

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 806**

51 Int. Cl.:

**C07C 215/54** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2017 PCT/EP2017/059125**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017 WO17182438**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2017 E 17716933 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3445742**

54 Título: **Fosfato de tapentadol cristalino**

30 Prioridad:

**19.04.2016 EP 16166099**

**19.04.2016 EP 16166101**

**23.05.2016 EP 16170780**

**23.05.2016 EP 16170781**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.07.2020**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm , DE**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, WOLFGANG;  
GUSERLE, RICHARD y  
GEIER, JENS**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 772 806 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

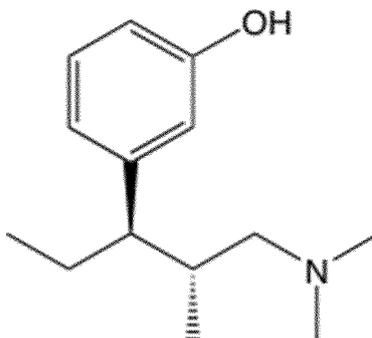
Fosfato de tapentadol cristalino

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a fosfato de tapentadol en forma cristalina y a un proceso para producir fosfato de tapentadol en forma cristalina. Además, la presente invención se refiere a una composición que comprende fosfato de tapentadol cristalino y a una forma de dosificación que contiene la composición de la invención.

10

El nombre IUPAC del tapentadol es 3-[1*R*,2*R*)-(3-dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol. El tapentadol está representado por la siguiente estructura química según la Fórmula (I):



15

Fórmula (I)

El tapentadol es un analgésico cuyo efecto se basa en dos mecanismos moleculares. En primer lugar, como los opioides, el tapentadol puede activar los receptores  $\mu$  y, por tanto, atenúa presináptica y postsinápticamente la transmisión de estímulos de dolor en la médula espinal y el cerebro. En segundo lugar, el tapentadol puede actuar como un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y, por tanto, aumenta la concentración de ese mensajero nervioso en la brecha sináptica.

20

Se describen rutas de síntesis para tapentadol y su uso como analgésico en el documento EP 0 693 475 A1.

25 Además, se informa que tapentadol está presente en forma de sales de adición, en donde, por ejemplo, el documento WO 2006/000441 A2 describe tapentadol en forma de su clorhidrato.

Además, el documento WO 2012/010316 A1 se refiere a sales o cocristales de tapentadol con al menos un componente ácido. Dicho documento se refiere a una larga lista de componentes ácidos, en donde, entre muchos otros, se menciona el ácido fosfórico. Sin embargo, no se da más información, ni su método de preparación ni sus propiedades. Por tanto, el supuesto fosfato de tapentadol no puede considerarse habilitado por la aplicación mencionada anteriormente.

30

El documento WO 2012/051246 A1 se refiere sustancialmente a la preparación de bromhidrato de tapentadol. Además, en el Ejemplo 8, dicho documento, entre otros, describe la reacción de la base libre de tapentadol con ácido fosfórico, que dio como resultado fosfato de tapentadol. La sal de adición de fosfato puede obtenerse como un sólido, que, sin embargo, se informa que se licua en unos segundos. Con respecto a la trabajabilidad y los requisitos reglamentarios para las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación, tal comportamiento del ingrediente farmacéutico activo es altamente indeseable.

35

40

Por tanto, fue un objeto de la presente invención superar los inconvenientes anteriores.

En particular, el fosfato de tapentadol debe proporcionarse en una forma que muestre propiedades mejoradas con respecto a la procesabilidad. En particular, el fosfato de tapentadol debe proporcionarse en una forma que permita su uso en la formación de una composición farmacéutica que cumpla los requisitos reglamentarios y que pueda convertirse fácilmente en una forma de dosificación sin el uso de métodos complejos y costosos.

45

Todos los objetivos mencionados anteriormente deben resolverse preferentemente para el fosfato de tapentadol diseñado para una forma de dosificación de liberación inmediata ("IR") y para liberación modificada ("MR").

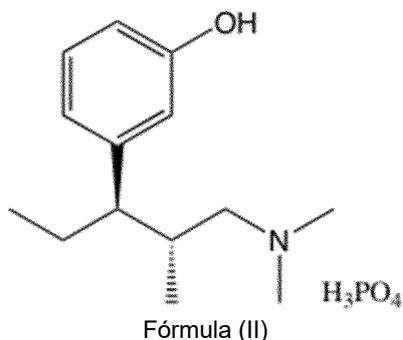
50

**Sumario de la invención**

Según la presente invención, los objetivos anteriores pueden lograrse con fosfato de tapentadol cristalino, que ventajosamente puede procesarse además en una composición farmacéutica o una forma de dosificación.

Por tanto, el objeto de la invención es fosfato de tapentadol cristalino.

5 En el contexto de esta invención, la expresión "fosfato de tapentadol" se refiere a la sal de adición de ácido fosfórico de tapentadol según la Fórmula (II)



10 Además, la expresión "fosfato de tapentadol" como se usa en la presente solicitud puede referirse a hidratos de fosfato de tapentadol, solvatos, polimorfos y mezclas de los mismos.

El fosfato de tapentadol puede estar presente preferentemente en forma cristalina.

15 En una realización preferente, el fosfato de tapentadol cristalino de la presente invención es fosfato de tapentadol cristalino que tiene un contenido de agua de 0,5 a 4,0 %, preferentemente 1,0 a 3,5 %, en particular 1,5 a 3,0 %, en donde el contenido de agua se determina por termogravimetría. En la presente solicitud, la termogravimetría se realiza como se describe posteriormente en la sección experimental.

20 La Figura 7 muestra la estructura molecular del fosfato de tapentadol cristalino. Como se puede observar en esta Figura, la estructura molecular del fosfato de tapentadol cristalino contiene canales en los que las moléculas de agua pueden migrar y a través de los que las moléculas de agua pueden difundirse hacia adentro o hacia afuera.

25 En este documento puede hacerse referencia a una forma cristalina como caracterizada por datos seleccionados de dos o más agrupaciones de datos diferentes, por ejemplo mediante un patrón de XRD de polvo, que tiene un grupo de picos específicos o mediante un patrón de XRD de polvo como se representa en un difractograma, o mediante "una combinación de los mismos" (o "combinaciones de los mismos" o "cualquier combinación de los mismos"). Estas expresiones, por ejemplo "cualquier combinación de los mismos", contempla que la persona experta puede caracterizar una forma cristalina usando cualquier combinación de los datos analíticos característicos mencionados.

30 Por ejemplo, la persona experta puede caracterizar una forma cristalina usando un grupo de tres, cuatro o cinco picos característicos de XRD de polvo y complementar esta caracterización con una o más características adicionales observadas en el difractograma de rayos X de polvo, por ejemplo un pico adicional, una forma característica del pico, una intensidad máxima o incluso la ausencia de un pico en alguna posición en el patrón de XRD de polvo. Alternativamente, la persona experta puede en algunos casos caracterizar una forma cristalina

35 usando un grupo de tres, cuatro o cinco picos característicos de XRD de polvo.

En la presente solicitud, el XRPD se mide como se describe posteriormente en la sección experimental. Además, a menos que se indique lo contrario, los picos de XRPD se informan como valores de grados  $2\theta$  con un error estándar de  $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

40 En este documento puede hacerse referencia a una forma cristalina caracterizada por datos gráficos "como se representa en" una figura particular. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de polvo. El experto comprenderá que dicha representación gráfica de datos puede estar sujeta a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas máximas y posiciones máximas, debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la preparación de la muestra, que conoce bien la persona experta. No obstante, la persona experta podría comparar fácilmente los datos gráficos en las figuras de este documento con los datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida, y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma de cristal o dos formas de cristal diferentes.

50 En una realización preferente, el fosfato de tapentadol cristalino puede tener preferentemente picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 5,1, 14,4, 17,7, 18,3 y 21,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).

55 En una realización preferente, el fosfato de tapentadol cristalino puede caracterizarse por uno o más picos de difracción de XRPD adicionales a 8,7, 17,6, 20,3, 22,1 y/o 23,4 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ). Este fosfato de tapentadol puede referirse preferentemente a fosfato de tapentadol de tipo A.

En una realización alternativa adicional preferente de la presente invención, el fosfato de tapentadol cristalino puede caracterizarse por los picos de difracción de XRPD en grados  $2\theta \pm 0,2$  grados  $2\theta$  (% de intensidad): 5,1 (100), 8,7 (10), 10,1 (1), 12,5 (3), 13,4 (4), 14,4 (37), 15,3 (4), 17,6 (12), 17,7 (15), 18,3 (27), 19,1 (7), 20,3 (11), 21,0 (25), 21,6 (9), 22,1 (18), 23,4 (14), 24,8 (7), 25,0 (17), 25,3 (12), 26,0 (9), 26,5 (7), 26,8 (9), 28,0 (5), 28,4 (4), 28,9 (10), 29,2 (6), 29,4 (4), y 29,6 (2).

En una realización alternativa adicional preferente de la presente invención, el fosfato de tapentadol cristalino puede caracterizarse por los picos de difracción XRPD en grados  $2\theta \pm 0,2$  grados  $2\theta$ : 5,1, 8,7, 10,1, 12,5, 13,4, 14,4, 15,3, 17,6, 17,7, 18,3, 19,1, 20,3, 21,0, 21,6, 22,1, 23,4, 24,8, 25,0 y 25,3.

En la Figura 1 se muestra un patrón de difracción de XRPD de una realización preferente de fosfato de tapentadol cristalino de la presente invención.

El fosfato de tapentadol cristalino de la invención puede consistir en fosfato de tapentadol cristalino. Alternativamente, también puede contener pequeñas cantidades de componentes amorfos de fosfato de tapentadol. Es preferente una mezcla que contenga 60 a 99,999 % en peso de fosfato de tapentadol cristalino y 0,001 a 40 % en peso de fosfato de tapentadol amorfo, más preferentemente 90 a 99,99 % en peso de fosfato de tapentadol cristalino y 0,01 a 10 % de fosfato de tapentadol amorfo, de forma particularmente preferente 95 a 99,9 % en peso de fosfato de tapentadol cristalino y 0,1 a 5 % de fosfato de tapentadol amorfo.

En una realización preferente de la invención, el fosfato de tapentadol está presente en combinación con  $\text{MHPO}_4$  o  $\text{M}'_2\text{HPO}_4$ , en donde M es un catión divalente y M' es un catión monovalente.

$\text{MHPO}_4$  o  $\text{M}'_2\text{HPO}_4$ , siendo M un catión divalente y siendo M' un catión monovalente, También puede referirse a hidratos de  $\text{MHPO}_4$  o  $\text{M}'_2\text{HPO}_4$ .

En una realización preferente, el fosfato de tapentadol está presente en combinación con  $\text{MHPO}_4$ , en donde M es un catión divalente. En una realización preferente, el catión divalente M' puede ser un catión de metal alcalinotérreo. Ejemplos de metales alcalinotérreos son magnesio o calcio. Es especialmente preferente el calcio.

En una realización preferente, el catión monovalente M' puede ser un catión de metal alcalino. Ejemplos de metales alcalinos son litio, sodio y potasio, en particular sodio.

En una realización preferente, el fosfato de tapentadol cristalino de la presente invención está presente en forma sólida a 23 °C. Esto incluye que el fosfato de tapentadol cristalino de la presente invención no se licua o no está presente en una solución.

En una realización adicional el fosfato de tapentadol cristalino puede estar presente en una forma aislada. En el contexto de la invención una forma aislada de fosfato de tapentadol cristalino puede referirse a fosfato de tapentadol cristalino que está una forma esencialmente pura. En particular, el tapentadol fosfato cristalino de la presente invención preferentemente no puede estar presente en combinación con un vehículo, por ejemplo, en forma de una solución sólida.

En una realización alternativa preferente, el fosfato de tapentadol cristalino puede tener preferentemente picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 5,1, 14,3, 17,6, 18,5 y 21,1 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).

En una realización preferente, el fosfato de tapentadol cristalino puede caracterizarse por uno o más picos de difracción de XRPD adicionales a 8,9, 20,5, 22,4, 23,5 y/o 24,3 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ). Este fosfato de tapentadol puede referirse preferentemente a fosfato de tapentadol de tipo B.

En una realización alternativa adicional preferente de la presente invención, el fosfato de tapentadol cristalino puede caracterizarse por los picos de difracción de XRPD en grados  $2\theta \pm 0,2$  grados  $2\theta$  (% de intensidad): 5,1 (100), 8,9 (3), 12,4 (5), 13,5 (4), 14,3 (42), 15,2 (4), 17,6 (21), 18,5 (18), 19,1 (7), 20,5 (14), 21,1 (28), 21,7 (9), 22,4 (14), 23,5 (15), 24,3 (6), 24,9 (19), 25,1 (16), 25,8 (3), 26,2 (12), 26,4 (13), 26,7 (5), 27,3 (2), 28,2 (5), 28,8 (8), 29,1 (11), 29,4 (5), y 29,6 (5).

En una realización alternativa adicional preferente de la presente invención, el fosfato de tapentadol cristalino puede caracterizarse por los picos de difracción XRPD en grados  $2\theta \pm 0,2$  grados  $2\theta$ : 5,1, 8,9, 12,4, 13,5, 14,3, 15,2, 17,6, 18,5, 19,1, 20,5, 21,1, 21,7, 22,4, 23,5, 24,3, 24,9 y 25,1.

Las diferencias en los difractogramas del tipo A y tipo B de fosfato de tapentadol pueden reconocerse mejor mediante una comparación gráfica directa (Fig. 6).

El tipo B puede producirse, por ejemplo, a partir del tipo A calentando a 70 °C a una presión de 8 mbar.

Un tema adicional de la presente invención es un método de preparación de fosfato de tapentadol cristalino según la

presente invención que comprende las etapas de

- (a) proporcionar tapentadol y ácido fosfórico
- (b) moler la mezcla de la etapa (a)

5 En una realización preferente en la etapa (a) se pueden proporcionar tapentadol y ácido fosfórico. El tapentadol se proporciona preferentemente en forma de su base libre. En una realización particularmente preferente, se proporciona una base libre de tapentadol en forma polimórfica B. La forma B de base libre de tapentadol puede prepararse como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2009/071310.

10 El ácido fosfórico puede proporcionarse preferentemente en forma de ácido fosfórico al 85 %.

15 En una realización preferente adicional de la invención en la etapa (a) la relación molar de tapentadol a ácido fosfórico es de 3:1 a 1:1,5, preferentemente de 2,5 a 1:1,4, más preferentemente de 2:1 a 1:1,2, en particular aproximadamente 1:1.

Además, la etapa (a) puede comprender mezclar tapentadol y ácido fosfórico.

20 En una realización preferente adicional del método de la presente invención en la etapa (a) o en la etapa (b) se agrega agua, en donde la relación en peso de tapentadol a agua es de 50:1 a 500:1, preferentemente de 75:1 a 400:1.

25 En la etapa (b), la mezcla de la etapa (a) se puede moler preferentemente. La molienda se puede realizar preferentemente en aparatos de molienda convencionales, tal como en un molino de bolas, molino de chorro de aire, molino de agujas, molino clasificador, molino de batido cruzado, molino de discos, amoladora de mortero o un molino de rotor. Se usa preferentemente un molino de bolas. Además, es preferente que se usen 2 a 10 bolas, preferentemente 3 a 7 bolas.

30 El tiempo de molienda es preferentemente 0,5 minutos a 90 minutos, preferentemente 2 a 60 minutos, más preferentemente 5 a 30 minutos, en particular aproximadamente 15 minutos.

Es preferente que la mezcla molida se pueda tamizar, preferentemente con un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1 a 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente 20 a 800  $\mu\text{m}$ , especialmente 25 a 600  $\mu\text{m}$ .

35 Un tema alternativo de la presente invención es un método de preparación de fosfato de tapentadol según la presente invención que comprende las etapas de

- (a') proporcionar tapentadol y  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'\text{H}_2\text{PO}_4$
- (b') moler la mezcla de la etapa (a)

40 En una realización preferente en la etapa (a') pueden proporcionarse tapentadol o  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'\text{H}_2\text{PO}_4$ . El tapentadol se proporciona preferentemente en forma de su base libre. En una realización particularmente preferente, se proporciona una base libre de tapentadol en forma polimórfica B.

45 En general, los comentarios hechos anteriormente para M o M' también pueden aplicarse al método de la presente invención.

50 En una realización preferente del método según la presente invención  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'\text{H}_2\text{PO}_4$  pueden estar presentes en forma del hidrato correspondiente. En una realización particularmente preferente,  $\text{M}'\text{H}_2\text{PO}_4$  se refiere a  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

En una realización particularmente preferente en la etapa (a) se usan base libre de tapentadol en forma polimórfica B y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

55 Además, la etapa (a') puede comprender la mezcla de tapentadol y  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'(\text{H}_2\text{PO}_4)$ .

60 En una realización preferente adicional del método de la presente invención en la etapa (a') o en la etapa (b') se agrega agua, en donde la relación en peso de tapentadol y agua es de 50:1 a 500:1, preferentemente de 75:1 a 400:1.

65 En la etapa (b'), la mezcla de la etapa (a') puede molerse preferentemente. La molienda se puede realizar preferentemente en aparatos de molienda convencionales, tal como en un molino de bolas, molino de chorro de aire, molino de agujas, molino clasificador, molino de batido cruzado, molino de discos, amoladora de mortero o un molino de rotor. Se usa preferentemente un molino de bolas. Además, es preferente que se usen 2 a 10 bolas, preferentemente 3 a 7 bolas.

El tiempo de molienda es preferentemente 0,5 minutos a 90 minutos, preferentemente 2 a 60 minutos, más preferentemente 5 a 30 minutos, en particular aproximadamente 15 minutos.

5 Es preferente que la mezcla molida se pueda tamizar, preferentemente con un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1 a 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente 20 a 800  $\mu\text{m}$ , especialmente 25 a 600  $\mu\text{m}$ .

Un tema alternativo de la presente invención es un método de preparación de fosfato de tapentadol según la presente invención que comprende las etapas de

- 10 (a') proporcionar tapentadol y  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'(\text{H}_2\text{PO}_4)$   
(b') moler la mezcla de la etapa (a)  
(c') someter el producto de la etapa (b') a un tratamiento DVS

15 En una realización preferente en la etapa (a') pueden proporcionarse tapentadol y  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'(\text{H}_2\text{PO}_4)$ . El tapentadol se proporciona preferentemente en forma de su base libre. En una realización particularmente preferente, se proporciona una base libre de tapentadol en forma polimórfica B.

20 En general, los comentarios hechos anteriormente para M o M' también pueden aplicarse al método de la presente invención.

En una realización preferente del método según la presente invención  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'(\text{H}_2\text{PO}_4)$  pueden estar presentes en forma del hidrato correspondiente. En una realización particularmente preferente  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  se refiere a  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .

25 En una realización particularmente preferente en la etapa (a') se usan base libre de tapentadol en forma polimórfica B y  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .

Además, la etapa (a') puede comprender mezclar tapentadol y  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'(\text{H}_2\text{PO}_4)$ .

30 En una realización preferente adicional del método de la presente invención en la etapa (a') o en la etapa (b') se agrega agua, en donde la relación en peso de tapentadol y agua es de 50:1 a 500:1, preferentemente de 75:1 a 400:1.

35 En la etapa (b'), la mezcla de la etapa (a') puede molerse preferentemente. La molienda se puede realizar preferentemente en aparatos de molienda convencionales, tal como en un molino de bolas, molino de chorro de aire, molino de agujas, molino clasificador, molino de batido cruzado, molino de discos, amoladora de mortero o un molino de rotor. Se usa preferentemente un molino de bolas. Además, es preferente que se usen 2 a 10 bolas, preferentemente 3 a 7 bolas.

40 El tiempo de molienda es preferentemente 0,5 minutos a 90 minutos, preferentemente 2 a 60 minutos, más preferentemente 5 a 30 minutos, en particular aproximadamente 15 minutos.

Es preferente que la mezcla molida se pueda tamizar, preferentemente con un tamiz que tiene un tamaño de malla de 1 a 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente 20 a 800  $\mu\text{m}$ , especialmente 25 a 600  $\mu\text{m}$ .

45 En la etapa (c'), el producto de la etapa (b') puede someterse a un tratamiento de DVS. En la presente solicitud, Los parámetros para un tratamiento DVS pueden encontrarse en la sección experimental que se describe posteriormente.

50 Un tema alternativo de la presente invención es un método de preparación de fosfato de tapentadol según la presente invención que comprende las etapas de

- 55 (a'') proporcionar una mezcla de tapentadol y ácido fosfórico en un disolvente,  
(b'') sembrar la mezcla de la etapa (a'') con fosfato de tapentadol cristalino,  
(c'') aislar fosfato de tapentadol cristalino.

En la etapa (a'') se proporciona una mezcla de tapentadol y ácido fosfórico en un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes son metanol, etanol, isopropanol, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y sus mezclas. Es preferente el etanol.

60 Además, el disolvente puede contener preferentemente agua, en donde el contenido de agua puede ser preferentemente de 0 a 20 % v/v, más preferentemente de 0,5 a 10 % v/v, en particular de 1,0 a 5,0 % v/v.

65 En una realización particularmente preferente, el disolvente es una mezcla de etanol y agua con 96 % v/v de etanol y 4 % v/v de agua.

En otra realización particularmente preferente, el disolvente es una mezcla de etanol y agua con 99 % v/v de etanol y 1 % v/v de agua.

5 Es preferente que tapentadol y ácido fosfórico estén presentes en una relación molecular de 0,8:1 a 1,2:1, más preferentemente 0,9:1 a 1,1:1, en particular 0,95:1 a 1,05:1.

En una realización preferente la etapa (a") puede comprender las subetapas de

10 (a"l) disolver o suspender tapentadol en un disolvente,  
(a"ll) agregar ácido fosfórico a la solución o suspensión de la etapa (a"l).

En la etapa (a"l) se disuelve tapentadol, preferentemente tapentadol en forma de su base libre, preferentemente completamente disuelto, en un disolvente. Ejemplos de disolventes corresponden a los mencionados anteriormente, preferentemente se usa etanol/agua 96 % v/v como disolvente.

15 Es preferente además que la etapa (a"l) se realice con un movimiento mecánico tal como agitación.

En la etapa (a"ll), puede añadirse ácido fosfórico preferentemente a la solución de la etapa (a"l). Es preferente que el ácido fosfórico pueda ser ácido fosfórico al 85 %.

20 Es preferente además que mientras se agrega ácido fosfórico a la solución de la etapa (a"l) la solución se someta a un movimiento mecánico tal como agitación.

25 En una realización preferente, la etapa (a"ll) incluye agitación adicional durante 1 minuto a 1 hora, preferentemente durante 5 minutos a 30 minutos, en particular durante 10 a 20 minutos. Además, la agitación puede realizarse a temperaturas de 10 a 60 °C, preferentemente 15 a 55 °C, en particular 20 a 25 °C.

30 En la etapa (b"), la mezcla de la etapa (a"), preferentemente en forma de una solución, puede sembrarse con fosfato de tapentadol cristalino. El fosfato de tapentadol cristalino para la siembra puede obtenerse, por ejemplo, como se describió anteriormente. Es preferente además que mientras se agregan semillas de fosfato de tapentadol a la mezcla de la etapa (a"ll), preferentemente en de una solución, la mezcla de la etapa (a"ll") se someta a un movimiento mecánico tal como agitación.

35 La etapa (c") de aislamiento de fosfato de tapentadol cristalino puede comprender preferentemente enfriar la mezcla de la etapa (b"), preferentemente a una temperatura de 0 °C a 27 °C, más preferentemente 5 °C a 25 °C, en particular 15 °C a 25 °C.

40 Además, en la etapa (c"), el aislamiento del fosfato de tapentadol cristalino puede realizarse preferentemente filtrando el sólido. La filtración puede realizarse preferentemente mediante filtración al vacío. Además, el fosfato de tapentadol cristalino se puede lavar preferentemente, preferentemente con un disolvente como se mencionó anteriormente, en particular con un disolvente como se mencionó anteriormente a una temperatura de 0 a 20 °C, preferentemente 5 a 15 °C. Después, el fosfato de tapentadol cristalino se puede secar preferentemente. El secado puede realizarse preferentemente a una temperatura de 23 °C a 70 °C, preferentemente 30 °C a 60 °C. Alternativa o adicionalmente, el secado puede realizarse preferentemente a presión reducida de 1 a 500 mbar, en particular 3 a 45 mbar.

50 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden fosfato de tapentadol cristalino según la presente invención, en donde las composiciones farmacéuticas contienen además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, cargas, aglutinantes, sustancias de deslizamiento, disgregantes, lubricantes, agentes reguladores de flujo y agentes de liberación. Los excipientes adecuados se describen, por ejemplo, en "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", publicado por H.P. Fielder, 4ª Edición, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª Edición, publicado por A.H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA, y Pharmaceutical Press, Londres.

60 El término carga significa generalmente sustancias que sirven para formar el cuerpo del comprimido en el caso de comprimidos con pequeñas cantidades de agente activo (por ejemplo, menos de 60 % en peso). Esto significa que las cargas "diluyen" los agentes activos para producir una mezcla de compresión de comprimido adecuada. Por tanto, el fin normal de las cargas es obtener un tamaño de comprimido adecuado. Ejemplos de cargas preferentes son lactosa, derivados de lactosa, almidón, derivados de almidón, almidón tratado, quitina, celulosa y sus derivados, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, sacarosa, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido magnésico, maltodextrina, sulfato de calcio, dextratos, dextrina y/o dextrosa y aceite vegetal hidrogenado. Las cargas pueden estar presentes en una cantidad de 0 a 80 % en peso, preferentemente en una cantidad de 10 a 60 % en peso basado en el peso total de la composición.

Un aglutinante es generalmente una sustancia que es capaz de aumentar la resistencia de la forma de dosificación resultante, especialmente los comprimidos resultantes. Los aglutinantes adecuados son, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, azúcares, dextrano o almidón de maíz. Los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad de 0 a 30 % en peso, preferentemente en una cantidad de 2 a 15 % en peso basado en el peso total de la composición.

Los agentes de deslizamiento pueden usarse para mejorar la fluidez. Los agentes de deslizamiento adecuados son, por ejemplo, sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos, tales como ácido esteárico. El agente de deslizamiento puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad de 0 a 2 % en peso, preferentemente en una cantidad de 0,5 a 1,5 % en peso basado en el peso total de la composición.

Los disgregantes son compuestos que mejoran la capacidad de la forma de dosificación, preferentemente la capacidad del comprimido, para romperse en fragmentos más pequeños cuando está en contacto con un líquido, preferentemente agua. Los disgregantes adecuados son, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato de sodio y bicarbonato de sodio. El disgregante puede estar presente en una cantidad de 0 a 20 % en peso, preferentemente en una cantidad de 1 a 15 % en peso basado en el peso total de la composición.

Un agente regulador de flujo adecuado es, por ejemplo, sílice coloidal. El agente regulador de flujo puede estar presente en una cantidad de 0 a 8 % en peso, preferentemente en una cantidad de 0,1 a 3 % en peso basado en el peso total de la composición.

Un agente de liberación adecuado es, por ejemplo, talco. El agente de liberación puede estar presente en una cantidad de 0 a 5 % en peso, preferentemente en una cantidad de 0,5 a 3 % en peso basado en el peso total de la composición.

La composición farmacéutica puede procesarse preferentemente de forma adicional en una forma de administración oral, total como una cápsula o comprimido.

La forma de dosificación oral, preferentemente un comprimido o una cápsula, más preferentemente un comprimido, puede estar revestida preferentemente, preferentemente revestida con película.

En la presente invención son posibles los siguientes tres tipos de revestimientos de película:

- revestimientos de película que no afectan la liberación del ingrediente activo,
- revestimientos de película resistentes al jugo gástrico,
- revestimientos de película retardados.

En general, los revestimientos de película se pueden preparar usando agentes formadores de película, tales como ceras, derivados de celulosa, poli(met)acrilato, polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo, y/o goma laca o gomas naturales, tales como carragenano.

Es preferente que el comprimido presente esté revestido con un revestimiento de película resistente al jugo gástrico. Alternativamente, se puede usar una cápsula que comprende un revestimiento de película resistente al jugo gástrico.

El revestimiento de película resistente al jugo gástrico es preferentemente un revestimiento de película que es estable en el intervalo de pH de aproximadamente 0,7 a 3,0, que se supone que es el valor de pH del jugo gástrico humano que se encuentra en el estómago. Sin embargo, en un ambiente con un valor de pH de 5 a 9, que se supone que está presente en el intestino (delgado) del cuerpo humano, el revestimiento de película resistente al jugo gástrico se disuelve preferentemente y se puede liberar el fármaco.

El revestimiento de película resistente al jugo gástrico (a menudo también denominado revestimiento entérico) puede comprender agentes formadores de película, por ejemplo grasas, ácidos grasos, ceras, alginatos, goma laca, acetato ftalato de polivinilo, derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa y copolímeros de ácido met(acrílico), tales como copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico y los Eudragit (por ejemplo, Eudragit® L30D, Eudragit® L, Eudragit® S).

El revestimiento está preferentemente libre de ingrediente activo. Es preferente además que el espesor del revestimiento sea 10 µm a 2 mm, preferentemente 50 a 500 µm.

El revestimiento preferente puede comprender un agente formador de película y uno o más de los siguientes: lubricante, tensioactivo, agente de deslizamiento, pigmento y agua.

El revestimiento preferente según una realización de la presente invención puede comprender, junto con el agente

formador de película, por ejemplo, ácido esteárico como lubricante para plastificar y disolver el polímero, laurilsulfato sódico como tensioactivo para humedecer y disgregar, talco como agente de deslizamiento, óxido de hierro amarillo y/u óxido de titanio como pigmento(s) y opcionalmente agua purificada.

5 La presente composición farmacéutica y/o la forma de dosificación oral de la presente invención se pueden preparar mediante métodos bien conocidos por un experto en la materia, tales como granulación seca y húmeda y compresión directa.

10 En una realización preferente, la composición farmacéutica y/o la forma de dosificación oral se pueden administrar de una a tres veces al día, preferentemente una o dos veces al día, más preferentemente una vez al día.

La presente invención se refiere además a fosfato de tapentadol cristalino según la presente invención para su uso en el tratamiento del dolor, preferentemente para uso en el tratamiento de dolor musculoesquelético.

15 Además, en este documento se describe un método para tratar y/o prevenir dolor, preferentemente dolor musculoesquelético, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de fosfato de tapentadol cristalino según la presente invención o la composición farmacéutica según la presente invención.

## 20 Parte experimental

### Métodos analíticos

#### Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

25 Las muestras se midieron en un difractómetro de rayos X de polvo D8 Advance (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania) en un soporte giratorio para muestras de PMMA (diámetro: 25 mm; profundidad: 1 mm) en modo de reflexión (geometría Bragg-Brentano). Las condiciones de las mediciones se resumen en la tabla posterior. Los datos sin procesar se analizaron con el programa EVA (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania). La sustracción del fondo y  
30 eliminación de  $K\alpha_2$  no se realizaron para los difractogramas representados. Las intensidades máximas se determinaron después de la sustracción del fondo.

Las condiciones para las mediciones de difracción de polvo fueron las siguientes:

Radiación	Cu $K\alpha_1/\alpha_2$
Fuente	34 kV/40 mA
Detector	Vantec-1 (ventana electrónica: 3°)
Filtro $K\beta$	Ni (haz difractado)
diámetro del círculo de medición	435 mm
rendija de la ventana detectora	12 mm
rendija antidispersión (haz difractado)	8 mm
rendija de divergencia	v6.00 (variable)
rendija de Soller (haz incidente/difractado)	2,5°
Intervalo de $2\theta$	2° ≤ 2θ ≤ 55°
tamaño de etapa	0,016
tiempo de etapa	0,2 s

35

#### Adsorción dinámica de vapor

Se realizaron experimentos de adsorción de vapor en el instrumento SPSx-1 μ (Projekt Messtechnik, Ulm, Alemania) a 25 °C y los ciclos de humedad como se muestra a continuación.

40

N.º de ciclo	valor inicial de humedad relativa	valor final de $t_y$ (% HR)	Numero de etapas	Tiempo (h)	Comentarios
1	40	0	4		
2	0	5	1		
3	5	75	7		
4	75	75	0	24 h	Para investigar la absorción de agua en el nivel de humedad superior durante condiciones de estrés
5	75	95	2		

N.º de ciclo	valor inicial de humedad relativa	valor final de ty (% HR)	Numero de etapas	Tiempo (h)	Comentarios
6	95	90	1		
7	90	0	9		
8	0	5	1		
9	5	35	3		

### Termogravimetría (TGA)

5 Las muestras se colocaron en crisoles de aluminio abiertos (40 µl). La curva de peso medida se representa en función de la temperatura del programa.

Aparato: Mettler-Toledo TGA/DSC1 (Mettler-Toledo GmbH, Gießen, Alemania)  
 Crisol de aluminio: 40 µl (abierto)  
 Intervalo de temperatura: de 25 °C a 400 °C  
 Velocidad de calentamiento: 10 °C/min  
 Flujo de nitrógeno: 50 ml/min  
 Software: STARe Versión 11.00

### Ejemplos:

#### 10 Ejemplo de referencia 1:

Preparación de fosfato de tapentadol según métodos convencionales:

#### 15 Ejemplo de referencia 1a:

Se disolvieron 400 mg (2,1 mmol) de base de tapentadol en 20 ml de isopropanol y la solución se agitó a 23 °C. Tras la adición de 140 µl de ácido fosfórico al 85 % (2,1 mmol), se observó la formación de un precipitado blanco. Tras filtración de la suspensión, el sólido aislado se licua espontáneamente.

#### 20 Ejemplo de referencia 1b:

Se disolvieron 530 mg de base de tapentadol en 10 ml de isopropanol y la solución se agitó a 23 °C. Tras la adición de 160 µl de ácido fosfórico al 85 %, precipitó un sólido blanco. Se añadieron 20 ml de n-pentano y la suspensión se filtró. El sólido aislado se licuó en 2 min.

25

#### Ejemplo de referencia 1c:

30 Se disolvieron 150 µl de ácido fosfórico al 85 % (2,3 mmol) en 4 ml de agua. Se añadieron 0,5 g (2,3 mmol) de base sólida de tapentadol y la suspensión se calentó a 50 °C durante 5 minutos hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió a TA, luego se congeló en un baño de nitrógeno líquido y se liofilizó. En los dos minutos posteriores a la extracción del matraz del liofilizador, el sólido blanco se licuó.

### Ejemplo 1:

35 Preparación de fosfato de tapentadol cristalino con ácido fosfórico:

40 En un recipiente de molino de bolas de 3 ml, equipado con tres bolas de ZrO<sub>2</sub> de 3 mm, se mezclaron 200 mg de base de Tapentadol (Forma B) y cantidades variables de ácido fosfórico al 85 % y se molieron durante 15 minutos en presencia de 50 µl de agua. Los productos se aislaron y analizaron mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD).

Los resultados se resumen a continuación.

Exp.	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 85 %	Relación molar (API/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	agua	resultado
1A	61 µl	1:1	50 µl	Fosfato de tapentadol cristalino
1B	70 µl	1:1,15	50 µl	Fosfato de tapentadol cristalino

#### 45 Ejemplo 1':

Preparación a escala superior de fosfato de tapentadol cristalino con ácido fosfórico:

En un recipiente de molino de bolas de 20 ml, equipado con doce bolas de  $ZrO_2$  de 3 mm, se mezclaron 1 g de base de tapentadol (Forma B) y 305  $\mu$ l de ácido fosfórico al 85 % y se molieron durante 15 minutos en presencia o ausencia de 250  $\mu$ l de agua. El producto se aisló y analizó mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD).

5 El resultado se resume a continuación.

Exp.	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 85 %	Relación molar (Tap/H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	agua	Resultado
1'	305 ml	1:1	250 ml	Fosfato de tapentadol cristalino

### Ejemplo 2:

10

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino con fosfato de sodio en polvo:

Se pusieron base de tapentadol (Forma B) y  $Na(H_2PO_4)_2 \cdot 2H_2O$  en un recipiente de molino de bolas junto con tres bolas de  $ZrO_2$  de 3 mm y agua. Estas mezclas se trataron en el molino de bolas durante 15 min. El producto se aisló y analizó mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD).

15

El resultado se resume a continuación.

Exp.	Base de tapentadol [mg]	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O [mg]	Relación molar	agua	Resultado (XRPD)
2	62,5	88,5	1:2	50 ml	Fosfato de tapentadol cristalino

### Ejemplo 3.1:

20

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino (tipo A)

Se disolvió tapentadol (1000 mg, 4,5 mmol) a TA en una mezcla de etanol abs. (7,0 ml) y agua (0,1 ml). Ácido fosfórico al 85 % (0,31 ml; 4,5 mmol) se añadió con agitación magnética a 23 °C. La solución permaneció transparente. Después de 15 minutos, se añadieron cristales semilla de fosfato de tapentadol y la mezcla se agitó magnéticamente (200 rpm) a 23 °C. En un minuto comenzó la cristalización y después de 10 minutos la suspensión formada se volvió demasiado espesa para agitar. Se almacenó a 23 °C durante 30 min. Se añadió etanol frío (5 °C) (20 ml) y los cristales formados se aislaron inmediatamente por filtración al vacío. El producto se secó una hora en atmósfera abierta a 23 °C (rendimiento 976 mg).

25

30

XRPD:

como se muestra en la Figura 1

### Ejemplo 3.2:

35

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

Se disolvió tapentadol (1500 mg, 6,8 mmol) a TA en etanol abs. (10,5 ml). Ácido fosfórico al 85 % (0,464 ml; 6,8 mmol) se añadió con agitación magnética a 23 °C. La solución permaneció transparente. Después de 15 minutos, se añadieron cristales semilla de fosfato de tapentadol (7 mg) y la mezcla se agitó magnéticamente (200 rpm) a 23 °C. En 10 minutos comenzó la cristalización y después de 1 h se había formado una suspensión espesa. Se almacenó a 23 °C durante 30 min. Se añadió etanol frío (5-10 °C) (20 ml) y los cristales formados se aislaron inmediatamente por filtración al vacío. El producto se secó en atmósfera abierta a 23 °C durante la noche. Rendimiento: 550 mg. Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 2,3 %.

40

45

### Ejemplo 3.3:

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

Se disolvió tapentadol (1000 mg, 4,5 mmol) a TA en etanol al 96 % v/v (7,0 ml). Ácido fosfórico al 85 % (0,310 ml; 4,5 mmol) se añadió con agitación magnética a 23 °C. La solución permaneció transparente. Después de 15 minutos, se añadieron cristales semilla de fosfato de tapentadol (5 mg) y la mezcla se agitó magnéticamente (250 rpm) a 23 °C. En 5 minutos comenzó la cristalización y después de 1 hora se había formado una suspensión espesa. Se almacenó a 23 °C durante 30 min. Se añadió etanol frío (5-10 °C) (20 ml) y los cristales formados se aislaron inmediatamente por filtración al vacío. El producto se secó a 50 °C/9 mbar durante la noche. Rendimiento: 933 mg. Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 1,7 %.

50

55

### Ejemplo 3.4:

60

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

Se disolvió tapentadol (2,51 g) a TA en una mezcla de etanol abs. (17,5 ml) y agua (0,25 ml). Se añadió ácido

fosfórico al 85 % (0,773 ml) con agitación magnética a 23 °C. La solución permaneció trasparente. Después de 15 minutos, se añadieron cristales semilla de fosfato de tapentadol (12 mg) y la mezcla se agitó magnéticamente (200 rpm) a 23 °C. En un minuto comenzó la cristalización y después de 10 minutos la suspensión formada se volvió demasiado espesa para agitar. Se almacenó a 23 °C durante 50 min. Se añadió etanol frío (5 °C) (32 ml) y los cristales formados se aislaron inmediatamente por filtración al vacío. El producto se secó 16 h a 50 °C/9 mbar (rendimiento 2,54 g). Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 2,6 %.

**Ejemplo 3.5:**

10 Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

Se disolvió tapentadol (15,01 g) a TA en una mezcla de etanol abs. (105 ml) y agua (1,5 ml) y luego se calentó a 50 °C. Se añadió ácido fosfórico al 85 % (0,55 ml) con agitación magnética a 50 °C. Se añadieron cristales de semilla de fosfato de tapentadol (0,75 g), luego se añadió ácido fosfórico adicional al 85 % (4,15 ml) gota a gota a 50 °C en 20 min. Comenzó la cristalización y la mezcla se agitó 1 hora a 50 °C. Se enfrió a 25 °C en 45 min, luego a 22 °C. Después de agitar durante 15 minutos a 22 °C, el producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con etanol (40 ml) y se secó a 50 °C/9 mbar durante 16 h (rendimiento 18,44 g). Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 2,0 %.

**Ejemplo 3.6:**

20 Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

Se disolvió tapentadol (50,04 g) a TA en una mezcla de etanol abs. (350 ml) y agua (5 ml) y luego se calentó a 50 °C. Se añadió ácido fosfórico al 85 % (1,75 ml) con agitación magnética a 50 °C. Se añadieron cristales de semilla de fosfato de tapentadol (1,5 g), luego se añadió ácido fosfórico adicional al 85 % (13,9 ml) gota a gota a 50 °C. La mezcla se agitó 1 h a 50 °C. Se añadió ácido fosfórico adicional al 85 % (0,75 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Luego se enfrió a 22 °C en 60 min. Después de agitar durante 2 h a 22 °C, el producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con etanol (170 ml) y se secó a 50 °C/9 mbar durante 16 h (rendimiento 49,50 g). Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 1,7 %.

**Ejemplo 3.7:**

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

35 Se disolvió tapentadol (446,4 g) a TA en una mezcla de etanol abs. (3100 ml) y agua (45 ml) y luego se calienta a 50 °C. Se añadió ácido fosfórico al 85 % (15,8 ml) con agitación a 50 °C. Se añadieron cristales de semilla de fosfato de tapentadol (7,8 g), luego se añadió ácido fosfórico adicional al 85 % (123 ml) gota a gota a 50 °C. La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Se enfrió a 22 °C en 90 min. Después de agitar durante 4 h a 22 °C, el producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con etanol (1300 ml) y se secó a 50 °C/9 mbar durante 16 h (rendimiento 485,1 g). Pérdida de peso (TGA) hasta 150 °C: 2,6 %.

**Ejemplo 3.8:**

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

45 Se disolvió tapentadol (505,0 g) a TA en una mezcla de etanol abs. (3530 ml) y agua (50 ml) y luego se calienta a 50 °C. Se añadió ácido fosfórico al 85 % (17,8 ml) con agitación a 50 °C. Se añadieron cristales de semilla de fosfato de tapentadol (7,9 g), luego se añadió ácido fosfórico adicional al 85 % (138,5 ml) gota a gota a 50 °C. La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. Se enfrió a 22 °C en 60 min. Después de agitar durante 4 h a 22 °C, el producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con etanol (1400 ml) y se secó a 50 °C/9 mbar durante 16 h (rendimiento 524,2 g). Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 2,4 %.

**Ejemplo 3.9:**

55 Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

Se disolvió tapentadol (504,9 g) a TA en una mezcla de etanol abs. (3520 ml) y agua (50 ml). Se añadió ácido fosfórico al 85 % (156 ml) en 10 minutos con agitación. La solución permaneció trasparente. La cristalización comenzó después de 20 minutos y la mezcla se volvió casi inmóvil después de 45 minutos. Se agitó lentamente durante 3 h a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con etanol frío (5 °C) (6700 ml) y el sólido se aisló inmediatamente por filtración al vacío. El producto se secó a 50 °C/9 mbar durante 16 h (rendimiento 500,4 g). Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 2,2 %.

**Ejemplo 3.10:**

65 Preparación de fosfato de tapentadol cristalino

Se disolvió tapentadol (468,5 g) a TA en una mezcla de etanol abs. (3200 ml) y agua (47 ml). Se añadió ácido fosfórico al 85 % (145 ml) en 10 minutos con agitación. La solución permaneció trasparente. La cristalización comenzó después de 20 minutos y la mezcla se volvió casi inmóvil después de 45 minutos. Se agitó lentamente durante 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con etanol frío (5 °C) (6000 ml) y el sólido se aisló inmediatamente por filtración al vacío. El producto se secó a 50 °C/9 mbar durante 16 h (rendimiento 484,1 g). Pérdida de peso hasta 150 °C (TGA): 2,5 %.

#### Ejemplo 3.11:

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino (tipo B)

Se calentaron 200 mg de fosfato del tapentadol cristalino tipo A obtenido del Ejemplo 3.1 a 70 °C/8 mbar durante 12 h y se obtuvo fosfato de tapentadol tipo B.

#### Ejemplo 3.12:

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino (tipo B)

Se agitó tapentadol (10,00 g, tipo A) disuelto como una suspensión en isopropanol (150 ml) a 70 °C durante 5 horas. El sólido se aisló de la suspensión aún caliente por filtración al vacío y se secó a 23 °C/8 mbar durante una hora (rendimiento 8,80 g). El producto consistió en el tipo B.

La siguiente tabla muestra los picos de difracción de rayos X de polvo seleccionados y el contenido de agua de los ejemplos 3.4 a 3.10

Ejemplo	XRPD (I)	XRPD (II)	XRPD (III)	XRPD (IV)	XRPD (V)	Contenido de agua (%)
3,4	5,1	14,4	17,6	18,3	21,0	2,6
3,5	5,2	14,5	17,8	18,5	21,2	2,0
3,6	5,2	14,5	17,7	18,5	21,1	1,7
3,7	5,1	14,4	17,6	18,3	21,0	2,6
3,8	5,1	14,4	17,6	18,3	21,0	2,4
3,9	5,1	14,4	17,6	18,3	21,0	2,2
3,10	5,1	14,4	17,7	18,3	21,0	2,5

De esta tabla se puede ver que el fosfato de tapentadol cristalino puede obtenerse con diferentes contenidos de agua.

#### Ejemplo 4:

Preparación de fosfato de tapentadol cristalino con fosfato de calcio en polvo (experimentos de molienda):

Se pusieron base de tapentadol (forma B) y  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{xH}_2\text{O}$  en un recipiente de molino de bolas junto con tres bolas de  $\text{ZrO}_2$  de 3 mm y agua. Estas mezclas se trataron en el molino de bolas durante 15 min. Los productos se aislaron y analizaron mediante difracción de rayos X de polvo (XRPD). Se detectó  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en todos los casos. Posteriormente, las muestras se sometieron a un ciclo de DVS como se describió anteriormente. Después de un tratamiento DVS, aparecieron reflexiones cristalinas adicionales correspondientes a fosfato de tapentadol.

Exp.	Base de tapentadol [mg]	Ca ( $\text{H}_2\text{PO}_4$ ) <sub>2</sub> xH <sub>2</sub> O [mg]	Relación molar	agua	N.º de bolas (tamaño)/vol (recipiente)	Resultado (XRPD) después de DVS
4A	300,4	300	1,14:1	200 µl	12 (3 mm)/20 ml	fosfato de tapentadol cristalino
4B	280,2	319,5	1,0:1	200 µl	12 (3 mm)/20 ml	fosfato de tapentadol cristalino
4C	360,1	240	1,70:1	200 µl	12 (3 mm)/20 ml	fosfato de tapentadol cristalino

Las mediciones de XRPD de los ejemplos revelaron que se consiguió fosfato de tapentadol cristalino como se representa en la Figura 1.

Además, se puede ver en la Figura 2 que en el Ejemplo 4 A después de la etapa de someter la muestra a DVS aparecieron reflexiones de fosfato de tapentadol cristalino.

#### Ejemplo 5:

## Caracterización

### 5.1 Valoración básica del fosfato de tapentadol

El fosfato de tapentadol (300 mg) se disolvió en agua desionizada (40 ml). La solución se valoró a 23 °C con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 M. El resultado se muestra en la Figura 3. La curva de valoración del fosfato de tapentadol presenta tres etapas, correspondientes a la desprotonación de (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), (TAP-H)<sup>+</sup> y (HPO<sub>4</sub>)<sup>2-</sup>. Entre pH 9 y pH 10 se observa precipitación de la base de tapentadol.

### 5.2. Contenido de agua

El fosfato de tapentadol puede contener agua. La medición de TGA indicó un contenido de agua de 2,6 % (pérdida de peso hasta 150 °C) para una muestra preparada según el Ejemplo 3.1 que se secó adicionalmente a 30 °C/8 mbar durante 1 día (tipo A). Los resultados de una medición dinámica de adsorción de vapor de esta muestra se muestran en la Figura 4. No hay una variación pronunciada en el contenido de agua entre 20 y 80 % de humedad relativa (HR). A 0 % de HR se observa una pérdida de peso máxima de 2,5 %, en acuerdo razonable con el resultado de TGA. El contenido teórico de agua para la estequiometría del hemihidrato de fosfato de tapentadol es 2,74 %. No se observaron cambios en los difractogramas de rayos X de polvo de la muestra antes y después de la medición de DVS. Los difractogramas medidos a partir de muestras que se habían equilibrado a 0, 10, 50 y 95 % de HR son prácticamente idénticos, con excepción del pico a 10,1° (2θ), que se debilita al disminuir la humedad relativa (Figura 5).

### 5.3 Estructura molecular del fosfato de tapentadol cristalino

El cristal se midió en un difractor Oxford Diffraction XCALIBUR2 con detector de área. La configuración absoluta de la estructura molecular determinada coincidía con la configuración esperada; el parámetro Flack se refinó a un valor de 0,10(12), por lo que corrobora la asignación. Los átomos de hidrógeno se refinaron según un modelo de conducción (en el caso de las moléculas de agua contenidas, se omitieron los átomos de hidrógeno). La estructura se muestra en la Figura 7.

Formula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>6</sub> P
Peso fórmula	335,34
Temperatura [K]	150
Longitud de onda [Å]	0,71073
Sistema cristalino	hexagonal
Grupo espacial	P6 <sub>5</sub>
Dimensiones de la celdilla unidad	
a [Å]	20,2002(6)
c [Å]	7,5599(2)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	2671,52(7)
Z	6
Densidad (calculada) [g·cm <sup>-3</sup> ]	1,251
Coefficiente de absorción [mm <sup>-1</sup> ]	0,180
F(000)	1080
Tamaño de cristal [mm]	0,07 x 0,10 x 0,27 mm
Intervalo de Theta para la recogida de datos [°]	2,94 a 29,48 (cuenta de reflexiones completa a 25,05)
Intervalos de índice	-26 ≤ h ≤ 27, -26 ≤ k ≤ 13, -10 ≤ l ≤ 7
Reflexiones recogidas	9740
Reflexiones independientes [R(int)]	3713 (0,034)
Complejidad para Theta = 25,05	98,9 %
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes
Trasmisión máx. y min.	0,88 y 1,00
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos/parámetros/restricciones	3712/222/8
Correlación de ajuste en F <sup>2</sup>	1,000
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0448, wR <sub>2</sub> = 0,0627
Parámetro Flack	0,10(12)
Índices R finales [todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0,0529, wR <sub>2</sub> = 0,0663
Mayor diferencia de pico y orificio [e·Å <sup>-3</sup> ]	0,36 y -0,35

**REIVINDICACIONES**

1. Fosfato de tapentadol cristalino.
- 5 2. Fosfato de tapentadol cristalino según la reivindicación 1 que tiene un contenido de agua de 0,5 a 4,0 % determinado por termogravimetría.
3. Fosfato de tapentadol cristalino según la reivindicación 1 o 2, que tiene picos de difracción de rayos X de polvo característicos a 5,1, 14,4, 17,7, 18,3 y 21,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,2$  grados  $2\theta$ ).
- 10 4. Fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con  $\text{MHPO}_4$  o  $\text{M}'_2\text{HPO}_4$ , en donde M es un catión divalente y M' es un catión monovalente.
- 15 5. Fosfato de tapentadol cristalino según la reivindicación 4, en donde M' es un catión de sodio.
6. Fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está presente en forma sólida.
- 20 7. Fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está presente en forma aislada.
8. Método para la preparación de fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas de
- 25 (a) proporcionar tapentadol y ácido fosfórico  
(b) moler la mezcla de la etapa (a).
9. Método según la reivindicación 8, en donde en la etapa (a) la relación molar de tapentadol a ácido fosfórico es de 3:1 a 1:1.
- 30 10. Método para la preparación de fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas de
- 35 (a') proporcionar tapentadol y  $\text{M}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  o  $\text{M}'\text{H}_2\text{PO}_4$   
(b') moler la mezcla de la etapa (a).
11. Método según la reivindicación 10, en donde  $\text{M}'\text{H}_2\text{PO}_4$  es  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .
- 40 12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde en la etapa (a) o (b) se añade agua, en donde la relación en peso de tapentadol a agua es de 50:1 a 500:1.
13. Método para la preparación de fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas de
- 45 (a'') proporcionar una mezcla de tapentadol y ácido fosfórico en un disolvente,  
(b'') sembrar la mezcla de la etapa (a'') con fosfato de tapentadol cristalino,  
(c'') aislar fosfato de tapentadol cristalino.
- 50 14. Composición farmacéutica que comprende fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Fosfato de tapentadol cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento del dolor.

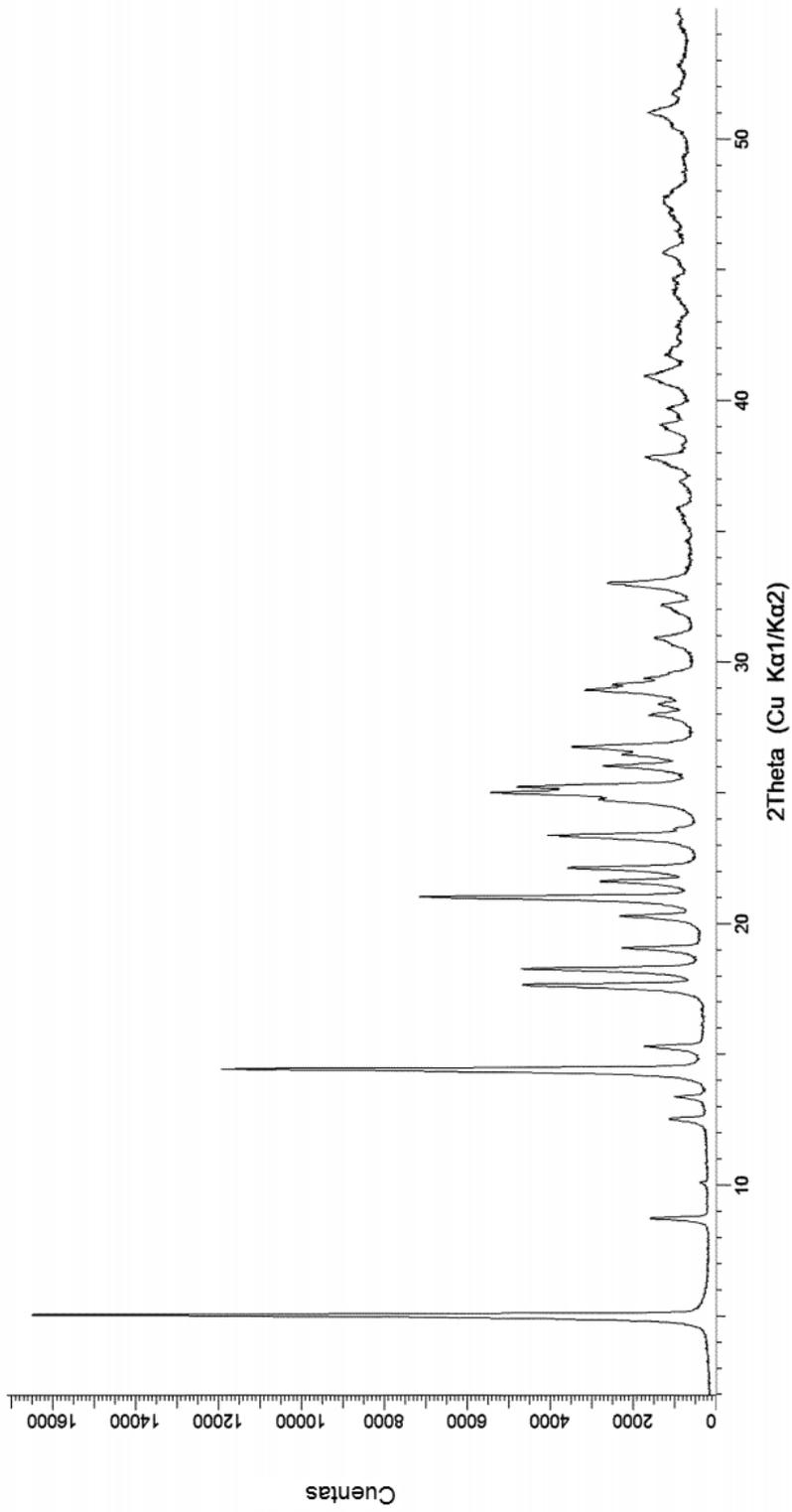


Figura 1: Fosfato de tapentadol cristalino

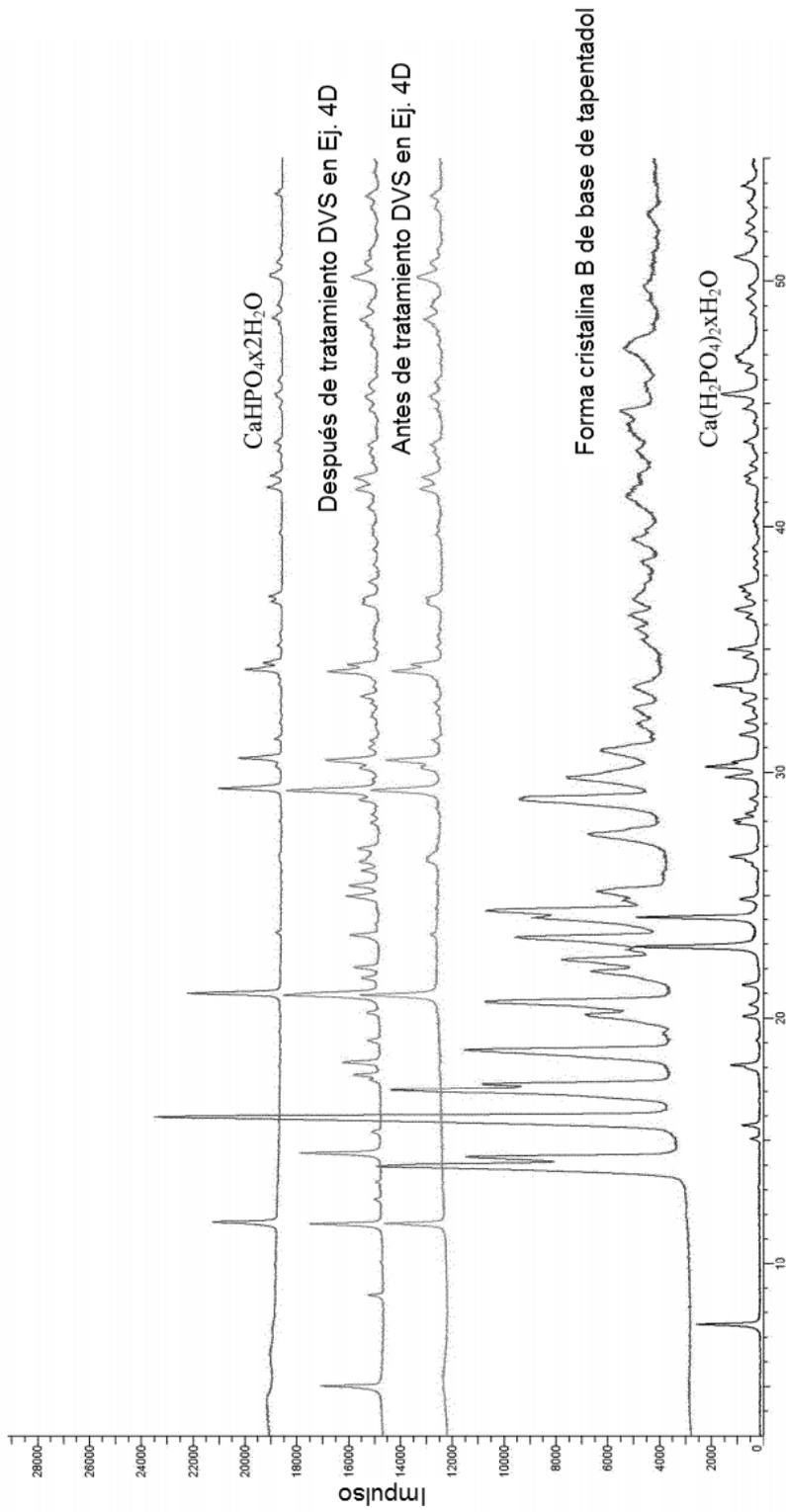


Figura 2: Comparación del Ejemplo 4A antes y después de DVS con la Forma cristalina B de Base de Tapentadol, Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O, y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O.

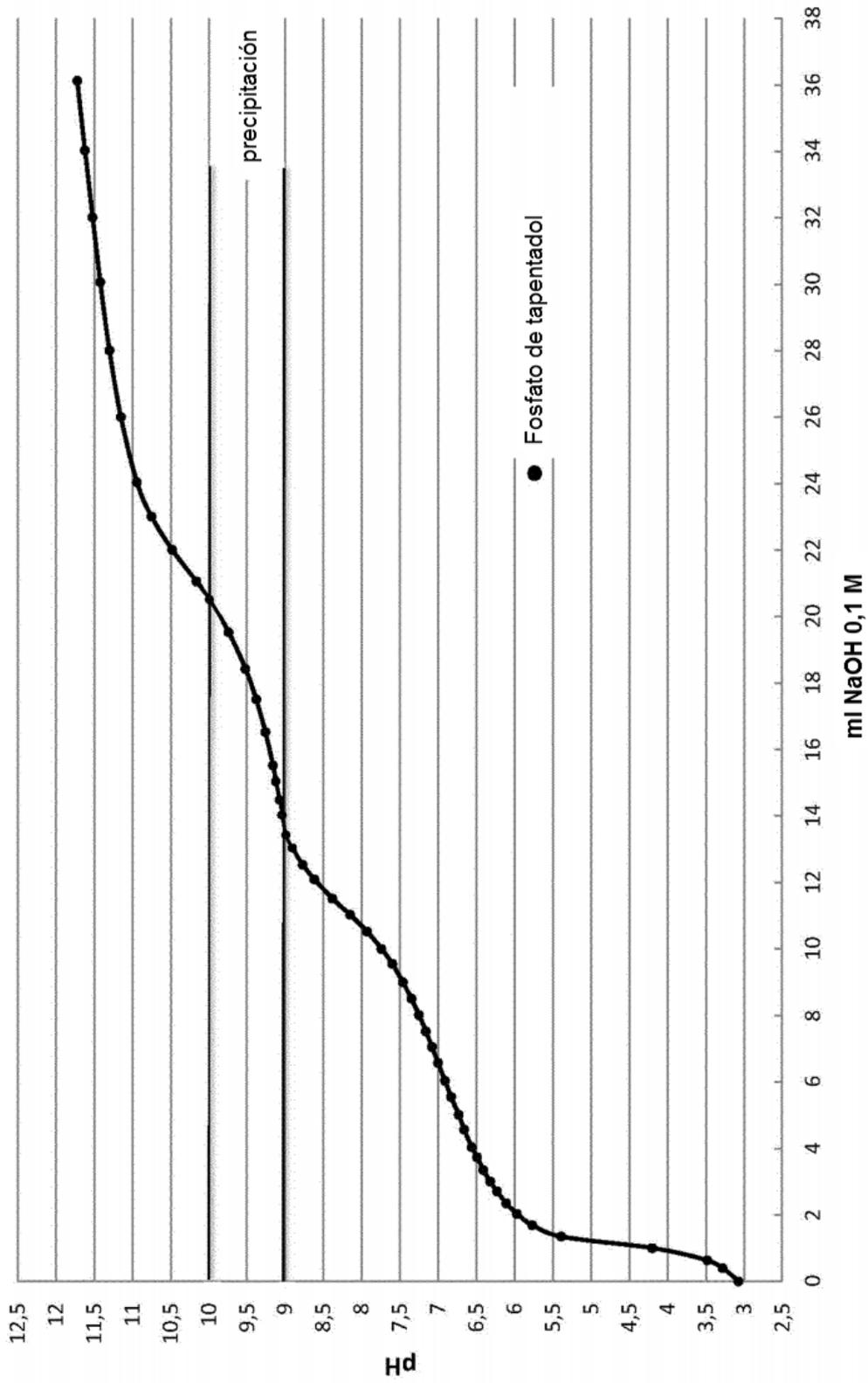


Figura 3: Valoración básica de fosfato de tapentadol.

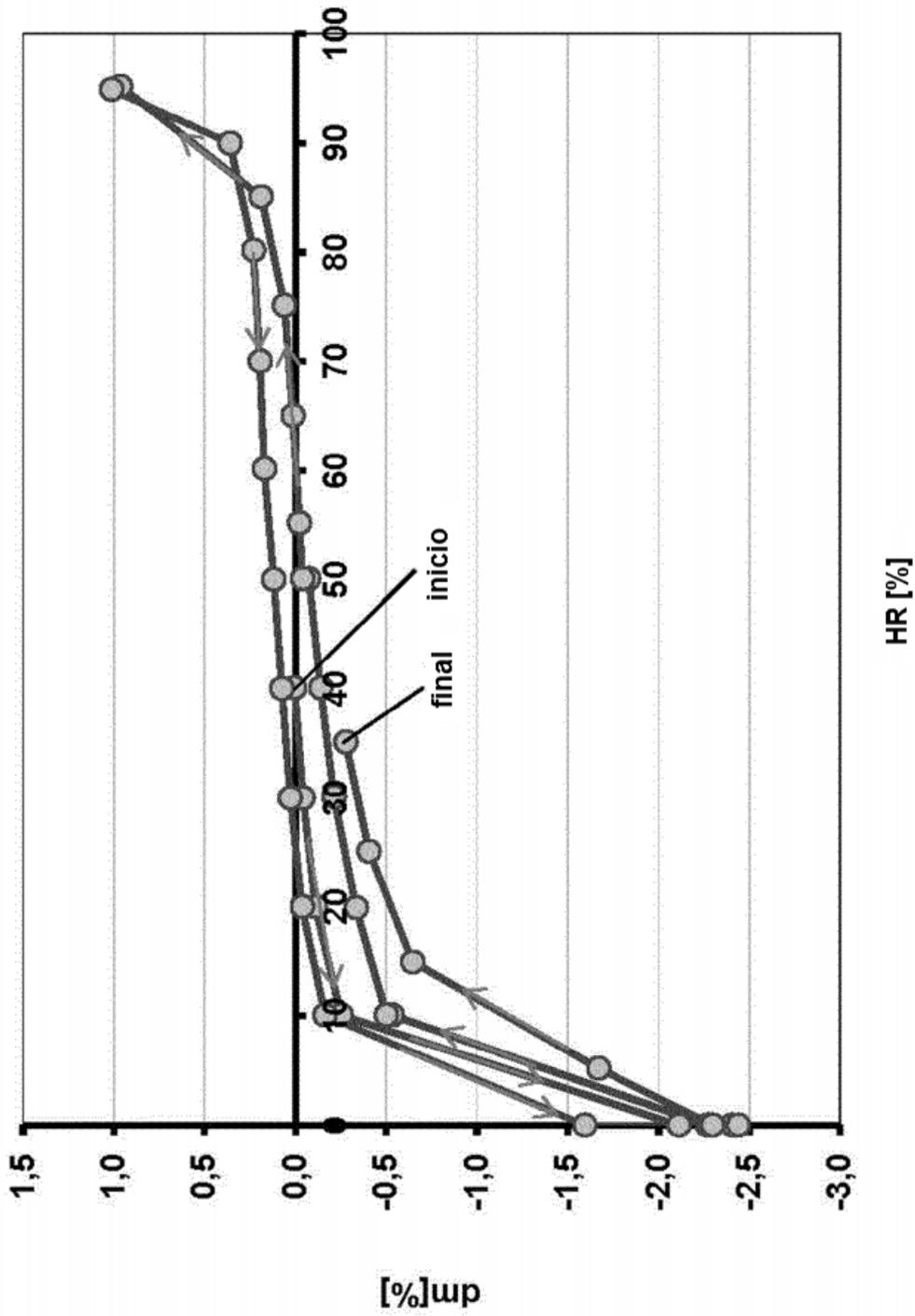


Figura 4: Medición de DVS de fosfato de tapentadol.

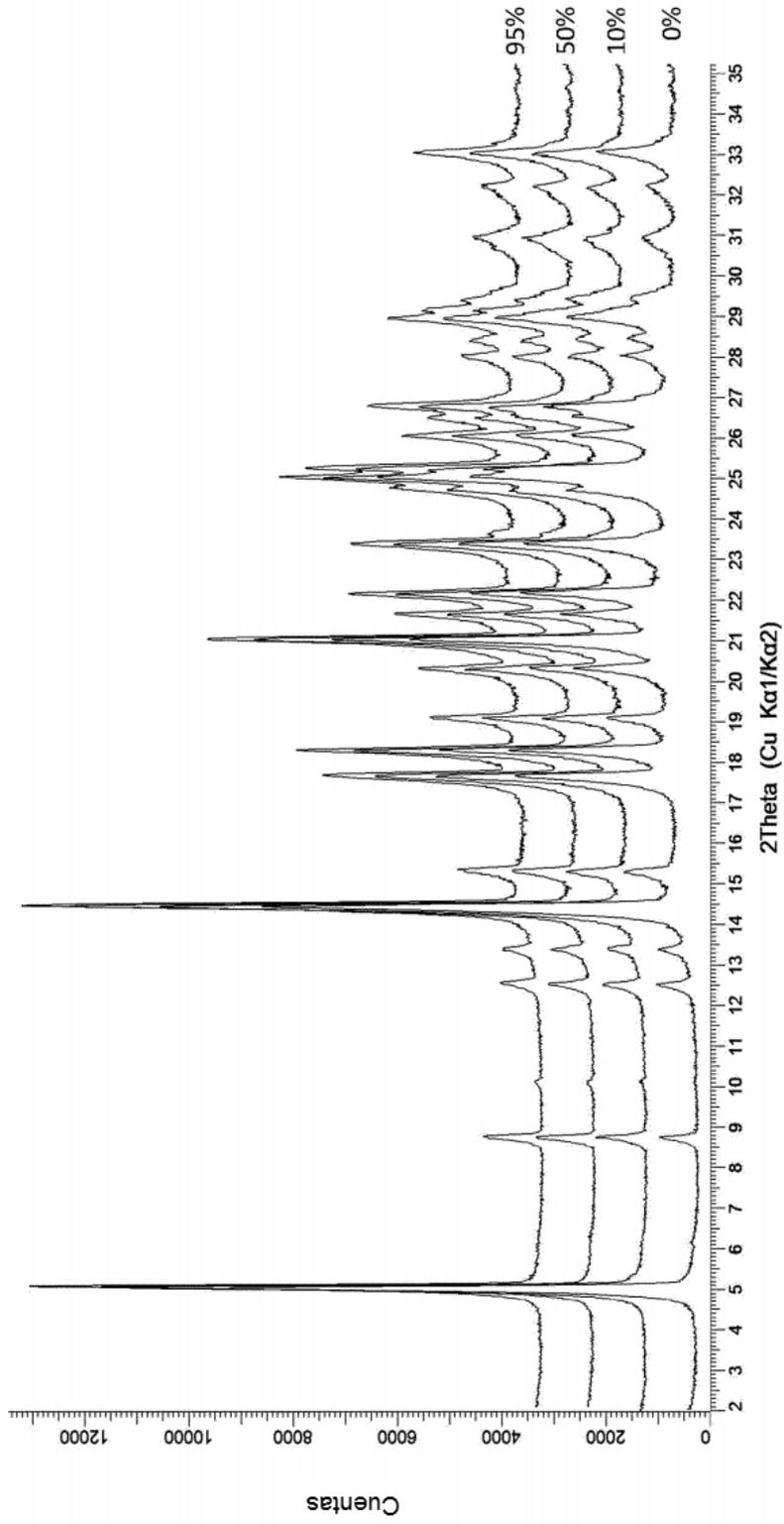


Figura 5: Difractograma de rayos X de polvo de fosfato de tapentadol a diversas humedades relativas de la atmósfera circundante.

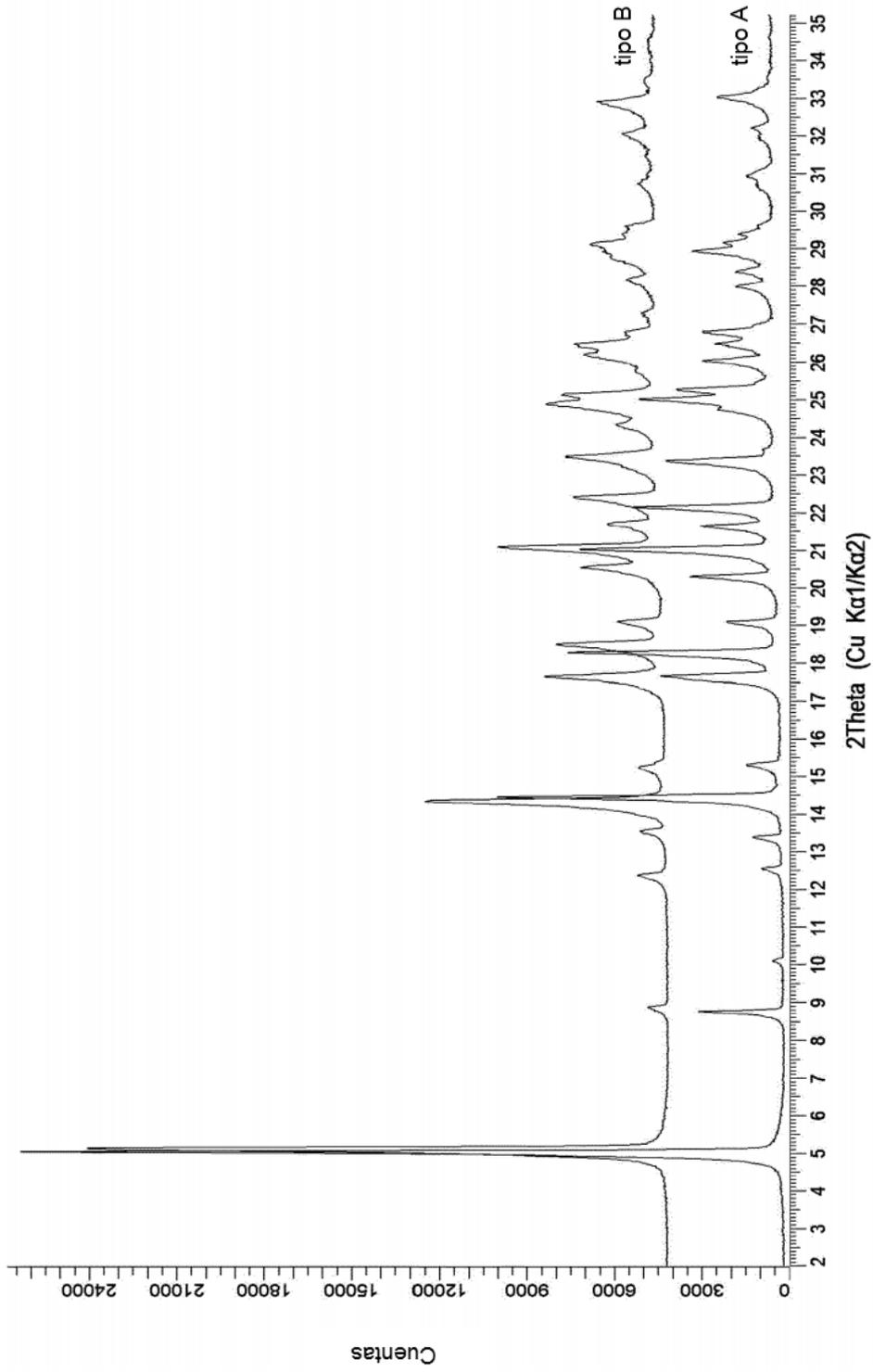


Figura 6: Variaciones en el difractograma de rayos X de polvo de fosfato de tapentadol

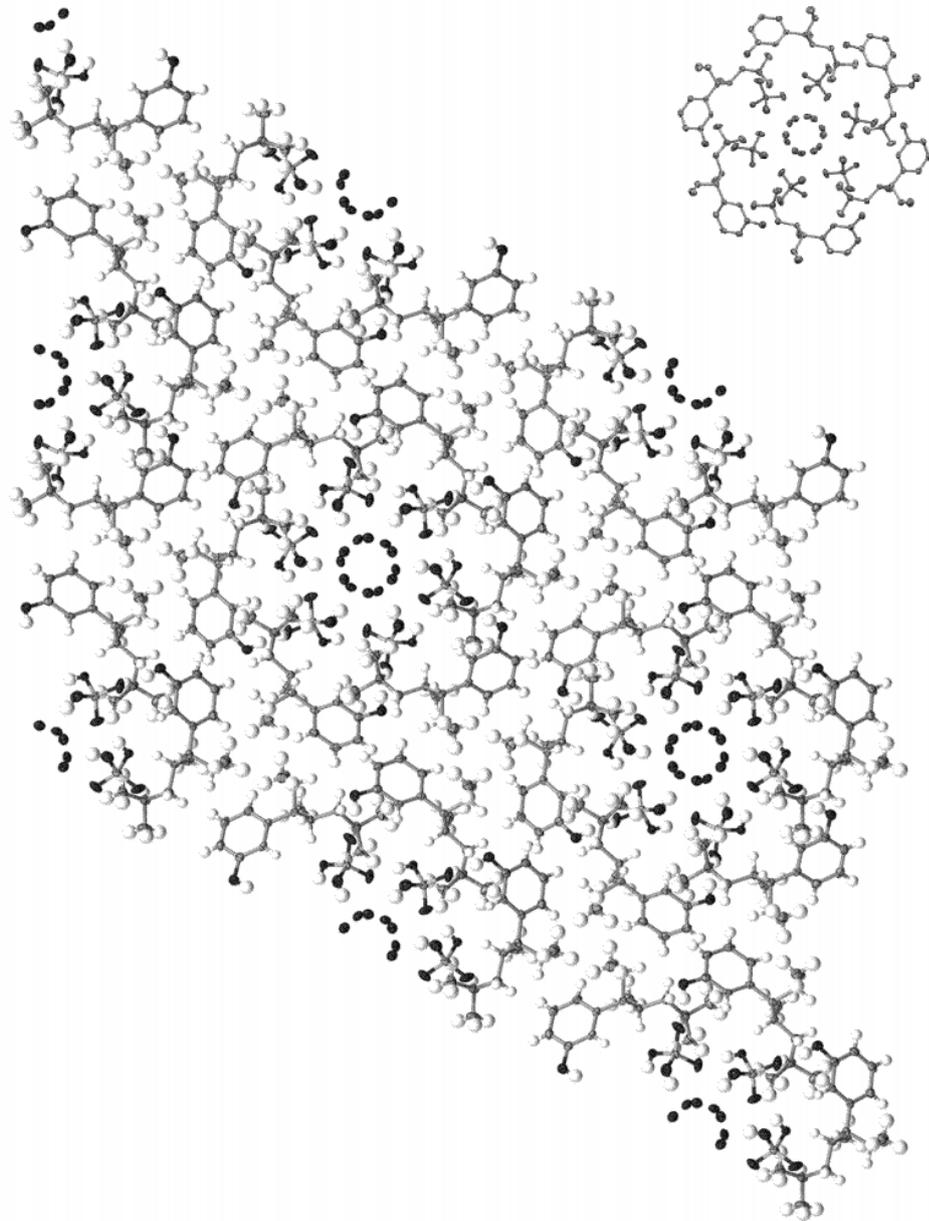


Figura 7

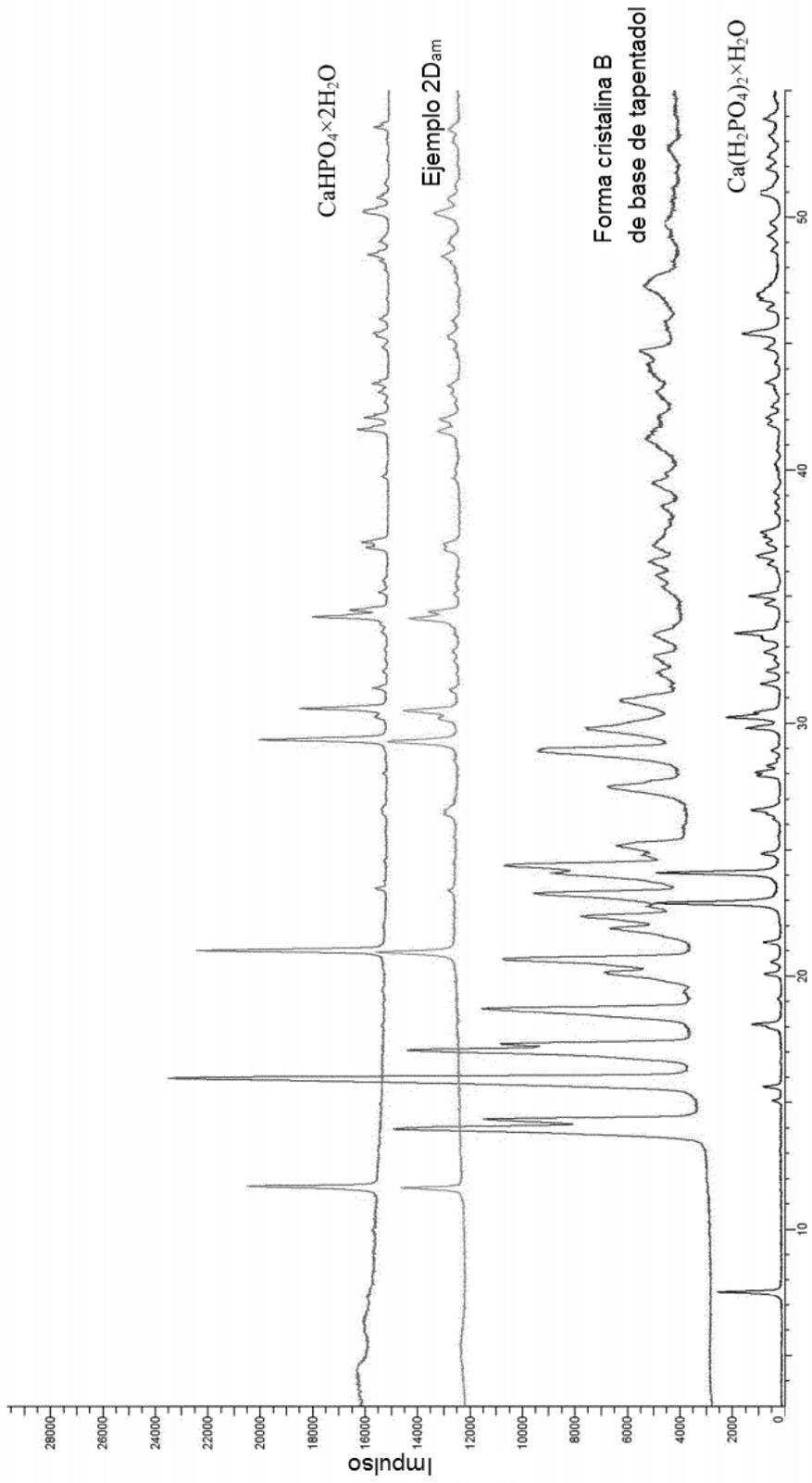


Figura 8: Comparación del Ejemplo 2D<sub>2am</sub> con la Forma cristalina B de base de tapentadol,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .