



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 162**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06850470 .3**

96 Fecha de presentación : **12.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1971592**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Síntesis y preparaciones mejoradas de sales de duloxetina.**

30 Prioridad: **12.12.2005 US 749095 P**
12.12.2005 US 749096 P
12.12.2005 US 749097 P
23.06.2006 US 815835 P
23.06.2006 US 815854 P
23.06.2006 US 815856 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.09.2011

73 Titular/es: **MEDICHEM, S.A.**
Fructuos Gelabert, 6-8
08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Winter, Stephen**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 162 T3

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

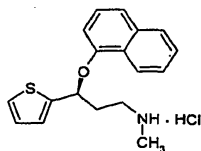
Síntesis y preparaciones mejoradas de sales de duloxetina

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de clorhidrato de duloxetina. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para el enriquecimiento enantiomérico de duloxetina racémica, y a un procedimiento para incrementar el exceso enantiomérico de duloxetina enriquecida de manera enantiomérica.

Descripción de la técnica anterior

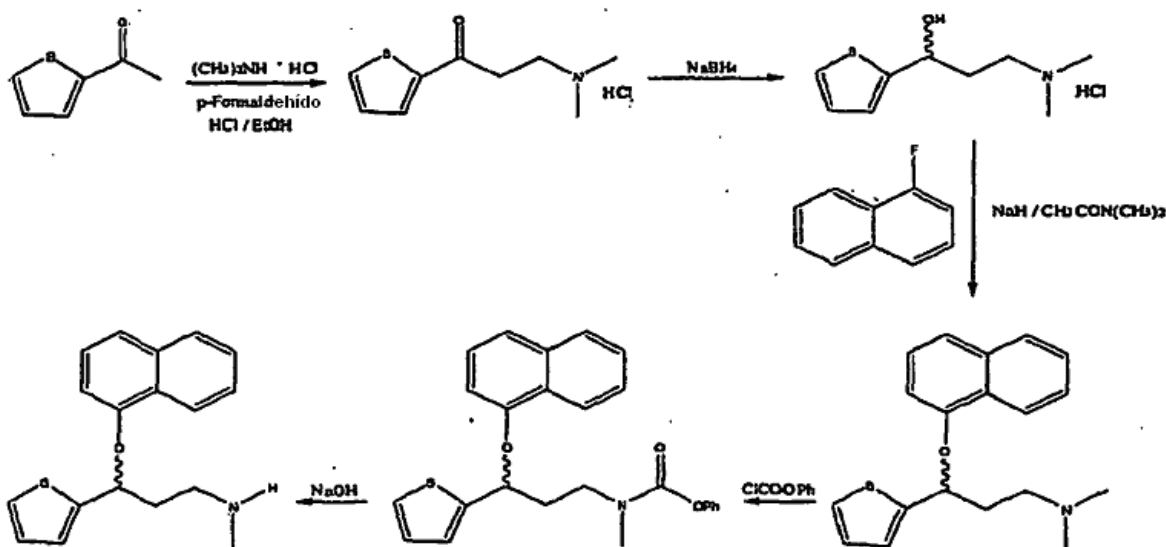
- 10 Clorhidrato de duloxetina (Compuesto 1) es el nombre internacional comúnmente aceptado para clorhidrato de N-metil- N-[(3S)-3-(1-naftiloxi)-3-tien-2-il]propil]amina (que también se conoce como clorhidrato de metil-[(S)3-(naftalen-1-iloxi)-3-tiofen-2-il-propil]-amina) y tiene una fórmula empírica de $C_{18}H_{19}NO \cdot HCl$ y un peso molecular de 333,88. Clorhidrato de duloxetina es una sustancia farmacéuticamente activa comercializada conocida por ser útil para el tratamiento de trastorno depresivo principal.



(I)

- 15 Clorhidrato de duloxetina es una serotonina selectiva e inhibidor de la captación de norepinefrina (SSNRI) para la administración oral. En los Estados Unidos, clorhidrato de duloxetina está comercializado bajo el nombre de Cymbalta® para el tratamiento de trastorno depresivo principal y dolor neuropático periférico diabético. En Europa, clorhidrato de duloxetina se ha aprobado para el tratamiento de trastorno depresivo principal y también para el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés de moderada a grave.

- 25 Duloxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.269 ("la patente '269"). No se describe ningún ejemplo relacionado con la preparación de (S)-duloxetina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, la sal clorhidrato). En la patente '269, se preparó duloxetina racémica mediante la desmetilación del derivado de N,N-dimetilpropanamina correspondiente usando cloroformiato de fenilo para producir el carbamato correspondiente como un intermedio. Después el carbamato se hidrolizó para producir la duloxetina racémica en forma de un aceite, y se aisló posteriormente como la sal oxalato. La 'patente 269 indica que los isómeros ópticamente activos se pueden preparar a partir de sus precursores ópticamente activos correspondiente mediante los procedimientos descritos, o mediante resolución de las mezclas racémicas. El procedimiento descrito en la 'patente 269 para obtener duloxetina racémica se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

La Patente de Estados Unidos N° 5.362.886 ("la "patente 886") desvela la estrategia sintética anterior pero usando el intermedio quiral de (S)-3-dimetilamino-1-(2-tienil)-1-propanol. Mediante el uso de este intermedio quiral, se obtiene (S)-duloxetina. La "patente 886 proporciona la preparación de (S)-duloxetina en la forma de su sal clorhidrato.

5 Procedimientos para producir duloxetina y / o sus sales también se describen en otras referencias, incluyendo: los documentos WO 03/070720; WO 04/065376; WO 04/011452; WO 04/024708; WO 04/005307; JP 2004123596; WO 04/13123; WO 04/005220; y WO 00/61540. La preparación de clorhidrato de duloxetina se describe específicamente en la Patente de Estados Unidos N° 5.491.243; WO 04/056795; J. Labelled Compd. Radiopharm., 36, 213 (1995); y Zhongguo Xinyao Zazhi, 14 (1), 74 - 76 (2005). En general, estos procedimientos alternativos incluyen la resolución de un intermedio clave o una síntesis estereoselectiva implicando usualmente una reducción estereoespecífica de un grupo ceto para proporcionar el alcohol correspondiente.

10 La Solicitud de Patente WO 04/056795 desvela la preparación de (S)-duloxetina mediante disolución de duloxetina racémica usando un ácido quiral, y clorhidrato de duloxetina se prepara mediante trituración en acetona .

De manera notable, en ninguno de los ejemplos descritos en la bibliografía y / o esquematizados anteriormente están las propiedades de cristal de clorhidrato de duloxetina caracterizadas o es el exceso enantiomérico reseñado.

15 En el presente documento, se ha observado para la primera vez que el clorhidrato de duloxetina existe como un conglomerado. Por lo tanto el clorhidrato de duloxetina sólido prefiere que exista en distintas formas definidas enantioméricamente. Esta ocurrencia es rara y solamente se espera en aproximadamente entre 5 y 10% de compuestos. Véase, por ejemplo, J. Jacques, A. Collect y S.H. Wilden, ENANTIOMERS, RACEMATES AND RESOLUTIONS, Krieger Publishing Company (1991) y K. Saigo et al., J. Am. Chem. Soc., 118, 3441 - 3449 (1996).
20 Por consiguiente, el sólido tiene excelentes características de cristalización (es decir, el compuesto puede estar enriquecido en un enantiómero mediante cristalización dejando licores racémicos). La ventaja de incremento de exceso enantiomérico es evidente dado (a) el coste relativamente bajo del ácido aquiral (como opuesto a un ácido quiral) y (b) que conglomerada la resolución se puede hacer funcionar como un procedimiento continuo que a menudo es extremadamente eficaz para la fabricación multi-ton. Véase, por ejemplo, J. Crosby, Tetrahedron Report Number 293, Tetrahedron, 47, 4789 (1991). Un ejemplo de tal procedimiento se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.087.495 en la que el bromhidrato de galantamina se identifica como un conglomerado y resuelto mediante técnicas de cristalización directa. Para los procedimientos relativos a la separación de conglomerados, véase Crosby, CHIRALITY AND INDUSTRY, Wiley, Chichester, 24 - 27 (1992).

30 Identificación de un conglomerado se logra mediante análisis de las características físicas de la forma sólida. Ejemplos de tales técnicas incluyen, pero no se limitan a, espectroscopía infrarroja, difracción de rayos x en polvo y calorimetría de barrido diferencial. En tales técnicas, una muestra racémica se compara usualmente con una muestra que ha sido enriquecido enantioméricamente. En las técnicas anteriores, muestras de conglomerado serán idénticas en todas las composiciones enantioméricas. Véase; por ejemplo, Jacques, ENANTIOMERS, RACEMATES AND RESOLUTIONS, en 53.

35 Además para determinar que el clorhidrato de duloxetina existe en forma de conglomerado, se ha observado que clorhidrato de duloxetina racémica tiene un menor punto de fusión que la única forma de enantiómero.

Sumario de la invención

40 La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de clorhidrato de duloxetina. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para el enriquecimiento enantiomérico de duloxetina racémica, y a un procedimiento para incrementar el exceso enantiomérico de duloxetina enriquecida enantioméricamente.

Un aspecto de la invención incluye un procedimiento para la separación de los enantiómeros de duloxetina HCl mediante cristalización directa. En tal procedimiento, se ha observado que no es necesario resolver la duloxetina racémica usando un ácido quiral para preparar (S)-duloxetina a partir de (±)-duloxetina.

45 Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento para el enriquecimiento enantiomérico de duloxetina racémica mediante formación de sal con un ácido aquiral, en el que el procedimiento incluye la siembra de una solución supersaturada de dicha sal con una muestra de una sal enriquecida enantioméricamente, y recuperar el sólido precipitado.

50 Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento para incrementar el exceso enantiomérico de una muestra parcialmente resuelta de duloxetina o su sal en la que el contraion ácido es un ácido aquiral, y la recuperación de sólido precipitado. Este procedimiento puede además opcionalmente incluir la siembra de una solución de la duloxetina o su sal con una sal de duloxetina del mismo ácido enriquecida enantioméricamente.

55 Otro aspecto de la invención incluye el uso de una sal enriquecida enantioméricamente de duloxetina preparada mediante los procedimientos descritos anteriormente en una formulación farmacéutica, incluyendo, preferiblemente, la sal clorhidrato.

Otro aspecto de la invención incluye el descubrimiento que clorhidrato de duloxetina existe en forma de un conglomerado. Como tal, la invención incluye un procedimiento en el que una solución supersaturada de clorhidrato de duloxetina racémica se siembra con una muestra enriquecida enantioméricamente para provocar una cristalización favorable de clorhidrato de duloxetina.

60 En el presente documento también se describe la conversión del clorhidrato de duloxetina acetona solvato, que es un nuevo formado cuando la acetona se usa durante el proceso para el enriquecimiento enantiomérico de clorhidrato de duloxetina.

En el presente documento también se describe la conversión del clorhidrato de duloxetina acetona solvato en clorhidrato de duloxetina Forma I mediante recristalización.

Breve descripción de los dibujos

5 Los dibujos que acompañan, que se incluyen para proporcionar un entendimiento adicional de la invención y se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención y conjuntamente con la descripción de sirven para explicar los principios de la invención. En los dibujos:

Figura 1 ilustra el espectro de XRD en polvo de (S)-Clorhidrato de duloxetina, Forma I;

Figura 2 ilustra el espectro IR de (S)-Clorhidrato de duloxetina, Forma I;

Figura 3 ilustra las señales de DSC de (S)-Clorhidrato de duloxetina, Forma I;

10 Figura 4 ilustra el espectro XRD en polvo de Clorhidrato de duloxetina acetona solvato; y

Figura 5 ilustra el espectro IR de Clorhidrato de duloxetina acetona solvato.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se hará referencia en detalle a las realizaciones preferidas de la invención.

15 Sin embargo, esta invención se puede realizar en muchas formas diferentes y no se deben considerar como limitación a las realizaciones establecidas en el presente documento. Además, y como apreciarán los expertos en la técnica, la invención se puede realizar como un procedimiento, sistema o procedimiento.

20 La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de clorhidrato de duloxetina. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para el enriquecimiento enantiomérico de duloxetina racémica, y a un procedimiento para incrementar el exceso enantiomérico de duloxetina enriquecida enantioméricamente.

Un aspecto de la invención incluye un procedimiento para preparar una sal de duloxetina en la que el contraion es aquiral, en el que el procedimiento incluye la siembra de una solución supersaturada de sal racémica con una forma enriquecida enantioméricamente de la sal, y recuperación de la sal que cristaliza.

25 Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento para incrementar el exceso enantiomérico de una sal enriquecida enantioméricamente, en el que el procedimiento incluye la cristalización o suspensión en disolvente y recuperación del sólido.

30 Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento para incrementar el exceso enantiomérico de una sal de duloxetina parcialmente resuelta, en el que el contraion es aquiral y en el que el procedimiento incluye cristalización o suspensión en disolvente y recuperación del sólido, y en que la reducción en contenido de enantiómero R está entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 50%.

En el presente documento también se describe un procedimiento de cristalización que proporciona clorhidrato de duloxetina caracterizado por un espectro de rayos X en polvo que tiene picos a aproximadamente 18,1, 18,9, 20,9, 23,4, 24,6, 28,0 ± 0,2 grados 2θ □ y máximos adicionales a aproximadamente 9,7, 13,9, 14,5, 16,0, 22,7, 26,5, 27,4 ± 0,2 grados 2θ.

35 En los procedimientos descritos anteriormente, duloxetina racémica o enriquecida enantioméricamente se puede preparar mediante cualquiera de los procedimientos reseñados o metodologías químicas convencionales. En los procedimientos que implican una etapa de siembra, el exceso enantiomérico de la semilla puede ser alto, y típicamente > 80% de ee.

40 En los procedimientos descritos anteriormente, el exceso enantiomérico y producción del producto obtenido será dependiente de las condiciones usadas, tal como disolvente, concentración, temperatura y presión. De este modo, en otro aspecto de la invención, el incremento de exceso enantiomérico observado puede ser aproximadamente 50% de ee o más y con aproximadamente > 90% de ee de producto final después de optimización. En otro aspecto de la invención, el exceso enantiomérico de producto será aproximadamente > 98% de ee. En otro aspecto de la invención, el exceso enantiomérico del producto será aproximadamente > 99% de ee. En otro aspecto de la invención, el exceso enantiomérico del producto será aproximadamente > 99,5% de ee.

45 Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento que incluye la cristalización de clorhidrato de duloxetina para obtener un producto con un exceso enantiomérico muy alto. En tales procedimientos, es preferible que el exceso enantiomérico obtenido mediante cristalización o cristalización cristalizaciones (s) sucesiva (s) de clorhidrato de duloxetina es aproximadamente ≥ 99,0%, más preferiblemente aproximadamente ≥ 99,5%, e incluso más preferiblemente es aproximadamente ≥ 99,9%.

Otro aspecto de la invención incluye formulaciones, y un procedimiento para preparar el mismo, de clorhidrato de duloxetina que tiene un contenido en (R)-clorhidrato de duloxetina menor que aproximadamente 1% del área por HPLC.

55 Otro aspecto de la invención incluye formulaciones, y un procedimiento para la preparación del mismo, de clorhidrato de duloxetina que tiene un contenido en (R)-clorhidrato de duloxetina menor que aproximadamente 0,5% de área por HPLC.

Otro aspecto de la invención incluye formulaciones, y un procedimiento para la preparación del mismo, de clorhidrato de duloxetina que tiene un contenido de (R)-clorhidrato de duloxetina menor que aproximadamente 0,1 % de área por HPLC.

En el presente documento también se describe clorhidrato de duloxetina como un solvato.

5 En el presente documento también se describe clorhidrato de oxetina como un solvato con acetona.

El clorhidrato de duloxetina acetona solvato se caracteriza por patrón de difracción de Rayos X en polvo (2θ) ($\pm 0,2^\circ$) (XRD) que tienen sus principales picos a aproximadamente 5,5, 10,5, 12,2, 16,6, 17,9, 18,2, 18,8, 21,1, 22,1, 23,9, 24,5, 24,8, 25,7, 27,7 $\pm 0,2$ grados 2θ , y picos adicionales a aproximadamente 13,2, 14,1, 15,4, 16,0, 19,3, 22,6, 23,3, 26,2, 26,5, 28,2, 29,2, 29,6, 32,0, 33,2, 34,5, 36,2, 37,5, 38,0, 38,7, 39,6, 41,2, 42,8, 43,4, 47,7, 49,0° como se ilustra en la Figura 4. El clorhidrato de duloxetina acetona solvato además se caracteriza por el espectro de IR ilustrado en la Figura 5.

En el presente documento también se describe la conversión del clorhidrato de duloxetina acetona solvato en clorhidrato de duloxetina Forma I por medio de recristalización.

15 Será evidente para los expertos en la técnica que diversas modificaciones y variaciones se pueden realizar en la presente invención y los ejemplos específicos proporcionados en el presente documento sin salirse del ámbito de la invención. De este modo, se entiende que la presente invención cubre las modificaciones y variaciones de esta invención que están dentro de las Reivindicaciones y sus equivalentes.

Ejemplos Específicos

20 Los siguientes ejemplos son para propósitos ilustrativos solamente y no se pretende, ni se deberán interpretar para, limitar el alcance de la invención.

Condiciones experimentales generales:

Procedimiento HPLC

a. Procedimiento de HPLC de pureza cromatográfica

25 La separación cromatográfica se lleva a cabo en un Phenomenex Luna C 18, columna de 5 μm , 4,6 x 150 mm a temperatura ambiente (20 - 25°C).

La fase móvil se preparó mezclando 500 ml de acetonitrilo con 500 ml de tampón (pH = 2), que se preparó mediante disolución de 18,40 g de hexafluorofosfato en 1000 ml de agua. El pH se ajustó hasta 2 con ácido fosfórico. La fase móvil se mezcla y se filtra a través de una membrana de nylon de 0,22 μm bajo vacío.

30 El cromatógrafo se equipó con un detector de 220 nm y el caudal era de 1 ml por minuto. Muestras de ensayo (10 μl) se prepararon mediante disolución de la cantidad apropiada de muestra en la fase móvil con el fin de obtener 0,5 mg por ml. El cromatograma se desarrolló durante al menos 30 minutos.

b. Procedimiento quiral de HPLC

La separación cromatográfica se llevó a cabo en un Daicel CHIRALCEL OD-RH, 5 μm , columna de 4,6 x 150 mm a temperatura ambiente (20 - 25°C).

35 La fase móvil se preparó mezclando 600 ml de acetonitrilo con 400 ml de tampón (pH = 2) que se preparó a partir de 18,40 g de hexafluorofosfato disuelto en 1000 ml de agua. El pH se ajustó hasta 2 con ácido fosfórico. La fase móvil se mezcló y se filtró a través de una membrana de nylon de 0,22 μm a vacío.

40 El cromatógrafo se equipó con un detector de 216 nm y el caudal era de 0,5 ml por minuto. Muestras de ensayo (5 μl) se prepararon mediante disolución de la cantidad apropiada de muestra en la fase móvil con el fin de obtener 0,5 mg de muestra por ml. El cromatograma se desarrolló durante al menos 25 minutos.

Ejemplo 1: preparación de clorhidrato de (s)-n-metil-(3-(1-naftiloxi)-3-tien-2-il)propilamina (clorhidrato de duloxetina) a partir de carbamato de cloroetilo

45 Éster 1-cloroetílico del ácido (S)-N-Metil-[3-(naftalen-1-iloxi)-3-tiofen-2-il-propil]-carbámico (6,42 g, 60% de ee) se agitó en metanol (3,2 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas proporcionando una solución de clorhidrato de duloxetina en metanol. Después se añadió acetona (30 ml), y la mezcla se sembró con 5 mg de clorhidrato de duloxetina de 99,3% de ee. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se mantuvo a 6°C durante 16 horas. Después el sólido resultante se filtró, se lavó con acetona (5 ml), y se secó a vacío a temperatura ambiente durante 24 horas produciendo 1,56 g de clorhidrato de duloxetina Forma I. Análisis: Rendimiento: 29%; 98% de ee; XRD: sustancialmente el mismo que Figura 1). Los licores filtrados se concentraron y se disolvieron en acetona (5 ml). Después de mantenerse a 6°C durante 16 horas, los licores produjeron 0,486 g adicionales de clorhidrato de duloxetina en forma de un sólido después de filtración. Análisis: Rendimiento: 9%, 94% de ee. Análisis de los licores proporcionaron < 5% de ee.

Ejemplo 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-metil-(3-(1-naftiloxi)-3-tien-2-il)propilamina (Clorhidrato de duloxetina) a partir de (S)-N-metil-(3-(1-naftiloxi)-3-tien-2-il)propilamina (Base de Duloxetina)

55 Base de Duloxetina (1 g, 62% de ee) se agitó en acetato de etilo (4 ml) a 0°C y se añadió ácido clorhídrico en metanol (1,25 M, 2.42 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas y después a temperatura ambiente durante

16 horas adicionales. La mezcla después se evaporó, y se añadió acetona (5 ml) que provocó precipitación abundante. Se añadió acetona adicional (7 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y se filtró. El producto se lavó después con acetona (2 ± 5 ml) y se secó a vacío a 50°C produciendo 0,43 g de clorhidrato de duloxetina en forma de un sólido de color blanco. Análisis: 97,4% de ee; $> 97\%$ de área máxima de clorhidrato de duloxetina, XRD: sustancialmente el mismo que Figura 1.

Ejemplo 3: Purificación de Clorhidrato de duloxetina

Duloxetina HCl bruta (23,38 g, 59% de ee) se disolvió en acetona (110 ml), y se agitó a 0°C durante 20 horas. La suspensión se agitó después a esta temperatura durante una hora adicional, se filtró, y el sólido resultante se secó a vacío a 40°C produciendo 11,35 g de duloxetina HCl. Análisis: 70,1% de ee; $> 98,9\%$ de área de pico de duloxetina HCl; $< 0,01\%$ (de área de pico) de 4-(3-metilamino-1-tiofen-2-il-propil)-naftalen-1-ol.

Ejemplo 4: Purificación de Clorhidrato de duloxetina Purification

Duloxetina HCl bruta (1,3 g, 59% de ee) se disolvió en acetona (10 ml), y se enfrió hasta 0°C provocando precipitación. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y la suspensión se agitó durante toda una noche. La mezcla se filtró, y se secó el sólido a vacío a 40°C produciendo 0,34 g de duloxetina HCl. Análisis: 98,9% de ee, $>99,3\%$ de área máxima de duloxetina HCl; $< 0,01\%$ (de área máxima) de 4-(3-metilamino-1-tiofen-2-il-propilnaftalen-1-ol).

Ejemplo 5: Preparación de clorhidrato de N-metil-(3-(1-naftiloxi)-3-tien-2-il)propilamina racémica (clorhidrato de duloxetina racémica)

Clorhidrato de duloxetina (5,0 g, 15 mmol) y terc-pentóxido de sodio 40% en tolueno (14 ml, 3 eq) se calentaron en DMSO (50 ml) durante 45 h a 60°C . La mezcla se enfrió, se inactivó con agua (40 ml), y se extrajo con isopropilacetato (2 ± 30 ml). Después se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (20 ml), y se evaporaron proporcionando 5,13 g de un aceite racémico de acuerdo con el análisis de HPLC quiral. El resto después se disolvió en acetona (50 ml), se agitó a 0°C durante 10 minutos, y se añadió ácido clorhídrico en éter (2 M, 6 ml, 12 mmol, 0,8 eq). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas y después se filtró. El producto se lavó después con acetona (2 ± 5 ml) y se secó a vacío a 40°C produciendo 2,0 g de clorhidrato de duloxetina. El sólido era idéntico de acuerdo con IR, XRPD (Forma I), HPLC quiral y $^1\text{H NMR}$ a las muestras de Clorhidrato de duloxetina de enantiómero individual. De acuerdo con análisis de HPLC quiral, sin embargo, el sólido era racémico. Análisis: P. de F. $133,9 - 134,4^\circ\text{C}$ (cf. enantiómero individual $165,7 - 166,0^\circ\text{C}$).

Ejemplo 6: Resolución Directa de clorhidrato de N-metil-(3-(1-naphthiloxi)-3-tien-2-il)propilamina racémica (Clorhidrato de duloxetina)

Clorhidrato de duloxetina racémica (0,536 g) se disolvió con calentamiento en acetona (5 ml) y se dejó enfriar. Después de 30 minutos, se añadió 1 mg de (S)-clorhidrato de duloxetina ($>99\%$ de ee) y la mezcla se agitó durante una hora adicional. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se secó a vacío a 40°C produciendo 0,16 g de clorhidrato de duloxetina en forma de un sólido de color blanco. Este sólido mostró 12,1% de ee (enantiómero S) mediante HPLC quiral. Se evaporó una muestra del filtrado y se analizó y mostró 8,2% de ee (enantiómero R).

Ejemplo 7 (Comparación): Conversión de Clorhidrato de duloxetina Acetona solvato en la Forma I mediante Recristalización

Clorhidrato de duloxetina acetona solvato (4,05 kg) se recristalizó en etanol (8,4 kg) con una filtración en caliente. La mezcla se enfrió hasta entre 0 y 5°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla después se filtró y se secó a 40°C durante 13 horas a vacío produciendo 2,29 kg de clorhidrato de duloxetina, Forma I. Análisis: XRD en polvo Forma I.

Ejemplo 8 (Comparación): Conversión de Clorhidrato de duloxetina Acetona solvato en la Forma I por calentamiento

Clorhidrato de duloxetina acetona solvato (2,955 g) se calentó a vacío a 60°C durante 16 horas produciendo 2,515 g de clorhidrato de duloxetina, Forma I. Análisis: XRD y IR clorhidrato de duloxetina Forma I.

Ejemplo 9 (Comparación): Conversión de Clorhidrato de duloxetina Forma I en la Clorhidrato de duloxetina Acetona Solvato

Clorhidrato de duloxetina, Forma I (1 g) se agitó en 5 ml de acetona a 40°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas adicionales. Después de esto, la mezcla se filtró y se sometió inmediatamente a análisis mediante XRD en polvo y IR. Rendimiento: 1,04 g. Análisis: de clorhidrato de duloxetina acetona solvato por XRD e IR.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para el enriquecimiento enantiomérico de una sal de duloxetina, en el que el contraión de duloxetina es un ácido aquiral, que comprende al menos uno de cristalización directa y suspensión en disolvente de una sal de duloxetina de partida para recuperar sal de duloxetina enriquecida que queda en un componente de fase sólida, **caracterizado porque** la sal de duloxetina de partida contiene menos de aproximadamente 99,5% de (S)-duloxetina.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha sal de duloxetina es clorhidrato de duloxetina.
- 10 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha sal de duloxetina recuperada es (S)-clorhidrato de duloxetina.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicha sal de duloxetina recuperada contiene menos de aproximadamente 1% de área por HPLC de (R)-clorhidrato de duloxetina.
5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicha sal de duloxetina recuperada contiene menos de aproximadamente 0,5% de área por HPLC de (R)-clorhidrato de duloxetina.
- 15 6. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicha sal de duloxetina recuperada contiene menos de aproximadamente 0,1% de área por HPLC de (R)-clorhidrato de duloxetina.
7. Una formulación que contiene dicha sal recuperada preparada de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.
8. La formulación de la reivindicación 7, que comprende además al menos un material excipiente.
- 20 9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la duloxetina de partida es racémica.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la sal de duloxetina de partida contiene menos de aproximadamente 90% de (S)-duloxetina.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la sal de duloxetina de partida contiene menos de aproximadamente 85% of (S)-duloxetina.
- 25 12. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además la etapa de la siembra de una solución supersaturada de dicha sal de duloxetina de partida con la forma de la sal enriquecida enantioméricamente.

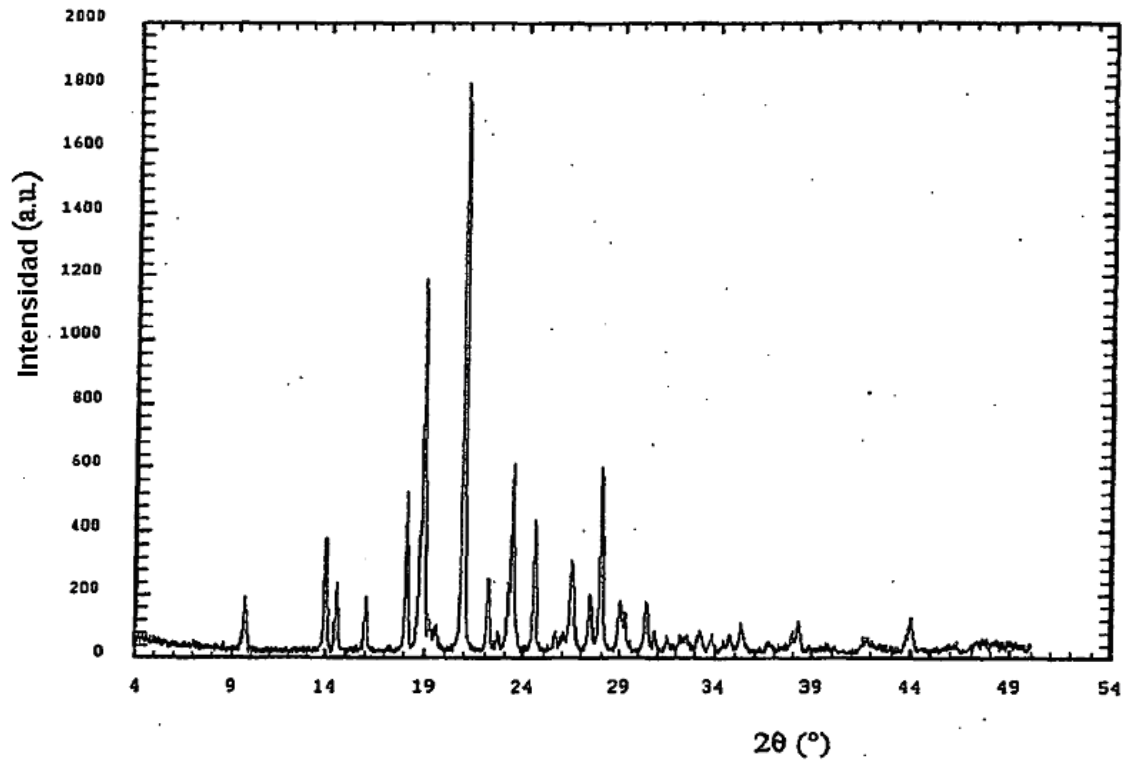


FIG. 1 Espectro XRD en polvo de (S)-Clorhidrato de duloxetina Forma I

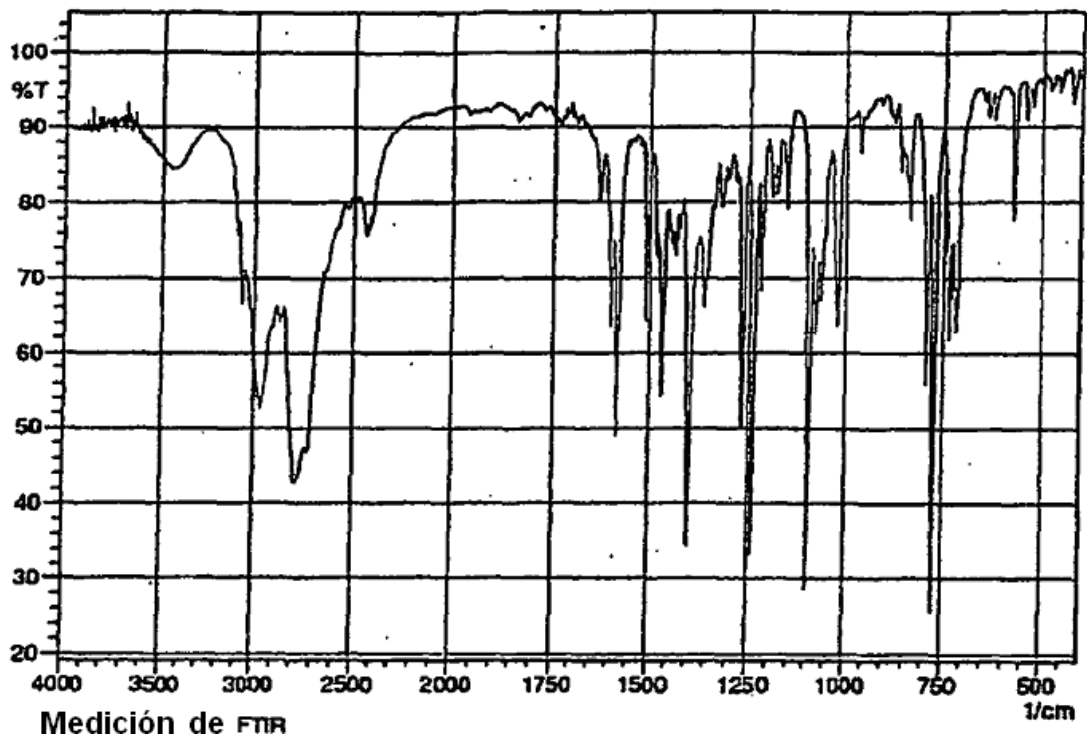


FIG. 2 Espectro IR de (S)-Clorhidrato de duloxetina Forma I

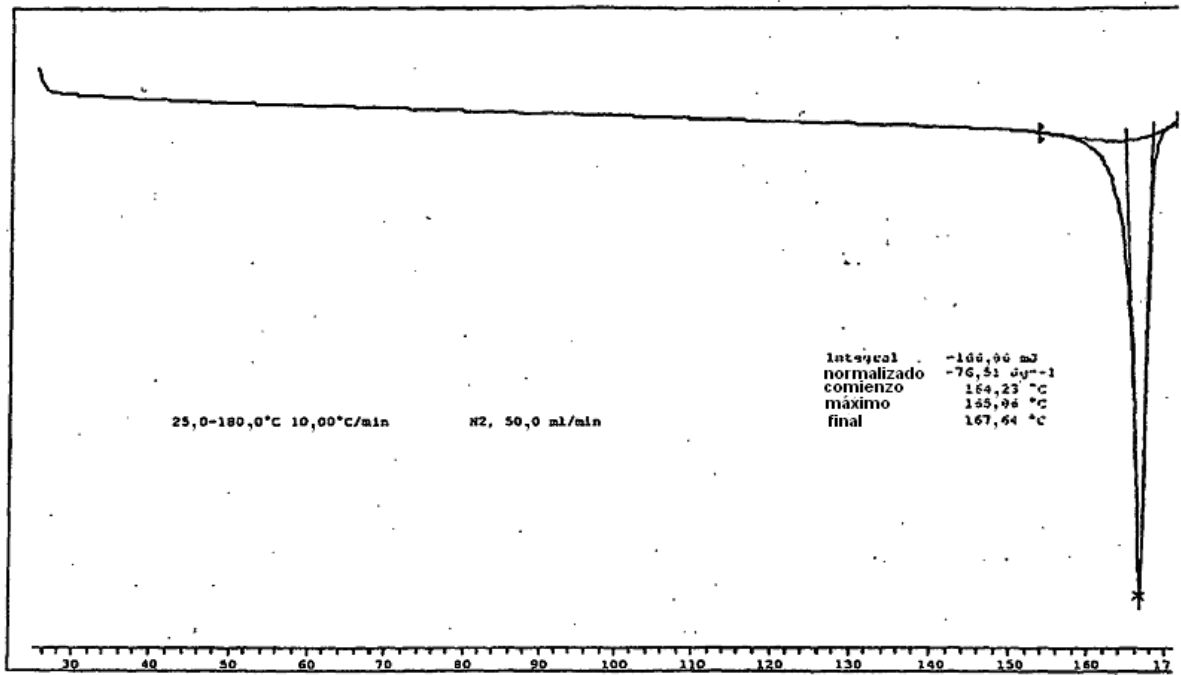


FIG. 3 Señal de DSC de (S)-Clorhidrato de duloxetina Forma I

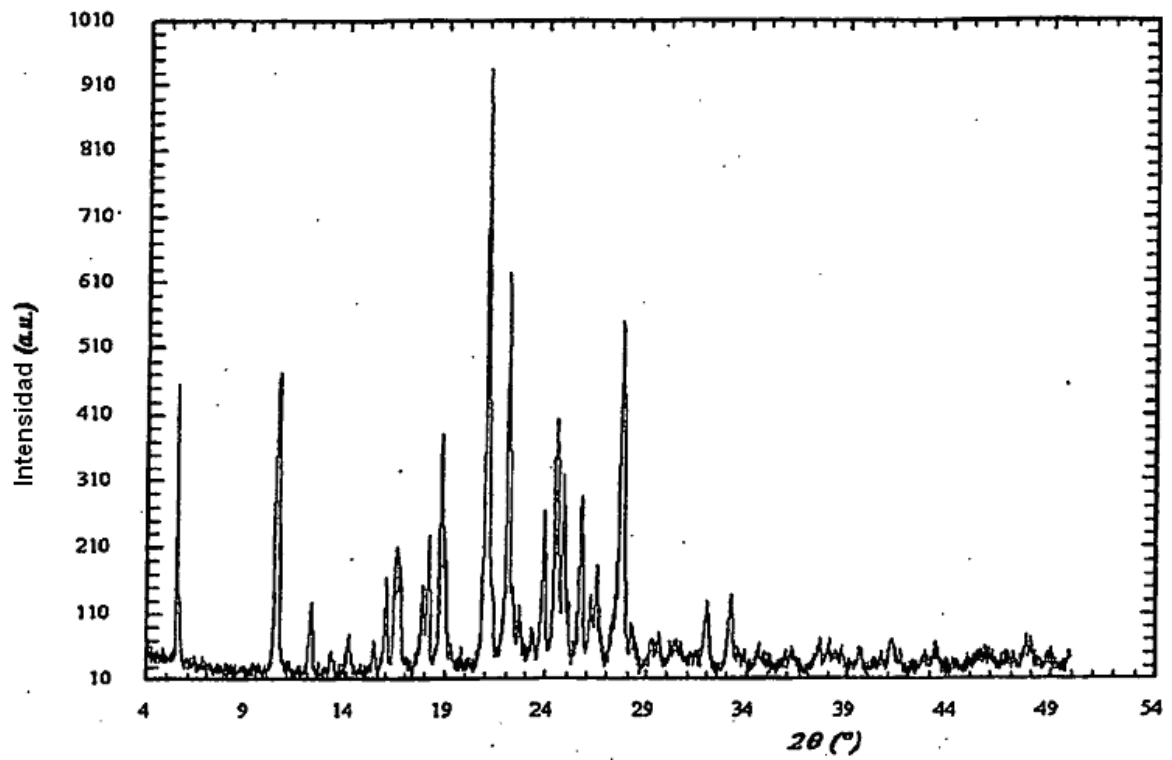


FIG. 4. Patrón de espectro XRD en polvo de Clorhidrato de duloxetina acetona solvato

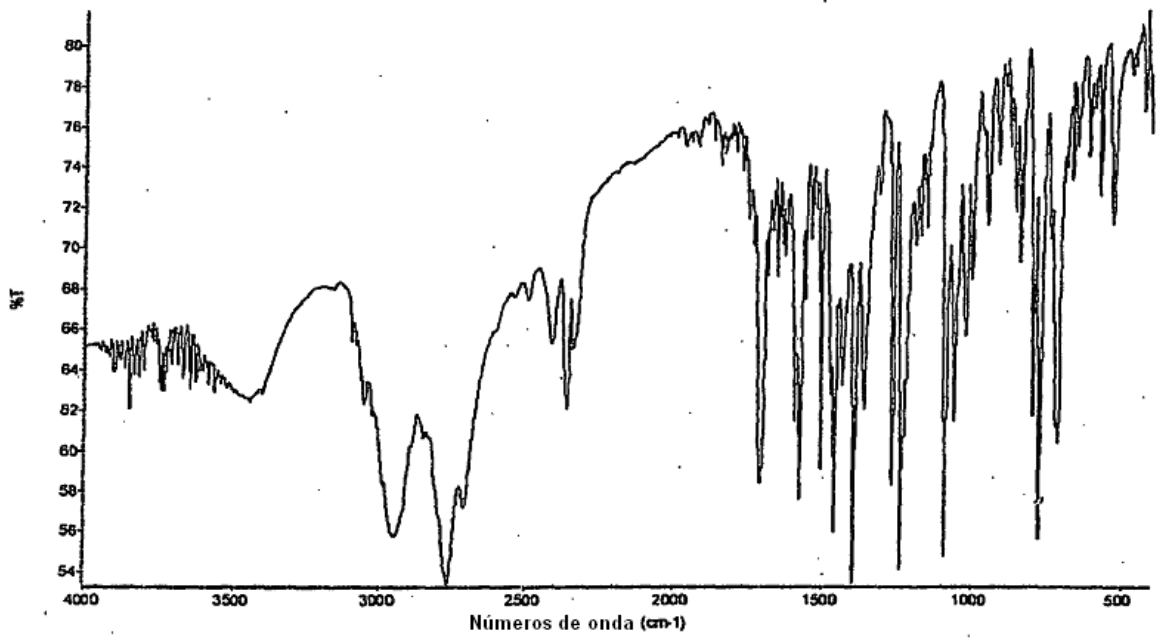


FIG. 5. Espectro IR de Clorhidrato de duloxetina acetona solvato