными способами, показан на фиг. 1. Примеры распределения размера частиц перекристаллизованного дулоксетина показаны на фиг. 2 и 3. Эти графические материалы иллюстрируют, что при использовании способа перекристаллизации дулоксетина, описанного здесь, значения процентилей  $d(0,5)$  и  $d(0,9)$  распределения размера частиц значительно изменяются. Дулоксетин, полученный в соответствии с известными способами (фиг. 1), демонстрирует значения  $d(0,5) = 19$  мкм и  $d(0,9) = 59$  мкм, т.е. он содержит 50% частиц крупнее 19 мкм и 10% частиц крупнее 59 мкм. С другой стороны, перекристаллизованный дулоксетин (фиг. 2 или 3 соответственно) достигает величин  $d(0,5) = 73$  мкм и  $d(0,9) = 174$  мкм, т.е. 50% частиц крупнее 72 мкм и 10% частиц крупнее 174 мкм, а  $d(0,5) = 47$  мкм и  $d(0,9) = 129$  мкм, т.е. 50% частиц крупнее 47 мкм и 10% частиц крупнее 129 мкм соответственно. Это означает, что путем применения перекристаллизации можно получить описанный здесь дулоксетин со значительно более высокой долей сравнительно более крупных частиц.

При измерении проекционной зоны кристаллов авторы обнаружили, что дулоксетин, полученный в соответствии с ранее описанными способами, достигал величины приблизительно 90 мкм<sup>2</sup>, тогда как дулоксетин, приготовленный в соответствии с новым способом, достигает величины более чем в два раза высокой (см. фиг. 4 по сравнению с фиг. 5 и 6). Кроме размера частиц подходящим образом проведенная перекристаллизация также влияет на их форму, что показано на изображениях (фиг. 4-6), так же, как на морфологические параметры удлинения (см. фиг. 3 и 4). Дулоксетин, полученный в соответствии с известными способами, содержит сравнительно высокий процент палочковидных частиц. В таком материале (фиг. 7) только 33% частиц обладают параметром удлинения в диапазоне от 1 до 2. С другой стороны, частицы перекристаллизованного дулоксетина являются гладкими и прозрачными, имея пластинчатую форму (фиг. 5 и 6). Их параметр удлинения (фиг. 8 и 9) находится в интервале 1-2 для 74% частиц. Соответственно частицы перекристаллизованного дулоксетина проявляют значительно меньшее удлинение, чем частицы дулоксетина, полученные с помощью способов предшествующего уровня технологии. Растворители, применяемые для перекристаллизации, можно, в общем, разделить на протонные растворители, которые содержат ОН группу в своей химической структуре, и апротонные растворители. Обычные протонные растворители включают воду и спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и т.д. Дулоксетин очень хорошо растворяется в протонных растворителях и их смесях. С другой стороны, дулоксетин плохо растворяется в апротонных растворителях, таких как кетоны (например, ацетон, этилметилкетон), или эфиры (например, этилацетат), а также дулоксетин практически нерастворим в углеводородных соединениях (например, гептане) или эфирах (например, диэтилэфире, трет-бутилметилемифире).

Подходящие растворители для перекристаллизации дулоксетина включают, среди прочих, сравнительно менее полярные C3-6 кетоны или C3-6 эфиры, такие как ацетон, этилметилкетон, этилацетат, в смесях с протонными растворителями, такими как вода, метанол, этанол или 2-пропанол. Подходящее содержание более полярного растворителя в смеси растворителей приблизительно составляет от 50 до 0 об.% и может в целях удобства снижаться во время перекристаллизации от более высоких значений к нулю. В процессе кристаллизации содержание воды варьирует в диапазоне от 1,70 до 0 об.%.

Снижение содержания протонного растворителя в смеси может быть достигнуто следующими способами:

- (а) добавлением апротонного растворителя в смесь;
- (б) удалением протонного растворителя из смеси путем перегонки;
- (в) удалением протонного растворителя путем перегонки и добавлением апротонного растворителя.

Кристаллизацию можно осуществить путем нагревания суспензии дулоксетина в смеси растворите-

лей с выравниванием их пропорций и последующего охлаждения или путем приготовления раствора дулоксетина в горячей смеси растворителей с выравниванием их пропорций и последующего охлаждения. Размер и форма кристаллов дулоксетина зависит от времени перемешивания, а также от температуры. Подходящее время перемешивания суспензии находится в диапазоне от приблизительно 0,5 до 24 ч, наиболее предпочтительно от 1 до 6 ч. При охлаждении раствора дулоксетина ниже температуры 35°C вен-щество имеет тенденцию кристаллизоваться на сравнительно небольшие кристаллы или кластеры небольших кристаллов. В соответствии с этим подходящая температура для кристаллизации находится в диапазоне приблизительно от 30 до 120°C, наиболее предпочтительно от 40°C до температуры кипения растворителя или смеси растворителей. Предпочтительное воплощение перекристаллизации дулоксетина состоит из перемешивания смеси при температуре кипения растворителя или при температуре кипения смеси растворителей в течение 0,5-1 ч с последующим охлаждением до 30-40°C и перемешивания смеси.

Следовательно, возможно значительно изменить размер и форму кристаллов путем проведения кристаллизации подходящим способом, что приведет к изменению физических свойств полученного материала. Эти физические свойства могут быть описаны разными способами, например путем определения объемной плотности, распределения частиц, параметра удлинения и т.д. Физические свойства обладают принципиальным влиянием на процессы, применяемые при приготовлении дулоксетина (например, фильтрацию или скорость высушивания), и на процессы, применяемые при приготовлении лекарственной формы (например, засыпание материала, грануляцию, прямое сжатие, гомогенизацию или перемешивание со вспомогательными материалами).

Изобретение более подробно объяснено при помощи примеров, приведенных ниже. Эти примеры, иллюстрирующие предпочтительные альтернативы приготовления дулоксетина по изобретению, обладают исключительно иллюстративным характером и не ограничивают объем изобретения в любом из аспектов.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1 - распределение размера частиц кристаллического дулоксетина, полученного в соответствии с примером 2 (способ уровня техники);

фиг. 2 - распределение размера частиц кристаллического дулоксетина, полученного в соответствии с примером 3;

фиг. 3 - распределение размера частиц кристаллического дулоксетина, полученного в соответствии с примером 6;

фиг. 4 - кристаллический дулоксетин, полученный в соответствии с примером 2 (способ уровня техники);

фиг. 5 - кристаллический дулоксетин, полученный в соответствии с примером 3;

фиг. 6 - кристаллический дулоксетин, полученный в соответствии с примером 6;

фиг. 7 - удлинение частиц кристаллического дулоксетина, полученного в соответствии с примером 2 (способ уровня техники);

фиг. 8 - удлинение частиц кристаллического дулоксетина, полученного в соответствии с примером 3;

фиг. 9 - удлинение частиц кристаллического дулоксетина, полученного в соответствии с примером 6.

#### **Примеры**

Пример 1 (способ уровня техники). Приготовление (S)-N-метил-3-(нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида (дулоксетина).

К раствору (S)-N,N-диметил-3-(1-нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропанамина (311 г) в толуене (1200 мл) добавляли диизопропилэтиленамин (210 мл) с последующим добавлением фенилхлорформата (150 мл) при 60°C. Через 2 ч перемешивания при 80°C смесь охлаждали, перемешивали с разбавленным раствором соляной кислоты, воды и 2% раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили с сульфатом натрия и выпаривали. Осадок после выпаривания растворяли в диметилсульфоксиде (300 мл) и добавляли 5 М раствор гидроксида калия (400 мл) по каплям с обратным холодильником. Через 2 ч при 60°C смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали основание дулоксетина трет-бутилметиловым эфиром (300 мл). Раствор разбавляли этилметилкетоном (бутаноном) и охлаждали до 0°C. Затем значение pH доводили до значения приблизительно 5 путем добавления по капле концентрированной соляной кислоты. Затем удаляли осажденные светло-коричневые кристаллы. Выход неочищенного дулоксетина составлял 183 г (55%), т.пл. (точка плавления) 167-169°C. Объемная плотность 0,18 г/см<sup>3</sup>; d(0,5) = 22 мкм и d(0,9) = 65 мкм. Содержание частиц, обладающих параметром удлинения в диапазоне 1-2: 29%.

Пример 2 (способ уровня техники). Перекристаллизация (S)-N,N-диметил-3-(нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида (дулоксетина).

Суспензию дулоксетина (183 г) в этилметилкетоне (1100 мл) нагревали в сосуде с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 10°C и фильтровали. Выход: 178 г (97%), т.пл. 169-171°C. Объемная плотность 0,20 г/см<sup>3</sup>; d(0,5) = 19 мкм и d(0,9) = 59 мкм. Содержание частиц, обладающих параметром удлинения в интервале 1-2: 33%.

Пример 3. Перекристаллизация (S)-N,N-диметил-3-(нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида (дулоксетина).

Дулоксетин (160 г) перемешивали в 500 мл этилметилкетона и добавляли 8,5 мл воды. Смесь нагревали до кипения и суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем по капле добавляли 300 мл МЕК (бутанона) и нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После добавления суспензию охлаждали до 35°C в течение 1 ч и перемешивали в течение 1 ч. Кристаллы удаляли, отмывали этилметилкетоном и трет-бутилметиловым эфиром. Выход: 144 г (90%), т.пл. 170,5-171,5°C. Объемная плотность 0,31 г/см<sup>3</sup>; d(0,5) = 72 мкм и d(0,9) = 174 мкм. Содержание частиц, обладающих параметром удлинения в диапазоне 1-2: 74%.

Пример 4. Рекристаллизация (S)-N,N-диметил-3-(нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида (дулоксетина).

Дулоксетин (160 г) смешивали с 750 мл этилметилкетона и 75 мл метанола и смесь нагревали до кипения. Затем 150 мл (азеотропная смесь метанола/этилметилкетона) удаляли путем перегонки в течение 30 мин и затем по капле добавляли 150 мл этилметилкетона. Суспензию охлаждали до 30°C в течение 1 ч и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Кристаллы аспирировали, отмывали этилметилкетоном и трет-бутилметиловым эфиром. Выход: 146 г (90%), т.пл. 170,5-171,5°C. Объемная плотность 0,32 г/см<sup>3</sup>; d(0,5) = 38 мкм и d(0,9) = 94 мкм. Содержание частиц, обладающих параметром удлинения в интервале 1-2: 71%.

Пример 5. Перекристаллизация (S)-N,N-диметил-3-(нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида (дулоксетина).

Дулоксетин (160 г) перемешивали в 1200 мл этилметилкетона и добавляли 19 мл воды. Затем 300 мл (азеотропной смеси воды/этилметилкетона) удаляли путем перегонки в течение 1 ч. Суспензию охлаждали до 30°C в течение 1 ч и перемешивали в течение 1 ч. Кристаллы аспирировали, отмывали этилметилкетоном и трет-бутилметиловым эфиром. Выход: 144 г (90%), т.пл. 170,5-171,5°C. Объемная плотность 0,31 г/см<sup>3</sup>; d(0,5) = 51 мкм и d(0,9) = 112 мкм. Содержание частиц, обладающих параметром удлинения в интервале 1-2: 72%.

Пример 6. Перекристаллизация (S)-N,N-диметил-3-(нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидрохлорида (дулоксетина).

Дулоксетин (160 г) перемешивали с 750 мл этилметилкетона и 75 мл этанола и смесь нагревали до кипения. Затем 150 мл (азеотропной смеси метанола/этилметилкетона) удаляли путем перегонки в течение 60 мин и в это же время добавляли по капле 150 мл этилметилкетона. Суспензию охлаждали до 30°C в течение 1 ч и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Кристаллы аспирировали, отмывали этилметилкетоном и трет-бутилметиловым эфиром. Выход: 146 г (90%), т.пл.: 170,5-171,5°C. Объемная плотность 0,38 г/см<sup>3</sup>; d(0,5) = 47 мкм и d(0,9) = 129 мкм. Содержание частиц, обладающих параметром удлинения в диапазоне 1-2: 75%.

Объемную плотность определяли таким образом: вещество свободно всыпали (без перемешивания) в градуированный цилиндр с объемом 100 см<sup>3</sup> и определяли его массу.

Распределение размера частиц определяли путем влажной лазерной дифракции в следующих условиях:

Прибор	Malvern Master seizer 2000
Параметры измерения:	
Блок забора образца	Hydro 2000S
Коэффициент преломления частиц	1,63
Абсорбция	0,01
Дисперсант	0,1% раствор лецитина в гексане
Коэффициент преломления дисперсанта	1,38
Модель	Общего применения
Чувствительность	Повышенная
Время измерения образца и подготовка	15 с
Темное поле	5 - 15%
Перемешивание	2100 об/мин
Ультразвук	до измерения, 30 с при 100%
Задержка перед измерением	3 мин

Среднее из 20 измерений учитывали как результат анализа.

Параметры площади и удлинения кристаллов получали на основании микрофотоснимков образцов с помощью NIS - программного обеспечения для анализа картины элементов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллического (S)-N-метил-3-(1-нафтилокси)-3-(2-тиенил)пропиламина гидроксида, т.е. дулоксетина формулы (I)



отличающийся тем, что дулоксетин кристаллизуют из смеси аprotонного растворителя, выбранного из этилацетата, ацетона или этилметилкетона (2-бутанон), и протонного растворителя, выбранного из воды, метанола, этанола или 2-пропанола, при температуре в диапазоне от 30°C до температуры кипения смеси растворителей.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что объемное соотношение аprotонного и протонного растворителей регулируют путем постепенного добавления аprotонного растворителя в процессе кристаллизации.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что содержание протонного растворителя, т.е. воды, метанола, этанола или 2-пропанола, снижают во время кристаллизации путем постепенного удаления протонного растворителей или азеотропной смеси растворителей, содержащей воду, метанол, этанол или 2-пропанол, путем перегонки.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что содержание протонного растворителя, т.е. воды, метанола, этанола или 2-пропанола, снижают во время кристаллизации путем постепенного удаления протонного растворителя или азеотропной смеси растворителей, содержащей воду, метанол, этанол или 2-пропанол, путем перегонки и одновременного добавления аprotонного растворителя.

5. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что его объемная плотность составляет более 0,25 г/см<sup>3</sup>.

6. Кристаллический дулоксетин по п.5, отличающийся тем, что его объемная плотность находится в диапазоне от 0,30 до 0,40 г/см<sup>3</sup>.

7. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он содержит гладкие прозрачные кристаллы.

8. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он обладает значением процентиля d(0,9), измеренным путем лазерной дифракции, по меньшей мере 80 мкм.

9. Кристаллический дулоксетин по п.8, отличающийся тем, что он обладает значением процентиля d(0,9), измеренным путем лазерной дифракции, в диапазоне от 90 до 190 мкм.

10. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он обладает значением процентиля d(0,5), измеренным путем лазерной дифракции, по меньшей мере 30 мкм.

11. Кристаллический дулоксетин по п.10, отличающийся тем, что он обладает значением процентиля d(0,5), измеренным путем лазерной дифракции, в диапазоне от 35 до 80 мкм.

12. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он достигает значения процентиля d(0,1), измеренного путем лазерной дифракции, по меньшей мере 10 мкм.

13. Кристаллический дулоксетин по п.12, отличающийся тем, что он имеет значение процентиля d(0,1), измеренного путем лазерной дифракции, в диапазоне от 10 до 30 мкм.

14. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он содержит по меньшей мере 10% кристаллов размером более 90 мкм.

15. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он содержит по меньшей мере 33% кристаллов размером более 50 мкм.

16. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он содержит по меньшей мере 90% кристаллов размером более 10 мкм.

17. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что по меньшей мере 65% кристаллов обладают значением параметра удлинения в диапазоне от 1 до 2.

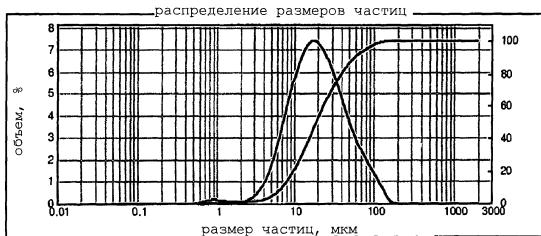
18. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что по меньшей мере 85% кристаллов обладают значением параметра удлинения в диапазоне от 1 до 3.

19. Кристаллический дулоксетин, представляющий собой продукт способа по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что он содержит кристаллы со средним значением площади более 150 мкм<sup>2</sup>.

20. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, отличающаяся тем, что она содержит дулоксетин, как определено в пп.5-19, и

дополнительные фармацевтически приемлемые эксквишиенты.

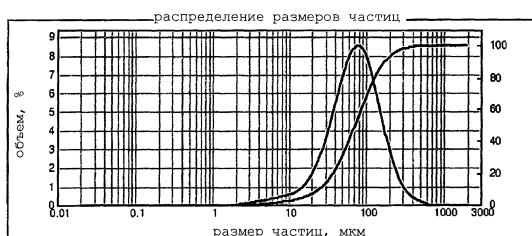
Частицы: Дулоксетин  
Показатель преломления диспергирующего агента: 1,380  
Показатель преломления частиц: 1,630  
Аналитическая модель: общего назначения  
Диспергирующий агент: Гексан  
Диапазон размеров: от 0,020 до 2000,000 мкм  
Вспомогательное оборудование: Чувствительность: усиленная  
Hydro 2000S (A)  
Абсорбция: 0,01 Затемнение: 11,77%  
d(0,1): 7,059 мкм d(0,5): 19,272 мкм d(0,9): 58,826 мкм



Размер мкм	Объем %						
0,010	0,00	25,000	62,17	140,000	99,70	750,000	100,00
0,020	0,00	30,000	69,91	150,000	99,88	800,000	100,00
0,050	0,00	35,000	75,74	160,000	99,95	850,000	100,00
0,080	0,00	40,000	80,20	170,000	99,98	900,000	100,00
0,100	0,00	45,000	83,66	180,000	100,00	950,000	100,00
0,200	0,00	50,000	86,40	190,000	100,00	1000,000	100,00
0,500	0,00	55,000	88,60	200,000	100,00	1100,000	100,00
0,800	0,22	60,000	90,39	225,000	100,00	1200,000	100,00
1,000	0,46	65,000	91,87	250,000	100,00	1300,000	100,00
3,000	1,38	70,000	93,11	275,000	100,00	1400,000	100,00
4,000	2,42	75,000	94,16	300,000	100,00	1500,000	100,00
5,000	4,24	80,000	95,06	350,000	100,00	1600,000	100,00
6,000	6,76	85,000	95,83	400,000	100,00	1700,000	100,00
7,000	9,81	90,000	96,49	450,000	100,00	1800,000	100,00
8,000	13,21	95,000	97,07	500,000	100,00	1900,000	100,00
9,000	16,80	100,000	97,57	550,000	100,00	2000,000	100,00
10,000	20,48	110,000	98,37	600,000	100,00		
15,000	37,92	120,000	98,96	650,000	100,00		
20,000	51,78	130,000	99,39	700,000	100,00		

Фиг. 1

Частицы: Дулоксетин  
Показатель преломления диспергирующего агента: 1,380  
Показатель преломления частиц: 1,630  
Аналитическая модель: общего назначения  
Диспергирующий агент: Гексан  
Диапазон размеров: от 0,020 до 2000,000 мкм  
Вспомогательное оборудование: Чувствительность: усиленная  
Hydro 2000S (A)  
Абсорбция: 0,01 Затемнение: 4,68%  
d(0,1): 24,847 мкм d(0,5): 72,488 мкм d(0,9): 173,998 мкм

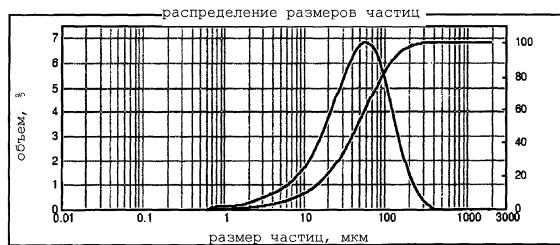


Размер мкм	Объем %						
0,010	0,00	0,265	0,00	7,049	1,63	187,135	91,77
0,013	0,00	0,342	0,00	9,071	2,39	240,822	96,08
0,017	0,00	0,440	0,00	11,673	3,36	309,913	98,32
0,021	0,00	0,566	0,00	15,022	4,70	398,825	99,38
0,027	0,00	0,728	0,00	19,322	6,73	513,244	99,86
0,035	0,00	0,937	0,00	24,878	10,02	660,491	100,00
0,045	0,00	1,206	0,00	32,015	15,26	849,981	100,00
0,058	0,22	1,552	0,00	41,200	23,08	1093,834	100,00
0,075	0,46	1,997	0,00	53,020	33,70	1407,648	100,00
0,097	0,00	2,570	0,07	68,231	46,67	1811,492	100,00
0,125	0,00	3,307	0,26	87,807	60,68	2331,196	100,00
0,160	0,00	4,256	0,57	112,998	73,85	3000,000	100,00
0,206	0,00	5,477	1,03	145,416	84,47		

Фиг. 2

## 021528

Частицы: Дулоксетин  
Показатель преломления диспергирующего агента: 1,380  
Показатель преломления частиц: 1,630  
Аналитическая модель: общего назначения  
Диспергирующий агент: Гексан  
диапазон размеров: от 0,020 до 2000,000 мкм  
Вспомогательное оборудование:  
Hydro 2000S (A)  
Абсорбция: 0,01  
Затемнение: 6,40%  
d(0,1): 10,670 мкм d(0,5): 46,715 мкм d(0,9): 128,708 мкм



Размер мкм	Объем %						
0,010	0,00	0,265	0,00	7,049	6,15	187,135	96,81
0,013	0,00	0,342	0,00	9,071	8,27	240,822	98,86
0,017	0,00	0,440	0,00	11,673	11,11	309,913	99,76
0,021	0,00	0,566	0,00	15,022	14,93	398,825	100,00
0,027	0,00	0,728	0,05	19,322	20,04	513,244	100,00
0,035	0,00	0,937	0,24	24,878	26,68	660,491	100,00
0,045	0,00	1,206	0,46	32,015	34,95	849,981	100,00
0,058	0,22	1,552	0,70	41,200	44,70	1093,834	100,00
0,075	0,46	1,997	1,04	53,020	55,54	1407,648	100,00
0,097	0,00	2,570	1,55	68,231	66,75	1811,492	100,00
0,125	0,00	3,307	2,28	87,807	77,36	2331,196	100,00
0,160	0,00	4,256	3,26	112,998	86,31	3000,000	100,00
0,206	0,00	5,477	4,53	145,416	92,82		

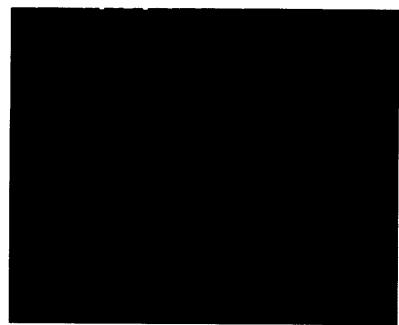
Фиг. 3



Фиг. 4



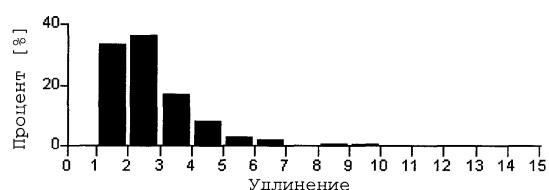
Фиг. 5



Фиг. 6

класс	Процент %	Всего %
0-1	0	0
1-2	33,29	33,29
2-3	36,06	69,35
3-4	16,92	86,27
4-5	7,91	94,17
5-6	3,05	97,23
6-7	1,8	99,03
7-8	0,14	99,17
8-9	0,28	99,45
9-10	0,42	99,86
10-11	0	99,86
11-12	0	99,86
12-13	0,14	100

Шкала удлинения



Фиг. 7

класс	Процент %	Всего %
0-1	0	0
1-2	73,83	73,83
2-3	17,76	91,59
3-4	4,94	96,53
4-5	1,6	98,13
5-6	1,2	99,33
6-7	0,27	99,6
7-8	0,13	99,73
8-9	0,13	99,87
9-10	0	99,87
10-11	0,13	100

Шкала удлинения



Фиг. 8

класс	Процент %	Всего %
0-1	0	0
1-2	74,67	74,67
2-3	18,64	93,31
3-4	4,59	97,9
4-5	0,92	98,82
5-6	0,26	99,08
6-7	0,26	99,34
7-8	0,26	99,61
8-9	0	99,61
9-10	0,13	99,74
10-11	0,26	100



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2