

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 644**

51 Int. Cl.:

C07D 491/044 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2012 PCT/IB2012/052151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012 WO12150538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2012 E 12726191 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2705041**

54 Título: **Sales cristalinas de asenapina**

30 Prioridad:
02.05.2011 IT MI20110734

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2018

73 Titular/es:
**OLON S.P.A. (100.0%)
Strada Rivoltana km. 6/7
20090 Rodano (MI), IT**

72 Inventor/es:
**FRIGOLI, SAMUELE;
LONGONI, DAVIDE;
DANELLI, TAMARA y
ALPEGIANI, MARCO**

74 Agente/Representante:
SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 644 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

Sales cristalinas de asenapina

Resumen de la invención

5 El objeto de la invención es la nueva sal cristalina fosfato de asenapina, un procedimiento para su preparación, y su uso para preparar maleato de asenapina. También se describe una nueva forma polimórfica monoclinica de maleato de asenapina, un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Técnica anterior

10 La asenapina, cuyo nombre químico es (3a*R*,12b*R*)-*rel*-5-cloro-2,3, 3a,12b-tetrahidro-2-metil-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino [4,5-*c*]pirrol, es un compuesto con actividad antipsicótica desarrollado, en forma de una sal con ácido maleico (Org 5222), para el tratamiento de la esquizofrenia y episodios de manía. El perfil farmacológico del maleato de asenapina y los primeros estudios de eficacia en pacientes se describieron en la literatura a principios de la década de 1990 [Arzneim.-Forsch. 40, 540-554 (1990); Drugs of the Future 18, 1117 (1993)]; sus características fisicoquímicas se detallan en la publicación *Arzneim.-Forsch.* 40, 536-539 (1990).

15 La clase de compuestos tetracíclicos a los que pertenece la asenapina se reivindicó, y su preparación se describió, en BE 854915 y US 4145434. Diversos procedimientos mejorados para la preparación de asenapina (US 7872147, US 7750167, US 7875729) y formas cristalinas de maleato de asenapina (US 7741358, US 2008090892) se describieron posteriormente.

20 El documento US 4145434 se refiere genéricamente a sales de adición de ácidos de aminas tetracíclicas, y la parte experimental describe casi exclusivamente la preparación de maleatos. El documento WO98/54186 reivindica sales de asenapina con ácidos arilsulfónicos, en particular ácido bencenosulfónico, y las características de dichas sales para usar como medicamentos per se. El mismo documento enumera una serie de sales de asenapina con ácidos carboxílicos, solo algunos de los cuales (maleato, fumarato, pamoato y hemipamoato) se pueden aislar como sólidos, y solo maleato y fumarato en forma cristalina.

25 El pamoato de asenapina y el hemipamoato se describen en el documento EP 569096, que reivindica el uso potencial del mismo en preparaciones farmacéuticas de depósito. El mismo documento también describe una forma cristalina estable de hemipamoato de asenapina.

El documento US 7750167 describe la purificación de asenapina en bruto mediante bromhidrato, reconversión a base de asenapina (esto es, no salificada), y precipitación final como maleato. Sin embargo, los rendimientos son bastante bajos.

30 La base de asenapina se describe como un aceite; por lo tanto, no es purificable por cristalización, y a menudo se obtiene con un bajo grado de pureza, como se describe en los documentos US 7964739 y US 7750167.

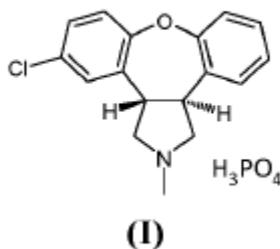
Las sales de adición de ácido obtenidas a partir del tratamiento de asenapina con varios ácidos minerales u orgánicos, que incluyen ácido fosfórico, se describen genéricamente en el documento WO2006/106136.

35 De este modo, es de gran interés encontrar un método eficiente para la purificación de asenapina que sea aplicable a escala industrial.

40 Los experimentos llevados a cabo por el solicitante condujeron al aislamiento de diversas sales de asenapina, que incluyen el hidrocloreto, sulfato y fosfato, y el aislamiento de una nueva forma cristalina monoclinica de maleato de asenapina. Ahora se ha descubierto sorprendentemente que la sal con ácido fosfórico se obtiene con un alto grado de pureza y altos rendimientos. La nueva forma monoclinica del maleato de asenapina posee propiedades ventajosas en comparación con la forma monoclinica descrita anteriormente.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es fosfato de asenapina de fórmula (I)



y su enantiómero, en forma cristalina.

El fosfato de asenapina de la invención tiene una serie de características ventajosas que lo hacen particularmente adecuado para uso en procedimientos industriales para obtener maleato de asenapina con alta pureza. En particular, el producto se caracteriza por su cristalinidad, alta pureza por HPLC (superior a 99.5%), excelente capacidad de filtración, estabilidad en el aire y durante el almacenamiento, y se obtiene con altos rendimientos.

El fosfato de asenapina según la invención se obtiene a partir de una solución de asenapina en bruto en un solvente orgánico por tratamiento con ácido fosfórico.

Alternativamente, el fosfato de asenapina de la invención se obtiene a partir de una sal de asenapina, que se convierte en base de asenapina por neutralización de la sal. Por lo tanto, es una solución en solvente orgánico de la base de asenapina obtenida de este modo que, tras el tratamiento con ácido fosfórico, da el fosfato de asenapina.

Ambos procedimientos descritos anteriormente son un objeto adicional de la invención.

Para ambos procedimientos según la invención, los solventes para la preparación de la solución de base de asenapina se seleccionan de cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, metil iso-butilcetona y ciclohexanona; ésteres o carbonatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo y carbonato de dimetilo; éteres, tales como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, tert-butilmetiléter, éter etílico, diisopropiléter, dietoximetano y etilenglicoldimetiléter; hidrocarburos, tales como tolueno, xileno, clorobenceno, cloruro de metileno y clorobutano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y n-propanol; o mezclas de dichos solventes.

Los solventes, o mezclas de los mismos, pueden contener porcentajes variables de agua, hasta 10%. Los solventes preferidos son alcoholes, en particular etanol, etanol acuoso e isopropanol.

Cuando el producto de partida para la preparación de fosfato de asenapina es una sal de asenapina, la solución acuosa de una base inorgánica tal como un bicarbonato, carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, preferiblemente una solución acuosa de bicarbonato, carbonato o hidróxido de sodio o potasio se usa para liberar la base de asenapina de su sal.

En ambos procedimientos según la invención, si se considera necesario, la solución de asenapina en solvente orgánico se puede tratar con un carbono o alúmina decolorante (por ejemplo, en lotes bajo agitación durante 5-30 minutos) y luego se puede filtrar, o pasar a través de un cartucho específico que contiene carbono decolorante o alúmina, o se pasa a través de sílice de fase inversa o resina adsorbente y luego se eluye.

El ácido fosfórico se puede usar en forma anhidra o hidratada, o en solución acuosa, alcohólica o hidroalcohólica. Se usan de 1 a 2 moles de ácido fosfórico por mol de asenapina, preferiblemente de 1.0 a 1.3.

La reacción de salificación de la base de asenapina con ácido fosfórico se puede llevar a cabo desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente o mezcla de solventes.

La adición de ácido fosfórico o una solución del mismo se puede realizar instantáneamente, o gradualmente durante 1 hora, manteniendo la mezcla de reacción en agitación.

El fosfato de asenapina cristaliza directamente de las condiciones de salificación o por enfriamiento de la mezcla de reacción. La temperatura de cristalización preferida está entre 50 °C y -10 °C. Puede ser ventajoso activar la cristalización adicionando un germen cristalino de fosfato de asenapina, obtenido mediante cristalización espontánea en preparaciones anteriores realizadas en las mismas condiciones experimentales según la invención.

Los cristales de fosfato de asenapina que se separan de la mezcla de reacción se aíslan por filtración y se lavan con una solución de una composición similar o idéntica a la de la mezcla utilizada para disolver la base de asenapina.

El producto se puede secar en un secador estático o giratorio, a 20-60 °C bajo vacío.

ES 2 655 644 T3

El fosfato de asenapina según la invención se ha caracterizado por técnicas de IR, DSC y XRPD.

La figura 1 muestra el espectro de IR de fosfato de asenapina, que presenta picos en números de onda de aprox. 3018 cm^{-1} , 1481 cm^{-1} , 1247 cm^{-1} , 1113 cm^{-1} , 948 cm^{-1} , 776 cm^{-1} y 510 cm^{-1} .

Un valor de número de onda como se indicó anteriormente por lo general significa el valor especificado $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

5 La figura 2 muestra el termograma DSC de fosfato de asenapina, que indica un punto de fusión (pico) de aprox. 190 °C.

El fosfato de asenapina se caracteriza por el espectro de XRPD que se muestra en la figura 3. Los patrones de difracción de rayos X se midieron en un difractómetro automático Itai Structures θ/θ con una radiación $\text{CuK}\alpha$.

Los ángulos de 2θ , la distancia interplanar y la intensidad de los picos se muestran en la Tabla 1. Los picos más intensos son aquellos con valores 2θ de 12.32°; 14.14°; 14.82°; 15.10°; 15.54°; 18.66°; 22.44°; y 25.10°.

10 Un valor de 2θ como el indicado anteriormente por lo general significa el valor especificado $\pm 0.2^\circ$.

Tabla 1

Datos de XRPD para fosfato de asenapina		
Angulo 2-theta (°)	Distancia interplanar d (Å)	Intensidad (%)
5.02	17.5892	33
6.18	14.2900	10
7.24	12.2001	18
8.92	9.9057	6
10.06	8.7856	9
10.68	8.2769	12
11.42	7.7422	10
12.32	7.1786	77
13.10	6.7528	6
14.14	6.2584	42
14.82	5.9728	54
15.10	5.8626	56
15.54	5.6976	62
16.04	5.5211	11
16.30	5.4336	17
16.76	5.2855	19
17.68	5.0125	20
18.18	4.8757	8
18.66	4.7514	100
19.32	4.5905	9
20.20	4.3925	26

ES 2 655 644 T3

21.00	4.2269	23
21.72	4.0884	15
22.08	4.0226	25
22.44	3.9588	46
22.96	3.8703	39
23.32	3.8114	13
23.72	3.7480	34
23.94	3.7141	22
24.42	3.6422	15
24.88	3.5758	26
25.10	3.5450	56
25.48	3.4930	18
25.86	3.4425	21
26.10	3.4114	28
26.32	3.3834	39
26.58	3.3509	18
26.92	3.3093	34
27.62	3.2270	16
27.86	3.1998	12
28.10	3.1730	14
28.54	3.1250	12
29.00	3.0765	17
29.10	3.0662	15
29.36	3.0396	13
29.96	2.9801	13
30.10	2.9665	14
31.00	2.8824	14
32.90	2.7202	7
33.74	2.6544	7
33.92	2.6407	8
34.34	2.6093	7
37.18	2.4163	8
38.64	2.3283	9

El aislamiento de asenapina como fosfato de asenapina se puede usar para mejorar la calidad del maleato de asenapina. El fosfato de asenapina según la invención se puede convertir en una base de asenapina por neutralización con una base orgánica o inorgánica como se describió anteriormente. La base de asenapina se convierte entonces en maleato de asenapina de acuerdo con métodos conocidos. Un objeto adicional de la presente invención es por lo tanto un procedimiento para la preparación de maleato de asenapina que comprende la conversión de asenapina o una de sus sales en fosfato de asenapina mediante los procedimientos según la invención.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los espectros de IR se obtuvieron con un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 1000, muestras en pellas de KBr, 16 barridos, resolución 4 cm⁻¹.

Los termogramas de DSC se obtuvieron con un calorímetro Perkin Elmer Pyris 1, en atmósfera de nitrógeno, con una rampa de temperatura de 40 °C a 160 °C a 5 °C/min.

Los espectros de difracción de XRPD se obtuvieron con un difractómetro automático Itai-Structure θ/θ [radiación CuK α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$); intervalo de ángulo de difracción $3 \leq 2\theta \leq 40^\circ$; amplitud de paso 0.02°; tiempo de recuento de pasos 5 s.; voltaje 40 kV, corriente 30 mA] y se expresaron en términos de ángulos 2-theta de Bragg (2 θ), distancias interplanares d, e intensidades relativas (expresadas como un porcentaje del pico de difracción más intenso).

Ejemplo 1

Síntesis de trans-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]-oxepino[4.5-c]pirrol (base de asenapina)

Se carga tetrahidrofurano anhidro (10 l) en un reactor mantenido en atmósfera inerte, se enfría a 0 °C y se agita, y se adiciona cloruro de aluminio en alícuotas (0.7 kg). Se adicionan a la solución 3.5 l de una solución al 10% de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, manteniéndolo a una temperatura de menos de 10°C. La solución se mantiene a 0 °C, durante 15 minutos. Una solución de trans-11-cloro-2,3,3a, 12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz [2,3: 6,7] oxepino [4,5-c] pirrol-1-ona (1 Kg) en tetrahidrofurano anhidro (10 l) se adiciona gota a gota en la solución, manteniendo una temperatura de menos de 15 °C. La solución se agita durante 1 hora a 10 °C. Se adiciona gota a gota lentamente una solución 0.6 N de hidróxido de sodio (10 l) en la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura a menos de 10 °C. Se adicionan tolueno (15 l) y agua (10 l) y la solución se agita durante 15 minutos a 20 °C. La fase acuosa inferior se separa. La extracción de la fase acuosa se realiza con tolueno (2 x 50 l). Las fases orgánicas se combinan y el solvente se evapora al vacío para obtener una base de asenapina (0.9 kg) en forma de aceite. Pureza = 97% (HPLC).

Ejemplo 2

Síntesis del fosfato de asenapina a partir de la base de asenapina

Se cargan en un reactor 0.71 kg de base de asenapina cruda (2.48 moles) y 6.7 l de etanol y se disuelven por calentamiento a 50 °C. Una solución al 85% de ácido fosfórico (0.17 l, 2.48 moles) en etanol (1.0 l) se adiciona gota a gota en la solución de la base de asenapina a 50 °C en 10 minutos. La solución se agita durante 30 minutos a 50 °C. La solución se enfría a 25 °C en aprox. 2 horas. La solución se deja en agitación a 25 °C, durante 2 horas. El producto se aisló por filtración, lavando con etanol (1.1 l). El producto se seca al vacío a 25 °C, durante 20 horas. Se obtiene 1 kg de fosfato de asenapina (rendimiento = 94.0%). Pureza > 99.5% (HPLC). El espectro de IR, el termograma de DSC y el espectro de XRPD de fosfato de asenapina se muestran en las figuras 1, 2 y 3, respectivamente. La tabla 1 muestra los ángulos 2-theta de Bragg (2 θ), las distancias interplanares d y las intensidades relativas expresadas como un porcentaje del pico de difracción más intenso. La tabla 3 muestra la mejora en la calidad del producto, expresada como % de área de HPLC, obtenida en la conversión a partir de base de asenapina a fosfato de asenapina. En la tabla 3, RRT indica el tiempo de retención relativo de las impurezas presentes en el producto obtenido, en comparación con el tiempo de retención de asenapina.

Tabla 3 - Variación en la calidad de la base de asenapina al fosfato de asenapina

Producto	Asenapina (% de Área)	RRT 0.7 (% de Área)	RRT 0.8 (% de Área)	RRT 0.9 (% de Área)	RRT 0.95 (% de Área)	RRT 2.8 (% de Área)	RRT 3.3 (% de Área)
Base de asenapina	96.9	0.05	0.12	1.77	0.30	0.15	0.48

ES 2 655 644 T3

Fosfato asenapina	de	99.8	0.00	0.06	0.00	0.14	0.00	0.00
----------------------	----	------	------	------	------	------	------	------

Ejemplo 3

Purificación de maleato de asenapina mediante el aislamiento de fosfato de asenapina

5 Se cargan en un reactor 0.69 kg de maleato de asenapina (1.69 moles) con una pureza del 98% (HPLC). Se adiciona tolueno (7.2 l) y la suspensión se agita a 25 °C. Una solución al 9% de bicarbonato de sodio (7.2 L) se adiciona por goteo. La solución se deja en agitación a 25 °C, durante 30 minutos. La fase acuosa inferior se elimina. La fase orgánica se lava con agua (2 x 3.6 l). El solvente se evapora al vacío, obteniendo la base de asenapina (0.50 kg) en forma de aceite. Se adicionan 4.6 l de etanol. La solución se agita, calentando a 50 °C. Se adiciona gota a gota una solución al 10 85% de ácido fosfórico (0.12 l, 1.69 moles) en etanol (0.68 l) en la solución de base de asenapina a 50 °C en 10 minutos. La solución se agita durante 30 minutos a 50 °C. La solución se enfría a 25 °C en aprox. 2 horas. La solución se deja en agitación a 25 °C, durante 2 horas. El producto se aísla por filtración y se lava con etanol (0.75 l). El producto se seca al vacío a 25 °C, durante 20 horas. Se obtienen 0.614 kg de fosfato de asenapina (rendimiento = 94.0%). Pureza > 99.5% (HPLC).

Ejemplo 4

15 Síntesis del maleato de asenapina a partir del fosfato de asenapina

20 Se cargan 1.38 kg de fosfato de asenapina en un reactor. Se adiciona tolueno (15 l) y la suspensión se coloca bajo agitación. Se adiciona una solución al 9% de bicarbonato de sodio (15 L) por goteo. La solución se deja en agitación a 25 °C, durante 30 minutos. La fase acuosa inferior se elimina. La fase orgánica se lava con agua (2 x 7 L). El solvente se evapora al vacío, obteniendo una base de asenapina (0.90 kg) en forma de aceite. Se carga isopropanol (12 l) en el reactor y se disuelve por calentamiento a 50 °C. Se adiciona ácido maleico (0.4 kg) a la solución de base de asenapina a 50 °C. La solución se enfría a 25 °C en aprox. 2 horas. La solución se deja en agitación a 25 °C, durante 2 horas. El producto se aisló por filtración, lavando con isopropanol (3 l). El producto se seca al vacío a 50 °C, durante 20 horas. Se obtiene 1 kg de maleato de asenapina.

25 El espectro de IR, el termograma de DSC y el espectro de XRPD de la nueva forma monoclinica del maleato de asenapina obtenido de este modo se muestran en las figuras 4, 5 y 6, respectivamente. La tabla 2 muestra los ángulos 2-theta de Bragg (2θ), las distancias interplanares d y las intensidades relativas expresadas como un porcentaje del pico de difracción más intenso.

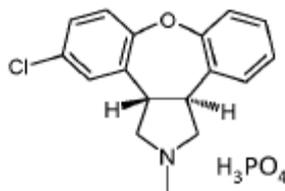
Las figuras 7, 8 y 9 muestran el espectro de IR, el termograma de DSC y el espectro de XRPD, respectivamente, de la forma monoclinica descrita en el documento US7741358.

30 Las figuras 10, 11 y 12 muestran el espectro de IR, el termograma de DSC y el espectro de XRPD, respectivamente, de la forma ortorrómbica descrita en el documento US7741358.

35 La superposición de los espectros de IR y los termogramas de DSC de la nueva forma monoclinica de maleato de asenapina (muestra 1044/09), la forma monoclinica descrita en el documento US7741358 (muestra 1060/18) y la forma ortorrómbica descrita en el documento US7741358 (muestra 1060/19) se muestran en las figuras 13 y 14, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Fosfato de asenapina de fórmula (I) y su enantiómero en forma cristalina.



(I)

5 2. Fosfato de asenapina según la reivindicación 1, caracterizado por un espectro de XRPD (λ de radiación $\text{CuK}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$) que tiene picos a valores 2θ de 12.32° ; 14.14° ; 14.82° ; 15.10° ; 15.54° ; 18.66° ; 22.44° ; y 25.10° ; y en el que dichos valores 2θ significan el valor especificado $\pm 0.2^\circ$.

3. Fosfato de asenapina según la reivindicación 1, caracterizado por un espectro de XRPD (λ de radiación $\text{CuK}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$) que tiene los siguientes ángulos de 2θ , distancias interplanares e intensidades de pico:

ángulo 2θ ($^\circ$)	Distancia interplanar d (\AA)	Intensidad (%)
5.02	17.5892	33
6.18	14.2900	10
7.24	12.2001	18
8.92	9.9057	6
10.06	8.7856	9
10.68	8.2769	12
11.42	7.7422	10
12.32	7.1786	77
13.10	6.7528	6
14.14	6.2584	42
14.82	5.9728	54
15.10	5.8626	56
15.54	5.6976	62
16.04	5.5211	11
16.30	5.4336	17
16.76	5.2855	19
17.68	5.0125	20
18.18	4.8757	8
18.66	4.7514	100
19.32	4.5905	9

ES 2 655 644 T3

20.20	4.3925	26
21.00	4.2269	23
21.72	4.0884	15
22.08	4.0226	25
22.44	3.9588	46
22.96	3.8703	39
23.32	3.8114	13
23.72	3.7480	34
23.94	3.7141	22
24.42	3.6422	15
24.88	3.5758	26
25.10	3.5450	56
25.48	3.4930	18
25.86	3.4425	21
26.10	3.4114	28
26.32	3.3834	39
26.58	3.3509	18
26.92	3.3093	34
27.62	3.2270	16
27.86	3.1998	12
28.10	3.1730	14
28.54	3.1250	12
29.00	3.0765	17
29.10	3.0662	15
29.36	3.0396	13
29.96	2.9801	13
30.10	2.9665	14
31.00	2.8824	14
32.90	2.7202	7
33.74	2.6544	7
33.92	2.6407	8
34.34	2.6093	7
37.18	2.4163	8

ES 2 655 644 T3

38.64	2.3283	9
39.80	2.2631	8

4. Procedimiento para la preparación de fosfato de asenapina según la reivindicación 1, que comprende la reacción de la base de asenapina con ácido fosfórico en un solvente orgánico.
- 5 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la base de asenapina se obtiene neutralizando una sal de asenapina con una base.
6. Un procedimiento según la reivindicación 4 o 5, en el que se usan de 1 a 2 moles de ácido fosfórico por mol de asenapina.
- 10 7. Procedimiento según las reivindicaciones 4, 5 o 6, en el que el solvente orgánico se selecciona de acetona, metil etil cetona, metil iso-butilcetona, ciclohexanona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, carbonato de dimetilo, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano de metilo, ter-butil metil éter, éter etílico, di-isopropil éter, dietoximetano, etilenglicol dimetil éter, tolueno, xileno, clorobenceno, cloruro de metileno, clorobutano, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol o mezclas de los mismos, y en el que dichos solventes pueden contener porcentajes de agua hasta 10%.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que el solvente orgánico se selecciona de etanol, etanol acuoso o isopropanol.
- 15 9. Procedimiento para la preparación de maleato de asenapina que comprende el procedimiento de la reivindicación 4 o 5.

Figura 1

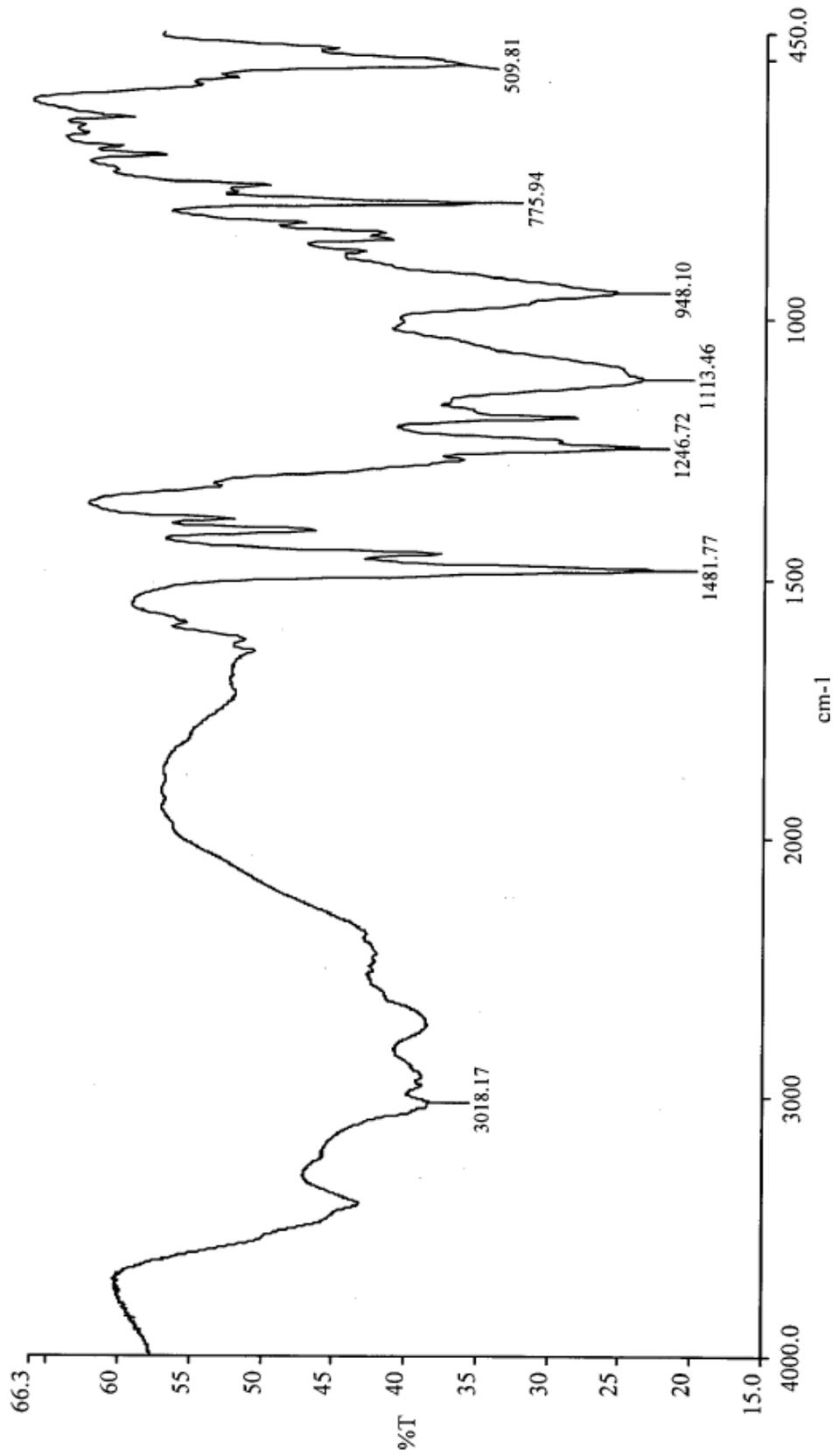


Figura 2

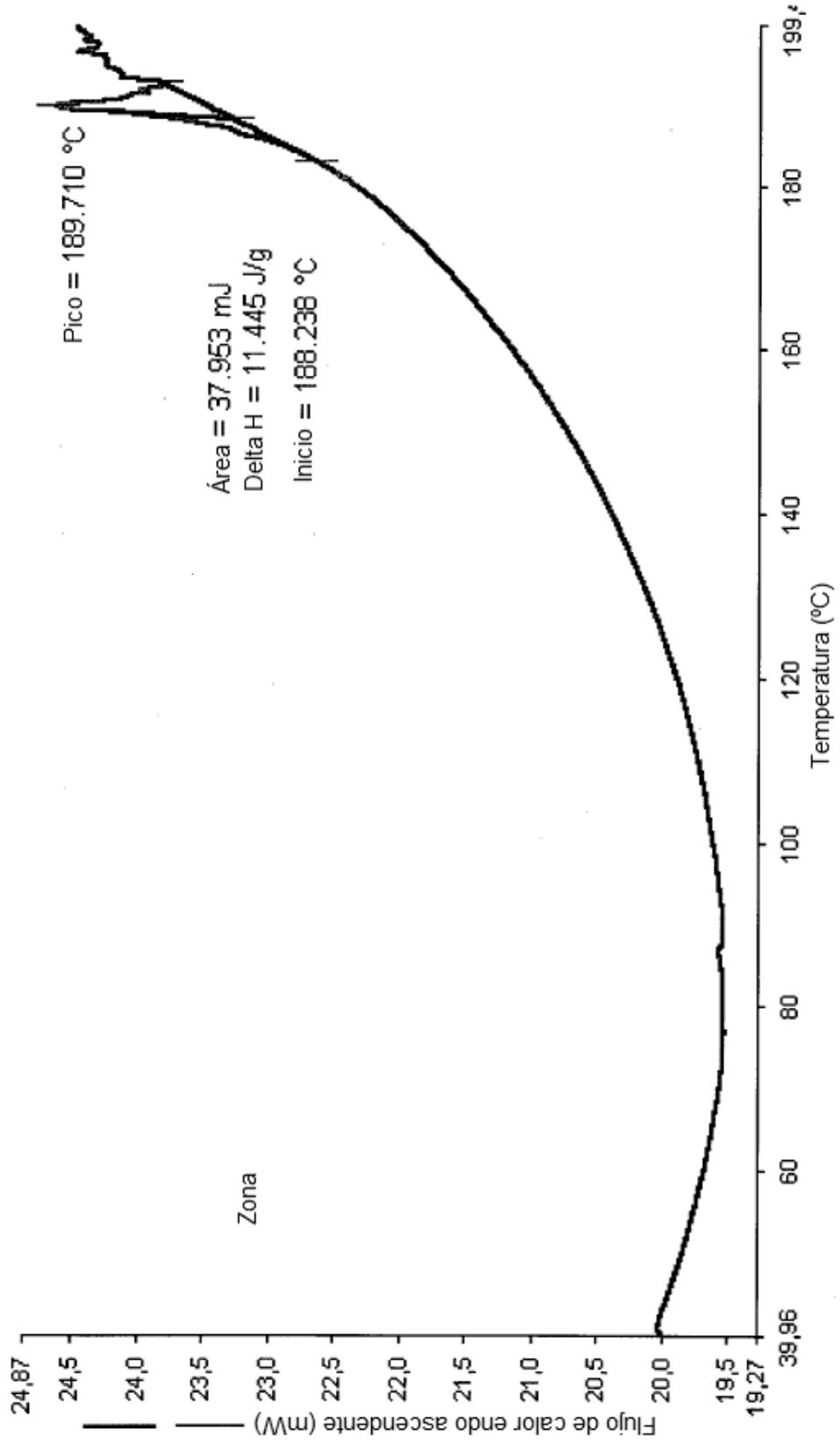


Figura 3

Fosfato de asenapina (asef 1058-12-bis; 0.02°; 5 s)

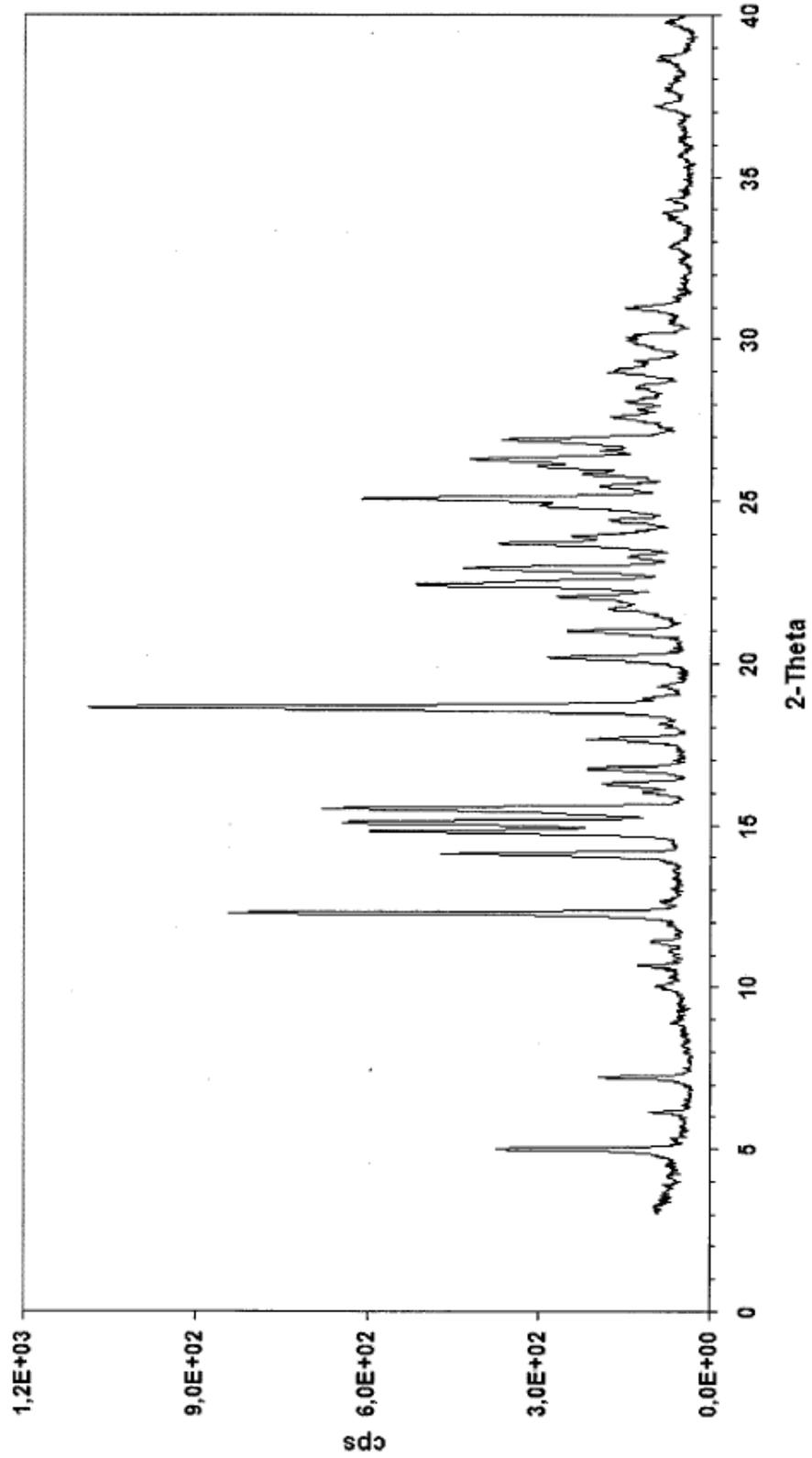


Figura 4

Nueva forma monoclínica - 1044/09

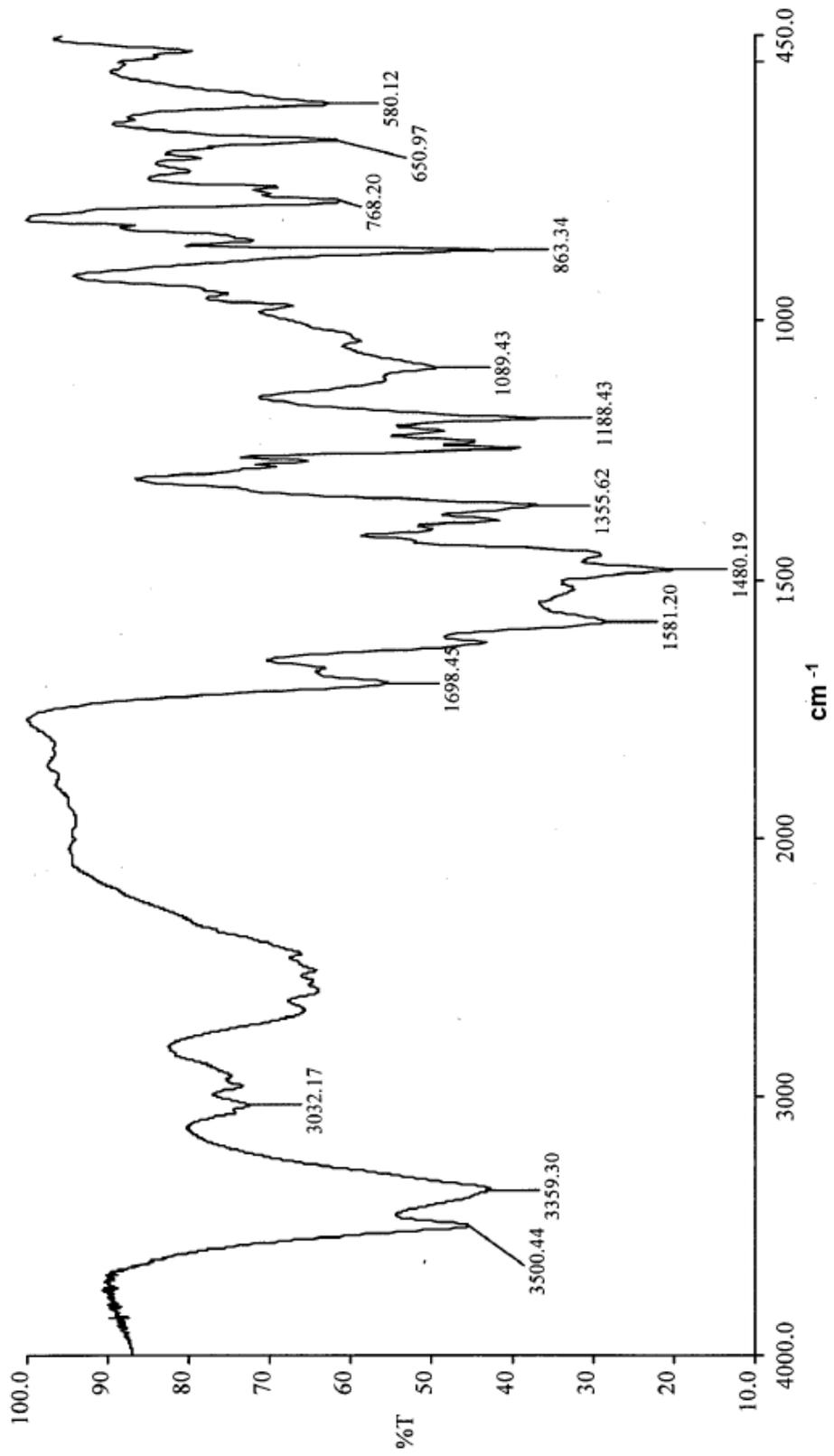


Figura 5

Nueva forma monoclinica - 1044/09

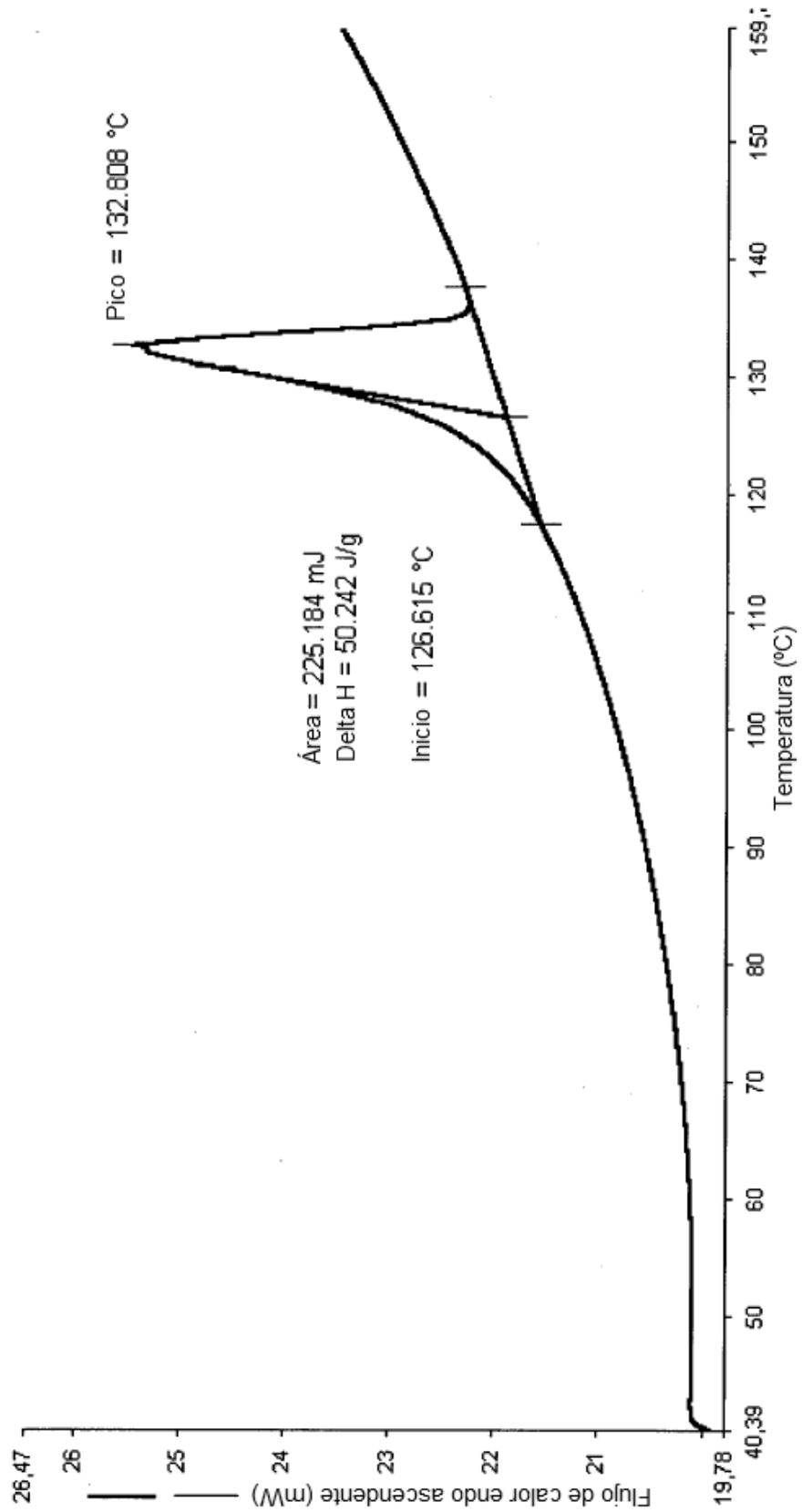


Figura 6

Nueva forma monoclinica - 1060/05 bis

Maleato de asenapina (asem 1060-0.5-bis; 0.02°; 5 s)

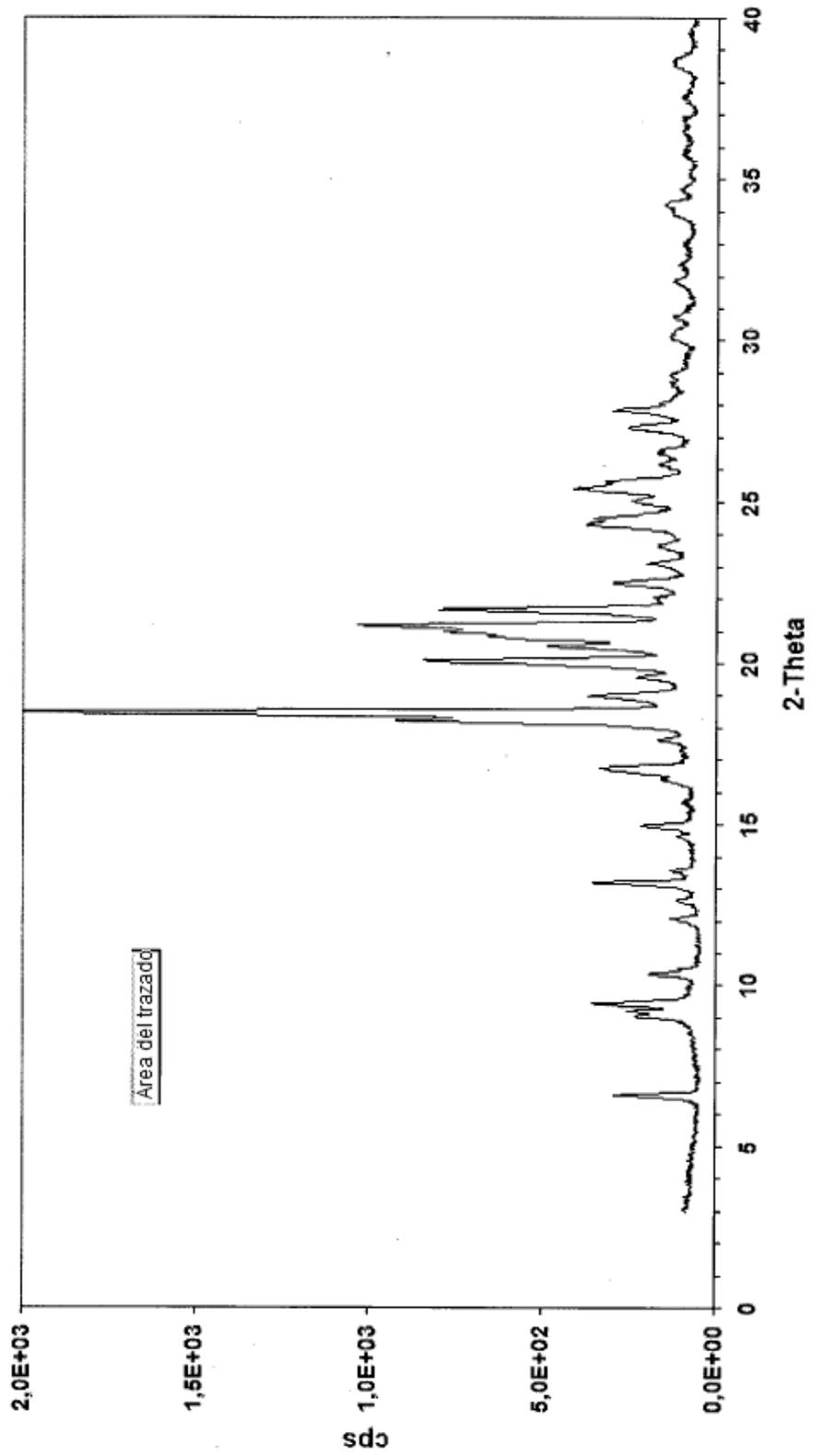


Figura 7
Forma monoclínica de US7741358 - 106018

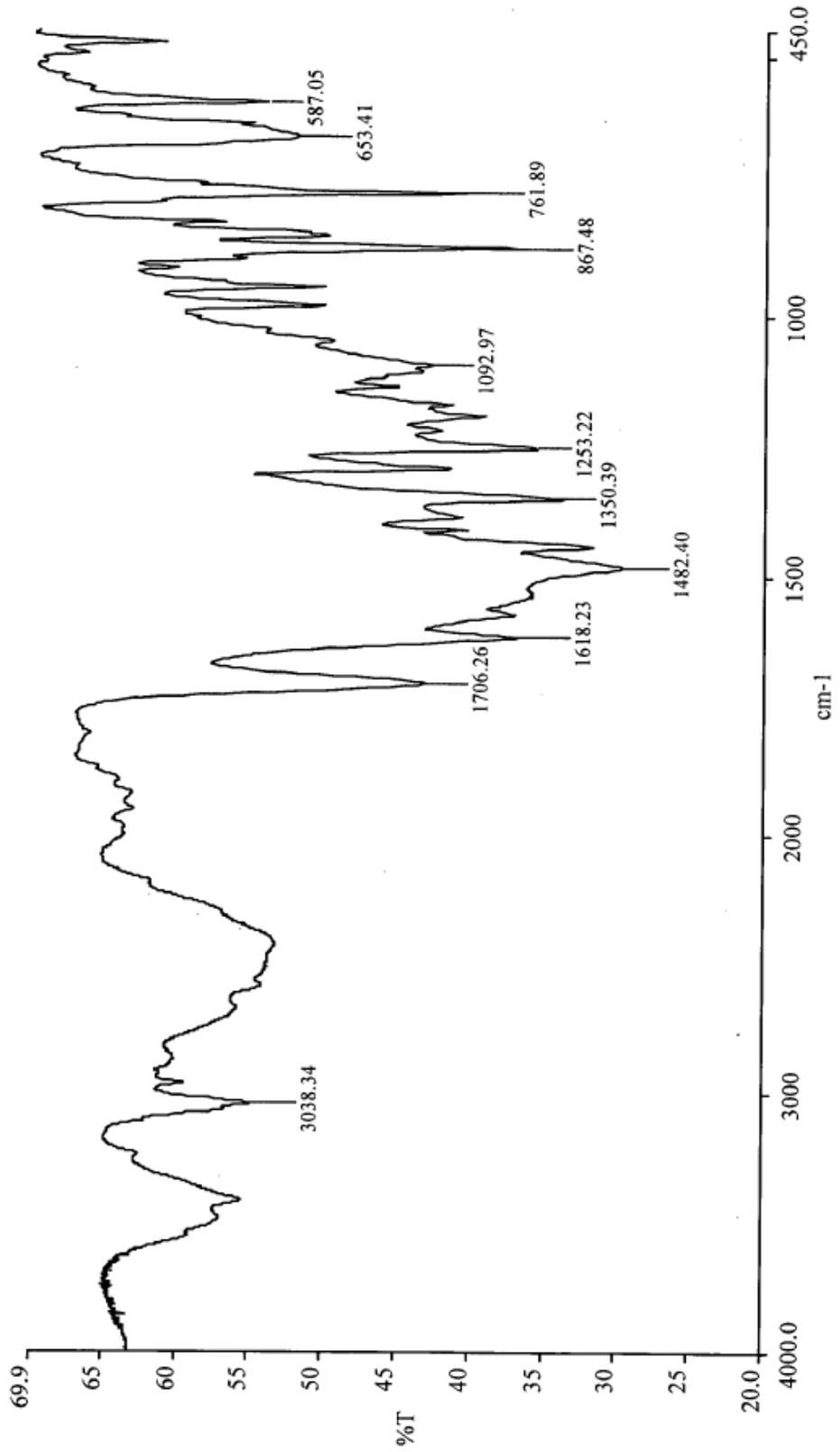


Figura 8
Forma monoclínica de US7741358 - 106018

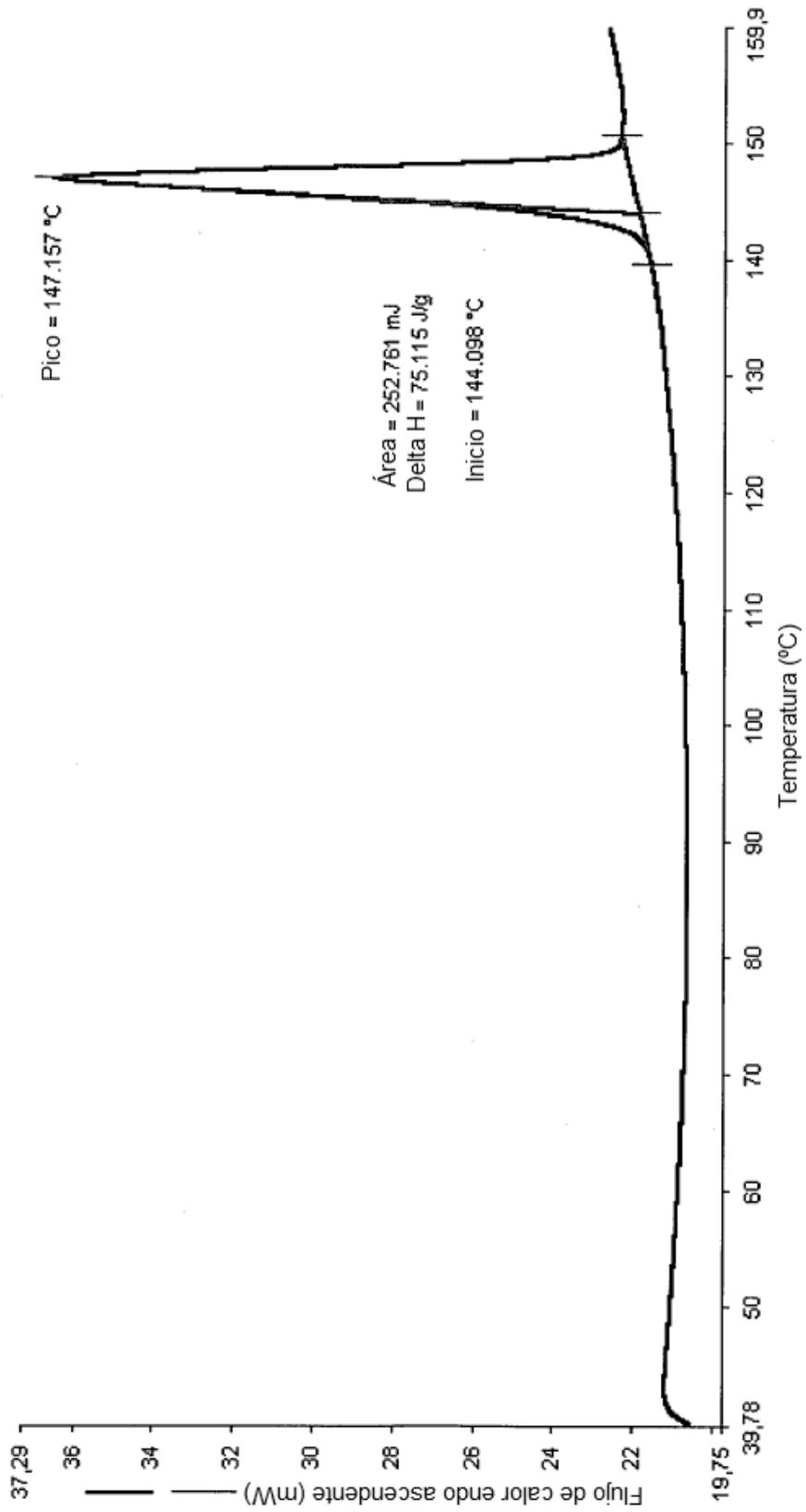


Figura 9

Forma monoclínica de US7741358 - 106018

Maleato de asenapina (asem 106018)

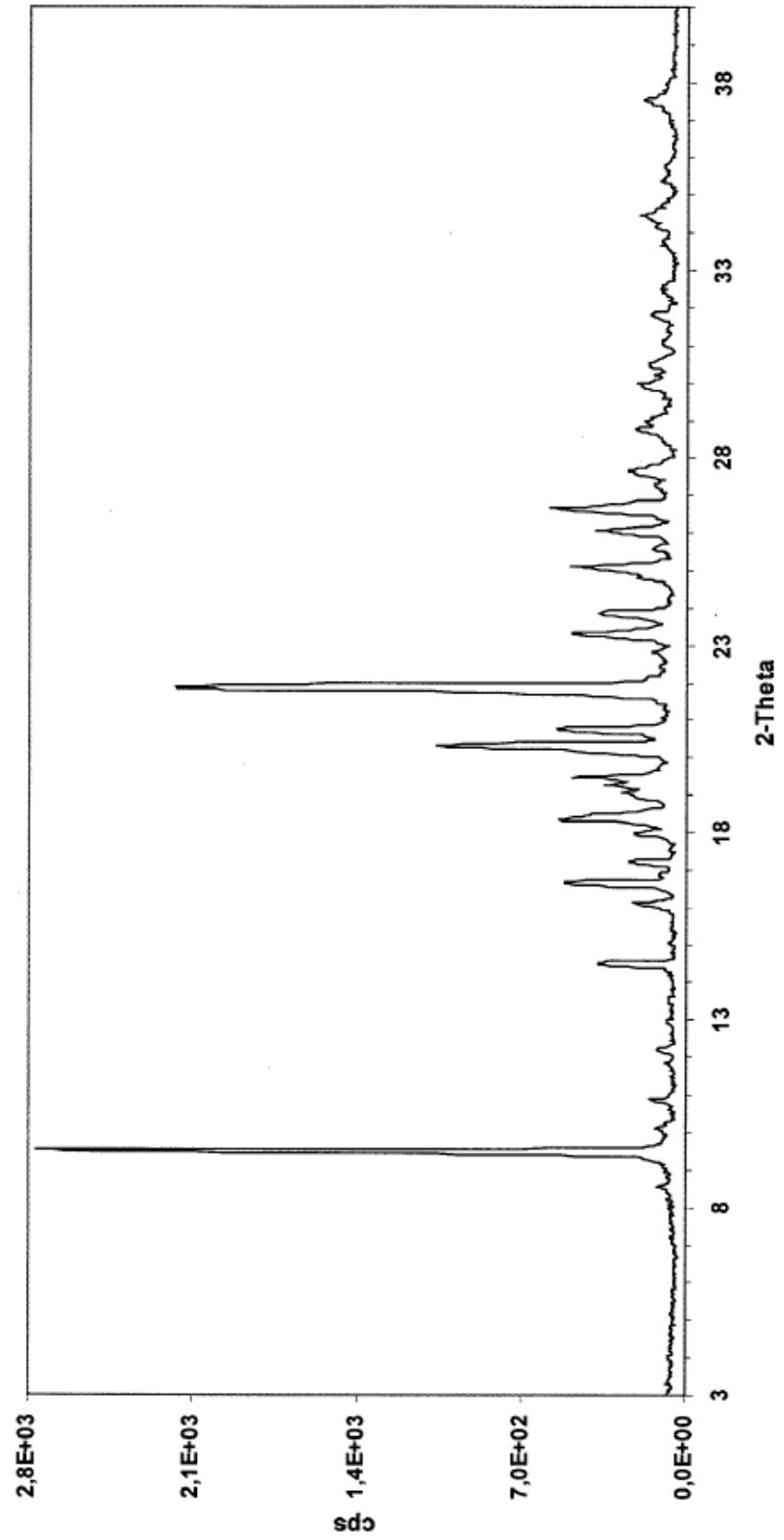


Figura 10
Forma ortorrómbica de US7741358 – 1060/19

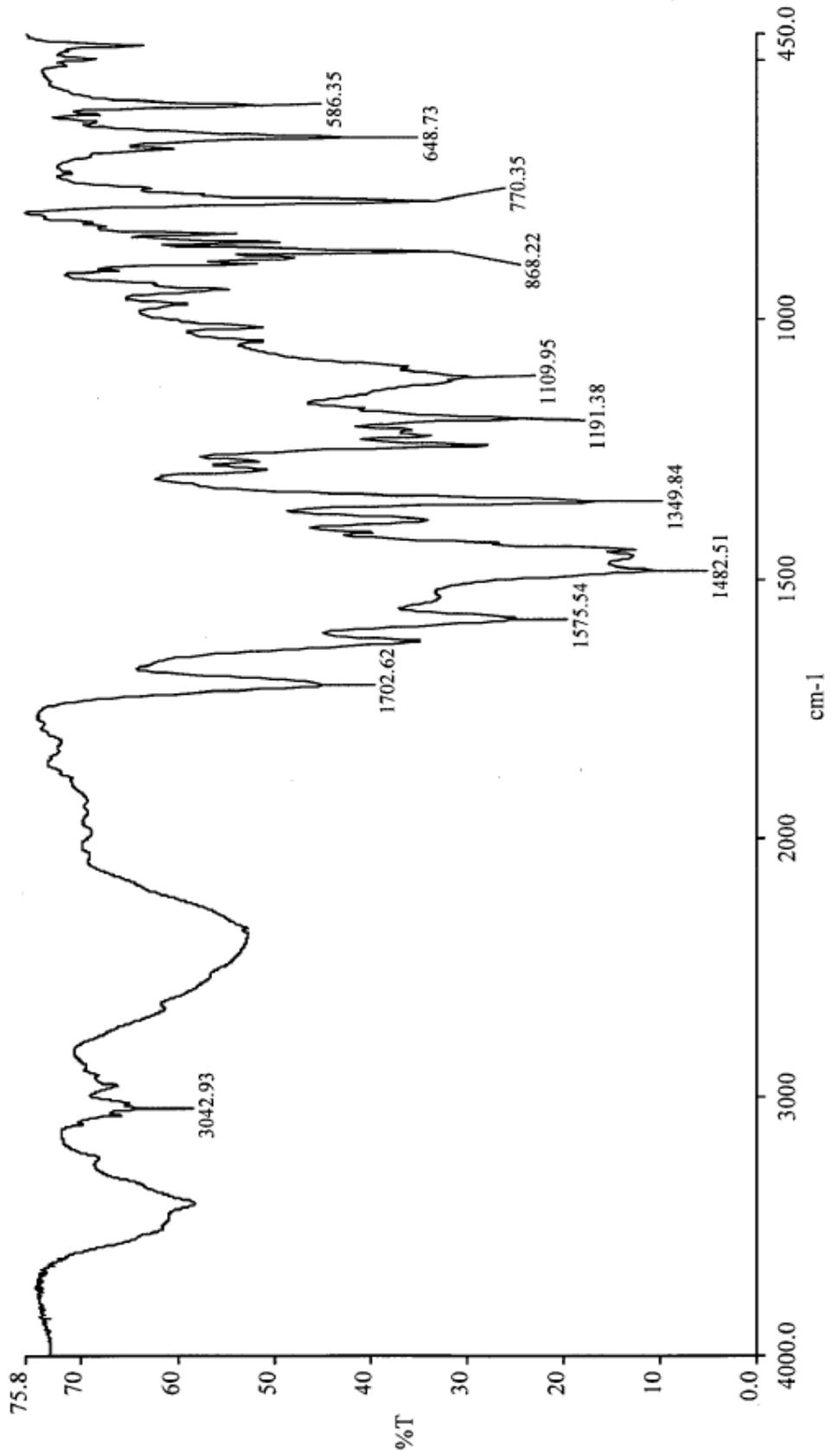


Figura 11
Forma ortorómbica de US7741358 – 1060/19

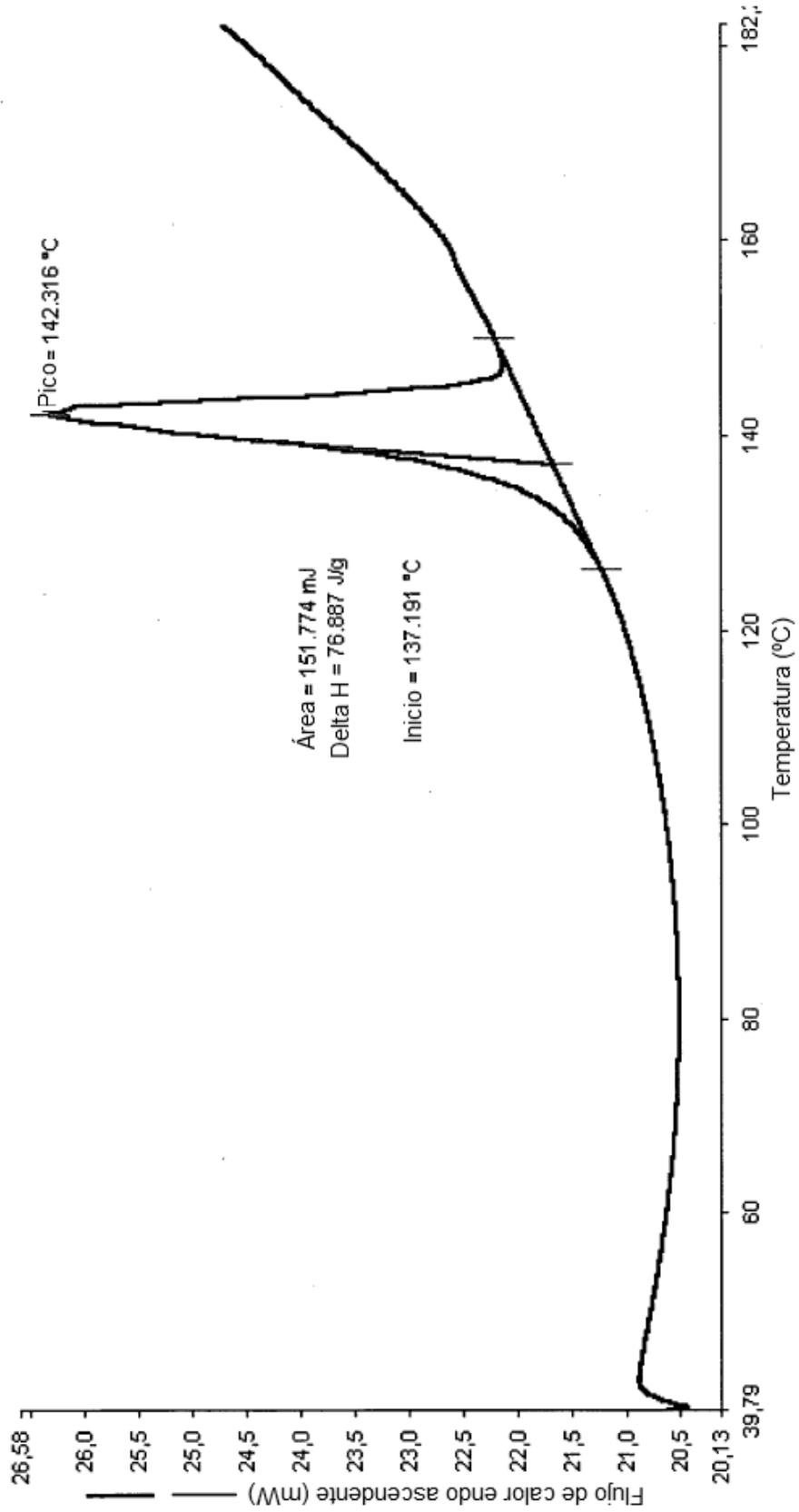


Figura 12

Forma ortorómbica de US7741358 – 1060/19

Maleato de asenapina (asem 106019)

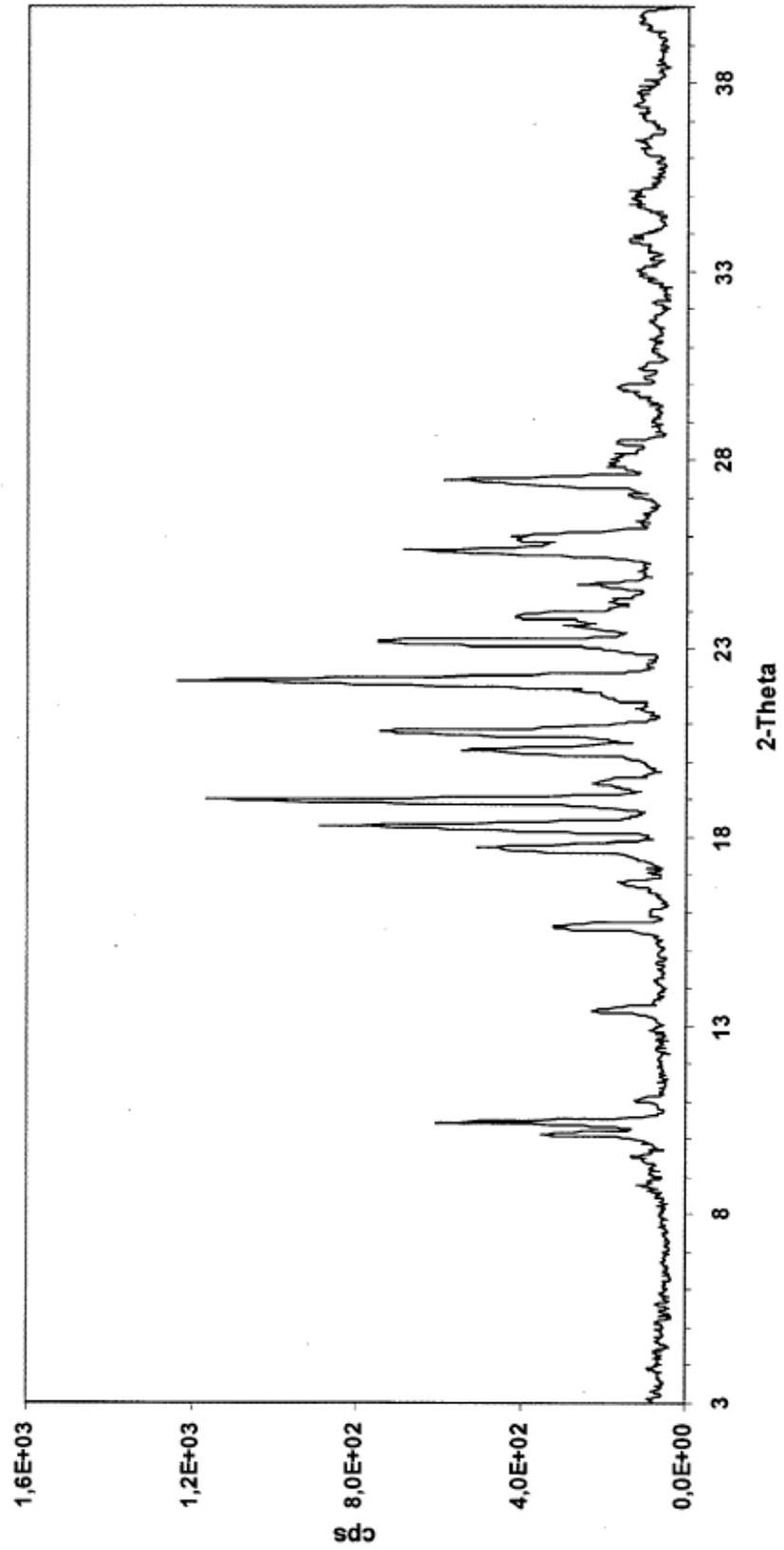


Figura 13

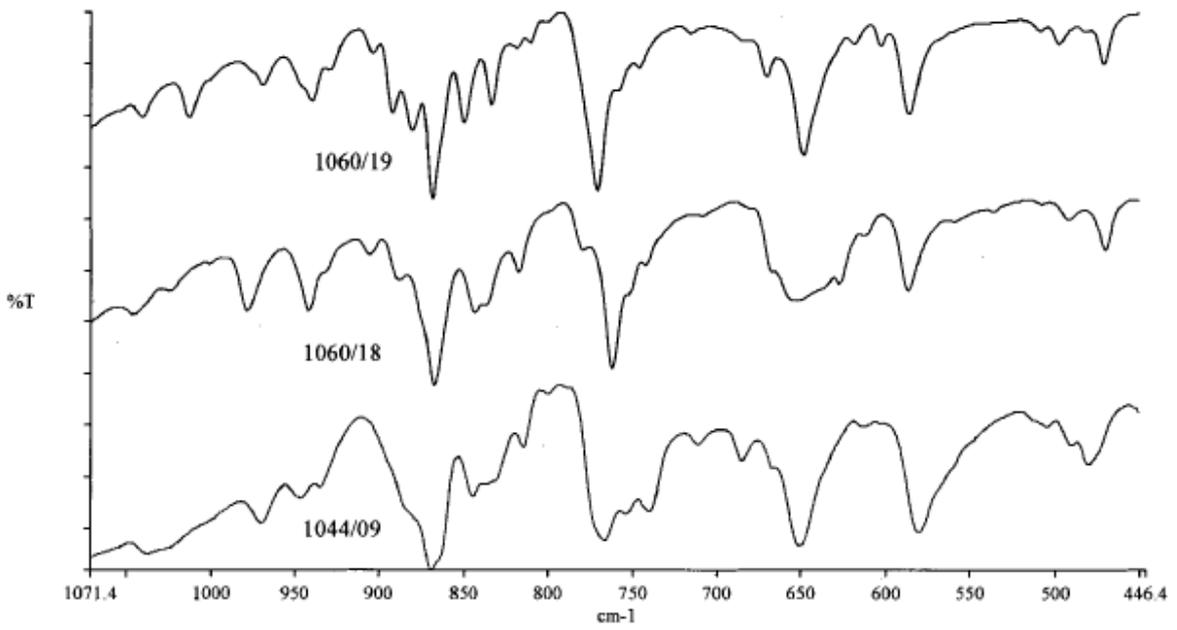
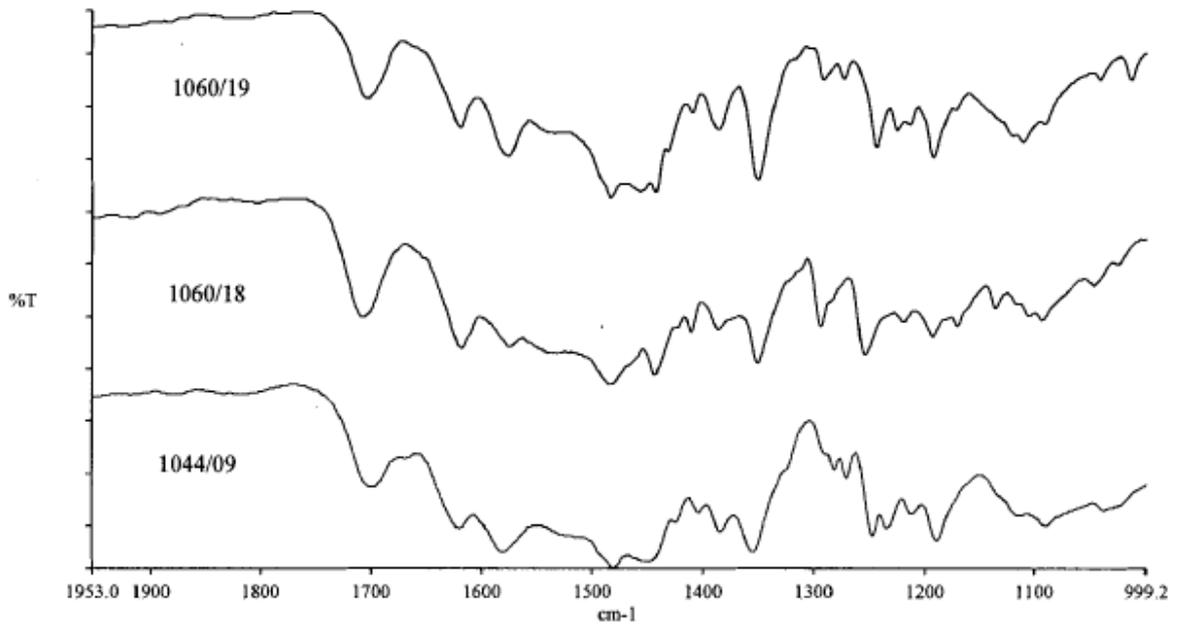


Figura 14

