

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

307 492

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/54 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

C07C 213/10 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2014-79**
(22) Přihlášeno: **04.02.2014**
(40) Zveřejněno: **12.08.2015**
(Věstník č. 32/2015)
(47) Uděleno: **05.09.2018**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **17.10.2018**
(Věstník č. 42/2018)

(56) Relevantní dokumenty:

US 2011/071120 A1.

(73) Majitel patentu:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

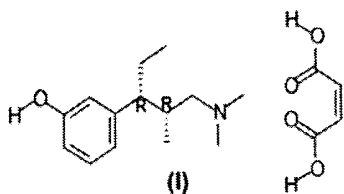
(72) Původce:
Josef Černý, Slaný, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Tomáš Pekárek, Praha 5, CZ
Pavel Calta, Praha 10 - Uhřetěves, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název vynálezu:
Pevná forma maleátu tapentadolu a způsob její přípravy

(57) Anotace:
Předložené řešení se týká maleátu tapentadolu forma A vzorce I, přičemž vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 10,7; 11,6; 16,0; 17,1; 20,4; 24,2 a 25,9 $\pm$ 0,2° 2-theta, hlavní onset teplotu 90,0 °C při měření diferenční skenovací kalorimetrií (DSC) a absorpční maxima 3217, 2971, 2874, 1705, 1619, 1587, 1534, 1484, 1351, 1250, 1188 a 1075 cm⁻¹ v IČ spektru. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I a její použití pro přípravu farmaceutické kompozice.

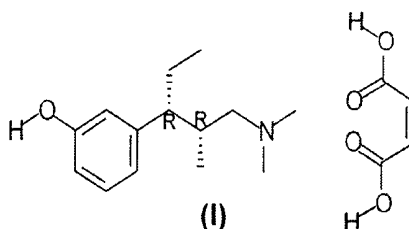
CZ 307492 B6



Pevná forma maleátu tapentadolu a způsob její přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká nové krystalické formy A maleátu tapentadolu **I**, chemicky maleátu 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]fenolu, a způsobu její přípravy.



Dosavadní stav techniky

Patent EP 0 693 475 se zabývá skupinou 1-fenyl-3-dimethylaminopropanových sloučenin, procesy jejich přípravy, jejich farmaceutické kompozice a metody použití. Tyto sloučeniny jsou využívány do farmaceutických kompozic jako účinná analgetika. Patří mezi ně i hydrochlorid tapentadolu, jakožto centrálně působící analgetikum s duálním mechanismem účinku. Jako agonista μ -opioidních receptorů zabraňuje přenosu nervového vzruchu míchou a zároveň zabraňuje zpětnému vstřebávání noradrenalinu v synaptických štěrbinách.

Různé procesy pro přípravu tapentadolu, jeho optických isomerů a farmaceuticky akceptovatelných solí jsou popsány v řadě patentů či patentových aplikací například: US 6248737 a US 6344558, dále ve WO2004108658, WO2005000788, WO2008012046, WO2008012047, WO2008012283, WO2011080736, WO2011157390, WO20111026314, WO2013105109, WO2012089177, ale i v řadě dalších.

Již patent EP 0 693 475 zmiňuje možnost tvorby farmaceuticky akceptovatelných solí tapentadolu a jemu podobných látek s vhodnými kyselinami (jako např. chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, methansulfonovou, mravenčí, octovou, šťavelovou, jantarovou, vinnou, mandlovou, fumarovou, mléčnou, citrónovou a podobně). Z celé škály navržených solí byl však připraven, izolován a dostatečně popsán pouze krystalický hydrochlorid. Takto izolovaný polymorf hydrochloridu tapentadolu byl označen jak forma B.

Dokument WO2006000441 popisuje dvě krystalové formy hydrochloridu: již zmíněnou formu B a formu A. Jednotlivé polymorfy jsou zde charakterizovány X-ray práškovou difrakcí, přičemž polymorf A je označen jako stabilnější z obou forem. Další dokumenty demonstrují přípravy a případně charakterizace dalších polymorfů hydrochloridu tapentadolu: CN102924303 (forma C).

CN103254088 (forma D) a CN103193659 (nepojmenovaná forma). Dokument US2010272815 popisuje také amorfni formu hydrochloridu tapentadolu, podobně jako patentová přihláška. Patentová přihláška WO2009071310 popisuje 3 různé formy báze tapentadolu, proces jejich přípravy a uvádí jejich charakterizaci pomocí X-ray práškové difrakce. Další dvě polymorfni formy volné báze tapentadolu jsou také popsány v přihlášce WO2012001571. Širokou škálu solí a kokrytalů popisuje přihláška WO2012010316, většina forem však nebyla nijak fyzikálně chemicky charakterizována a ani nebyl uveden konkrétní postup jejich přípravy. Specifická forma hydrobromidu tapentadolu byla popsána také v WO2012051246.

V dokumentu US20110071120 je popsána příprava a charakterizace několika solí tapentadolu (kafersulfonát, dibenzoylvinan, jablečnan, a salicylan). Soli s kyselinami s vysokou molekulární

hmotností (např. kyselina kafrsulfonová, dibenzoylvinná apod.) však nejsou vhodné pro farmaceutické použití, protože mohou neúnosně zvýšit velikost lékové formy (Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley, 2011, Kapitola 7). Tento problém je třeba brát v úvahu zvláště v případě tapentadolu, protože komerčně prodávané lékové formy obsahují 50 až 250 mg tapentadolu (jako hydrochloridu). V tomto dokumentu je též uveden maleát tapentadolu, charakterizovaný pouze pomocí XRPD, který byl připraven ve velice nízkém výtěžku.

Polymorfismus, výskyt různých krystalových forem je vlastnost některých molekul a molekulárních komplexů. Je obecně známo že různé soli či polymorfy farmaceuticky aktivních látek mohou mít různé fyzikálně-chemické či potažmo farmakologické vlastnosti. Tyto soli a jejich polymorfy pak mohou být využity k získání ideálního složení farmaceutických formulací obsahující danou aktivní látku či její sůl. Z výše uvedeného vyplývá, že je velice důležité neustále vyhledávat vhodné soli či polymorfní formy farmaceuticky aktivních látek. Objevování nových solí a polymorfních forem tapentadolu může poskytnout nové způsoby, jak zlepšit vlastnosti tapentadolu jako aktivní farmaceutické složky formulací.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nová krystalická forma A maleátu tapentadolu vzorce I a způsob její přípravy. Způsob přípravy formy A maleátu tapentadolu vzorce I zahrnuje následující kroky:

a) příprava roztoku báze tapentadolu v etherických rozpouštědlech rozpouštěním báze tapentadolu v etherických rozpouštědlech, či neutralizací vhodné soli tapentadolu v etherických rozpouštědlech přidávkem roztoku anorganické báze a případné vysušení vzniklého roztoku pomocí azeotropické destilace či vysušením pomocí vhodných činidel

b) zahřátím získaného roztoku a přikapání roztoku kyseliny maleinové rozpuštěné v alkoholu

c) přidání krystalizačních ok formy A maleátu tapentadolu, ochlazení získaného roztoku, růst krystalů, ochlazení na izolační teplotu a izolace

Roztok báze tapentadolu ve vhodných etherických rozpouštědlech v kroku a) lze získat dvěma způsoby. Prvním je přímé rozpuštění báze tapentadolu v etherických rozpouštědlech jako jsou tetrahydrofuran (THF), 2-methyltetrahydrofuran (2-Me-THF), cyklopentylmethylether a *tert*-butylmethyl etheru (MTBE) ve výhodném provedení v *tert*-butylmethyl etheru. Druhým způsobem je rozpuštění či suspendování vhodné soli tapentadolu v etherických rozpouštědlech, a neutralizace roztoku/suspenze přidávkem vodného roztoku anorganické báze. Mezi vhodné soli patří zejména hydrobromid, oxalát či salicylát s výhodou se použije hydrochlorid. Mezi vhodná etherická rozpouštědla patří zejména THF, 2-methyltetrahydrofuran (2-Me-THF), cyklopentylmethylether a *tert*-butylmethyl ether (MTBE) ve výhodném provedení v *tert*-butylmethyl ether. Mezi vhodné anorganické báze patří zejména LiOH, NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, a KHCO₃, ve výhodném provedení se použije NaOH.

Takto získaný roztok v kroku a) obsahuje pod 1 % hmotn. vody (hmotnostní, Karl Fischer), ve výhodném provedení pod 0,5 % vody (Karl Fischer). Pokud takto získaný roztok obsahuje více než 0,5 % hmotn. vody je možné ho vysušit pomocí vhodného sušidla, jako jsou Na₂SO₄, MgSO₄, CaCl₂, CaSO₄, či použitím molekulových sít či oddestilováním azeotropu MTBE/voda azeotropickou destilací tak, aby byl obsah vody pod 0,5 % hmotn. Překvapivě bylo zjištěno totiž, že obsah vody vyšší než 0,5 % hmotn. má vliv jak na výtěžek a izolaci (tvorba oleje) maleátu tapentadolu.

Roztok báze tapentadolu získaný v kroku a) obsahuje 2 až 9 mmol, 0,5 až 2 g, ve 4 ml etherického rozpouštědla, ve výhodném provedení 0,5 až 1,2 g báze tapentadolu rozpuštěném ve 4 ml MTBE s celkovým obsahem vody pod 0,5 % hmotn. Takto získaný roztok báze tapentadolu

s obsahem vody pod 0,5 % hmotn. se v kroku b) ohřeje na teplotu vyšší než 50 °C a začne se do roztoku přidávat roztok kyseliny maleinové ve vhodném alkoholu. Rychlost přidávání se volí taková, aby vnitřní teplota roztoku směsi neklesla pod 40 °C. Mezi vhodné alkoholy patří zejména methanol, ethanol, *n*-propanol, isopropanol či *tert*-butanol, ve výhodném provedení se
 5 použije isopropanol. Pro následnou krystalizaci je nutné, aby po dokončení přidávání roztoku kyseliny maleinové byl získán čirý jednorázový roztok. Toho lze dosáhnout právě vhodnou volbou teploty (nad 40 °C) a poměrem rozpouštědel/tapentadol báze. Kyselina maleinová se přidává v přibližně v poměru 1 až 1,5 ekvivalentu k bázi tapentadolu, ve výhodném provedení 1 až 1,1 ekvivalentu. V nejvýhodnějším provedení se k 0,9 až 1,1 g báze tapentadolu rozpuštěném
 10 v 4 ml MTBE se přidá 0,53 g kyseliny maleinové v 2,5 až 3,5 ml isopropyl alkoholu, přičemž se teplota udržuje v rozmezí 50 až 55 °C.

Takto získaný roztok se v kroku c) očkuje při teplotě 40±5 °C přídatkem 0,5 až 2 % hmotn. maleátu tapentadolu formy A. Ve výhodném provedení se použije 1% maleát tapentadolu forma
 15 A. Očkování má zásadní vliv na izolaci produktu. Pro získání maleátu tapentadolu formy I je nutné očkovat jednorázový roztok, jinak hrozí získání semikrystalické či olejovité formy produktu. Vhodně naočkováná reakční směs se následně ochladí na teplotu 30 až 40 °C, při které se udržuje po dobu minimálně 0,5 hodiny. Ve výhodném provedení je to 35±1 °C. Tento postup napomáhá tvorbě krystalických částic s vhodnými vlastnostmi (dobrá filtrovatelnost, dobře
 20 sušitelný produkt).

Poté následuje ochlazení na izolační teplotu rozsah 0 až -20 °C, ve výhodném provedení na teplotu -10±1 °C a izolace produktu. Produkt se promyje směsí ether alkohol, ve výhodném provedení MTBE-isopropyl alkohol a usuší se. Pod pojmem teplota uváděná v příkladech,
 25 nárocích a popisu se myslí vždy vnitřní teplota směsi, roztoku nebo suspenze. Dalším předmětem tohoto vynálezu je forma A maleátu tapentadolu vzorce I charakterizována RTG práškovým záznamem uvedeným na obrázku 1. Tabulka 1 zahrnuje difrakční píky této formy. Charakteristické reflexe jsou následující: 11,6; 17,1; 20,4; 24,2 a 25,9 ± 0,2° 2-theta.

30 Takto získaná forma A je vhodná pro farmaceutické využití. Tato forma maleátu tapentadolu je velmi stabilní při vlhkosti do 80 % a velmi dobře rozpustná s vysokou rychlostí rozpouštění, což jsou podmínky vhodné pro využití při formulaci výsledné lékové formy.

35 Maleát tapentadolu forma A vzorce I podle tohoto vynálezu je charakterizován práškovým XRPD záznamem uvedeným v tabulce 1.

Tab. 1: XRPD – charakteristické difrakční píky formy A maleátu tapentadolu vzorce I

Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å] = 0,1 nm	Rel. Int. [%]
10,67	8,285	19,2
10,93	8,087	12,4
11,65	7,591	30,4
12,89	6,865	11,7
13,11	6,748	6,8
14,43	6,133	11,6
15,41	5,744	12,8
16,01	5,530	18,8
17,10	5,182	100,0
17,99	4,928	23,0
18,41	4,815	8,0
18,87	4,699	13,5
19,23	4,613	7,5
20,40	4,349	34,0
21,46	4,137	21,7
22,66	3,920	10,1
24,16	3,681	57,9
25,85	3,443	39,9
28,64	3,114	7,4
28,96	3,081	8,3
29,19	3,057	7,5
29,79	2,997	5,9
30,75	2,905	8,7
32,48	2,754	4,8
36,50	2,460	4,8
37,81	2,377	3,6

Maleát tapentadolu vzorce I byl měřen diferenční skenovací kalorimetrií DSC a vykazuje hlavní onset teplotu 90,0 °C. (viz obrázek 2).

5

Maleát tapentadolu vzorce I je na IČ spektru charakterizován absorpčními maximy 3217, 2971, 2874, 1705, 1619, 1587, 1534, 1484, 1351, 1250, 1188 a 1075 cm⁻¹ (viz obrázek 3).

10 Objasnění výkresů

Obr. 1: XRPD záznam formy A maleátu tapentadolu vzorce I

Obr. 2: DSC záznam formy A maleátu tapentadolu vzorce I

15

Obr 3: IČ spektrum formy A maleátu tapentadolu vzorce I

Příklady uskutečnění vynálezu

Vzorky v následujících příkladech byly charakterizovány metodou práškové rentgenové difrakce (XRPD), IČ spektroskopie a diferenční skenovací kalorimetrie (DSC).

5

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 0,1547 \text{ nm}$ ($1,542 \text{ \AA}$)), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: $2 - 40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,01^\circ 2\theta$. Měření probíhalo na plochem práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $\frac{1}{4}$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbin, Sollerovy clonky $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $5,0 \text{ mm}$.

15 Měřicí parametry IČ spektroskopie: Spektra byla měřena na FTIR Nicolet Nexus (Thermo, USA). Každé spektrum bylo získáno pořízením 64 scanů v 2 cm^{-1} rozlišení.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 3 až 4 mg a rychlost ohřevu $5 \text{ }^\circ\text{C/min}$. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě $50 \text{ }^\circ\text{C}$ a poté z ohřevu do $250 \text{ }^\circ\text{C}$ rychlostí ohřevu $10 \text{ }^\circ\text{C/min}$. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N_2 o průtoku 20 ml/min .

25 Příprava maleátu tapentadolu vzorce I formy A

Příklad 1:

30 Báze tapentadolu ($5,2 \text{ g}$; $23,5 \text{ mmol}$) se rozpustí v $20,8 \text{ ml}$ *terc.*butylmethyletheru a roztok se ohřeje k varu. K roztoku se za varu přikape předem připravený roztok kyseliny maleinové ($2,73 \text{ g}$; $23,5 \text{ mmol}$) v 18 ml isopropylalkoholu. Vzniklý roztok směs se ochladí na teplotu $40 \text{ }^\circ\text{C}$ a přidá se očko maleátu tapentadolu formy A ($0,052 \text{ g}$). Následuje ochlazení na teplotu $35 \text{ }^\circ\text{C}$ a míchání se po dobu 1 hodiny. Vzniklá suspenze se ochladí na teplotu $-10 \text{ }^\circ\text{C}$. Vyloučená látka se odsaje a pro myje minimálním množstvím směsi *terc.*butylmethyletheru/isopropanolu ($3/1$).
35 Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Bylo získáno $6,9 \text{ g}$ ($87 \text{ } \%$ hmotn. teoretického množství) maleátu tapentadolu krystalové formy A odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

40 Příklad 2:

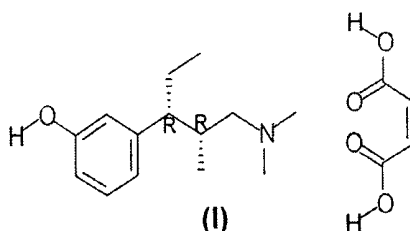
Hydrochlorid tapentadolu (6 kg ; $23,3 \text{ mol}$) se suspenduje v 43 l *terc.*butylmethyletheru. K suspenzi se přilije vodný roztok NaOH (980 g v 10 l) a reakční směs se intenzivně míchá po dobu 30 minut. Vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje 10 l vody. Z reakční směsi se oddestiluje 14 l destilátu. Poté se pokračuje v destilaci za průběžného přidávání suchého *terc.*butylmethyletheru (26 l) takovou rychlostí, aby byl v reakční směsi udržován konstantní objem. Teplota roztok se upraví na $50 \text{ }^\circ\text{C}$ a přidá se roztok kyseliny maleinové ($2,7 \text{ kg}$; $23,3 \text{ mol}$) v $13,5 \text{ l}$ isopropanolu. Reakční směs se ochladí na teplotu $40 \text{ }^\circ\text{C}$ a přidá se očko maleátu tapentadolu formy A (60 g). Následuje ochlazení na teplotu $35 \text{ }^\circ\text{C}$ a míchání se po dobu 1 hodiny.
50 Vzniklá suspenze se ochladí na teplotu $-10 \text{ }^\circ\text{C}$. Vyloučená látka se odsaje a promyje $6,5 \text{ l}$ směsi *terc.*butylmethyletheru/isopropanolu ($3/1$). Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Bylo získáno $7,0 \text{ kg}$ ($90 \text{ } \%$ hmotn. teoretického množství) maleátu tapentadolu krystalové formy A odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

Příklad 3:

Hydrobromid tapentadolu (300 g; 1 mol) se suspenduje v 1,8 l *terc.*butylmethyletheru. K suspenzi se přilije vodný roztok NaOH (42 g v 450 ml) a reakční směs se intenzivně míchá po dobu 30 minut. Vodná fáze se oddělí a organická fáze se promyje 2 x 450 ml vody. Z reakční směsi se oddestiluje 600 ml destilátu. Poté se pokračuje v destilaci za průběžného přidávání suchého *terc.* butylmethyletheru (1000 ml) takovou rychlostí, aby byl v reakční směsi udržován konstantní objem. Teplota roztok se upraví na 50 °C a přidá se roztok kyseliny maleinové (115 g; 1 mol) v 580 ml isopropanolu. Reakční směs se ochladí na teplotu 40 °C a přidá se očko maleátu tapentadolu formy A. Následuje ochlazení na teplotu 35 °C a míchání se po dobu 1 hodiny. Vzniklá suspenze se ochladí na teplotu -10 °C. Vyloučená látka se odsaje a promyje minimálním množstvím směsi *terc.*butylmethyletheru/isopropanolu (3/1). Výsledný produkt se pak suší ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C. Bylo získáno 305 g (91 % teoretického množství) maleátu tapentadolu krystalové formy A odpovídající XRPD záznamu uvedenému na obrázku 1 a DSC uvedenému na obrázku 2.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Maleát tapentadolu vzorce I forma A vykazující tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 10,7; 11,6; 16,0; 17,1; 20,4; 24,2 a 25,9 $\pm$ 0,2° 2-theta.



2. Maleát tapentadolu vzorce I forma A podle nároku 1 vykazující hlavní onset teplotu 90,0 °C při měření diferenční skenovací kalorimetrií (DSC).

3. Maleát tapentadolu vzorce I forma A podle nároků 1 a 2 vykazující charakteristická absorpční maxima 3217, 2971, 2874, 1705, 1619, 1587, 1534, 1484, 1351, 1250, 1188 a 1075 cm⁻¹ v IČ spektru.

4. Použití maleátu tapentadolu vzorce I formy A podle nároků 1 až 3 pro přípravu farmaceutické kompozice.

5. Způsob přípravy maleátu tapentadolu vzorce I formy A podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že zahrnuje následující kroky:

a) příprava roztoku báze tapentadolu v etherických rozpouštědlech rozpuštěním báze tapentadolu v etherických rozpouštědlech, či neutralizací vhodné soli tapentadolu v etherických rozpouštědlech přidavkem roztoku anorganické báze a případné vysušení vzniklého roztoku pomocí azeotropické destilace či vysušením pomocí vhodných činidel

b) zahřátí získaného roztoku a přikapání roztoku kyseliny maleinové rozpuštěné v alkoholu

c) přidání krystalizačních ok formy A maleátu tapentadolu vzorce **I**, ochlazení získaného roztoku, růst krystalů, ochlazení na izolační teplotu a izolace.

5 6. Způsob přípravy maleátu tapentadolu vzorce **I** formy **A** podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že se v kroku a) použije jako etherické rozpouštědlo tetrahydrofuran – THF, 2-methyltetrahydrofuran – 2-Me-THF, cyklopentylmethylether nebo *terc*-butylmethyl ether – MTBE.

10 7. Způsob přípravy podle nároků 5 a 6, **vyznačující se tím**, že se v kroku a) použije jako etherické rozpouštědlo MTBE.

15 8. Způsob přípravy podle nároků 5 až 7, **vyznačující se tím**, že se použije v kroku a) jako etherické rozpouštědlo MTBE, jako sůl vhodná pro neutralizaci se použije hydrobromid, oxalát, salicylát či hydrochlorid tapentadolu, jako vhodné anorganické báze LiOH, NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, a KHCO₃ a vhodné sušení se provádí pomocí Na₂SO₄, MgSO₄, CaCl₂, CaSO₄, molekulovými sítý nebo oddestilováním azeotropu MTBE/voda azeotropickou destilací.

20 9. Způsob přípravy podle nároků 5 až 8, **vyznačující se tím**, že se v kroku a) jako etherické rozpouštědlo použije MTBE, jako sůl vhodná se použije hydrochlorid, jako vhodná anorganická báze NaOH a pro sušení se použije oddestilování azeotropu MTBE/voda.

25 10. Způsob přípravy podle nároků 5 až 9, **vyznačující se tím**, že se v kroku a) získá roztok tapentadolu báze obsahující 2 až 9 mmol, 0,5 až 2 g, ve 4 ml etherického rozpouštědla s celkovým obsahem vody pod 0,5 % hmotn.

11. Způsob přípravy podle nároků 5 až 10, **vyznačující se tím**, že se v kroku a) získá roztok tapentadolu báze s 0,5 až 1,2 g tapentadolu báze rozpuštěném ve 4 ml MTBE s celkovým obsahem vody pod 0,5 % hmotn.

30 12. Způsob přípravy podle nároků 5 až 11, **vyznačující se tím**, že se roztok získaný v kroku a) obsahující 0,5 až 1,2 g tapentadolu báze v 4 ml MTBE s celkovým obsahem vody pod 0,5 % hmotn. v kroku b) ohřeje na teplotu vyšší než 50 °C a do tohoto roztoku se začne přidávat roztok kyseliny maleinové v alkoholu.

35 13. Způsob přípravy podle nároků 5 až 12, **vyznačující se tím**, že se v kroku b) kyselina maleinová rozpuštěná v alkoholu přidává v poměru 1 až 1,5 ekvivalentu k tapentadolu bázi a rychlost přidávání se volí taková, aby vnitřní teplota roztoku tapentadolu neklesla pod 40 °C.

40 14. Způsob přípravy podle nároků 5 až 13, **vyznačující se tím**, že se v kroku b) přidává roztok 0,53 g kyseliny maleinové v 2,5 až 3,5 ml isopropyl alkoholu k roztoku získaného v kroku a) obsahující 0,9 až 1,1 g tapentadolu báze v 4 ml MTBE, přičemž se teplota vnitřní udržuje v rozmezí 50 až 55 °C.

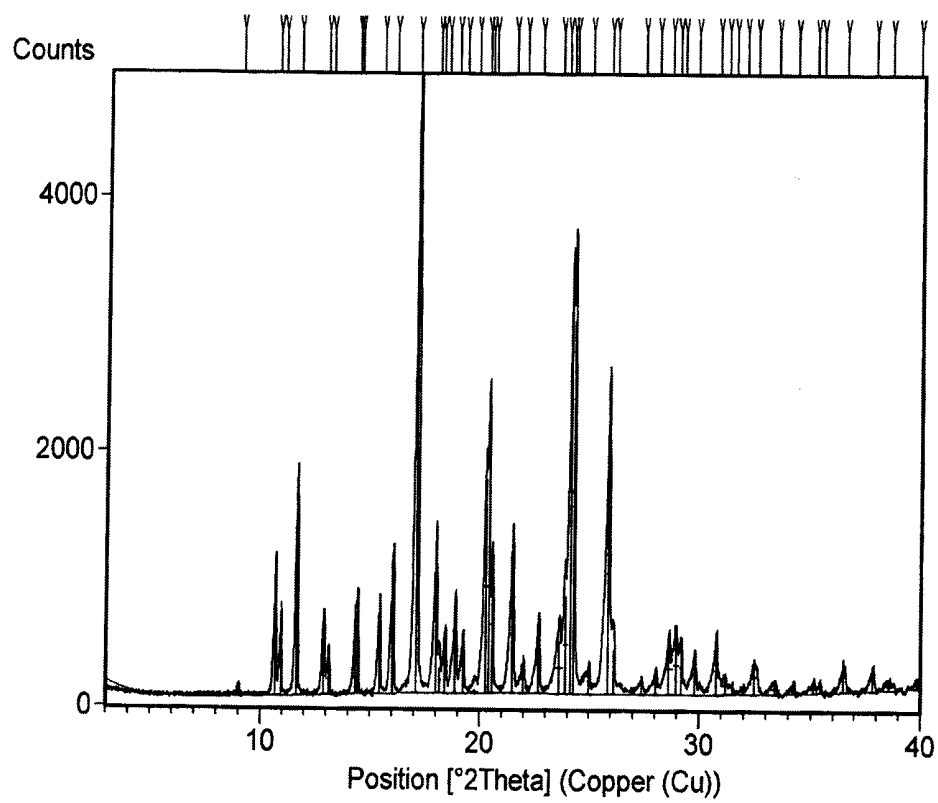
45 15. Způsob přípravy podle nároků 5 až 14, **vyznačující se tím**, že se v kroku c) očkuje při vnitřní teplotě 35 až 45 °C roztok získaný v kroku b) přidávkem 0,5 až 2 % tapentadolu maleátu formy **A**, naočkovaná reakční směs se následně ochladí na vnitřní teplotu 30 až 40 °C a nadále se chladí po dobu minimálně 0,5 hodiny.

50 16. Způsob přípravy podle nároků 5 až 15, **vyznačující se tím**, že se v kroku c) očkuje roztok získaný v kroku b) přidávkem 1% tapentadolu maleátu formy **A**, naočkovaná reakční směs se následně ochladí na vnitřní teplotu 34 až 36 °C a nadále se chladí po dobu minimálně 0,5 hodiny.

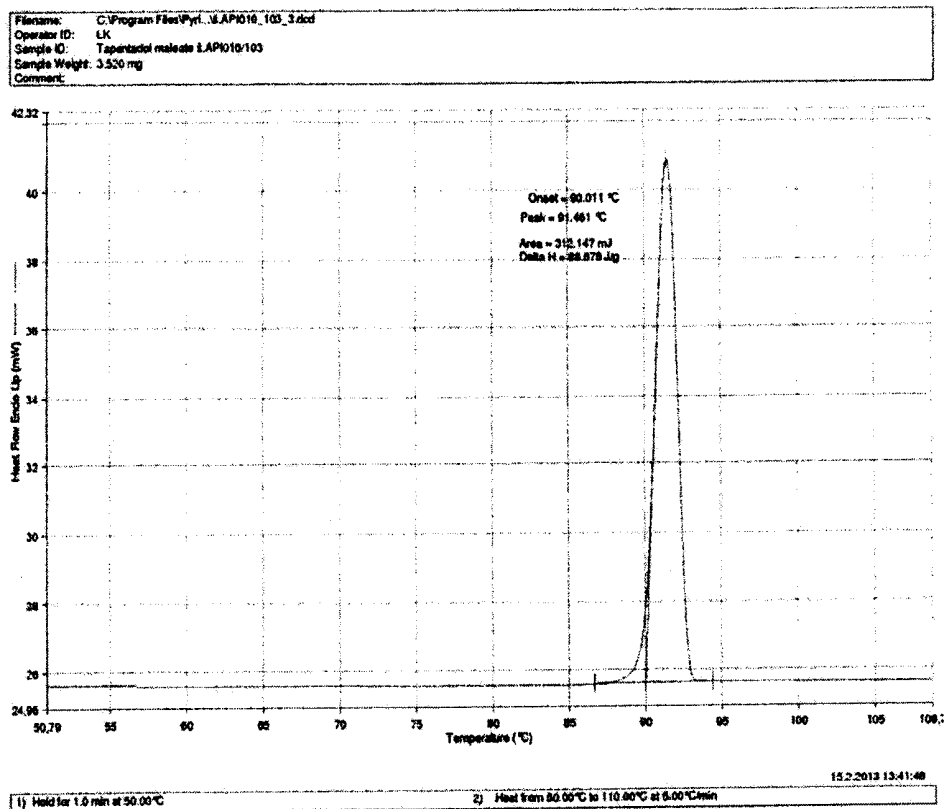
55 17. Způsob přípravy podle nároků 5 až 16, **vyznačující se tím**, že se v kroku c) po naočkování a ochlazení na vnitřní teplotu 34 až 36 °C po dobu minimálně 0,5 hodiny získá suspenze s krystalickým produktem, která se ochladí na izolační teplotu 0 až –20 °C.

18. Způsob přípravy podle nároku 5 až 17, **vyznačující se tím**, že se v kroku c) po naočkování a ochlazení na vnitřní teplotu 34 až 36 °C po dobu minimálně 0,5 hodiny získá suspenze s krystalickým produktem, která se ochladí na izolační teplotu od –9 do –11 °C, produkt se izoluje
5 filtrací, promyje se a vysuší.

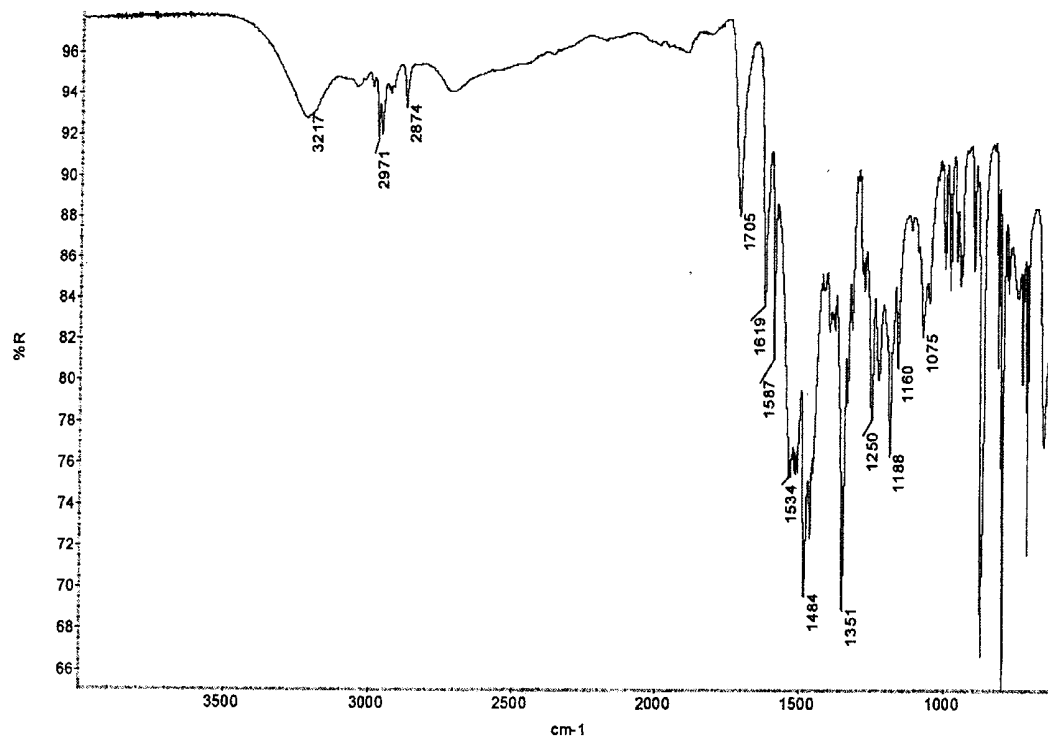
Obr. 1: XRPD záznam pro tapentadol maleát vzorce I



Obr. 2: DSC záznam pro tapentadol maleát vzorce I



Obr 3. IČ spektrum sloučeniny vzorce I



Konec dokumentu
