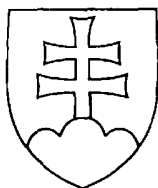


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/261 052**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 1. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US02/00853**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/055492**

(11), (21) Číslo dokumentu:

989-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D209/86,
C07D403/06**

(71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IZRAEL;**

(72) Pôvodca: **Hadas Ramy Lidor, Kfar Saba, IZRAEL;
Bachar Eliezer, Tel Aviv, IZRAEL;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy čistého dihydrátu hydrochloridu ondansetrónu**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy dimetylamino-metyl-karbazolónu a spôsob prípravy bázy ondansetrónu; spôsobu rekryštalizácie dihydrátu hydrochloridu ondansetrónu, výsledkom ktorej je čistý dihydrát hydrochloridu ondansetrónu.

SK 989-2003 A3

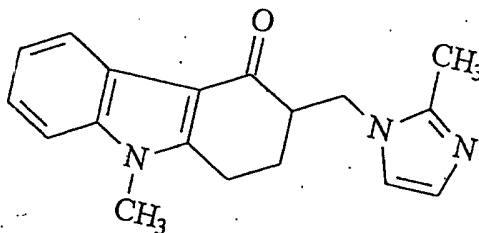
Zdokonalený spôsob prípravy čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka zdokonaleného spôsobu prípravy dimetylamino-metylkarbazolónu. Tento vynález sa ďalej týka zdokonaleného spôsobu prípravy bázy ondansetrónu. Tento vynález sa tiež týka zdokonaleného spôsobu rekryštalizácie dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu za vzniku čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu.

Doterajší stav techniky

Ondansetrón známy tiež ako 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on je účinný a vysoko selektívny antagonist serotonínu (5-HT₃, 5-hydroxytryptamín receptor 3) a má nasledujúci vzorec:



Ondansetrón je bežne k dispozícii ako antiemetikum, zvlášť na chemoterapiu rakoviny a pre niektoré ďalšie použitia ako antidepressívum, prostriedok proti migréne a antipsychotikum. Všeobecne sa používa na zmiernenie kognitívnych porúch, ako je Alzheimerova choroba, pri liečbe rinitídy, psychiatrických porúch, nespavosti a pri kontrole závislosti na narkotikách.

Patentový dokument US 4 695 578 priradený Glaxo Group Limited opisuje spôsob prípravy ondansetrónu a jeho použitie. Ondansetrón pripravený podľa tohoto spôsobu však obsahuje nečistoty a vedľajšie produkty ako napr. 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-metylen-4H-karbazol-4-on.

Preto existuje stále potreba zdokonalenia spôsobu prípravy ondansetrónu s vysokou čistotou, ktorá by vyhovovala štandardom pre klinické použitie.

Podstata vynálezu

Známe spôsoby prípravy ondansetrónu nedosahujú farmaceuticky stanovenú čistotu a farbu. Podstatou tohoto vynálezu je vojsť v ústrety požiadavkám oboru, pokiaľ sa týka vysokej čistoty (t.j. najmenej 99,0%) a zlepšenia farby.

Ďalším predmetom tohoto vynálezu je príprava čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu dôkladne zbaveného všetkých nečistôt a vedľajších produktov ako napr. 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-metylé-4H-karbazol-4-onu (t.j. exometylénových vedľajších produktov.

Ďalším predmetom tohoto vynálezu je príprava dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu, ktorý má čistotu aspoň 99,0%. Výhodnejšie má dihydrát hydrochlóridu ondansetrónu čistotu najmenej 99,5%. Najvýhodnejšie má dihydrát hydrochlóridu ondansetrónu čistotu najmenej 99,9%.

Ďalším predmetom tohoto vynálezu je poskytnúť spôsob prípravy dimetylamino-metyl-karbazónu. Tento spôsob zahŕňa tieto kroky:

- a) prípravu roztoku metyl-karbazolónu;
- b) zahrievanie roztoku v prítomnosti hydrochlóridu dimetylamínu a paraformaldehydu;
- c) alkalikáciu roztoku za tvorby precipitátu;
- d) separáciu precipitátu z roztoku za vzniku dimetylamino-metyl-karboazolónu a
- e) sušenie dimetylamínu-metyl-karbazolónu.

Ďalším predmetom tohoto vynálezu je spôsob prípravy bázy ondansetrónu. Tento spôsob zahŕňa tieto kroky:

- a) prípravu roztoku metyl-imidazolu a dimetylamino-metylkarbazolónu;
- b) zahrievanie roztoku;
- c) odstránenie precipitátu obsahujúceho bázu ondansetrónu;
- d) premytie precipitátu a
- e) sušenie precipitátu za vzniku čistej bázy ondansetrónu.

Ďalším predmetom tohoto vynálezu je spôsob prípravy dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu. Tento spôsob zahŕňa kroky:

- a) prípravu roztoku bázy ondansetrónu
- b) okyslenie roztoku chlórivodíkom za tvorby precipitátu

- c) premytie precipitátu a
- d) kryštalizáciu dihydrátu hydrochloridu ondansetrónu

Podrobný opis vynálezu

V tomto dokumente používaný termín „exo-metylénový vedľajší produkt“ označuje 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-metylén-4H-karbazol-4-on. Ten predstavuje jednu z hlavných nečistôt pri príprave ondansetrónu. Ďalšou nečistotou pri príprave ondansetrónu je dimerný exometylénový vedľajší produkt.

Pokiaľ nie je uvedené inak „%“ označuje % hmotn.

V tomto dokumente používaný termín „čistý ondansetrón“ označuje ondansetrón dôkladne zbavený exo-metylénových vedľajších produktov a majúci čistotu aspoň okolo 99,0%.

V tomto dokumente používaný termín „chlórovodík“ sa vzťahuje ako k plynnému chlórovodíka tak k roztoku plynného chlórovodíka vo vode.

V tomto dokumente používaný termín „ekvivalent“ označuje molárny ekvivalent.

V tomto dokumente používaný termín „vákuová destilácia“ označuje separáciu pevných látok z kvapalín prechodom zmesi cez vákuový filter.

V tomto dokumente používaný termín „reflux“ označuje chemický proces, keď sa časť toku produktu môže vrátiť do procesu tak, aby sa zvýšil stupeň konverzie, ako napr. Pri destilácií alebo extrakcii kvapalina-kvapalina.

V tomto dokumente používaný termín „filtračný koláč“ označuje koncentrovaný pevný alebo polopevný materiál, ktorý sa oddelil od kvapaliny a zostáva na filtri po tlakovej filtrácii.

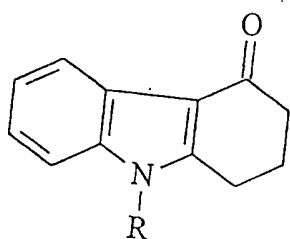
Tento vynález je zdokonaleným spôsobom prípravy čistého dihydrátu hydrochloridu ondansetrónu s čistotou najmenej 99,0%. Výhodnejšie má dihydrát hydrochloridu ondansetrónu čistotu najmenej 99,5%. Najvýhodnejšie má dihydrát hydrochloridu ondansetrónu čistotu najmenej 99,9%.

Tento vynález poskytuje zdokonalený spôsob prípravy dimetylamino-metyl-karbazolónu. Tento vynález ďalej poskytuje zdokonalený spôsob prípravy bázy ondansetrónu. Tento vynález ďalej poskytuje zdokonalený spôsob prípravy čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu.

Príprava dimetylamino-metyl-karbazolónu

Tento vynález poskytuje spôsob prípravy dietyl-amino-metyl-karbazolónu zahrnujúceho tieto kroky:

- a) prípravu roztoku metyl-karbazolónu s vzorcom



kde R = C₁₋₄ alkyl)

- b) zahrievanie roztoku v prítomnosti
 c) alkalizáciu roztoku za tvorby precipitátu
 d) separáciu precipitátu z roztoku za vzniku dimetylamino-metyl-karbazolónu a
 e) sušenie dimetylamino-metyl-karbazolónu.

V priebehu kroku zahrievania sa roztok zahrieva v prítomnosti hydrochlóridu dimetylamínu a paraformaldehydu v organickom rozpúšťadle. Týmto rozpúšťadlom je výhodne kyselina octová.

Výhodne sa refluxuje jeden ekvivalent metyl-karbazolónu s asi 1,1 až 1,5 ekvivalentmi hydrochlóridu dimetylamínu a paraformaldehydu. Najvýhodnejšie sa refluxuje jeden ekvivalent metyl-karbazolónu s asi 1,2 ekvivalentu hydrochlóridu dimetylamínu a paraformaldehydu. Počas kroku zahrievania sa môže pri refluxe nahradiť paraformaldehyd formaldehydom.

Výhodne sa refluxuje jeden ekvivalent metyl-karbazolónu s asi 4 až 16 objemovými dielmi kyseliny octovej. Najvýhodnejšie sa refluxuje jeden ekvivalent metyl-karbazolónu s asi 4 objemovými dielmi kyseliny octovej.

Krok zahrievania sa uskutočňuje výhodne pri teplote asi 70 °C až 100°C. Najvýhodnejšie sa krok zahrievania uskutočňuje pri teplote asi 80 až 90 °C.

Krok zahrievania sa uskutočňuje po dobu asi 6 až 24 hodín. Najvýhodnejšie sa krok zahrievania uskutočňuje po dobu asi 6 až 2 hodín.

Výhodne sa krok zahrievania uskutočňuje bez použitia vákuovej destilácie alebo extrakcie. Krok zahrievania uskutočňovaný bez použitia vákuovej destilácie alebo extrakcie dôsledne produkuje čistejší dimetylamino-metyl-karbazolón.

Tento vynález tiež poskytuje spôsob prípravy čistého dimetylamino-metyl-karbazolónu zahrnujúci ďalej rozpustenie filtračného koláča v acetóne a spracovanie aktívnym uhlím a chlóróvodíkom.

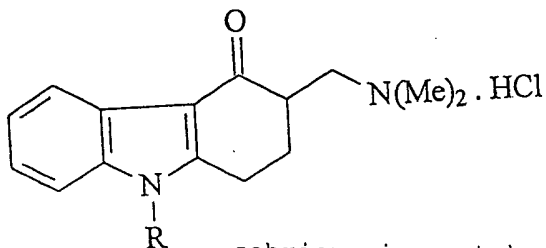
Voda sa pridáva výhodne v priebeh u kroku aktualizácie po dodaní základného bázičného roztoku približne 45% hydroxidu sodného (NaOH) do rozmedzí pH od približne 13 do približne 14. Výhodne sa krok alkalizácie uskutočňuje v prítomnosti celitu (10%), precipitát sa filtruje a suší sa.

Suchý koláč sa výhodne rozpúšťa v acetóne. Rozpustený koláč sa spracováva aktívnym uhlím a chlóróvodíkom, aby sa vyzrážal dimetylamino-metyl-karbazolón.

Prípravy bázy ondansetrónu

Tento vynález poskytuje spôsob syntézy bázy ondansetrónu zahrnujúci tieto kroky:

- a) prípravu roztoku metyl-imidazolu a dimetylamino-metylkarbazolónu s vzorcom



(kde R = C₁₋₄,alkyl)

- b) zahrievanie roztoku
 c) odstránenie precipitátu obsahujúceho bázu ondansetrónu z roztoku

- d) premytie precipitátu
- e) sušenie precipitátu za vzniku čistej bázy ondansetrónu.

Tento vynález ďalej poskytuje spôsob syntézy dôsledne čistej bázy ondansetrónu tieto ďalšie kroky:rekryštalizáciu v prítomnosti aktívneho uhlia a metanolu.

V priebehu kroku prípravy roztoku metyl-imidazolu a dimetylamino-metyl-karbazolonu sa výhodne pridáva k jednému ekvivalentu dimetylamino-metyl-karbazolónu asi 4 až 6 ekvivalentov metylimidazolu a najvýhodnejšie sa pridáva k jednému ekvivalentu diemtylamino-metyl-karbazolónu asi 5 ekvivalentov metylimidazolu.

Výhodne sa tento krok uskutočňuje v prítomnosti 10% celitu.

Výhodne tento vynález poskytuje spôsob prípravy bázy ondansetrónu zahrnujúci (po kroku e) ďalší krok rekryštalizácie bázy ondansetrónu v prítomnosti aktívneho uhlia a metanolu.

Kryštalizácia k príprave čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu

Tento vynález poskytuje zdokonalený spôsob prípravy čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu. Príprava zahrnuje zvlášť kryštalizáciu dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu zo zmesi bázy ondansetrónu, vody a aktívneho uhlia bez prítomnosti organického rozpúšťadla.

Proces kryštalizácie podľa tohoto vynálezu veľmi zvyšuje čistotu dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu a dramaticky znižuje obsah nečistôt predstavovaných exometylénovými vedľajšími produktmi. Výhodne sa krok kryštalizácie uskutočňuje 1-3 krát. Najvýhodnejšie sa krok kryštalizácie uskutočňuje dvakrát.

Tento vynález poskytuje spôsob kryštalizácie dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu zahrnujúci tieto kroky:

- a) prípravu roztoku bázy ondansetrónu
- b) okyslenie roztoku chlór vodíkom za tvorby precipitátu
- c) premytie precipitátu a
- d) kryštalizáciu čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu.

Výhodne sa krok prípravy roztoku uskutočňuje pridaním asi 3 až 7 objemových dielov vody k bázi ondansetrónu. Najvýhodnejšie sa krok prípravy roztoku uskutočňuje pridaním asi 5 objemových dielov vody k bázi ondansetrónu.

Krok okyslenia sa výhodne uskutočňuje pridaním kyseliny chlór vodíkovej. Výhodne sa pridáva asi 1,0 až 1,4 ekvivalentov asi 32% (v:v) kyseliny chlór vodíkovej tak, aby sa vyvolala precipitácia. Najvýhodnejšie sa pridáva asi 1,1 ekvivalentu asi 32% (v:v) kyseliny chlór vodíkovej tak, aby sa vyvolala precipitácia. Výhodnejšie sa krok okyslenia uskutočňuje pri pH asi 1 až asi 4. Najvýhodnejšie sa krok okyslenia uskutočňuje pri pH približne 3.

Krok premývania sa výhodne uskutočňuje s použitím izopropanolu. Na premytie precipitátu sa výhodne používa asi 5 až asi 15 ml izopropanolu. Najvýhodnejšie sa na premytie precipitátu používa asi 10 ml izopropanolu.

Kryštalizačný krok sa výhodne uskutočňuje pridaním asi 3 až asi 5 objemových dielov vody tak, aby sa vyvolala kryštalizácia. Najvýhodnejšie sa používajú na vyvolanie kryštalizácie asi 4 objemové diely vody.

Výhodne sa krok kryštalizácie uskutočňuje za prítomnosti aktívneho uhlia. Aktívne uhlie sa výhodne volí zo skupiny spočívajúcej v SX-2, CA-1, CXV a SX-1.

Výhodne sa krok kryštalizácie uskutočňuje v prítomnosti asi 5 až asi 15% aktívneho uhlia SX-1. Najvýhodnejšie sa krok kryštalizácie uskutočňuje v prítomnosti asi 10 % aktívneho uhlia SX-1.

Tento vynález je ďalej vysvetlený na nasledujúcich príkladoch. Tento vynález nie je týmito príkladmi v žiadnom prípade obmedzený. Aj bežný pracovník v obore porozumie, ako zmeniť prípravy v príkladoch, aby získal požadované výsledky.

Príklady

Príklad 1: príprava čistej soli dimetylamino-metyl-karbazolónu

K 180 ml ľadovej kyseliny octovej sa pridalo 45 g (0,226 mol, 1,0 ekv.) metylkarbazolónu, 22,4 g (0,275 mol, 1,22 ekv.) hydrochlóridu dimetylamínu a 9 g (0,3 mol, 1,33 ekv.) paraformaldehydu.

Reakcia sa udržiavala pri asi 80 + 2 °C po 12 hodín, potom sa do reaktora vložilo 540 ml vody a 4,5 g „highflow“, dávka sa ochladila na asi 10 °C a alkalizovala sa približne 45% NaOH na pH asi 13 až asi 14, zatiaľ čo teplota dávka neprekročila asi 25°C.

Potom sa dávka miešala pri asi 5 až asi 10°C ďalšiu 1 hodinu, vytvorený precipitát spolu s „highflow“ sa odobral a vysušil sa vo vákuovej piecke pri asi 60 °C do konštantnej váhy za vzniku surového produktu obsahujúceho „highflow“.

Surový produkt sa spracoval 3,3 g aktívneho uhlia SX-1 (NORIT) v 990 ml acetónu, sfiltroval sa, ochladil sa na asi 25 °C a prebublával sa chlóróvodíkom dokiaľ pH nedosiahlo 3.

Dávka sa ochladila na asi 0 až asi 5 °C, udržiavala sa pri tejto teplote pol hodiny, sfiltrovala sa, premyla sa asi 20 ml acetónu a vysušila sa v piecke pri asi 50 °C do konštantnej váhy za vzniku 49,6 g dimetylamino-metyl-karbazolónu-HCl.

Príklad 2: príprava čistej bázy ondansetrónu

K 330 ml vody sa pridalo 33 g (0,112 mol, 1 ekv.) dimetylamino-metyl-karbazolónu-HCl, 3,3 g „highflow“ a 46,3 g (0,563 mol, 5 ekv.) metyl-imidazolu. Reakčná zmes sa zahrievala pod spätným chladičom (pri refluxe) 12 hodín a potom sa ochladila na asi 10 °C, precipitát sa sfiltroval, premyl sa 3x 300 ml vody a vysušil sa vo vákuovej piecke pri asi 60 °C do konštantnej váhy za vzniku surovej zlúčeniny obsahujúcej „highflow“.

Surová zlúčenina sa spracovala 1,5 g aktívneho uhlia typu SX-1 (NORIT) v 930 ml metanole, odfiltrovala sa (filtácia za horúca) od „highflow“ a aktívneho uhlia a kryštalizovala jednu hodinu pri teplote asi 0 až asi 5 °C. Filtrácia za horúca prebiehala pri asi 60 °C a metanol bol blízky svojmu bodu varu (t.j. asi 65 °C). Precipitát sa oddelil filtráciou, premyl sa 2x 20 ml studeného metanolu a vysušil sa vo vákuovej piecke pri asi 60 °C do konštantnej váhy za vzniku 21,3 g ondansetrónu.

Príklad 3: rekryštalizácia dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu

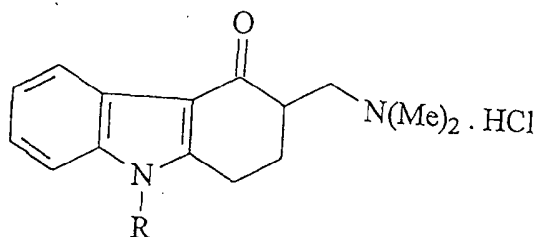
Ondansetrón-HCl-2H₂O kryštalizoval dvakrát z 1:4 hmotn./v vody a asi 10 % hmotn./hmotn. aktívneho uhlia typu SX-1 (NORIT) pri asi 95 °C pol hodiny, sfiltroval sa (filtrácia za horúca), premyl sa 1 objemovým dielom vody, ochladil sa na asi 5 °C a udržiaval sa pri tejto teplote asi 1 hodinu. Kryštaly sa oddelili, premyli sa asi 10 ml studeného izopropanolu a vysušili sa za vzniku čistého ondansetrónu -HCl-2H₂O. Získaný čistý dihydrát hydrochlóridu ondansetrónu sa testoval HPLC tak, aby jeho čistota bola najmenej 99,0 %. Získaný čistý dihydrát hydrochlóridu ondansetrónu obsahoval menej ako 0,01 % exometylénových vedľajších produktov alebo nezistiteľných nečistôt.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Dihydrát hydrochloridu ondansetrónu o čistote najmenej 99,0 %.
2. Dihydrát hydrochloridu ondansetrónu o čistote najmenej 99,5 %.
3. Dihydrát hydrochloridu ondansetrónu o čistote najmenej 99,9 %.
4. Spôsob prípravy dimetylamino-metyl-karbazolónu zahrnujúci

tieto kroky:

- a) prípravu roztoku metyl-karbazolónu s vzorcom:



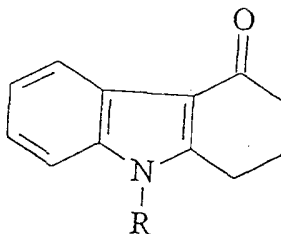
(kde R = C₁₋₄,alkyl)

- b) zahrievanie roztoku v prítomnosti hydrochloridu dimetylamínu a paraformaldehydu;
 - c) alkalizáciu roztoku za tvorby precipitátu;
 - d) separáciu precipitátu z roztoku;
 - e) sušenie precipitátu.
5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je metyl.
 6. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok zahrievania sa uskutočňuje pri teplote od asi 70 °C do asi 100 °C.
 7. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok zahrievania sa uskutočňuje pri teplote od asi 80 °C do asi 90 °C.
 8. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok zahrievania sa uskutočňuje po dobu od asi 6 do asi 24 hodín.
 9. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok zahrievania sa uskutočňuje po dobu od asi 6 do asi 12 hodín.
 10. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok zahrievania sa uskutočňuje v kyseline octovej.

11. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zahrieva približne jeden ekvivalent metylkarbazolónu v prítomnosti asi 1,1 až asi 1,5 ekvivalentu hydrochlóridu dimetylamínu a paraformaldehydu.
12. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zahrieva približne jeden ekvivalent metylkarbazolónu v prítomnosti asi 1,2 ekvivalentu hydrochlóridu dimetylamínu a formaldehydu.
13. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zahrieva približne jeden ekvivalent metylkarbazolónu v prítomnosti asi 1,1 až asi 1,5 ekvivalentu hydrochlóridu dimetylamínu a paraformaldehydu.
14. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zahrieva približne jeden ekvivalent metylkarbazolónu v prítomnosti asi 1,2 ekvivalentu hydrochlóridu dimetylamínu a formaldehydu.
15. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zahrieva približne jeden ekvivalent metylkarbazolónu v prítomnosti asi 4 až asi 6 objemových dielov kyseliny octovej.
16. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zahrieva približne jeden ekvivalent metylkarbazolónu v prítomnosti asi 4 objemových dielov kyseliny octovej.
17. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že roztok metylkarbazolónu sa alkalizuje asi 45% hydroxidom sodným.
18. Spôsob podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že roztok metylkarbazolónu sa alkalizuje na pH asi 13 až asi 14.
19. Spôsob podľa nároku 17 alebo 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok alkalizácie sa uskutočňuje v prítomnosti 10% celitu.

20. Spôsob prípravy bázy ondansetrónu zahrnujúci tieto kroky:

- a) prípravu roztoku metyl-imidazolu a dimetylamino-metylkarbazolónu s vzorcom:



(kde R = C₁₋₄,alkyl)

- b) zahrievanie roztoku;
 c) odstránenie precipitátu obsahujúceho bázu ondansetrónu z roztoku;
 d) premytie precipitátu;
 e) sušenie precipitátu za vzniku čistej bázy ondansetrónu.

21. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že roztok sa pripraví pridaním asi 4 až 6 ekvivalentov metylimidazolu k jednému ekvivalentu diemtylamino-metyl-karbazolónu.

22. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že roztok sa pripraví pridaním asi 5 ekvivalentov metylimidazolu k jednému ekvivalentu diemtylamino-metyl-karbazolónu.

23. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že roztok sa pripraví v prítomnosti 10% celitu.

24. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje ďalší krok rekryštalizácie bázy ondansetrónu.

25. Spôsob podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok rekryštalizácie sa uskutočňuje v prítomnosti aktívneho uhlia a metanolu.

26. Spôsob prípravy čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu zahrnujúci tieto kroky:

- a) prípravu roztoku bázy ondansetrónu;
 b) okyslenie roztoku chlórivodíkom za tvorby precipitátu;
 c) premytie precipitátu;
 d) kryštalizáciu čistého dihydrátu hydrochlóridu ondansetrónu.

27. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pri príprave bázy ondansetrónu sa k báze ondansetrónu pridá asi 3 až asi 7 objemových dielov vody.
28. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pri príprave bázy ondansetrónu sa k báze ondansetrónu pridá asi 5 objemových dielov vody.
29. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že okyslenie roztoku za účelom vyvolania precipitácie sa pridá asi 1,0 až asi 1,4 ekvivalentu 32% (v:v) kyseliny chlóróvodíkovej.
30. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že k okyslení roztoku za účelom vyvolania precipitácie sa pridá asi 1,1 ekvivalentu 32 % (v:v) kyseliny chlóróvodíkovej.
31. Spôsob podľa nárokov 29 alebo 30, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa roztok okyslí na pH asi 1 až asi 4.
32. Spôsob podľa nárokov 29 alebo 30, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa roztok okyslí na pH približne 3.
33. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že precipitát sa premýva asi 5 až asi 15 ml izopropanolu.
34. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že precipitát sa premýva asi 10 ml izopropanolu.
35. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok kryštalizácie sa uskutočňuje pridaním 3 až asi 5 objemových dielov vody za účelom vyvolania kryštalizácie.
36. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok kryštalizácie sa uskutočňuje pridaním asi 4 objemových dielov vody za účelom vyvolania kryštalizácie.
37. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok kryštalizácie sa opakuje dvakrát.

38. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že krok kryštalizácie sa uskutočňuje v prítomnosti aktívneho uhlia.
39. Spôsob podľa nároku 36, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že aktívne uhlie sa volí zo skupiny spočívajúcej v SX-2, CA-1, SXV a SX-1.
40. Spôsob podľa nároku 39, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že aktívne uhlie je asi 5 až asi 15% SX-1.
41. Spôsob podľa nároku 39, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že aktívne uhlie je asi 5 až asi 10 % SX-1.
42. Dihydrát hydrochloridu ondansetrónu pripravený v zhode so spôsobom podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jeho čistota je najmenej asi 99,0 %.
43. Dihydrát hydrochloridu ondansetrónu pripravený v zhode so spôsobom podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jeho čistota je najmenej asi 99,5 %.
44. Dihydrát hydrochloridu ondansetrónu pripravený v zhode so spôsobom podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jeho čistota je najmenej asi 99,9 %.
45. Farmaceutický preparát obsahujúci dihydrát hydrochloridu ondansetrónu pripravený v zhode so spôsobom podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že čistota dihydrátu hydrochloridu ondansetrónu je najmenej asi 99,0 %.
46. Farmaceutický preparát obsahujúci dihydrát hydrochloridu ondansetrónu pripravený v zhode so spôsobom podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že čistota dihydrátu hydrochloridu ondansetrónu je najmenej asi 99,5 %.
47. Farmaceutický preparát obsahujúci dihydrát hydrochloridu ondansetrónu pripravený v zhode so spôsobom podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že čistota dihydrátu hydrochloridu ondansetrónu je najmenej asi 99,9 %.