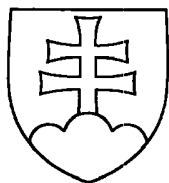


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 10. 6. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 98/07464
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 15. 6. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: FR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 10. 5. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 05/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/FR99/01371
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO99/65915

(21) Číslo dokumentu:

1909-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D 495/04
A61K 31/44
A61P 7/02

(71) Prihlasovateľ: **SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;**

(72) Pôvodca: **Bousquet André, Sisteron, FR;**
Castro Bertrand, Kremlin-Bicêtre, FR;
Saint-Germain Jean, Sisteron, FR;

(74) Zástupca: **Dagmar Čechvalová, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Polymorfná forma hydrogensíranu klopidogrelu, spôsob jej prípravy a farmaceutický prostriedok s jej obsahom**

(57) Anotácia:
Opisuje sa nová kosoštvorcová polymorfná forma hydrogensíranu klopidogrelu alebo hydrogensíran metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom.

SK 1909-2000 A3

Polymorfná forma hydrogensíranu klopidogrelu, spôsob jej prípravy a farmaceutický prostriedok s jej obsahom

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového polymorfu hydrogensíranu klopidogrelu alebo hydrogensíranu metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu a spôsobu jeho prípravy. Vynález sa najmä týka prípravy tohto polymorfu nazývaného forma 2 a izolácie tejto zlúčeniny v tejto novej kryštalickej forme, ako aj farmaceutických prostriedkov, ktoré ju obsahujú.

Doterajší stav techniky

Hydrogensíran klopidogrelu je antitrombotikum, ktoré sa prvý krát opisuje v EP 281459. Spôsob syntézy nárokovaný v tomto patente umožňuje prípravu hydrogensíranu klopidogrelu, ktorý sa bude nazývať forma 1. Teraz sa zistilo, že hydrogensíran klopidogrelu môže existovať v rôznych polymorfných kryštalickej formách, ktoré sa navzájom líšia stabilitou, svojimi fyzikálnymi vlastnosťami, svojimi charakteristickými spektrálnymi vlastnosťami a spôsobom ich prípravy.

Podstata vynálezu

Jedna z týchto nových polymorfných foriem je teda predmetom vynálezu. Je opísaná v tejto prihláške a bude sa nazývať forma 2.

Vynález sa taktiež týka spôsobu prípravy hydrogensíranu klopidogrelu v jeho polymorfnej forme 2.

Patent EP 281459 opisuje enantioméry derivátov tetrahydro-tienopyridínov a ich farmaceuticky prijateľných solí. Predmetom EP 281459 je špecifický hydrogensíran klopidogrelu, to znamená pravotočivý izomér, ktorý má vynikajúcu účinnosť proti agregácii

krvných doštičiek, zatiaľ čo ľavotočivý izomér je menej účinný a menej dobre tolerovaný.

V patente EP 281459, podanom pred desiatimi rokmi, nie je žiadna zmienka o tom, že existujú špecifické polymorfne formy hydrogensíranu klopidogrelu. Syntéza opísaná v EP 281459, umožňuje prípravu formy 1 hydrogensíranu polymorfu klopidogrelu. EP 281459 nepredpokladá existenciu rôznych polymorfných foriem klopidogrelu ani hydrogensíranu klopidogrelu.

Podľa uvedeného stavu techniky sa pravotočivý izomér klopidogrelu pripravuje salifikáciou racemickej zlúčeniny opticky aktívnou kyselinou, ako 10-L-gáforsulfónovou kyselinou v acetóne, nasledovanou postupnými rekryštalizáciami soli, až sa získa produkt s konštantnou optickou rotáciou, nasledovanými uvoľnením pravotočivého izoméru z jeho soli zásadou. Hydrogensíran klopidogrelu sa potom získa obvyklým spôsobom rozpustením uvedenej zásady v acetóne ochladenom na ľade a pridávaním koncentrovanej kyseliny sírovej, až nastane vyzrážanie. Takto získaná zrazenina sa potom izoluje filtráciou, premyje sa a vysuší, čím sa získa hydrogensíran klopidogrelu vo forme bielych kryštálov, s teplotou topenia 184°C, ktorého optická rotácia je +55,1° (c = 1,891/CH₃OH).

Spôsoby syntézy, opísané v známom stave techniky, umožňujú iba syntézu formy 1 hydrogensíranu klopidogrelu.

Vynález sa teda týka polymorfnej formy, nazývanej forma 2, hydrogensíranu klopidogrelu, ktorá je podobne ako forma 1 tejto zlúčeniny užitočná ako liečivo na profylaxiu a liečbu trombózy tým, že pôsobí ako inhibítor zhlukovania krvných doštičiek. Čo sa týka použitia klopidogrelu a jeho solí, je možné odkázať na Drugs of the Future 1993, 18, 2 107 až 112. Polymorfná forma 2 hydrogensíranu klopidogrelu sa preto používa ako aktívna zložka na prípravu liečiva v kombinácii najmenej s jednou farmaceuticky prijateľnou pomocnou látkou pri rovnakých indikáciách ako forma 1.

Teraz sa zistilo, že keď sa nechá hydrogensíran klopido grelu vykryštalizovať z rozpúšťadla, môže sa získať buď kryštalická forma zodpovedajúca forme produktu získaného podľa uvedeného EP 231459, a to forma 1 alebo nová, veľmi stabilná kryštalická forma s dobre definovanou štruktúrou, ďalej nazývaná forma 2. Zistilo sa najmä to, že nová kryštalická forma hydrogensíranu klopido grelu, forma 2, je najmenej tak stabilná forma ako opísaná forma 1 a že sa spontánne nemení na skôr známu formu 1. Ďalej, prášok získaný z formy 2 je kompaktnější a oveľa menej elektrostatický ako prášok získaný z formy 1 a môže sa preto ľahšie podrobiť ľubovoľnému spracovaniu za obvyklých podmienok farmaceutickej technológie a najmä priemyselnej galenickej farmakológie.

Okrem toho sa pozorovalo, že forma 2 má v dôsledku vyššej termodynamickej stability nižšiu rozpustnosť ako forma 1.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Rozdiel medzi novou kryštalickou formou hydrogensíranu klopido grelu podľa vynálezu, formou 2 a formou 1 je zrejmý z obrázkov 1 až 4, zatiaľ čo obrázky 5 až 7 znázorňujú štruktúru v kryštáloch formy 2.

Obrázky 1 až 7 znázorňujú nasledovné:

Obrázok 1 predstavuje rontgenový difraktogram prášku formy 1 hydrogensíranu klopido grelu.

Obrázok 2 ukazuje röntgenový difraktogram prášku formy 2 hydrogensíranu klopido grelu.

Obrázok 3 znázorňuje infračervené spektrum formy 2.

Obrázok 4 znázorňuje infračervené spektrum formy 1.

Obrázok 5 ukazuje štruktúrálny vzorec hydrogensíranu klopido grelu s očíslovaním atómov v kryštalickej forme 2.

Obrázok 6 ukazuje priestorovú konformáciu formy 2 hydrogensíranu

klopidogrelu.

Obrázok 7 ukazuje orientáciu molekúl formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu v mriežke kryštálu.

Z kryštalografických údajov sa zistilo, že kryštalická štruktúra formy 1 obsahuje v kryštále klopidogrelu dva voľné katióny a dva voľné bisulfátové anióny. Obidva voľné katióny majú podobnú konformáciu.

Podľa kryštalografických údajov pre formu 2 sa zistilo, že obsahuje voľný kation v kryštálovom bisulfátovom aniónovom páre.

V oboch formách sú katióny axiálne protonované a dusíkový atóm má konfiguráciu R. Konformácia katiónov vo forme 2 je odlišná od konformácie pozorovanej vo forme 1.

V molekulárnom usporiadaní oboch kryštalických foriem nie je žiadne miesto obsadené molekulami rozpúšťadla.

Usporiadanie aniónov v oboch kryštalických štruktúrach je veľmi rozdielne. Kryštalická štruktúra formy 2 kosoštvorcového typu je menej hustá ($1,462 \text{ g/cm}^3$) než kryštalická štruktúra formy 1 jednodlného typu ($1,505 \text{ g/cm}^3$).

Podľa iného význaku je predmetom vynálezu spôsob prípravy formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu, ktorý spočíva v tom, že

(a) sa gáforsulfonát metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu rozpustí v organickom rozpúšťadle,

(b) gáforsulfónová kyselina sa extrahuje vodno-alkalickým roztokom uhličitanu draselného a premyje sa vodou,

(c) organická fáza sa skoncentruje vo vákuu a zvyšok z koncentrácie sa vyberie do acetónu,

(d) pridá sa 80%-ná kyselina sírová,

(e) zmes sa zohrieva pod spätným chladičom, produkt vykryštalizuje, zmes sa ochladí, prefiltruje sa a kryštály sa premyjú a

potom vysušia za zníženého tlaku, čím sa získa forma 1 hydrogensíranu klopidogrelu,

(f) výsledné vodno-acetónové materské lúhy potom po 3 až 6 mesiacoch uvoľnia kryštály formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

Vynález sa taktiež týka spôsobu prípravy formy 2 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu, ktorý spočíva v tom, že vodno-acetónové materské lúhy, ktoré vznikli pri kryštalizácii formy 1 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu nasledovne uvoľnia po 3 až 6 mesiacoch kryštály formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

Vodno-acetónové materské lúhy vzniknuté z kryštalizácie formy 1 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu obsahujú 0,3 až 1% vody.

Obsahujú až asi 10% hydrogensíranu klopidogrelu, pričom toto množstvo sa vypočíta z množstva gáforsulfonátu metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno-(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu použitého počas konverzie na hydrogensíran.

Tieto vodno-acetónové materské lúhy uvoľňujú pomaly, po troch až šiestich mesiacoch, pri teplote menej ako 40°C formu 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

Podľa iného zo svojich význakov sa vynález týka prípravy formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu, ktorý spočíva v tom, že

(a) sa gáforsulfonát metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-tieno-(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu rozpustí v organickom rozpúšťadle,

(b) gáforsulfónová kyselina sa extrahuje vodno-alkalickým roztokom uhličitanu draselného a premyje sa vodou,

(c) organická fáza sa skoncentruje vo vákuu a zvyšok z koncentrácie sa vyberie do acetónu,

(d) pri 20°C sa pridá 96%-ná kyselina sírová a zmes sa naočkuje formou 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

(e) produkt vykryštalizuje, zmes sa ochladí, prefiltruje sa a kryštály sa premyjú a potom vysušia za zníženého tlaku, čím sa získa forma 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

Iná alternatíva spočíva v tom, že sa kryštalická suspenzia podrobí mechanickému strihu pomocou strihového ústrojenstva. Toto ústrojenstvo môže dosiahnuť rotačnú rýchlosť asi 10.000 až 15.000 otáčok za minútu. Ústrojenstvá s týmito charakteristikami sú napríklad typu Turrax^R predávané firmou IKA-Werke (Nemecko). Tieto ústrojenstvá sú okrem toho vhodné na spracovanie priemyselných množstiev.

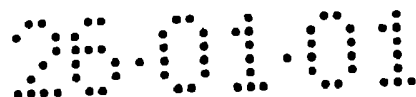
Zásadou je získať mletím jemné častice zo základného roztoku obsahujúceho iba frakciu celkovej kyseliny sírovej. Zostávajúca časť sa potom vleje pomaly, aby sa urýchlil kryštalický rast. Previedli sa pokusy s 10 % potrebnej kyseliny sírovej naliate na začiatku.

Predmetom vynálezu je teda forma 2 hydrogensíranu klopidogrelu, vyznačujúca sa röntgenovým difrakčným profilom prášku uvedeným v tabulke I.

Najmä sa forma 2 sa vyznačuje taktiež teplotou topenia, stanovenou analýzou diferenciálnej entalpie (DSC) pri 176°C a charakteristickými absorpciami v infračervenej oblasti a v blízkej infračervenej oblasti.

Niektoré fyzikálne vlastnosti a správanie novej kryštalickej formy hydrogensíranu klopidogrelu podľa vynálezu sú úplne odlišné od týchto vlastností formy 1, ako sa demonštrovalo skúmaním obidvoch foriem obvyklými metódami a technikami.

Röntgenový difrakčný profil prášku (difrakčný uhol) bol stanovený Siemensovým difraktometrom D500TT. Charakteristické práškové difraktogramy medzi 2 a 40° v 2 theta Bragga (2 theta, stup., pre CuK α , $\lambda=1,542$ Å) sú uvedené na obrázku 1 pre formu 1 a na obrázku 2 pre formu 2. Rozhodujúce čiary na obrázku 1 sú



zhrnuté v tabuľke II, zatiaľ čo rozhodujúce čiary na obrázku 2 sú zhromaždené v tabuľke I.

V tabuľkách I a II d je medzimriežková vzdialenosť a I/I_0 predstavuje relatívnu intenzitu, vyjadrenú ako percento najintenzívnejšej čiary.

Tabuľka I: Forma 2

Významné čiary na obrázku 2

$d(\text{Å})$	I/I_0
4,11	100,0
6,86	61,7
3,87	61,4
3,60	56,3
4,80	55,8
5,01	44,4
3,74	37,9
6,49	33,1
5,66	29,8

Tabuľka II: Forma 1

Významné čiary na obrázku 1

$d(\text{Å})$	I/I_0
9,60	100,0
3,49	58,8
3,83	52,0
3,80	42,5
4,31	39,0
8,13	37,2
4,80	25,5
3,86	19,1
5,80	16,8
4,95	16,8

Analýza diferenciálnej entalpie (DSC) foriem 1 a 2 sa uskutočnila komparatívne s použitím prístroja Perkin Elmer DSC 7, kalibrovaného vzhľadom na indium. Na kalorimetrickú analýzu sa použilo 2,899 mg formy 1 alebo 2,574 mg formy 2, získanej v príklade 2, v drážkovanom a perforovanom hliníkovom tégliku v rozmedzí teplôt 40 až 230 °C, pri rýchlosti zohrievania 10 °C/minútu. Teplota topenia a entalpia topenia sú uvedené v tabuľke III. Teplota topenia zodpovedá charakteristickej teplote topenia, získanej pomocou DSC. Táto hodnota sa môže taktiež definovať ako teplota zodpovedajúca priesečníku medzi základňou a tangentou na vzostup píku topenia pozorovaných pomocou DSC.

Tabuľka III

Teplota topenia a entalpie

	Forma 1	Forma 2
Teplota topenia (°C)	181,2	176,0
Entalpia topenia (J/g)	77	87

Rozdiel medzi novou formou 2 a formou 1 hydrogensíranu klopidozrelu sa taktiež demonštroval pomocou infračervenej spektroskopie. Fourierove transformované infračervené spektrá (FTIR) sa získali spektrometrom Perkin Elmer, systém 2000 s rozlíšením 4 cm⁻¹ od 4000 cm⁻¹ do 400 cm⁻¹. Vzorky boli vo forme peliet z KBr pri 0,3 % ako forma 1 alebo ako forma 2. Peleta sa lisovala pod tlakom 10 ton počas 2 minút. Každá vzorka sa skúmala po 4 akumuláciách.

Porovnávanie charakteristických čiar, merané vlnovou dĺžkou (v cm⁻¹) a intenzitou (ako percento transmitancie) sa ilustruje v tabuľke IV.

Tabuľka IV
Infračervené spektrum

Forma 1		Forma 1	
Vlnová dĺžka (cm^{-1})	% transmitancie	Vlnová dĺžka (cm^{-1})	% transmitancie
2987	42	2551	43
1753	14	1753	13,4
1222	16	1497	63,7
1175	12	1189	18
841	40	1029	33,2

Z tabuľky IV je zrejmé, že forma 2 má charakteristické absorpcie pri 2551 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1189 cm^{-1} a 1029 cm^{-1} , ktoré nie sú prítomné vo forme 1.

Špeciálna štruktúra prášku formy 2 sa demonštrovala analýzou monokryštálu röntgenovou difrakciou prášku použitím difrakto-
metru MSC-Rigaka AFC6S a softvéru SHELXS-90 a SHELXS-93 na
pracovisku SG IRIS Indigo. Poloha vodíkov C-H sa vytvorila vo
vzdialenosti $0,95 \text{ \AA}$. Kryštalografické hodnoty, najmä interpla-
nárne vzdialenosti (a , b , c), uhly (α , β , γ) a objem každej
jednotlivej bunky sú uvedené v tabuľke V.

Tabuľka V

Kryštalografické údaje a určenie štruktúry formy 2

Kryštalický systém priestorovej skupiny	Kosoštvorcový P2 ₁ 2:2:
Rozmery jednotlivej bunky	
a	10,321 (6) Å
b	20,118 (9) Å
c	9,187 (7) Å
α	90 stupňov
β	90 stupňov
γ	90 stupňov
objem	1908 (2) Å ³
Z	4
hustota (vypočítaná)	1,462 g/cm ³
sústredené reflexie	2134
faktor R	0,0473

Atómové koordináty formy 2 sú uvedené v tabuľke VI, dĺžka vazieb v tabuľke VII, uhly medzi vazbami v tabuľke VIII a charakteristické torzné uhly v tabuľke IX.

Tabuľka VI

Pozičné parametre formy 2

atóm	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	0.2223(3)	0.21728(12)	0.4295(3)	0.0835(8)
S(1)	0.8085(2)	-0.00068(11)	0.3557(3)	0.0724(7)
S(2)	0.2840(2)	0.01908(8)	0.0013(2)	0.0412(4)
O(1)	0.3030(7)	0.2376(3)	-0.0528(7)	0.087(2)
O(2)	0.4630(6)	0.1637(3)	-0.0860(6)	0.060(2)
O(3)	0.2175(6)	-0.0350(3)	0.0957(6)	0.0551(14)
O(4)	0.2728(6)	-0.0093(3)	-0.1432(5)	0.074(2)
O(5)	0.4174(4)	0.0241(2)	0.0497(6)	0.0503(13)
O(6)	0.2146(5)	0.0800(2)	0.0199(7)	0.065(2)
N(5)	0.4936(6)	0.1343(3)	0.1946(7)	0.0380(14)
C(2)	0.9111(10)	0.0427(5)	0.2500(13)	0.081(3)
C(3A)	0.7214(7)	0.1002(3)	0.2215(9)	0.047(2)
C(3)	0.8554(8)	0.0950(5)	0.1824(11)	0.060(2)
C(4)	0.6332(7)	0.1548(4)	0.1706(10)	0.044(2)
C(6)	0.4750(8)	0.1100(4)	0.3487(9)	0.045(2)
C(7)	0.5487(8)	0.0450(4)	0.3722(10)	0.051(2)
C(7A)	0.6833(8)	0.0526(3)	0.3144(9)	0.050(2)
C(8)	0.3940(8)	0.1880(4)	0.1574(9)	0.043(2)
C(9)	0.4119(7)	0.2523(3)	0.2360(9)	0.044(2)
C(10)	0.3435(8)	0.2688(4)	0.3613(10)	0.057(2)
C(11)	0.3630(10)	0.3292(4)	0.4290(11)	0.076(3)
C(12)	0.4545(10)	0.3734(4)	0.3773(12)	0.080(3)
C(13)	0.5223(10)	0.3579(4)	0.2550(12)	0.067(3)
C(14)	0.5019(8)	0.2980(3)	0.1863(10)	0.052(2)
C(15)	0.3823(8)	0.1995(4)	-0.0079(11)	0.053(2)
C(16)	0.4462(16)	0.1687(6)	-0.2422(11)	0.096(4)

Tabuľka VII

Intramolekulárne vzdialenosti vo forme 2

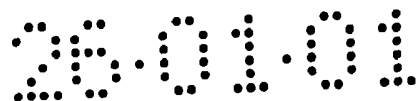
Atóm	atóm	vzdialenosť
C1(1)	C(10)	1.742(8)
S(1)	C(2)	1.682(12)
S(1)	C(7A)	1.722(8)
S(2)	O(6)	1.429(5)
S(2)	O(4)	1.450(5)
S(2)	O(5)	1.450(5)
S(2)	O(3)	1.551(5)
O(1)	C(15)	1.195(9)
O(2)	C(15)	1.314(10)
O(2)	C(16)	1.448(10)
N(5)	C(6)	1.510(10)
N(5)	C(4)	1.515(9)
N(5)	C(8)	1.530(9)
C(2)	C(3)	1.350(13)
C(3A)	C(7A)	1.341(10)
C(3A)	C(3)	1.432(10)
C(3A)	C(4)	1.501(10)
C(6)	C(7)	1.528(10)
C(7)	C(7A)	1.495(11)
C(8)	C(9)	1.493(10)
C(8)	C(15)	1.541(12)
C(9)	C(14)	1.384(10)
C(9)	C(10)	1.390(11)
C(10)	C(11)	1.379(11)
C(11)	C(12)	1.382(12)
C(12)	C(13)	1.359(13)
C(13)	C(14)	1.378(11)

Vzdialenosti sú v angstromoch. Odhady priemerných odchýliek na desatinné miesto sú v zátvorkách.

Tabuľka VIII

Uhly medzi intramolekulárnymi väzbami zahrňujúcimi nevodíkové atómy

atóm	Atóm	atóm	uhol
C(2)	S(1)	C(7A)	91.2(4)
O(6)	S(2)	O(4)	114.0(4)
O(6)	S(2)	O(5)	112.3(3)
O(4)	S(2)	O(5)	112.6(3)
O(6)	S(2)	O(3)	108.2(3)
O(4)	S(2)	O(3)	101.6(3)
O(5)	S(2)	O(3)	107.3(3)
C(15)	O(2)	C(16)	115.3(9)
C(6)	N(5)	C(4)	110.1(6)
C(6)	N(5)	C(8)	110.6(6)
C(4)	N(5)	C(8)	114.5(5)
C(3)	C(2)	S(1)	113.7(7)
C(7A)	C(3A)	C(3)	113.0(8)
C(7A)	C(3A)	C(4)	122.8(7)
C(3)	C(3A)	C(4)	124.1(8)
C(2)	C(3)	C(3A)	110.7(9)
C(3A)	C(4)	N(5)	109.5(6)
N(5)	C(6)	C(7)	110.2(7)
C(7A)	C(7)	C(6)	108.9(6)
C(3A)	C(7A)	C(7)	124.9(7)
C(3A)	C(7A)	S(1)	111.4(6)
C(7)	C(7A)	S(1)	123.7(6)
C(9)	C(8)	N(5)	114.9(6)
C(9)	C(8)	C(15)	110.9(6)
N(5)	C(8)	C(15)	112.2(7)
C(14)	C(9)	C(10)	117.1(7)
C(14)	C(9)	C(8)	119.9(8)
C(10)	C(9)	C(8)	123.0(7)



Tabuľka VIII (pokračovanie)

Uhly medzi intramolekulárnymi väzbami zahrňujúcimi nevodíkové atómy

atóm	atóm	atóm	uhol
C(11)	C(10)	C(9)	120.7(8)
C(11)	C(10)	Cl(1)	117.8(7)
C(9)	C(10)	Cl(1)	121.4(6)
C(10)	C(11)	C(12)	120.7(9)
C(13)	C(12)	C(11)	119.3(9)
C(12)	C(13)	C(14)	120.0(9)
C(13)	C(14)	C(9)	122.2(9)
O(1)	C(15)	O(2)	126.7(9)
O(1)	C(15)	C(8)	119.3(9)
O(2)	C(15)	C(8)	114.0(7)

Uhly sú v stupňoch. Odhady priemerných odchýlok na posledné desatinné miesto sú v zátvorkách.

Tabuľka IX

Konformačné uhly a charakteristické skríženie

(1)	(2)	(3)	(4)	uhol
C(7A)	S(1)	C(2)	C(3)	-1.1(9)
S(1)	C(2)	C(3)	C(3A)	0.9(12)
C(7A)	C(3A)	C(3)	C(2)	0.0(12)
C(4)	C(3A)	C(3)	C(2)	177.1(8)
C(7A)	C(3A)	C(4)	N(5)	-19.7(11)
C(3)	C(3A)	C(4)	N(5)	163.4(8)
C(6)	N(5)	C(4)	C(3A)	50.2(8)
C(8)	N(5)	C(4)	C(3A)	175.7(7)
C(4)	N(5)	C(6)	C(7)	-67.3(8)
C(8)	N(5)	C(6)	C(7)	165.0(6)
N(5)	C(6)	C(7)	C(7A)	47.8(9)
C(3)	C(3A)	C(7A)	C(7)	-179.1(8)
C(4)	C(3A)	C(7A)	C(7)	3.8(13)

Tabulka IX (pokračovanie)

Konformačné uhly a charakteristické skríženie

(1)	(2)	(3)	(4)	uhol
C(3)	C(3A)	C(7A)	S(1)	-0.8(9)
C(4)	C(3A)	C(7A)	S(1)	-177.9(6)
C(6)	C(7)	C(7A)	C(3A)	-17.6(12)
C(6)	C(7)	C(7A)	S(1)	164.3(6)
C(2)	S(1)	C(7A)	C(3A)	1.1(7)
C(2)	S(1)	C(7A)	C(7)	179.4(8)
C(6)	N(5)	C(8)	C(9)	68.9(8)
C(4)	N(5)	C(8)	C(9)	-56.3(10)
C(6)	N(5)	C(8)	C(15)	-163.2(6)
C(4)	N(5)	C(8)	C(15)	71.6(8)
N(5)	C(8)	C(9)	C(14)	81.4(9)
C(15)	C(8)	C(9)	C(14)	-47.2(10)
N(5)	C(8)	C(9)	C(10)	-97.3(9)
C(15)	C(8)	C(9)	C(10)	134.2(8)
C(14)	C(9)	C(10)	C(11)	1.9(12)
C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	-179.4(8)
C(14)	C(9)	C(10)	Cl(1)	176.9(6)
C(8)	C(9)	C(10)	Cl(1)	-4.4(11)
C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	-2.6(14)
Cl(1)	C(10)	C(11)	C(12)	-177.8(8)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	3(2)
C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	-2(2)
C(12)	C(13)	C(14)	C(9)	1.1(14)
C(10)	C(9)	C(14)	C(13)	-1.1(12)
C(8)	C(9)	C(14)	C(13)	-179.9(8)
C(16)	O(2)	C(15)	O(1)	-4.3(13)
C(16)	O(2)	C(15)	C(8)	174.5(8)
C(9)	C(8)	C(15)	O(1)	-54.0(10)
N(5)	C(8)	C(15)	O(1)	176.0(7)
C(9)	C(8)	C(15)	O(2)	127.1(7)
N(5)	C(8)	C(15)	O(2)	-2.8(9)

Uhly sú v stupňoch. Odhady priemerných odchýlok na posledné desiatinné miesto sú v zátvorkách.

Znamienko je kladné, ak v pohľade od atómu 2 k atómu 3 pohybom v smere hodinových ručičiek je atóm 1 nad atómom 4.

Rontgenová kryštalografická štúdia, najmä kryštalografické údaje, atómové koordináty z tabuľky VI, dĺžka väzieb z tabuľky VII, uhly medzi väzbami z tabuľky VIII a charakteristické torzné uhly z tabuľky IX dokazujú navrhnutú štruktúru znázornenú na obrázkoch 5 a 6.

Skúmanie pod mikroskopom odhalilo, že kryštály novej formy 2 sú morfológicky odlišné od kryštálu formy 1.

Kryštály formy 1 existujú vo forme nepravidelných doštičiek, zatiaľ čo kryštály formy 2 existujú vo forme aglomerátov.

Vďaka svojej nízkej elektrostaticite v porovnaní s formou 1, je teda forma 2 zvlášť vhodná na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečbu akejkoľvek choroby, u ktorej je indikované antitrombotikum.

Preto podľa iného zo svojich význakov sú predmetom vynálezu farmaceutické prostriedky, obsahujúce ako aktívnu zložku formu 2 hydrogensíranu klopidogrelu, vyznačujúcu sa rontgenovým difrakčným profilom prášku ilustrovaného v tabuľke I.

Forma 2 hydrogensíranu klopidogrelu podľa vynálezu je výhodne spracovaná do farmaceutických prostriedkov na orálnu aplikáciu, obsahujúcich 75 mg aktívnej zložky na dávkovaciu jednotku, vo forme zmesi najmenej s jednou farmaceutickou pomocnou látkou.

Keď sa pripraví pevný prostriedok vo forme tabliet, zmieša sa hlavná aktívna zložka s farmaceutickým nosičom, ako so želatínou, škrobom, laktózou, stearátom horečnatým, mastencom, arabskou gumou a podobne. Tabletky sa môžu potiahnuť sacharózou



alebo inými vhodnými substanciami alebo sa môžu spracovať tak, že majú predĺženú alebo oneskorenú aktivitu a že kontinuálne uvoľňujú vopred stanovené množstvo aktívnej zložky.

Prípravok vo forme želatínových toboliek sa získa zmiešaním aktívnej zložky s riedidlom a naliatím získanej zmesi do mäkkých alebo tvrdých toboliek.

Prášky alebo granule dispergovateľné vo vode môžu obsahovať aktívnu zložku vo forme zmesi s dispergačnými prostriedkami alebo zmáčadlami alebo suspenzačnými činidlami, ako polyvinylpyrrolidónom, ako aj so sladidlami alebo korektormi chuti.

Ak má byť aktívna zložka spracovaná na rektálnu aplikáciu, použijú sa čapíky, ktoré sa pripravujú so spojivami, ktoré sa topia pri rektálnej teplote, napríklad s kakaovým maslom alebo s polyetylén glykolmi.

Na parenterálnu aplikáciu sa použijú vodné suspenzie, solné roztoky alebo sterilné a injektovateľné roztoky.

Aktívna zložka sa môže taktiež spracovať vo forme mikrokapsúl, prípadne s jedným alebo viac nosičmi alebo aditívami.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález, bez toho, aby ho akokoľvek obmedzovali.

Príprava gáforsulfonátu metyl-(-)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu.

400 kg racemického hydrochloridu metyl- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu a 1840 kg dichlórmétánu sa vnesie reaktora s miešaním. Potom sa pomaly pridá 1200 kg 8%-ného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po dekantácii sa organická fáza skoncentruje vo vákuu. Zvyšok

z koncentrácie sa zriedi 1000 litrami acetónu. Pri 20 až 25°C sa pridá roztok 154 kg kyseliny 1-R-10-gáforsulfónovej v 620 litroch acetónu. Gáforsulfonát metyl- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu sa ochladí a nechá sa vykryštalizovať, prípadne so zaočkovaním. Keď je kryštalizácia výdatná, zohrieva sa zmes pod spatným chladičom a potom sa ochladí na 25°C. Kryštály sa potom odfiltrujú a premyjú sa acetónom a potom sa vysušia pri zníženého tlaku. Tak sa získa 196 kg gáforsulfonátu metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu, čo je 33%-ný výťažok.

Príprava formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu

Príklad 1 A

50 g klopidogrelgáforsulfonátu, pripraveného, ako je hore naznačené, sa vnesie pod dusíkom do reaktora s obsahom 250 ml. Pridá sa 100 ml dichlórmétanu a reakčná zmes sa mieša 10 minút. Potom sa vnesie roztok 9,1 g uhličitanu draselného rozpusteného v 70 ml deionizovanej vody. Organická fáza sa odstráni a vodná fáza sa premyje niekoľkokrát dichlórmétanom. Organické fázy sa spoja a skoncentrujú sa vo vákuu. Ku koncentrátu sa pridá 229 ml acetónu a zmes sa prefiltruje na frite s 0,1 μ až 0,22 μ . Acetónový roztok obsahujúci zásadu sa vnesie do reaktora pod dusíkom a potom sa pridá pri 20°C 7,4 g 80%-nej kyseliny sírovej a potom sa zmes zohrieva až do varu rozpúšťadla. Kryštalizácia začne a var sa udržiava 2 hodiny.

Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zmes sa ochladí na teplotu 0 až -5°C a kryštály sa odfiltrujú cez Buchnerov lievnik, čím sa získa po vysušení 21,4 g formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu s teplotou topenia $176 \pm 3^\circ\text{C}$.

Príklad 1 E

1200 kg klopidogrelgáforsulfonátu, pripraveného, ako je pred týmto naznačené, sa vnesie pod dusíkom do 6000 litrového reaktora. Pridá sa 2345 litrov dichlórmetánu a reakčná zmes sa mieša 30 minút až 1 hodinu. Potom sa vnesie roztok 214,5 kg uhličitanu draselného rozpusteného v 1827 litroch ionizovanej vody. Organická fáza sa odstráni a vodná fáza sa premyje niekoľkokrát dichlórmetánom. Organické fázy sa spoja a skoncentrujú vo vákuu. Ku koncentrátu sa pridá acetón a zmes sa prefiltruje cez filter s veľkosťou otvorov 0,1 μ až 1 μ . Acetónový roztok (3033 litrov), obsahujúci zásadu sa vnesie pod dusíkom do reaktora a potom sa pridá pri 20°C 264,8 kg 80%-ného roztoku kyseliny sírovej.

Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zmes sa ochladí na teplotu 0 až -5°C a kryštály sa odfiltrujú cez Buchnerov lievnik, čím sa získa po vysušení 779,1 kg formy 1 hydrogensíranu klopidogrelu s teplotou topenia 184 \pm 3°C.

Výsledné vodno-acetónové materské lúhy vylúčia potom po 3 až 6 mesiacoch pri teplote nižšej ako 40°C kryštály formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu s teplotou topenia 176 \pm 3°C.

Príklad 1 C

1200 kg klopidogrelgáforsulfonátu, pripraveného, ako je naznačené pred týmto, sa vnesie pod dusíkom do 6000 litrového reaktora. Pridá sa 2345 litrov dichlórmetánu a reakčná zmes sa mieša 30 minút až 1 hodinu. Potom sa vnesie roztok 214,5 kg uhličitanu draselného rozpusteného v 1827 litroch deionizovanej vody. Organická fáza sa odstráni a vodná fáza sa premyje niekoľkokrát dichlórmetánom. Organické fázy sa spoja a skoncentrujú vo vákuu. Ku koncentrátu sa pridá acetón a zmes sa prefiltruje cez filter s veľkosťou otvorov 0,1 μ až 1 μ . Acetónový roztok (3033 litrov), obsahujúci zásadu, sa vnesie pod dusíkom do reaktora a potom sa pridá pri 20°C 264,8 kg 96%-ného

roztoku kyseliny sírovej.

Rozpúšťadlo sa oddestiluje, zmes sa ochladí na teplotu 0 až -5°C a kryštály sa odfiltrujú cez Büchnerov lievnik, čím sa získa po vysušení 785,3 kg formy 1 hydrogensíranu klopidogrelu s teplotou topenia $184 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Výsledné vodno-acetónové materské lúhy potom po 3 až 6 mesiacoch vylúčia pri teplote nižšej ako 40°C kryštály formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu s teplotou topenia $176 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Príklad 2

909 litrov dichlórmetánu a 450 kg gáforsulfonátu metyl-(+)-
-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridi-
nyl-5-acetátu sa naplní do reaktora. Gáforsulfónová kyselina sa
extrahuje vodným roztokom 80 kg uhličitanu draseiného v 680 lit-
roch vody. Organická fáza sa potom premyje vodou. Dichlórmetán
sa skoncentruje a zvyšok z koncentrácie sa vyberie do 1140
litrov acetónu. Potom sa pridá pri 20°C 100 kg 96%-nej kyseliny
sírovej. Zmes sa naočkuje s 0,3 kg formy 2 hydrogensíranu klopi-
dogrelu, získaného podľa príkladu 1B alebo 1C. Hydrogensíran
klopidogrelu vykryštalizuje. Materiál sa prefiltruje a potom sa
premyje acetónom a vysuší sa za zníženého tlaku. Získa sa 310 kg
formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu, čo je výťažok 90,9%,
teplota topenia = $176 \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Príklad 3

909 litrov dichlórmetánu a 450 kg gáforsulfonátu metyl-(+)-
-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-
-acetátu sa naplní do reaktora. Gáforsulfónová kyselina sa
extrahuje vodným roztokom 80 kg uhličitanu draselného v 680 lit-
roch vody. Organická fáza sa potom premyje vodou. Dichlórmetán
sa skoncentruje a zvyšok z koncentrácie sa vyberie do 1296
litrov acetónu.

Teplota sa stabilizuje na 20°C a zapne sa Turrax^R. Počas niekoľkých minút sa potom pridá 10% celkového množstva 94 až 96%-nej kyseliny sírovej (8,3 kg). Zmes sa naočkuje pomocou 0,012 kg formy 2 hydrogensulfonátu klopidogrelu, získanej podľa príkladu 1B alebo 1C. Hydrogensulfonát klopidogrelu vykryštalizuje. Na reakčnú zmes sa nechá pôsobiť Turraxom^R 45 minút. Potom sa vleje asi počas 2 hodín zvyšných 90% 94 až 96%-nej kyseliny sírovej (74,6 kg), pričom sa Turrax^R nechá v činnosti. Turrax^R sa zastaví 30 minút po ukončení pridávania kyseliny a zmes sa mieša 30 minút pri 20°C. Prefiltruje sa, premyje sa acetónom a vysuší sa za zníženého tlaku.

Získa sa 310 kg formy 2 hydrogensulfonátu klopidogrelu, to znamená výtťažok 90,9%-ný, teplota topenia = 176 ± 3°C.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kryštalický (+)-(S)-polymorf hydrogensíranu klopidogrelu (forma 2), ktorého práškový röntgenový difraktogram ukazuje nasledujúce charakteristické píky, vyjadrené ako interplanárne vzdialenosti približne pri 4,11, 6,86, 3,60, 5,01, 3,74, 6,49, 5,66 Å.
2. Kryštalický (+)-(S)-polymorf hydrogensíranu klopidogrelu (forma 2), ktorého infračervené spektrum vykazuje charakteristické absorpcie vyjadrené v cm^{-1} pri: 2551, 1497, 1189 a 1029, s príslušnými percentami transmitancie asi: 43, 63,7, 18, 33,2.
3. Kryštalický (+)-(S)-polymorf hydrogensíranu klopidogrelu (forma 2), ktorý má teplotu topenia $176 \pm 3^\circ\text{C}$.
4. Kryštalický polymorf hydrogensíranu klopidogrelu (forma 2), vyznačujúci sa práškovým röntgenovým difraktogramom podľa obrázku 2.
5. Kryštalický polymorf hydrogensíranu klopidogrelu (forma 2), vyznačujúci sa infračerveným spektrom podľa obrázku 3.
6. Kryštalický polymorf hydrogensíranu klopidogrelu (forma 2), vyznačujúci sa práškovým röntgenovým difraktogramom podľa nároku 1 a infračerveným spektrom podľa nároku 2.
7. Spôsob prípravy formy 2 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu podľa nárokov 1, 2 a 3, vyznačujúci sa tým, že sa vodno-acetónové materské lúhy, pochádzajúce z kryštalizácie formy 1 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu podrobia vysoleniu, čím sa po 3 až 6 mesiacoch získajú kryštály formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

8. Spôsob podľa nárokov 7, vyznačujúci sa tým, že vodno-acetónové materské lúhy, pochádzajúce z kryštalizácie formy 1 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu, obsahujú 0,3 až 1 % vody.

9. Spôsob podľa nároku 7, vyznačujúci sa tým, že vodno-acetónové materské lúhy, pochádzajúce z kryštalizácie formy 1 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu, obsahujú asi až 10 % hydrogensíranu klopidogrelu, pričom sa toto množstvo vypočíta z množstva gáforsulfonátu metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetátu použitého počas transformácie na hydrogensíran.

10. Spôsob podľa nárokov 7 až 9, vyznačujúci sa tým, že vodno-acetónové materské lúhy, pochádzajúce z kryštalizácie formy 1 hydrogensíranu (+)-(S)-klopidogrelu, vylučujú pomaly po troch až šiestich mesiacoch pri teplote menej než 40°C formu 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

11. Spôsob prípravy formy 2 hydrogensíranu klopidogrelu, pri ktorom

(a) sa gáforsulfonát metyl-(+)-(S)- α -(2-chlórfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno(3,2-c)pyridinyl-5-acetát rozpustí v organickom rozpúšťadle,

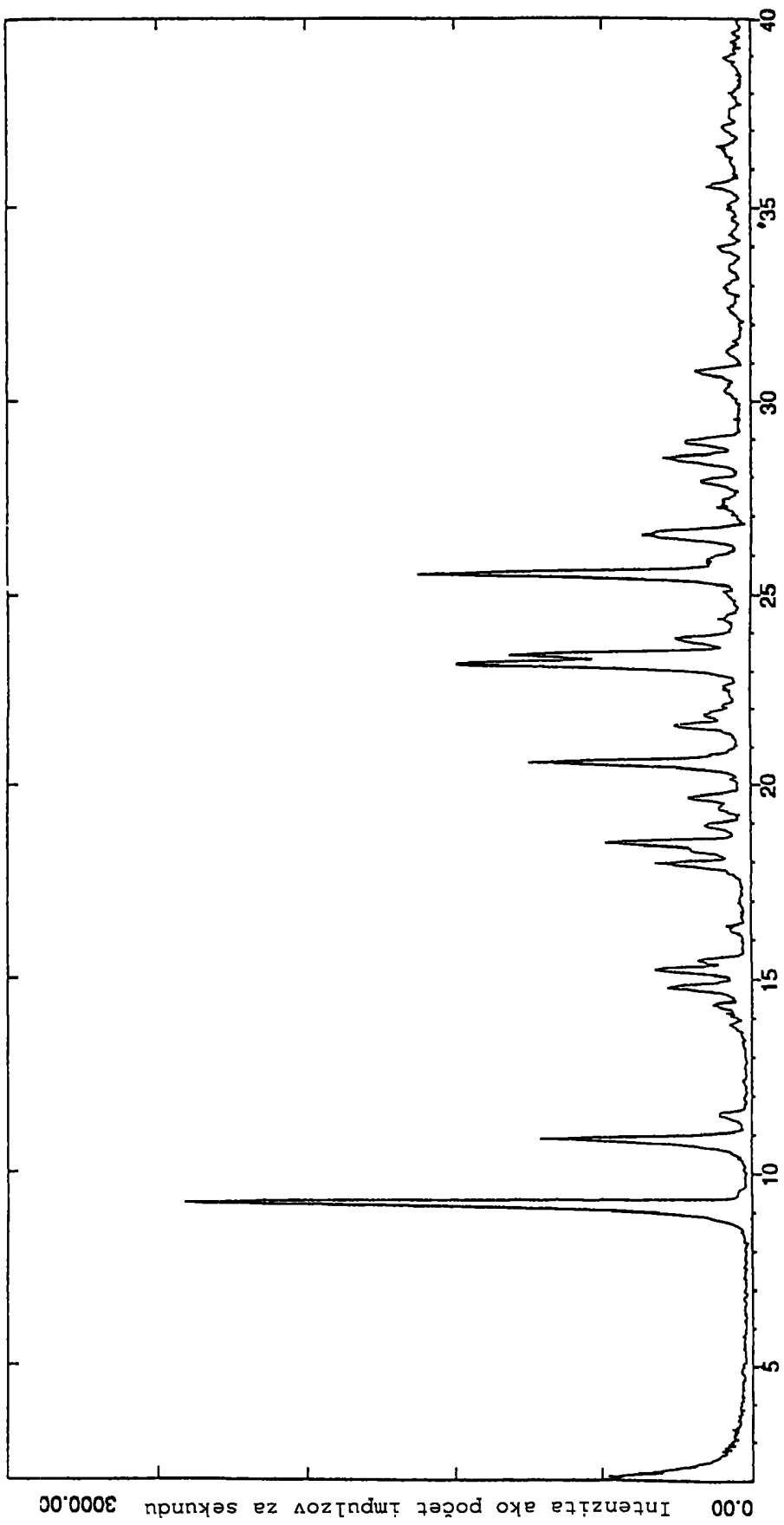
(b) gáforsulfónová kyselina sa extrahuje vodno-alkalickým roztokom uhličitanu draselného a premyje sa vodou,

(c) organická fáza sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok z koncentrácie sa vyberie do acetónu,

vyznačujúci sa tým, že sa pridá 94 až 96%-ná kyselina sírová a zmes sa naočkuje formou 2 hydrogensíranu klopidogrelu, produkt sa nechá vykryštalizovať, zmes sa ochladí, prefiltruje

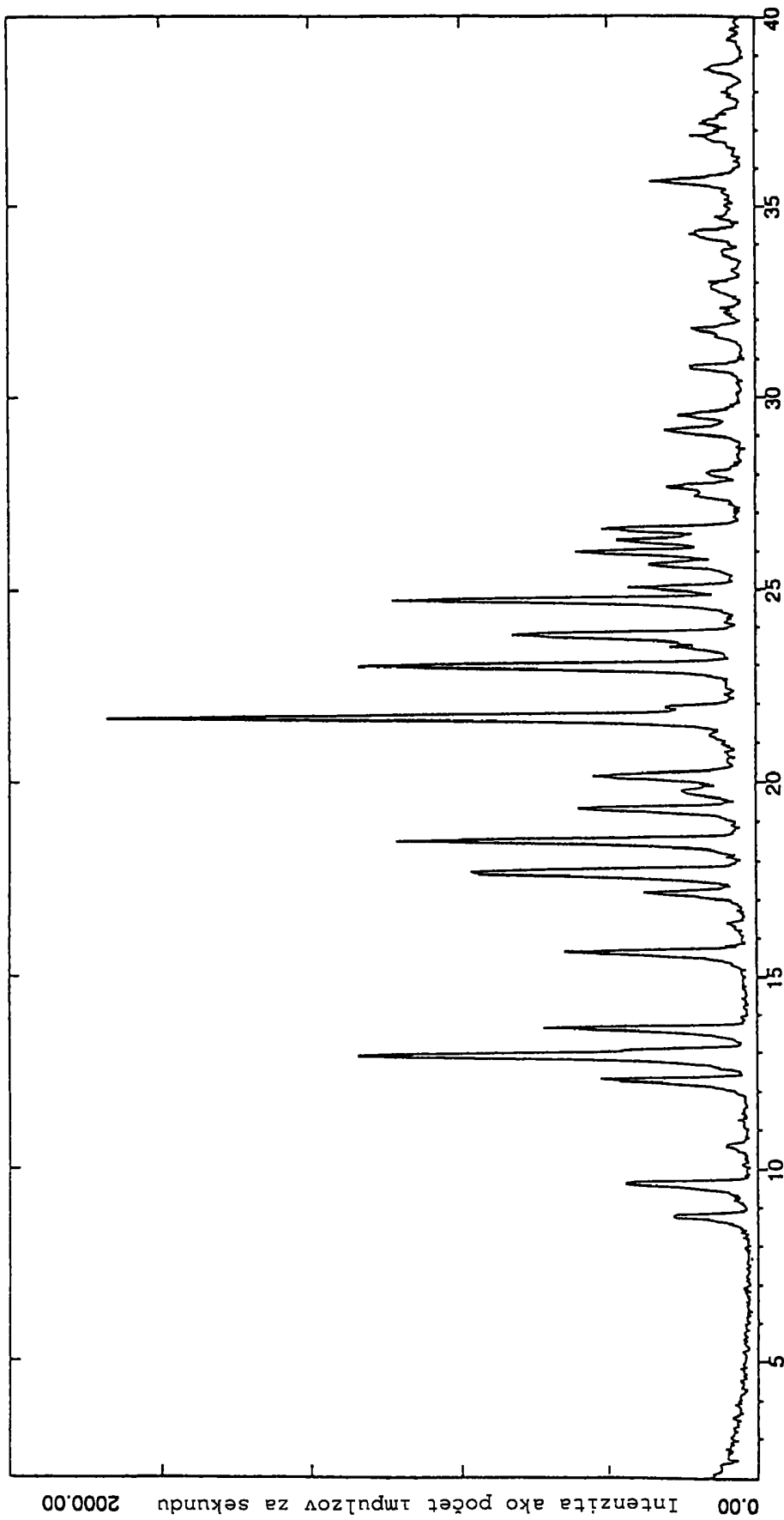
sa a kryštály sa premyjú a potom sa vysušia pri zníženom tlaku, čím sa vytvorí forma 2 hydrogensíranu klopidogrelu.

12. Farmaceutický prostriedok obsahujúci ako aktívnu zložku formu 2 hydrogensíranu klopidogrelu podľa nároku 1 v kombinácii najmenej s jednou farmaceutickou pomocnou látkou.



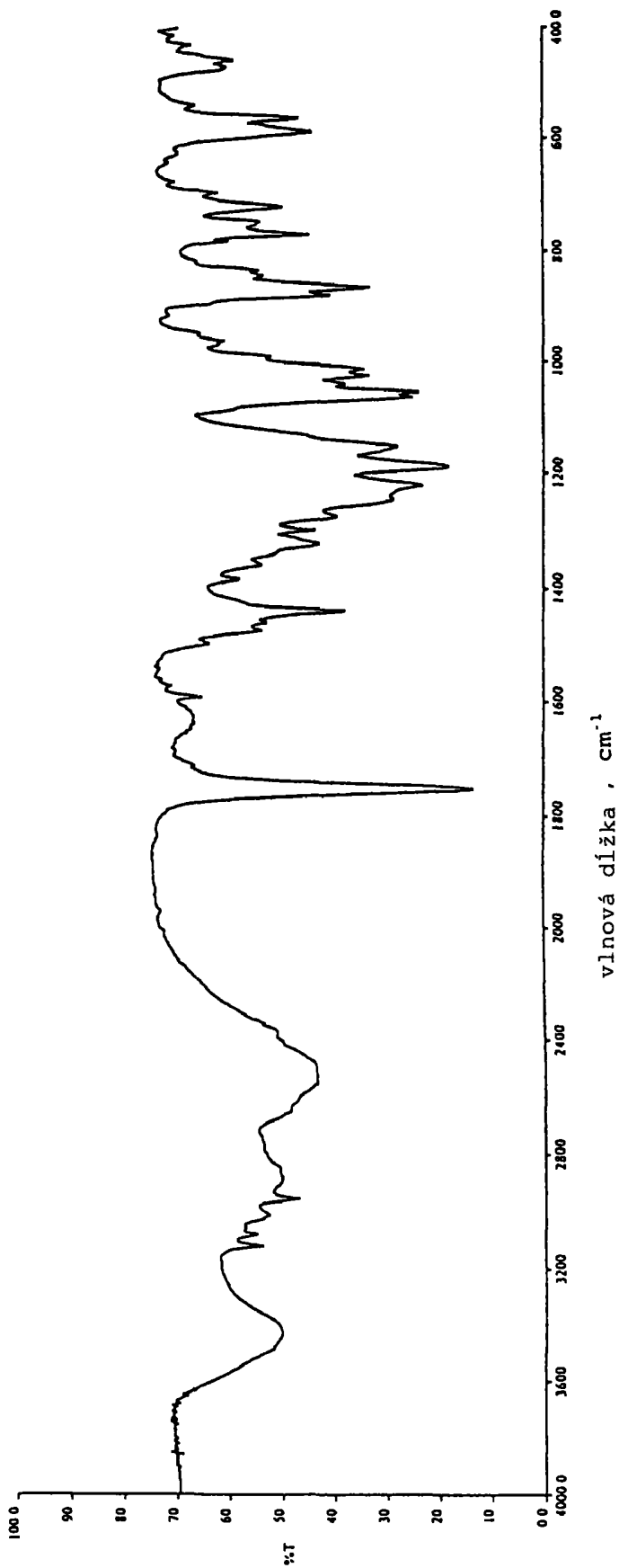
2 theta pre $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$

Obr. 1

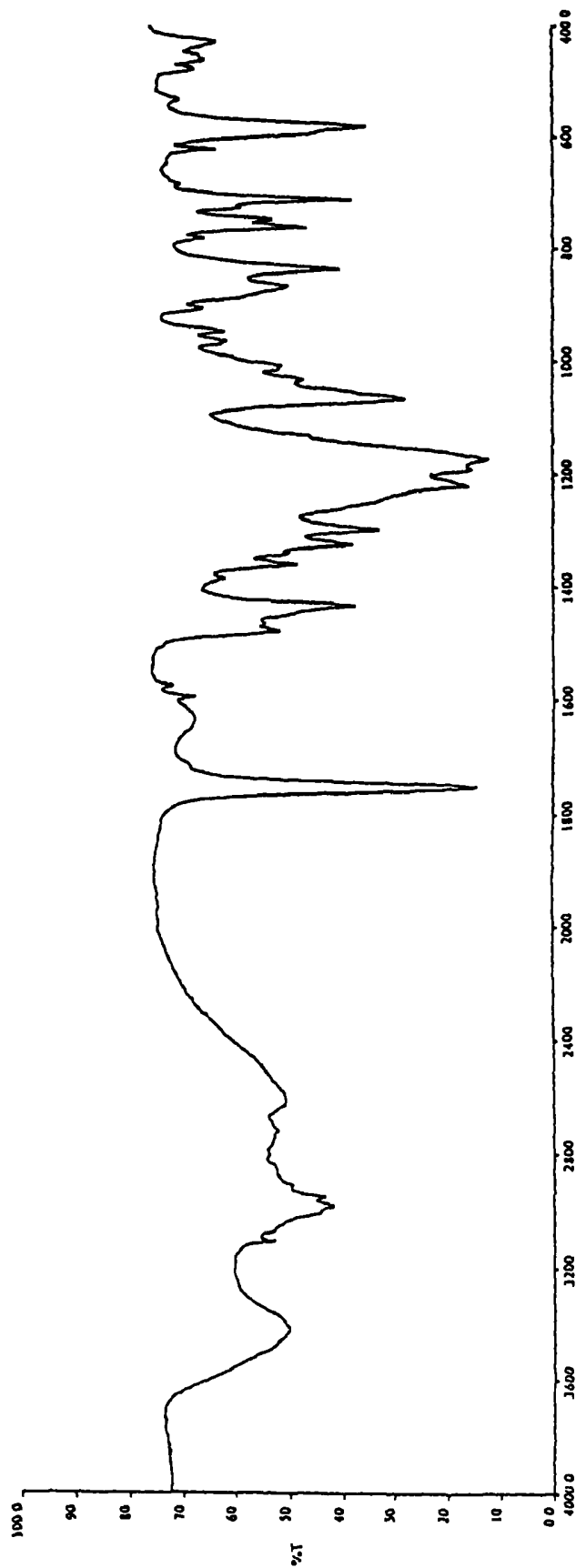


2 theta pre $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$

Obr. 2



Obr. 3

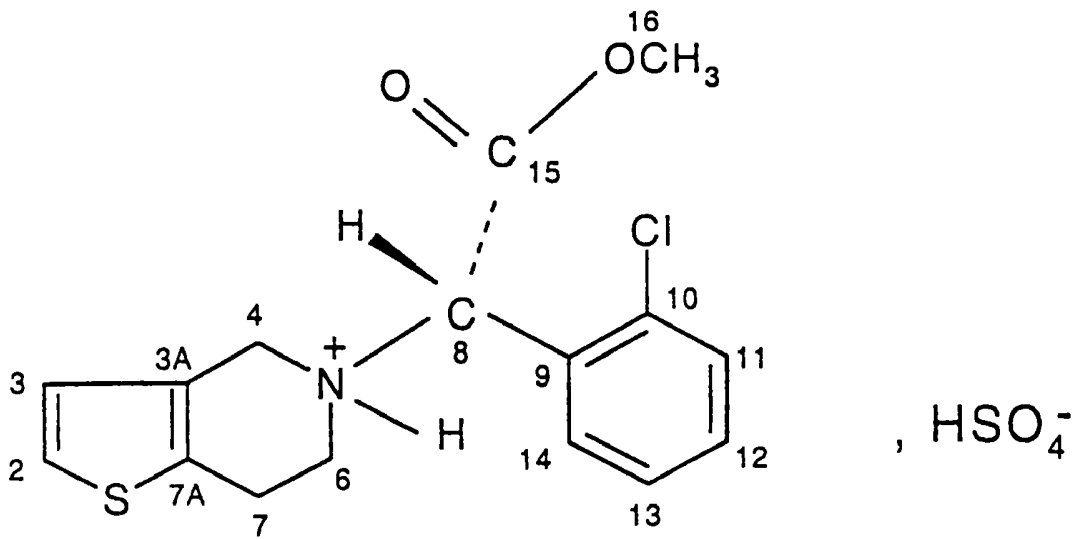


vlnová délka, cm⁻¹

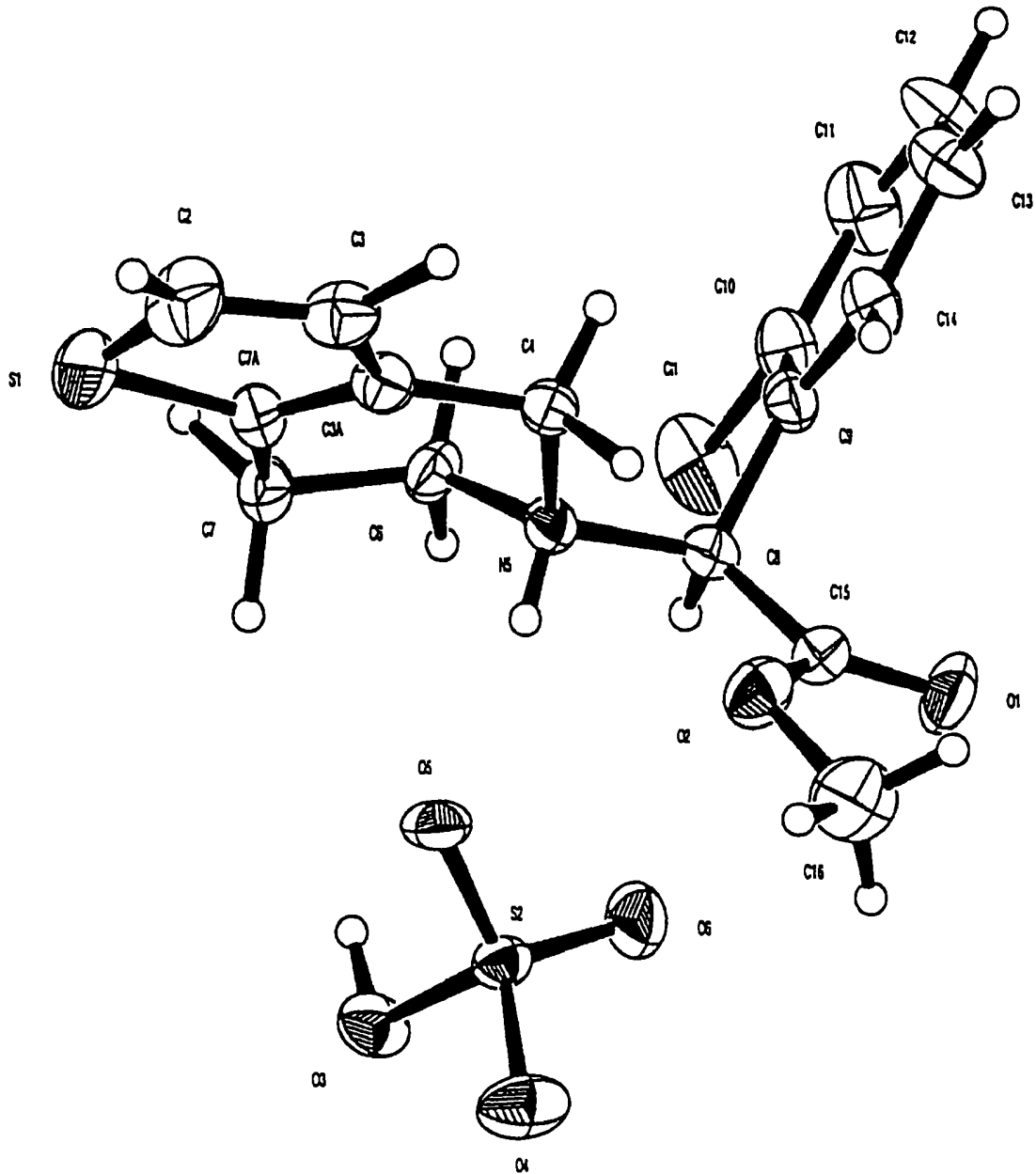
Obr. 4

20101

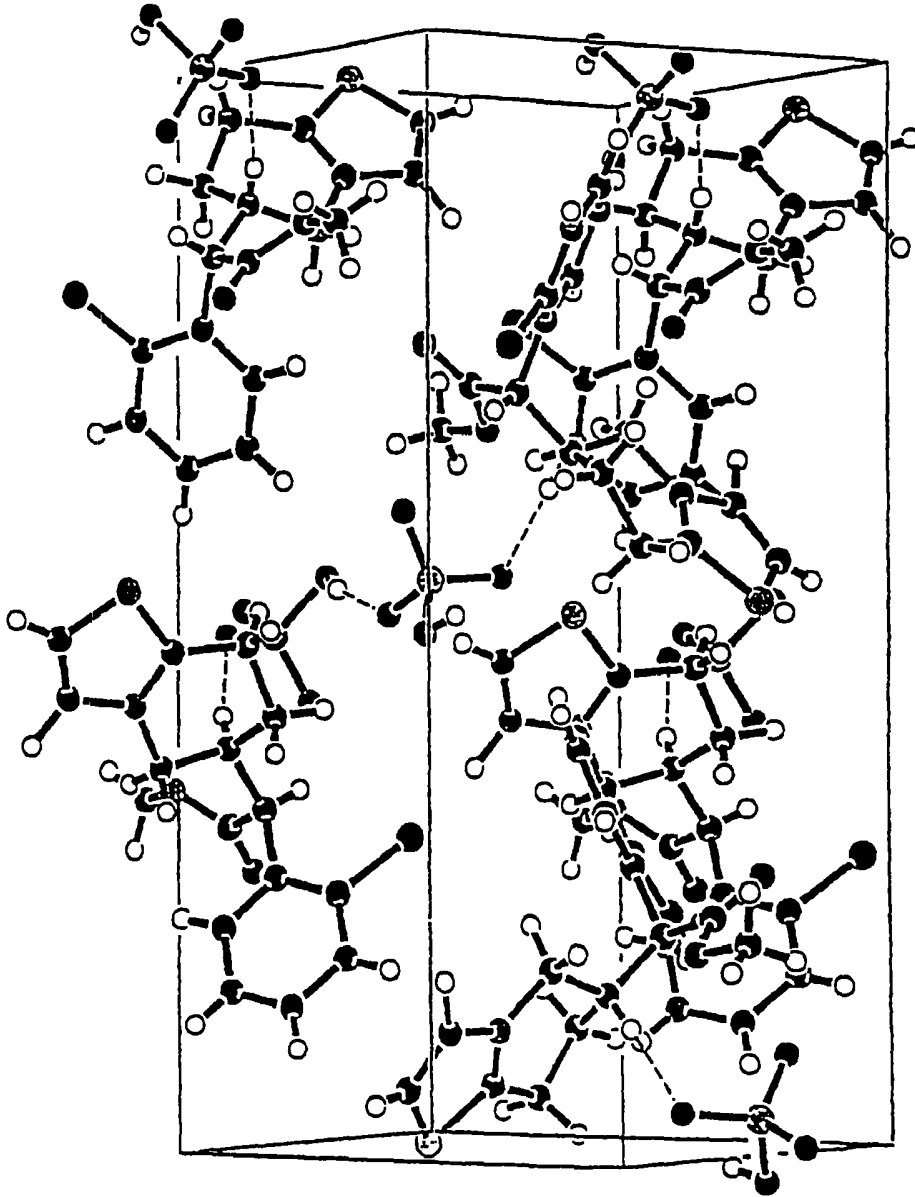
5/7



Obr. 5



Obr. 6



Obr. 7