



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 297**

51 Int. Cl.:
C07D 333/20 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05744361 .6**
96 Fecha de presentación : **11.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1745031**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.01.2007**

54 Título: **Formas cristalinas de duloxetina como base libre.**

30 Prioridad: **11.05.2004 GB 0410470**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2010

73 Titular/es: **CIPLA Ltd.**
289, Belasis Road, Mumbai Central
Mumbai 400 008, IN

72 Inventor/es: **Kankan, Rajendra Narayanrao;**
Rao, Dharmaraj Ramachandra;
Srinivas, Pathi L. y
Ravikumar, Puppala

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de duloxetina como base libre.

5 La presente invención se refiere a duloxetina como base libre en forma cristalina y también a nuevas formas polimórficas de la misma.

La duloxetina, N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina, es un inhibidor doble de la recaptación de serotonina y norepinefrina. La (+)duloxetina tiene una utilidad terapéutica particular como anti-depresivo.

10 La duloxetina y la preparación de la misma se describen en las Patentes de Estados Unidos 5023269 y 4956388 y también en Tetrahedron Letters, 31, (49), 7101-04, 1990. Se han presentado también siete rutas de síntesis diferentes en Drugs of the Future 2000, 25 (9) 907-916. Estas síntesis han implicado una resolución de un intermedio clave o una reducción estereoespecífica de un grupo ceto a alcohol.

15 El aislamiento de la duloxetina como base libre en forma cristalina, sin embargo, no se ha conseguido por ninguno de los procesos descritos en la bibliografía y patentes indicadas.

Se proporciona ahora mediante la presente invención, sin embargo, duloxetina como base libre en forma cristalina.

20 La presente invención proporciona adicionalmente procesos para preparar tres formas polimórficas diferentes de duloxetina, designadas en este documento Formas A, B y C, respectivamente, y estas tres formas polimórficas representan otras realizaciones de la presente invención. Como se usa en este documento, el término “duloxetina” designa preferiblemente (+) duloxetina.

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona la Forma A de duloxetina cristalina como base libre, que tiene un patrón de difracción de rayos X, o sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X, mostrado en la Figura 1. Más particularmente, la Forma A de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención puede caracterizarse por tener un patrón de difracción de rayos X con picos característicos (2θ): 9,70, 10,88, 13,03, 15,61, 19,19, 19,55, 19,88, 21,94, 22,16, 26,95 y 27,76°.

30 Otros datos caracterizantes de la Forma A de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención según se obtienen por difracción de rayos X se muestran en la siguiente tabla 1.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 340 297 T3

TABLA 1

Nº de Pico.	2 θ (grados)	FWHM (grados)	d (Å)	Intensidad (Recuentos)	I/I ₀
1	9,700	0,212	9,1103	1107	27
2	10,880	0,188	8,1248	1372	34
3	12,050	0,165	7,3384	643	16
4	12,290	0,188	7,1956	721	18
5	13,030	0,294	6,7886	1548	38
6	13,910	0,129	6,3610	431	11
7	15,610	0,235	5,6719	2432	59
8	17,300	0,188	5,1214	652	16
9	17,770	0,318	4,9870	443	11
10	18,410	0,118	4,8151	599	15
11	19,030	0,153	4,6596	2632	64
12	19,190	0,235	4,6211	3098	75
13	19,550	0,176	4,5368	2429	59
14	19,880	0,235	4,4622	4143	100
15	20,170	0,165	4,3987	1332	33
16	20,910	0,271	4,2447	1119	27
17	21,200	0,200	4,1873	1127	28
18	21,940	0,271	4,0477	3684	89
19	22,160	0,200	4,0080	3494	85
20	22,730	0,106	3,9088	584	15
21	23,290	0,165	3,8160	713	18
22	23,420	0,129	3,7951	673	17
23	23,660	0,165	3,7572	718	18
24	24,350	0,235	3,6523	2351	57
25	24,810	0,224	3,5856	969	24
26	25,280	0,129	3,5200	950	23
27	25,460	0,188	3,4955	1042	26
28	26,070	0,106	3,4151	533	13
29	26,950	0,247	3,3055	1527	37
30	27,360	0,188	3,2569	1078	27
31	27,760	0,247	3,2109	1653	40

ES 2 340 297 T3

32	28,700	0,118	3,1078	638	16
33	29,460	0,318	3,0293	916	23
34	29,930	0,365	2,9828	1118	27
35	30,970	0,106	2,8850	763	19
36	31,130	0,188	2,8705	769	19
37	31,590	0,294	2,8298	1038	26
38	33,170	0,129	2,6985	575	14
39	33,520	0,106	2,6711	646	16
40	33,700	0,176	2,6573	668	17
41	33,940	0,118	2,6390	626	16
42	34,860	0,306	2,5715	685	17
43	36,370	0,118	2,4681	816	20
44	36,740	0,271	2,4441	1052	26
45	37,150	0,118	2,4180	954	24
46	37,330	0,118	2,4068	953	23
47	39,710	0,165	2,2679	806	20
48	40,090	0,176	2,2472	738	18
49	40,700	0,118	2,2149	658	16
50	41,050	0,153	2,1969	766	19
51	41,610	0,106	2,1686	883	22
52	41,690	0,141	2,1646	962	24
53	42,290	0,118	2,1353	770	19
54	42,420	0,129	2,1290	818	20
55	42,720	0,165	2,1148	692	17

De acuerdo con la presente invención, se proporciona la Forma B de duloxetina cristalina como base libre, que tiene un patrón de difracción de rayos X, o el mismo patrón de difracción de rayos X, mostrado en la Figura 2. Más particularmente, la forma B de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención puede caracterizarse por tener un patrón de difracción de rayos X con picos característicos (2θ): 4,98, 9,96, 11,18, 12,58, 15,32, 18,98, 20,04, 20,62, 22,32, 22,44, 27,28 y 30,30°.

Otros datos caracterizantes para la forma B de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención según se obtienen por difracción de rayos X se muestran en la siguiente tabla 2.

ES 2 340 297 T3

TABLA 2

Nº de Pico	2θ (grados)	FWHM (grados)	d (Å)	Intensidad (Recuentos)	I/I ₀
1	4,980	0,188	17,7294	915	17
2	9,960	0,212	8,8731	1269	23
3	11,180	0,235	7,9074	2278	41
4	11,580	0,212	7,6352	749	14
5	12,580	0,259	7,0304	1131	21
6	14,580	0,259	6,0702	576	11
7	15,320	0,282	5,7786	1767	32
8	17,860	0,118	4,9621	640	12
9	17,980	0,141	4,9293	690	13
10	18,980	0,353	4,6717	3036	55
11	20,040	0,235	4,4270	5583	100
12	20,620	0,282	4,3037	1716	31
13	21,000	0,306	4,2267	1383	25
14	22,320	0,306	3,9796	4190	76
15	22,440	0,141	3,9586	3576	65
16	23,220	0,141	3,8274	1435	26
17	23,340	0,188	3,8080	1498	27
18	23,840	0,259	3,7292	1382	25
19	24,560	0,118	3,6215	726	13
20	25,000	0,165	3,5588	1010	19
21	25,160	0,400	3,5365	1089	20
22	27,280	0,400	3,2663	2364	43
23	27,760	0,306	3,2109	1996	36
24	30,300	0,329	2,9473	2574	47
25	30,880	0,118	2,8932	944	17
26	31,140	0,118	2,8696	921	17
27	31,840	0,141	2,8081	985	18
28	32,000	0,165	2,7945	1003	18
29	32,180	0,118	2,7792	822	15

ES 2 340 297 T3

30	36,760	0,212	2,4428	871	16
31	37,120	0,118	2,4199	1095	20
32	37,420	0,306	2,4012	1360	25
33	38,380	0,141	2,3433	860	16
34	38,560	0,259	2,3328	890	16

De acuerdo con la presente invención, se proporciona la Forma C de duloxetina cristalina como base libre, que tiene un patrón de difracción de rayos X, o el mismo patrón de difracción de rayos X, como se muestra en la Figura 3. Más particularmente, la Forma C de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención puede caracterizarse por tener un patrón de difracción de rayos X con picos característicos (2θ): 12,23, 13,49, 16,90, 18,28, 20,37, 22,61, 27,22, 27,40 y 30,65°.

Otros datos caracterizantes para la Forma C de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención según se obtienen por difracción de rayos X se muestran en la siguiente tabla 3.

TABLA 3

Nº de Pico	2θ (grados)	FWHM (grados)	d (Å)	Intensidad (Recuentos)	I/I ₀
1	11,160	0,306	7,9215	1911	51
2	12,230	0,318	7,2308	919	25
3	12,570	0,224	7,0360	872	23
4	13,490	0,400	6,5581	1419	38
5	15,050	0,341	5,8817	640	17
6	16,900	0,282	5,2417	850	23
7	18,280	0,400	4,8490	1717	46
8	18,840	0,388	4,7061	1646	44
9	19,500	0,106	4,5483	941	25
10	19,660	0,129	4,5117	1141	30
11	20,370	0,424	4,3560	3573	94
12	20,810	0,271	4,2649	1890	50
13	21,710	0,106	4,0900	637	17
14	22,610	0,424	3,9292	3808	100

ES 2 340 297 T3

15	23,080	0,212	3,8503	1206	32
16	23,850	0,247	3,7277	725	20
17	25,140	0,318	3,5393	958	26
18	25,570	0,318	3,4807	1065	28
19	27,220	0,141	3,2733	1534	41
20	27,400	0,400	3,2522	1778	47
21	27,830	0,129	3,2030	786	21
22	28,030	0,129	3,1806	704	19
23	28,440	0,224	3,1356	696	19
24	29,730	0,153	3,0024	696	19
25	30,180	0,129	2,9587	989	26
26	30,650	0,471	2,9144	1636	43
27	32,340	0,129	2,7658	746	20
28	32,530	0,224	2,7501	836	22
29	34,420	0,200	2,6033	708	19
30	34,900	0,118	2,5686	760	20
31	35,080	0,188	2,5558	787	21
32	36,730	0,235	2,4447	815	22
33	36,990	0,106	2,4281	785	21
34	37,230	0,271	2,4130	812	22
35	40,430	0,106	2,2291	796	21
36	40,600	0,176	2,2202	813	22
37	42,970	0,306	2,1030	1057	28

Mediante la presente invención se proporciona también una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable, sal farmacéuticamente aceptable que se preparara a partir de duloxetina como base libre en forma cristalina como se proporciona mediante la presente invención. Las sales de duloxetina farmacéuticamente aceptables preferidas como se proporcionan mediante la presente invención incluyen clorhidrato de duloxetina y oxalato de duloxetina, especialmente clorhidrato de duloxetina.

Una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención es preferible al menos aproximadamente un 99,5% p/p pura.

La duloxetina cristalina como base libre como se proporciona mediante la presente invención puede prepararse a su vez a partir de sales de duloxetina, tales como la sal oxalato, la sal clorhidrato, la sal di-p-toluil tartrato o cualquier otra sal adecuada. De acuerdo con la presente invención, se proporciona adicionalmente un proceso de preparación de duloxetina cristalina como base libre, proceso que comprende disolver o suspender una sal de duloxetina en un medio adecuado, que comprende agua, neutralizar con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido sódico, extraer la duloxetina como base libre formada de esta manera en un disolvente adecuado, sustituir del disolvente por un no disolvente y, de esta manera, aislar la duloxetina como base libre en forma cristalina.

También es posible interconvertir distintas formas polimórficas de duloxetina cristalina como base libre como se proporciona mediante la presente invención. Por lo tanto, en este documento se describe un proceso de interconversión, con lo que una segunda forma polimórfica de duloxetina cristalina como base libre se prepara a partir de una primera forma polimórfica distinta de duloxetina cristalina como base libre. Adecuadamente, la primera forma polimórfica de duloxetina cristalina como base libre que se emplea como el material de partida se disuelve o suspende en un

disolvente de alcohol inferior adecuado, preferiblemente metanol, y la segunda forma polimórfica se recrystaliza en el mismo. Preferiblemente, este proceso de interconversión se emplea para la preparación de duloxetina cristalina como base libre de la Forma B a la Forma A, como se describe posteriormente en este documento con más detalle.

La preparación de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención es ventajosa en que la duloxetina cristalina como base libre puede emplearse como un intermedio útil en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables muy puras de duloxetina, en particular oxalato o clorhidrato de duloxetina. Las sales de duloxetina farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de duloxetina cristalina como base libre pueden presentar propiedades beneficiosas, por ejemplo, el clorhidrato de duloxetina preparado a partir de duloxetina cristalina como base libre como se proporciona mediante la presente invención es más resistente a la degradación que el clorhidrato de duloxetina preparado por métodos convencionales conocidos en la técnica anterior.

De acuerdo con la presente invención se proporciona adicionalmente un proceso para preparar la Forma A de duloxetina cristalina como base libre, proceso que comprende suspender o disolver la sal de duloxetina, tal como la sal clorhidrato o di-p-toluil tartrato de duloxetina, en agua, neutralizarla con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido sódico, extraerla en un disolvente inmiscible en agua, tal como diclorometano, concentrar el disolvente inmiscible en agua, sustituir el disolvente inmiscible en agua por acetona y, de esta manera, aislar la Forma A de duloxetina como base libre en forma cristalina. La Forma A de duloxetina cristalina como base libre se caracteriza por difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 1.

De acuerdo con la presente invención se proporciona adicionalmente un proceso de preparación de la Forma B de duloxetina cristalina como base libre, proceso que comprende disolver o suspender una primera forma polimórfica de duloxetina cristalina como base libre, típicamente la Forma A de duloxetina como base libre, en metanol, y recrystalizar la Forma B de duloxetina como base libre en el mismo. La Forma B de duloxetina cristalina como base libre se caracteriza por difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 2.

De acuerdo con la presente invención se proporciona adicionalmente un proceso de preparación de la Forma C de duloxetina cristalina como base libre, proceso que comprende suspender o disolver una sal de duloxetina, tal como la sal clorhidrato o di-p-toluil tartrato de duloxetina en agua, neutralizar con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido sódico, extraer en un disolvente inmiscible con agua, tal como diclorometano, concentrar el disolvente inmiscible con agua, sustituir el disolvente inmiscible con agua con isopropanol y, de esta manera, aislar la Forma C de duloxetina como base libre en forma cristalina. La Forma C de duloxetina cristalina como base libre se caracteriza por difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 3.

Mediante la presente invención se proporciona también un proceso de preparación de una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende disolver o suspender duloxetina cristalina como base libre, como se proporciona mediante la presente invención en un disolvente miscible en agua, tal como acetona, añadir un ácido farmacéuticamente aceptable a la misma, requerido para formar la sal farmacéuticamente aceptable, y aislar la sal farmacéuticamente aceptable requerida de duloxetina en forma cristalina. Cualquiera de las formas polimórficas A, B o C de duloxetina cristalina como base libre como se proporciona mediante la presente invención pueden emplearse como material de partida de duloxetina cristalina como base libre para los procesos anteriores de preparación de una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácidos adecuadas que pueden prepararse a partir de la duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables y las conocen bien los expertos en la materia. Los ácidos empleados habitualmente para formar dichas sales incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y potásico, así como ácidos orgánicos tales como ácido paratoluenosulfónico, metanosulfónico, oxálico, parabromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto sales sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, 3-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y sales similares. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido oxálico y ácido maleico. Una sal de adición de ácidos particularmente preferida es el clorhidrato.

Como se ha indicado anteriormente, la duloxetina es un inhibidor doble de la recaptación de serotonina y norepinefrina. La presente invención proporciona adicionalmente una formulación farmacéuticamente aceptable para administrar a un paciente, incluyendo seres humanos, que padecen o son susceptibles de padecer, una patología que se previene, mejora o elimina por administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina, formulación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C, descrita anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la misma.

Como se usa en este documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a cualquier cantidad de duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C, como se ha descrito anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, que es capaz de evitar, mejorar o eliminar una patología para la que la administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina está indicada.

Por “formulación farmacéuticamente aceptable” se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente es compatible con la duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C, como se ha descrito anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, y no perjudicial para un destinatario de la misma.

Las formulaciones farmacéuticas como se proporcionan mediante la presente invención pueden prepararse por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de formulaciones como se proporciona mediante la presente invención, la duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C como se ha descrito anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha definido anteriormente en este documento, puede mezclarse con un vehículo, diluyente o excipiente para la misma. Las formulaciones como se proporcionan mediante la presente invención pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sellos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol, pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso de duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C, como se ha descrito anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable, como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En particular, las cápsulas son formulaciones adecuadas para usar de acuerdo con la presente invención, que pueden incluir típicamente semillas revestidas non-pareil (microgránulos de sacarosa y almidón) como se define posteriormente en este documento ilustradas con más detalle con referencia a los ejemplos.

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada de duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C como se ha definido anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en ese documento, después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las formulaciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, más normalmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg de duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C, como se ha descrito anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento. La expresión “forma de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un vehículo farmacéutico adecuado.

Se proporciona también mediante la presente invención duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, para usar en terapia.

La presente invención proporciona adicionalmente duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un patología que puede prevenirse, mejorarse o eliminarse mediante la administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina como se describe en este documento.

Se ha mostrado que diversas funciones fisiológicas están sometidas a la influencia de los sistemas neuronales serotoninérgico y norepinefrinérgico del cerebro. Como tal, la duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C como se ha descrito anteriormente en este documento, de la presente invención o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, tiene utilidad en el tratamiento de diversos trastornos en mamíferos asociados con estos sistemas neuronales tales como obesidad, depresión, alcoholismo, dolor, pérdida de memoria, ansiedad y adicción al tabaco. En particular, la duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las

Formas A, B o C como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, tiene utilidad en el tratamiento de la depresión.

En un aspecto preferido de la presente invención, por lo tanto, se proporciona duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C como se ha descrito anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

La dosis particular de duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C como se descrito anteriormente en este documento o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, administrada de acuerdo con esta invención se determinará por supuesto según las circunstancias particulares que rodean al caso, la vía de administración, la afección particular a tratar, y consideraciones similares. La duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las Formas A, B o C, como se ha descrito anteriormente en este documento, o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento, puede administrarse por diversas vías incluyendo la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal. Una dosis diaria típica contendrá de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de duloxetina cristalina como base libre, opcionalmente como cualquiera de las formas A, B o C, como se ha definido anteriormente en este documento de la presente invención o una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable como se proporciona mediante la presente invención como se ha descrito anteriormente en este documento. Las dosis diarias preferidas serán de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg, idealmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg.

La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante las Figuras y los siguientes Ejemplos, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma A de duloxetina cristalina como base libre.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma B de duloxetina cristalina como base libre.

La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma C de duloxetina cristalina como base libre.

Los patrones de difracción de rayos X mencionados anteriormente se obtuvieron en un Difractómetro de rayos X Rigaku Miniflex equipado con una fuente de Cu Ka y un detector de recuento por centelleo. La velocidad de exploración era de 2 grados por minuto y el intervalo era de 3 a 45 grados.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia

Preparación de (-)-di-p-toluil tartrato de duloxetina

1. Se añadió duloxetina racémica (100 g) a metanol (200 ml).

2. Se añadió ácido (-)-di-p-toluil-L-tartárico (130 g) en una porción a 25-30°C.

3. Los contenidos se calentaron a 60-65°C y se mantuvieron durante 1 hora a 60-65°C.

4. El metanol se destiló completamente al vacío a 45-50°C.

5. Se añadió acetona (1,5 litros) al residuo y se agitó durante 3 horas a 25-30°C.

6. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetona (100 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para dar el compuesto del título (80 g).

Ejemplo 1

Preparación de duloxetina como base libre (Forma A)

1. A (-)-di-p-toluil tartrato de duloxetina (100 g), preparado mediante el Ejemplo de Referencia anterior, se le cargó agua (1 litro), seguido de agitación a 25-30°C durante 15 minutos.

ES 2 340 297 T3

2. Lentamente, se añadió la solución (8 g de hidróxido sódico en 50 ml de agua) y se agitó durante 10-15 minutos a 25-30°C.

3. La mezcla se extrajo dos veces con cloruro de metileno (500 ml).

4. Las capas de cloruro de metileno combinadas se lavaron con agua (100 ml).

5. El cloruro de metileno se destiló al vacío a una temperatura menor de 40°C, y se separó con acetona (50 ml).

6. El residuo se agitó con acetona (1 litro) a temperatura ambiente durante 1 hora.

7. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío a 50-55°C para obtener la Forma A de duloxetina como base libre (25 g).

Ejemplo 2

Preparación de duloxetina como base libre (Forma B)

1. Se disolvió la Forma A de duloxetina como base libre (10 g) en metanol (250 ml) a 55-60°C.

2. La solución se enfrió a temperatura ambiente.

3. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

4. Los sólidos se filtraron y se lavaron con metanol (10 ml).

5. Los sólidos se secaron al vacío a 50-55°C para dar la Forma B de duloxetina como base libre (7 g).

Ejemplo 3

Preparación de duloxetina como base libre (Forma C)

1. A (-)-di-p-toluil tartrato de duloxetina (100 g), preparado mediante el Ejemplo de Referencia anterior, se le cargó agua (1 litro), seguido de agitación a 25-30°C durante 15 minutos.

2. Lentamente, se añadió la solución (8 g de hidróxido sódico en 50 ml de agua) y se agitó durante 10-15 minutos a 25-30°C.

3. La mezcla se extrajo dos veces con cloruro de metileno (500 ml).

4. Las capas de cloruro de metileno combinadas se lavaron con agua (100 ml).

5. El cloruro de metileno se destiló al vacío a una temperatura menor de 40°C, y se separó con isopropanol (50 ml).

6. El residuo se agitó con isopropanol (500 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora.

7. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío a 50-55°C para obtener la Forma C de duloxetina como base libre (25 g).

Ejemplo 4

Preparación de clorhidrato de duloxetina

1. La Forma A de duloxetina como base libre (25 g) y acetona (250 ml) se agitaron durante 15 minutos a 25-30°C

2. El pH de la mezcla se ajustó a 2,0-3,0 usando HCl isopropanólico al 20% a 25-30°C.

3. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetona (100 ml) y se secaron al vacío a 50-55°C para dar clorhidrato de duloxetina (25 g).

ES 2 340 297 T3

Ejemplo 5

Preparación de clorhidrato de duloxetina

- 5 De una manera análoga al Ejemplo 4, la Forma B de duloxetina como base libre se convirtió en clorhidrato de duloxetina.

Ejemplo 6

- 10 *Cápsulas de Duloxetina (Duloxetina como base libre de acuerdo con la presente invención) - 60 mg*

15	Nº Sr.	Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
	I.	Carga del Fármaco	
20	1.	Duloxetina	60 mg
	2.	Semillas non-pareil	110-140 mg
	3.	Hidroxipropilmetil celulosa	2,0-4,0
25	4.	Talco	1,5-2,8
	5.	Dióxido de Silicio Coloidal	0,5-1,5
	6.	Alcohol Isopropílico	c.s
30	7.	Cloruro de Metileno	c.s
	II.	Recubrimiento de Sellado	
35	1.	Hidroxipropilmetil celulosa	7-10
	2.	Propilenglicol	2-4
	3.	Talco	2-4
40	4.	Alcohol Isopropílico	c.s
	5.	Cloruro de Metileno	c.s
	III.	Recubrimiento de Eudagrit	
45	1.	Eudragit L100-55	10-20
	2.	Talco	4-8
	3.	Dióxido de titanio	2-5
50	4.	Citrato de trietilo	1,5-3,0
	5.	Hidróxido sódico	0,1 -0,5
55	6.	Agua purificada	c.s

Proceso de fabricación - Carga de fármaco en Glatt GPCG 1.1 por pulverización de la parte inferior.

ES 2 340 297 T3

Ejemplo 7

Cápsulas de Duloxetina (Duloxetina como base libre de acuerdo con la presente invención) - 60 mg

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Nº Sr.	Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
I.	Carga del Fármaco	
1.	Duloxetina	60 mg
2.	Semillas non-pareil	110-140
3.	Hidroxipropilmetil celulosa	2,0-4,0
4.	Talco	1,5-2,5
5.	Dióxido de Silicio Coloidal	0,5-1,5
6.	Manitol	60 mg
II.	Recubrimiento de Sellado	
1.	Hidroxipropilmetil celulosa	7-10
2.	Manitol	3,0-9,0
3.	Talco	3,5 - 4,5
4.	Propilenglicol	1,5-2,5
5.	Agua purificada	c.s
III.	Recubrimiento de Eudagrit	
1.	Eudragit	9-11
2.	Talco	2,0-4,0
3.	Dióxido de titanio	1,0-3,0
4.	Citrato de trietilo	1,0-3,0
5.	Hidróxido sódico	0,1-0,3
6.	Agua purificada	c.s

Proceso de fabricación - Cargar el fármaco en un recubridor rotatorio.

50

55

60

65

ES 2 340 297 T3

Ejemplo 8

Cápsulas de Clorhidrato de Duloxetina (clorhidrato de duloxetina como se proporciona de acuerdo con la presente invención) - 60 mg

Nº Sr.	Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
I.	Carga del Fármaco	
1.	Clorhidrato de Duloxetina	60 mg
2.	Semillas non-pareil	110-140 mg
3.	Hidroxipropilmetil celulosa	2,0-4,0
4.	Talco	1,5-2,8
5.	Dióxido de Silicio Coloidal	0,5-1,5
6.	Alcohol Isopropílico	c.s
7.	Cloruro de Metileno	c.s
II.	Recubrimiento de Sellado	
1.	Hidroxipropilmetil celulosa	7-10
2.	Propilenglicol	2-4
3.	Talco	2-4
4.	Alcohol Isopropílico	c.s
5.	Cloruro de Metileno	c.s
III.	Recubrimiento de Eudagrit	
1.	Eudragit L100-55	10-20
2.	Talco	4-8
3.	Dióxido de titanio	2-5
4.	Citrato de trietilo	1,5-3,0
5.	Hidróxido sódico	0,1-0,5
6.	Agua purificada	c.s

Proceso de fabricación - Cargar el fármaco en Glatt GPCG 1.1 por pulverización de la parte inferior

ES 2 340 297 T3

Ejemplo 9

Cápsulas de Clorhidrato de Duloxetina (clorhidrato de duloxetina como se proporciona de acuerdo con la presente invención) - 60 mg

Nº Sr.	Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
I.	Carga del Fármaco	
1.	Clorhidrato de Duloxetina	60 mg
2.	Semillas non-pareil	110-140
3.	Hidroxipropilmetil celulosa	2,0-4,0
4.	Talco	1,5-2,5
5.	Dióxido de Silicio Coloidal	0,5-1,5
6.	Manitol	60 mg
II.	Recubrimiento de Sellado	
1.	Hidroxipropilmetil celulosa	7-10
2.	Manitol	3,0-9,0
3.	Talco	3,5 - 4,5
4.	Propilenglicol	1,5-2,5
5.	Agua purificada	c.s
III.	Recubrimiento de Eudagrit	
1.	Eudragit	9-11
2.	Talco	2,0-4,0
3.	Dióxido de titanio	1,0-3,0
4.	Citrato de trietilo	1,0-3,0
5.	Hidróxido sódico	0,1-0,3
6.	Agua purificada	c.s

Proceso de fabricación - Carga de fármaco en recubridor rotatorio.

ES 2 340 297 T3

Ejemplo 10

Estudio de degradación forzada sobre clorhidrato de duloxetina producido de acuerdo con la técnica anterior (Preparación 2, documento US 5.491.243) y clorhidrato de duloxetina producido a partir de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la presente invención

CONDICIÓN DE TENSIÓN	DULOXETINA HCl (de la técnica anterior)			DULOXETINA HCl (de la base libre)		
	Descripción	IMI	Imp. total	Descripción	IMI	Imp. total
1. Calor/UV						
a) Antes de exposición a calor o luz	Polvo blanco	0,20%	0,48%	Polvo blanco	0,05%	0,11%
b) 45°C	Polvo de color crema	0,19%	0,65%	Polvo blanco	0,07%	0,12%
c) 60°C	Polvo de color rosa claro	0,19%	0,70%	Polvo blanco	0,07%	0,12%
d) UV	Polvo de color marrón claro	0,19%	0,66%	Polvo de color crema	0,06%	0,11%
"IMI" - Impureza máxima individual						

REIVINDICACIONES

1. Duloxetina como base libre en forma cristalina.

2. Forma A de duloxetina cristalina como base libre, de acuerdo con la invención, que tiene un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 1.

3. Forma A de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por tener un patrón de difracción de rayos X con picos característicos (2θ): 9,70, 10,88, 13,03, 15,61, 19,19, 19,55, 19,88, 21,94, 22,16, 26,95 y 27,76°.

4. Forma B de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 2.

5. Forma B de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por tener un patrón de difracción de rayos X con picos característicos (2θ): 4,98, 9,96, 11,18, 12,58, 15,32, 18,98, 20,04, 20,62, 22,32, 22,44, 27,28 y 30,30°.

6. Forma C de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 3.

7. Forma C de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por tener un patrón de difracción de rayos X con picos característicos (2θ): 12,23, 13,49, 16,90, 18,28, 20,37, 22,61, 27,22, 27,40 y 30,65°.

8. Un proceso de preparación de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, proceso que comprende disolver o suspender una sal de duloxetina en un medio adecuado que comprende agua, neutralizar con una base adecuada, extraer la duloxetina como base libre formada de esta manera en un disolvente adecuado, sustituir el disolvente por un no disolvente y, de esta manera, aislar la duloxetina como base libre en forma cristalina.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la duloxetina cristalina como base libre se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, a partir de una sal de duloxetina.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la sal se selecciona entre el grupo que consiste en oxalato de duloxetina, clorhidrato de duloxetina y di-p-toluil tartrato de duloxetina.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, 9 ó 10, en el que dicha base comprende un hidróxido de metal alcalino.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico.

13. Un proceso de preparación de la Forma A de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, proceso que comprende suspender o disolver una sal de duloxetina en agua, neutralizar con una base, extraerla en un disolvente inmiscible en agua, concentrar el disolvente inmiscible en agua, sustituir el disolvente inmiscible en agua con acetona y, de esta manera, aislar la Forma A de duloxetina como base libre en forma cristalina.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que dicha sal de duloxetina es clorhidrato de duloxetina o di-p-toluil tartrato de duloxetina.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en el que dicha base es un hidróxido de metal alcalino.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico.

17. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que dicho disolvente inmiscible en agua es diclorometano.

18. Un proceso de preparación de la Forma B de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, proceso que comprende disolver o suspender la Forma A de duloxetina como base libre en metanol y recrystallizar la Forma B de duloxetina como base libre en el mismo.

19. Un proceso de preparación de la Forma C de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, proceso que comprende suspender o disolver una sal de duloxetina en agua, neutralizar con una base, extraer en un disolvente inmiscible en agua, concentrar el disolvente inmiscible en agua, sustituir el disolvente inmiscible en agua por isopropanol y, de esta manera, aislar la forma de duloxetina como base libre en forma cristalina.

ES 2 340 297 T3

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha sal de duloxetina es clorhidrato de duloxetina o di-p-toluil tartrato de duloxetina.

21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, en el que dicha base es un hidróxido de metal alcalino.

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho hidróxido de metal alcalino es hidróxido sódico.

23. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en el que dicho disolvente inmiscible en agua es diclorometano.

24. Un proceso de preparación de una sal de duloxetina farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende disolver o suspender la duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en un disolvente inmiscible en agua, añadir un ácido farmacéuticamente aceptable a la misma requerido para formar la sal farmacéuticamente aceptable y aislar la sal farmacéuticamente aceptable requerida de duloxetina en forma cristalina.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha duloxetina cristalina como base libre es la Forma A.

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha duloxetina cristalina como base libre es la Forma B.

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicha duloxetina cristalina como base libre es la Forma C.

28. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que dicho disolvente miscible en agua es acetona.

29. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que dicha sal es oxalato de duloxetina.

30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, en que dicha sal es clorhidrato de duloxetina.

31. Una formulación farmacéuticamente aceptable para administrar a un paciente, incluyendo seres humanos, que padecen o son susceptibles de padecer una patología que puede prevenirse, mejorarse o eliminarse mediante la administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina, formulación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la misma.

32. Duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en terapia.

33. Duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una patología que puede evitarse, mejorarse o eliminarse mediante la administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina.

34. Duloxetina cristalina como base libre de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

Fig.1.





