



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 650**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02805215 .7**
96 Fecha de presentación : **18.12.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1467735**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Polimorfos de hidrogenosulfato de clopidogrel.**

30 Prioridad: **18.12.2001 US 342440 P**
21.12.2001 US 342351 P
11.01.2002 US 348182 P
12.02.2002 US 74409
21.02.2002 US 359157 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

72 Inventor/es: **Lifshitz-Liron, Revital;**
Kovalevski-Ishai, Eti;
Wizel, Shlomit;
Avhar-Maydan, Sharon y
Lidor-Hadas, Rami

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 316 650 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).

ES 2 316 650 T3

DESCRIPCIÓN

Polimorfos de hidrogenosulfato de clopidogrel.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la química del estado sólido del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Antecedentes de la invención

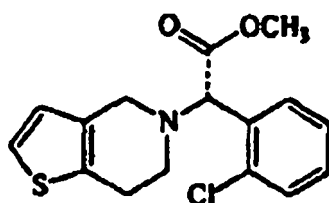
10 La aterosclerosis es la formación de placa en la pared de las arterias, conduciendo a un engrosamiento y a una reducción en la elasticidad de las arterias. La aterosclerosis resulta de la lesión en la capa interior de la arteria. La lesión está provocada por actividades normales y enfermedades tales como nivel elevado de colesterol, tensión arterial alta, tabaquismo e infección.

15 Las placas se forman en las paredes internas de la arteria en esos sitios de lesión. Las placas están compuestas principalmente de tejido graso y células del músculo liso. La formación de placa conduce a menudo a la coagulación de la sangre debido a la agregación plaquetaria en el sitio de la lesión. Esta coagulación puede dar como resultado una reducción o eliminación del flujo sanguíneo a órganos vitales, provocando infartos de miocardio y otras afecciones graves. La placa también se puede romper y enviar un coágulo de sangre a través de la arteria, denominado como émbolo, que, si se deposita en un vaso sanguíneo más pequeño, puede bloquear completamente el flujo sanguíneo.

20 La actividad antiplaquetaria es deseable a la hora de combatir los resultados a menudo mortales de la aterosclerosis. Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria inducida, que actúa inhibiendo la unión de adenosina difosfato a su receptor. El clopidogrel se metaboliza por el hígado en forma activa. Su actividad antiplaquetaria es prolongada, por cuanto detiene cualquier actividad plaquetaria incluso hasta diez días después de la administración.

25 El nombre químico de clopidogrel es (+)-(S)- α -(*o*-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(4*H*)-acetato de metilo. Presenta la siguiente estructura:

30



35

40

La actividad inhibidora de las plaquetas del clopidogrel hace del mismo un fármaco eficaz para reducir la frecuencia de los accidentes sistémicos, infartos de miocardio o claudicación debida a enfermedades vasculares tales como aterosclerosis. Inhibiendo la agregación plaquetaria, el clopidogrel reduce la posibilidad del bloqueo arterial, previniendo así accidentes e infartos de miocardio. La patente US nº 5.576.328 describe un método para prevenir la frecuencia de un suceso isquémico secundario mediante administración de clopidogrel.

45

Estudios recientes han mostrado que clopidogrel es más eficaz bloqueando la agregación plaquetaria que la aspirina, y es mucho más benigno para el tubo digestivo. El clopidogrel es más eficaz que la aspirina, incluso a una dosis mucho más baja. Se ha demostrado que una dosis de 75 mg de equivalente de base es más eficaz que una dosis de 325 mg de aspirina. Además de ser más eficaz, el clopidogrel produce muchas menos hemorragias gastrointestinales que la aspirina.

50

El clopidogrel se administra como su sal de hidrogenosulfato (*sin.* bisulfato). El hidrogenosulfato de clopidogrel tiene una fórmula empírica de $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$. Actualmente se comercializa como PLAVIX[®] en comprimidos, que contienen aproximadamente 98 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel, que equivale a 75 mg de clopidogrel básico. PLAVIX[®] es un polvo blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua a pH neutro, pero muy soluble a pH ácido. Se disuelve libremente en metanol, en cierto grado en cloruro de metileno, y mal en éter etílico.

55

Las patentes US nº 4.847.265; nº 5.132.435; nº 6.258.961; nº 6.215.005 y nº 6.180.793 describen métodos que se pueden usar para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel.

60

La presente invención se refiere a las propiedades físicas del estado sólido de hidrogenosulfato de clopidogrel preparado mediante cualquiera de estos u otros métodos. Estas propiedades pueden ser influenciadas controlando las condiciones en las que se obtiene clopidogrel en forma sólida. Las propiedades físicas del estado sólido incluyen, por ejemplo, la capacidad de fluidez del sólido molido. La capacidad de fluidez afecta la facilidad con la que se manipula el material durante el procesamiento hasta un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen entre sí fácilmente, el especialista de la formulación debe tener en cuenta ese hecho cuando desarrolle una

65

ES 2 316 650 T3

formulación en comprimidos o en cápsulas, que puede necesitar el uso de agentes deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato cálcico tribásico.

Otra propiedad importante del estado sólido de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en un fluido estomacal del paciente puede tener consecuencias terapéuticas debido a que impone un límite superior a la velocidad a la que un ingrediente activo, administrado oralmente, puede alcanzar el torrente sanguíneo. La velocidad de disolución es también una consideración a la hora de formular jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma de estado sólido de un compuesto puede afectar también a su comportamiento en la compactación, y a su estabilidad durante el almacenamiento.

Estas características físicas prácticas están influidas por la conformación y orientación de las moléculas en la celda unidad, la cual define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente de aquél del material amorfo o de otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), y se puede usar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular puede dar lugar también a propiedades distintas que pueden ser detectables mediante difracción de rayos X en polvo, espectrometría de RMN ^{13}C en estado sólido y espectrometría infrarroja.

El descubrimiento de nuevas formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de comportamiento de un producto farmacéutico. Aumenta el repertorio de materiales que el científico de la formulación tiene disponible para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación escogido, u otra característica deseada.

La patente US nº 4.529.596 se refiere a la composición de clopidogrel y métodos de su uso. La patente nº 4.529.596 muestra la síntesis de clopidogrel, pero no sugiere ni describe la existencia de polimorfos o la forma amorfa de clopidogrel. La patente US nº 4.847.265 se refiere al enantiómero de clopidogrel, y tampoco sugiere ni muestra polimorfos o la forma amorfa de clopidogrel.

La Publicación Internacional nº WO 99/65915 describe dos polimorfos de hidrogenosulfato de clopidogrel, referidos como Formas I y II, aunque la Forma I se describe originalmente en el documento EP 281459.

Según la Publicación Internacional nº WO 99/65915, la Forma I tiene un patrón de PXRD con picos a 9,2, 10,9, 15,2, 17,9, 18,5, 20,6, 23,0, 23,2, 23,4 y $25,5 \pm 0,2$ grados dos theta. La Forma I también tiene un espectro de infrarrojos con bandas de absorción a 2987, 1753, 1222, 1175 y 814 cm^{-1} .

El documento WO 99/65915 también describe la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel, según el cual tiene un patrón de PXRD con picos a 12,9, 13,6, 15,6, 17,7, 19,5, 21,6, 23,0, 23,3 y $24,7 \pm 0,2$ grados dos theta. Tiene un patrón de infrarrojos con bandas de absorción a 2551, 1753, 1497, 1189 y 1029 cm^{-1} .

Según la traducción inglesa del solicitante, en el Ejemplo 1B, la Forma I se prepara disolviendo canfosulfonato de clopidogrel en diclorometano en una atmósfera de nitrógeno. Después se introduce una disolución de carbonato potásico en agua. Después se elimina la fase orgánica, se concentra y se añade a acetona. La disolución acetónica se coloca en un reactor en nitrógeno, y se añade una disolución al 94% de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se destila entonces y se enfría, seguido de la cristalización subsiguiente. Los cristales se lavan y se secan para obtener la Forma I.

Según Chemical Abstract nº de acceso 1999:811251, la Forma II se prepara añadiendo una disolución de 50 g de canfosulfonato de clopidogrel en 100 ml de diclorometano a una disolución de 9,1 g de carbonato potásico en 70 ml de agua. La fase orgánica se separó, se concentró y se disolvió en 229 ml de acetona. La disolución acetónica se puso a reflujo con 7,4 g de ácido sulfúrico al 80% en nitrógeno, durante 2 h. El disolvente se eliminó entonces para dar la Forma II.

La Forma II también se puede preparar a partir de la Forma I almacenando durante 3-6 meses el licor madre acuoso procedente de la cristalización de la Forma I.

La presente invención también proporciona 1-butanolato, isopropanolato, 2-butanolato y 1-propanolato de hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ahora se han descubierto cuatro nuevas formas cristalinas de hidrogenosulfato de clopidogrel, denominadas Formas III, IV, V y VI, más la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel, y un nuevo procedimiento para su preparación, y la preparación de la Forma I y II de clopidogrel.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona hidrogenosulfato de clopidogrel, caracterizado porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente 8,1, 8,7, 14,3, 15,4, 20,1, 22,3, 22,5, 23,5, y $24,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, un termograma mediante calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 105°C , y un espectro de FTIR

ES 2 316 650 T3

con picos a aproximadamente 581, 707, 755, 971, 1057, 1196, 1252, 1436, 1476, 1748, 2590, 2670 y 2963 cm^{-1} . Dicha forma cristalina sólida se denomina Forma III.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel, que tiene al menos una de las características de la Forma III (tales como los picos de PXRD y/o los picos de FTIR y/o los picos de DSC descritos en la presente memoria), que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 1-butanol, eliminar el 1-butanol de la disolución para obtener un residuo, mezclar un antidisolvente con el residuo para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel. La muestra húmeda se seca preferentemente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona hidrogenosulfato de clopidogrel caracterizado porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de PXRD como se representa sustancialmente en la Fig. 4, y un espectro de FTIR con picos a aproximadamente 583, 723, 762, 846, 1040, 1167, 1223, 1438, 1478, 1638, 1752, 2585 y 2960 cm^{-1} . Dicha forma sólida es la forma amorfa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la forma amorfa, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por metanol y etanol, mezclar la disolución con un antidisolvente para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la forma amorfa, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por metanol y etanol, eliminar el alcohol de la disolución para obtener un residuo, mezclar un antidisolvente con el residuo para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la forma amorfa, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por metanol y etanol, mezclar la disolución con un antidisolvente, y eliminar el alcohol y el antidisolvente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la forma amorfa, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en acetona, y eliminar la acetona.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel Forma I, que comprende poner en contacto hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo con un éter, y separar la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel. Preferentemente, el hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo se suspende en éter.

En otro aspecto, la presente invención proporciona hidrogenosulfato de clopidogrel caracterizado porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 22,0, 25,9, 26,9, 27,4, 28,1, 28,6 y $28,9 \pm 0,2$ grados dos theta, un termograma de DSC con un pico endotérmico a aproximadamente 160-170°C, y un espectro de FTIR con picos a aproximadamente 618, 769, 842, 893, 935, 974, 1038, 1116, 1370, 1384 cm^{-1} . Dicha forma cristalina sólida se denomina Forma IV.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la Forma IV, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en isopropanol, precipitar el hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la Forma IV, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en isopropanol, y eliminar el isopropanol.

En otro aspecto, la presente invención proporciona hidrogenosulfato de clopidogrel caracterizado porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de difracción de PXRD con picos a aproximadamente 25,5, 26,6, 27,8 y $28,5 \pm 0,2$ grados dos theta, un perfil de DSC con un pico endotérmico a aproximadamente 126-132°C, y un espectro de FTIR con picos a aproximadamente 623, 743, 802, 817, 843, 963, 972, 1028 y 1374 cm^{-1} . Dicha forma cristalina sólida se denomina Forma V.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la Forma V, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 2-butanol, mezclar un antidisolvente con la disolución para precipitar el hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene al menos una de las características de la Forma V, que comprende las etapas de preparar una disolución de

ES 2 316 650 T3

hidrogenosulfato de clopidogrel en 2-butanol, eliminar el 2-butanol de la disolución para obtener un residuo, mezclar un antidisolvente con el residuo para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona hidrogenosulfato de clopidogrel caracterizado porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a aproximadamente 8,3, 9,1, 23,2, 23,6 \pm 0,2 grados dos-theta, un termograma calorimétrico diferencial de barrido que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 136°C, y un espectro de FTIR con picos a aproximadamente 959, 1061, 1430, 1751, 1757 y 3119 cm^{-1} . Dicha forma cristalina se denomina Forma VI.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 1-propanol, eliminar el 1-propanol de la disolución para obtener un residuo, mezclar un antidisolvente con el residuo para precipitar el hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

15 Preferentemente, la eliminación se lleva a cabo en los procedimientos de la presente invención mediante evaporación.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel Forma II, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por diclorometano, 1,4-dioxano, tolueno, cloroformo, acetato de etilo, metilacetona y t-butilmetiléter, precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel de la disolución, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en acetonitrilo, mezclar la disolución con un antidisolvente para precipitar el hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el precipitado.

30 Los antidisolventes preferidos son éteres de C_2 a C_8 .

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden hidrogenosulfato de clopidogrel.

Breve descripción de las figuras

35 La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel.

40 La figura 2 es un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) de la Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 3 es un espectro de FTIR de la Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel.

45 La figura 4 es un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 5 es un espectro de FTIR de la forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 6 es un patrón de PXRD de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel.

50 La figura 7 es un termograma de DSC de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 8 es un espectro de MR de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel.

55 La figura 9 es un patrón de PXRD de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 10 es un termograma de DSC de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 11 es un espectro de FTIR de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel.

60 La figura 12 es un patrón de PXRD de la Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 13 es un termograma de DSC de la Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel.

65 La figura 14 es un espectro de FTIR de la Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel.

La figura 15 es un análisis de área de impurezas usando HPLC.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria, los términos “IPA”, “isopropanol”, “alcohol isopropílico” y “2-propanol” se refieren al mismo alcohol.

Como se usa en la presente memoria, los términos “cristalización” y “precipitación” son sinónimos.

La presente invención proporciona nuevos polimorfos de hidrogenosulfato de clopidogrel y una nueva forma amorfa. Las diversas formas se obtienen, *entre otros*, usando diferentes alcoholes.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una nueva forma cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel, denominada Forma III. La Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (Fig. 1) con picos a aproximadamente 8,1, 8,7, 14,3, 15,4, 20,1, 22,3, 22,5, 23,5, y 24,1 \pm 0,2 grados dos-theta.

La Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel produce un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) (Fig. 2) que tiene una endotermy máxima de aproximadamente 105°C.

La Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel produce un espectro de FTIR (Fig. 3) con bandas de absorción características a aproximadamente 581, 707, 755, 971, 1057, 1196, 1252, 1436, 1476, 1748, 2590, 2670 y 2963 cm^{-1} . El espectro de FTIR de la Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel tiene bandas de absorción adicionales a aproximadamente 838, 886 y 1594 cm^{-1} .

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar la Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel y 1-butanol, eliminar el 1-butanol para obtener un residuo, mezclar un antidisolvente con el residuo para precipitar el hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

En el procedimiento, el hidrogenosulfato de clopidogrel se mezcla con una cantidad suficiente de alcohol para disolver el hidrogenosulfato de clopidogrel a o por debajo de la temperatura de reflujo del alcohol. Para disolver completamente el hidrogenosulfato de clopidogrel, la mezcla se puede calentar hasta una temperatura de reflujo del alcohol. Preferentemente, la mezcla se pone a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. Cuando se prepara la disolución con clopidogrel base y ácido sulfúrico, la disolución se pone a reflujo preferentemente durante períodos de tiempo más prolongados, tales como aproximadamente 2 horas. El experto en la materia puede apreciar que pequeñas diferencias en la temperatura y en los tiempos pueden producir el mismo resultado, y otras temperaturas y tiempos pueden producir el mismo resultado en otras condiciones.

En la forma de realización más preferida, el alcohol se evapora a presión ambiente o reducida después de enfriar, con enfriamiento intermedio opcional. Preferentemente la disolución se enfría hasta la temperatura ambiente, y el alcohol se evapora a presión reducida. Después de la evaporación queda un residuo.

Entonces se añade al residuo un antidisolvente. Preferentemente, el antidisolvente es éter. Más preferentemente, cada uno de los grupos radicales alquílicos del éter conectados al átomo de oxígeno se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-butilo, 2-butilo y t-butilo. Más preferentemente, el éter es éter dietílico o metil-t-butil-éter.

La mezcla del residuo y del antidisolvente se puede agitar entonces durante uno o dos días, preferentemente durante tiempos más prolongados cuando se parte de clopidogrel base. Se empieza a formar un precipitado. El precipitado se separa entonces de la mezcla. El experto en la materia puede apreciar que hay muchas maneras para separar el precipitado de la mezcla. Preferentemente, el precipitado se separa mediante filtración. Después de la separación, el precipitado se puede lavar opcionalmente con un disolvente orgánico, tal como éter dietílico, para eliminar impurezas.

El precipitado separado se seca entonces preferentemente, a presión ambiente o reducida. En una realización preferida, el precipitado se seca a vacío. Preferentemente, el precipitado se calienta para acelerar el proceso de secado. Más preferentemente, se calienta desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 80°C. Más preferentemente, se calienta hasta aproximadamente 50°C-65°C durante aproximadamente 24 horas en un horno de vacío. El experto en la materia puede apreciar que existen muchas maneras para secar un compuesto, y que, manipulando las condiciones, serían suficientes otras temperaturas, presiones y períodos de tiempo.

La Forma III del clopidogrel se puede obtener con rendimientos de aproximadamente 97%, lo que demuestra la elevada eficacia y efectividad de este nuevo procedimiento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo. Según la invención, el hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo es muy puro. Más preferentemente, está esencialmente libre de hidrogenosulfato de clopidogrel cristalino. Más preferentemente, el hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo está libre de hidrogenosulfato de clopidogrel cristalino dentro de los límites de detección de un difractor de rayos X en polvo comparable con la instrumentación descrita. La pureza del hidrogenosulfato de clopidogrel se puede evaluar

ES 2 316 650 T3

comparando el valor de PXRD de una muestra desconocida con los de mezclas del hidrogenosulfato de clopidogrel auténtico amorfo puro y auténtico cristalino puro.

5 El carácter amorfo y la pureza del material producido se confirma mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido a partir de una muestra del mismo, que se proporciona como Fig. 4. El patrón no tiene reflexiones focalizadas intensas, y no tiene características excepto por un halo con un máximo centrado a aproximadamente 24 grados dos-theta.

10 La forma amorfa tiene un espectro de FTIR (Fig. 5) con picos a aproximadamente 583, 723, 762, 846, 1040, 1167, 1223, 1438, 1478, 1638, 1752, 2585 y 2960 cm^{-1} .

15 La invención proporciona asimismo un procedimiento para preparar la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en metanol o etanol, y mezclar la disolución con un antidisolvente para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

20 La disolución alcohólica de hidrogenosulfato de clopidogrel se puede calentar para aumentar la solubilidad del hidrogenosulfato de clopidogrel en el alcohol. Preferentemente, la disolución se calienta desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, siendo las más preferidas las temperaturas próximas a o de reflujo. Tras la disolución, la disolución se puede enfriar, preferentemente hasta la temperatura ambiente.

25 El alcohol se puede eliminar opcionalmente de la disolución para obtener una espuma o un residuo oleoso. Preferentemente, el alcohol se elimina mediante evaporación. El alcohol se puede evaporar a presión ambiente o reducida, y se puede calentar opcionalmente para acelerar la evaporación. En tal caso, el antidisolvente se añade entonces a la espuma o al residuo oleoso.

30 Como alternativa, la disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel y alcohol se puede añadir al antidisolvente para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel. Preferentemente, la disolución se añade lentamente al antidisolvente. Preferentemente, el antidisolvente es un éter. Cada radical alquílico del éter se puede seleccionar independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-butilo, 2-butilo y terc-butilo. En una realización preferida, el éter es metil-t-butil-éter. En otra realización preferida, el éter es éter dietílico.

35 Se forma un precipitado en el éter. El precipitado se debería de separar del éter en una etapa temprana, preferentemente en unas pocas horas. De otro modo, la forma amorfa cambiará a la Forma 1, dando como resultado un rendimiento más bajo.

40 El precipitado se puede separar mediante técnicas bien conocidas en la técnica. Preferentemente, el precipitado se separa mediante filtración. Opcionalmente, se puede utilizar filtración a vacío.

45 El precipitado se puede secar a presión ambiente o reducida. Preferentemente, el precipitado se calienta en un horno de vacío durante aproximadamente 24 horas. Más preferentemente, el precipitado se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C. Más preferentemente, se calienta hasta aproximadamente 50°C durante aproximadamente 24 horas.

50 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en metanol o etanol, mezclar la disolución con un antidisolvente, y eliminar el alcohol y el antidisolvente. Preferentemente, la disolución se añade al antidisolvente.

En una forma de realización preferida, el antidisolvente es un hidrocarburo aromático de un solo anillo, tal como tolueno, benceno o xileno. Más preferentemente, el hidrocarburo aromático de un solo anillo es tolueno.

55 El hidrogenosulfato de clopidogrel se disuelve en primer lugar en el alcohol, para formar una disolución. Tras disolver el hidrogenosulfato de clopidogrel en el alcohol, la disolución se añade al antidisolvente. En una realización preferida, la disolución se concentra antes de añadirla al antidisolvente. Preferentemente, el antidisolvente se calienta hasta una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente hasta la de reflujo, de forma que el hidrogenosulfato de clopidogrel se hace más soluble en el antidisolvente, siendo las más preferidas las temperaturas de o próximas a reflujo. Más preferentemente, el antidisolvente se calienta hasta la temperatura de reflujo. Además de calentar el antidisolvente, la mezcla se puede añadir al antidisolvente a una velocidad sustancialmente lenta, para incrementar la cantidad total de clopidogrel captado por el antidisolvente.

60 Tras la adición de la mezcla al antidisolvente, la mezcla resultante se enfría preferentemente hasta aproximadamente la temperatura ambiente, aunque el experto en la materia puede apreciar que otras temperaturas pueden lograr el mismo resultado. Para obtener la forma amorfa, se elimina el antidisolvente y el alcohol, preferentemente mediante evaporación, para dejar la forma amorfa. La evaporación puede suceder a presión ambiente o reducida, y la disolución se puede calentar para acelerar el proceso de evaporación.

ES 2 316 650 T3

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en acetona, y eliminar la acetona para obtener la forma amorfa. La mezcla de hidrogenosulfato de clopidogrel y acetona se calienta para formar una disolución. Preferentemente, la mezcla se calienta hasta una temperatura en la que se forma una disolución homogénea. Más preferentemente, la mezcla se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, durante unas pocas horas.

Después de calentar, la disolución se enfría preferentemente hasta aproximadamente la temperatura ambiente. La disolución se puede agitar. Preferentemente, la disolución se agita durante unas pocas horas. Después de agitar, la acetona se elimina para obtener un polvo, que es la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel. Preferentemente, la acetona se elimina mediante evaporación. Para acelerar el proceso de secado, la presión se puede reducir, y se puede elevar la temperatura. El experto en la materia apreciará que la preparación de la forma amorfa puede ser posible en otras condiciones.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel, y mezclas de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel e hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo. La forma amorfa se convierte en la Forma I al pasar el tiempo cuando se pone en contacto, preferentemente se suspende, en un éter. Preferentemente, el éter es un éter de C₂ a C₈ como se describe anteriormente, más preferentemente metil-t-butiléter o éter dietílico. El experto en la materia puede apreciar que la relación de la Forma I a la forma amorfa aumenta con el tiempo, y que, mediante experimentación normal, la relación de las formas entre sí se puede determinar para cualquier tiempo específico.

Los ejemplos ilustran que la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel sufre una transformación hasta la Forma I en un éter, particularmente en el período de tiempo desde aproximadamente 45 minutos hasta una hora. Para obtener sustancialmente la Forma I, el hidrogenosulfato de clopidogrel se suspende en el éter durante preferentemente una hora, siendo más preferido períodos de tiempo más largos, tales como cuatro y ocho horas. El tiempo de transformación puede ser más prolongado si el material de partida es la base libre de clopidogrel en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel.

Como ilustran los ejemplos y el experto en la materia puede apreciar, es posible obtener la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel a partir de hidrogenosulfato de clopidogrel mediante el uso de la forma amorfa como intermedio. Primero, la forma amorfa se obtiene como se ha ilustrado, y después se suspende en un éter para obtener la Forma I. Los ejemplos de la presente invención obtienen la Forma I a través de este mecanismo.

La presente invención también proporciona la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel. La Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo (PXRD), un análisis térmico y una espectroscopía de FTIR. La Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel de la presente invención se caracteriza por un patrón de PXRD (Fig. 6) con picos a aproximadamente 22,0, 25,9, 26,9, 27,4, 28,1, 28,6 y 28,9 ± 0,2 grados dos theta. Más particularmente, la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 11,0, 12,5, 13,3, 14,0, 17,6, 18,2, 18,8, 20,5, 22,0, 22,9, 24,1, 25,9, 27,4, 28,1, 28,6 y 28,9 ± 0,2 grados dos theta.

La Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel también se caracteriza mediante DSC. El termograma de DSC de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel (Fig. 7) se caracteriza por un pico endotérmico a aproximadamente 160-170°C. La Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel también se caracteriza mediante un espectro de FTIR (Fig. 8), con picos a aproximadamente 618, 769, 842, 893, 935, 974, 1038, 1116, 1370, 1384 cm⁻¹.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en isopropanol, precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

El hidrogenosulfato de clopidogrel se disuelve en isopropanol para formar una disolución. Preferentemente, el isopropanol se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, antes de la adición del hidrogenosulfato de clopidogrel, para que el hidrogenosulfato de clopidogrel se pueda solubilizar sustancialmente en el isopropanol. La disolución resultante se enfría entonces hasta aproximadamente la temperatura ambiente. El experto en la materia aprecia que otras condiciones y temperaturas pueden tener el mismo resultado.

En una forma de realización, la disolución enfriada se deja reposar a temperatura ambiente hasta que se produce la precipitación. La disolución se puede agitar opcionalmente. Después de agitar durante unas pocas horas, se produce la precipitación, y se separa subsiguientemente. El precipitado se puede separar según métodos bien conocidos en la técnica anterior, tales como mediante filtrado, decantación y centrifugación, siendo el método más preferido la filtración.

Tras separar el precipitado, opcionalmente se puede secar. Para secar, el precipitado se puede calentar, o la presión se puede reducir, para acelerar el proceso de secado. Preferentemente, se usa un horno de vacío para calentar el precipitado durante aproximadamente 16 horas a una temperatura de aproximadamente 50°C. El resultado de este proceso es la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel.

ES 2 316 650 T3

En otra forma de realización, tras enfriar la disolución, el disolvente se elimina para dejar un residuo seco. El disolvente se elimina preferentemente mediante evaporación. La presión se puede reducir para acelerar el proceso de secado. El análisis del residuo confirmó que es la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel. Con esta realización, no es necesaria una etapa de separación y secado subsiguiente, puesto que el residuo obtenido ya está seco y separado del disolvente. El procedimiento para la preparación de la Forma IV no requiere una etapa adicional usando un antidisolvente.

La presente invención también proporciona la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel. La Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por PXRD, análisis térmico y mediante espectroscopía de FTIR.

La Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por un patrón de difracción de PXRD (Fig. 9), con picos a aproximadamente 25,5, 26,6, 27,8 y $28,5 \pm 0,2$ grados dos theta. La Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza particularmente por un patrón de difracción de PXRD con picos a aproximadamente 11,0, 12,4, 13,1, 13,8, 15,2, 17,5, 18,1, 18,6, 20,2, 21,6, 22,7, 24,0, 25,5, 26,6, 27,8 y $28,5 \pm 0,2$ grados dos theta.

La Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por calorimetría diferencial de barrido (DSC) ($10^{\circ}\text{C}/\text{min.}$, atmósfera de nitrógeno). El perfil de DSC de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel (Fig. 10) se caracteriza por un pico endotérmico intenso a aproximadamente $126\text{-}132^{\circ}\text{C}$. La Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel también se caracteriza por un espectro de FTIR (Fig. 11), con picos a aproximadamente 623, 743, 802, 817, 843, 963, 972, 1028 y 1374 cm^{-1} .

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de disolver hidrogenosulfato de clopidogrel en 2-butanol para formar una disolución, mezclar un antidisolvente con la disolución para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel. Preferentemente, el antidisolvente se añade a la disolución. Opcionalmente, el precipitado se puede secar. Preferentemente, el precipitado se seca a presión reducida y a temperatura elevada. Más preferentemente, el precipitado se seca en un horno de vacío durante aproximadamente 24 horas, a una temperatura de aproximadamente 50°C .

En primer lugar, el hidrogenosulfato de clopidogrel se disuelve en 2-butanol. La disolución se puede calentar para disolver sustancialmente el hidrogenosulfato de clopidogrel en el alcohol. Preferentemente, la disolución se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo.

Tras calentar, la disolución se enfría. En una realización, tras calentar, el disolvente se elimina de la disolución, preferentemente mediante evaporación a presión reducida, para obtener un residuo. Entonces se añade al residuo un antidisolvente.

En otra forma de realización, tras enfriar la disolución, el antidisolvente se añade a la disolución sin eliminar el disolvente. El antidisolvente se añade preferentemente de forma lenta, tal como gota a gota.

Preferentemente, el antidisolvente es un éter. Más preferentemente, cada radical alquílico del éter se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-butilo, 2-butilo y t-butilo. Más preferentemente, el éter es éter dietílico o metil-t-butiléter.

Tras añadir el antidisolvente, se forma un precipitado. La disolución o la suspensión se agita opcionalmente desde aproximadamente unas pocas horas hasta aproximadamente varios días. Después se separa el precipitado. El precipitado se puede separar mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como filtración.

Tras la separación, el precipitado se puede lavar opcionalmente con un disolvente orgánico, tal como un éter. El precipitado se puede secar entonces. La presión se puede reducir, o la temperatura se puede elevar para acelerar el proceso de secado. Preferentemente, el precipitado se seca en un horno de vacío a una temperatura de aproximadamente 40 hasta 70°C , durante aproximadamente 24 horas.

La presente invención también proporciona la Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel. El hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por un patrón de PXRD (Fig. 12) con picos a aproximadamente 8,3, 9,1, 23,2, $23,6 \pm 0,2$ grados dos theta. Más particularmente, la Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel se caracteriza por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 12,6, 13,2, 13,8, 14,7, 15,0, 15,4, 19,1, 20,0, 20,4, 21,5, 22,1, 22,5, 24,3, 24,7 y $25,1 \pm 0,2$ grados dos theta.

La Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel también se caracteriza por un termograma de DSC (Fig. 13), con un pico endotérmico a aproximadamente 136°C .

La Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel también se caracteriza por un espectro de FTIR (Fig. 14), con picos a aproximadamente 959, 1061, 1430, 1751, 1757 y 3118 cm^{-1} .

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar la Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 1-propanol, eliminar el 1-propanol de la disolución para obtener un residuo, mezclar un antidisolvente con el residuo para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el precipitado.

ES 2 316 650 T3

El hidrogenosulfato de clopidogrel se disuelve en 1-propanol para obtener una disolución. La disolución se puede calentar para disolver sustancialmente el hidrogenosulfato de clopidogrel en 1-propanol. Preferentemente, la disolución se calienta hasta aproximadamente la temperatura de reflujo durante unas pocas horas.

5 Después de calentar, la disolución se enfría preferentemente hasta aproximadamente la temperatura ambiente, y se agita. El disolvente se elimina entonces, preferentemente mediante evaporación. Para acelerar el proceso de evaporación, se puede reducir la presión. Preferentemente, el disolvente se evapora completamente para obtener un residuo oleoso.

10 Entonces se añade un antidisolvente al residuo. Preferentemente, el antidisolvente es un éter. Más preferentemente, cada radical alquílico del éter se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-butilo, 2-butilo y t-butilo. Más preferentemente, el éter es metil-t-butiléter.

15 El antidisolvente se añade al residuo, y la mezcla resultante se agita preferentemente durante un día. Se empieza a formar un precipitado, el cual se puede separar mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como filtración.

20 El precipitado se seca preferentemente. El precipitado se puede calentar, o la presión se puede reducir para acelerar el proceso de secado. Preferentemente, el precipitado se calienta desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C, siendo más preferentemente aproximadamente 50°C. Se puede usar un horno de vacío conocido en la técnica, durante aproximadamente uno o dos días, para secar el precipitado.

25 La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por cloroformo, diclorometano, 1,4-dioxano, tolueno, acetato de etilo, metiletilcetona y t-butilmetiléter, precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel a partir de la disolución, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

30 Como ilustran los ejemplos, el experto en la materia apreciará que las condiciones óptimas para cristalizar la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel a partir de estos disolventes dependen del disolvente. Las condiciones usadas para la cristalización pueden variar de un disolvente a otro.

35 Típicamente, el hidrogenosulfato de clopidogrel se disuelve en uno de los disolventes, y se calienta preferentemente para obtener una disolución completa. Preferentemente, la disolución se calienta durante aproximadamente unas pocas horas.

40 Después de disolver, la disolución se enfría. Preferentemente, la disolución se enfría hasta aproximadamente la temperatura ambiente. Las disoluciones pueden precipitar en condiciones ligeramente diferentes, dependiendo del disolvente usado. La disolución se puede concentrar eliminando parcialmente el disolvente, tal como mediante evaporación. La disolución se puede agitar desde aproximadamente unas pocas horas hasta aproximadamente unos pocos días. Después de la precipitación, el precipitado se puede separar mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como mediante filtración.

45 Preferentemente, el precipitado se seca. El precipitado se puede calentar, o la presión se puede reducir para acelerar el proceso de secado. Preferentemente, el precipitado se calienta desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C, siendo lo más preferido aproximadamente 50°C. Se puede usar un horno de vacío, conocido en la técnica, durante aproximadamente uno o dos días, para secar el precipitado.

50 La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel, que comprende las etapas de preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en acetonitrilo, mezclar la disolución con un antidisolvente para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y separar el hidrogenosulfato de clopidogrel. Preferentemente, la disolución se añade al antidisolvente.

55 Preferentemente, la disolución se prepara mezclando hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo con acetonitrilo. Preferentemente, la disolución se mantiene a aproximadamente la temperatura ambiente. La disolución se añade entonces a un antidisolvente, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel. Preferentemente, la disolución se añade lentamente al antidisolvente.

60 El antidisolvente es preferentemente un éter. Más preferentemente, cada radical alquílico del éter se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-butilo, 2-butilo y t-butilo. Más preferentemente, el éter es éter dietílico.

65 Tras la adición de la disolución a un antidisolvente, se forma un precipitado. La suspensión se puede agitar, preferentemente durante aproximadamente un día. El precipitado se separa entonces mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como mediante filtración.

Preferentemente, el precipitado se seca. El precipitado se puede calentar, o se puede reducir la presión para acelerar el proceso de secado. Preferentemente, el precipitado se calienta desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 70°C, siendo más preferentemente aproximadamente 65°C. Se puede usar un horno de vacío conocido en la técnica.

ES 2 316 650 T3

Las nuevas formas cristalinas de hidrogenosulfato de clopidogrel son solvatos de diversos disolventes. La Forma III del hidrogenosulfato de clopidogrel es un solvato de 1-butanol, y contiene aproximadamente 7 a aproximadamente 8% en peso de 1-butanol. La Forma IV se considera un solvato de isopropanol, y contiene aproximadamente 3% hasta aproximadamente 9% en peso de isopropanol. La Forma V es un solvato de 2-butanol, y contiene aproximadamente 9% hasta aproximadamente 10% en peso de 2-butanol. La Forma VI es un solvato de 1-propanol, y contiene aproximadamente 6% en peso de propanol.

El experto en la materia puede apreciar que los procedimientos de la presente invención pueden usar la base libre de clopidogrel en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel como material de partida. Tras preparar una disolución de un alcohol y la base libre, la base libre se puede tratar con ácido sulfúrico para obtener la forma de hidrogenosulfato. La disolución se calienta entonces preferentemente hasta la temperatura de reflujo durante unas pocas horas. Preferentemente, el ácido sulfúrico usado es ácido sulfúrico de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 98%, más preferentemente ácido sulfúrico acuoso de aproximadamente 80%. El equivalente molar de ácido sulfúrico a clopidogrel base usado es preferentemente desde aproximadamente 66 equivalentes hasta aproximadamente 1,1 equivalentes.

El experto en la materia apreciará que las condiciones y el rendimiento pueden variar cuando se parte de clopidogrel base en lugar de hidrogenosulfato de clopidogrel.

El rendimiento y las condiciones pueden variar además según la relación molar y la concentración del ácido sulfúrico usado. Los ejemplos de la presente invención proporcionan una guía para el experto en la materia con respecto a las condiciones óptimas.

Un experto en la materia también puede apreciar que el alcance de la descripción no está limitado por el orden de las adiciones al añadir un antidisolvente. Por ejemplo, se puede añadir una mezcla a un antidisolvente, o viceversa, aunque una realización puede preferir una sobre la otra. Habitualmente, la cristalización de clopidogrel es mejor cuando se añade una disolución al antidisolvente, pero operacionalmente a menudo es más conveniente añadir el antidisolvente a la disolución. Cuando se añade un antidisolvente a un residuo, el orden de adición tiene una importancia mínima.

El experto en la materia aprecia el uso de un antidisolvente para provocar la precipitación de un compuesto. En una realización, se añade un antidisolvente a una disolución para disminuir la solubilidad de un compuesto particular en un disolvente particular, dando como resultado así la precipitación. En otra realización, se añade un antidisolvente a un residuo oleoso o a un material gomoso, en el que la baja solubilidad del antidisolvente para un compuesto particular da como resultado la precipitación de ese compuesto.

Muchos procedimientos de la presente invención implican la cristalización a partir de un disolvente particular. El experto en la materia apreciará que las condiciones que se refieren a la cristalización se pueden modificar sin afectar a la forma del polimorfo obtenido. Por ejemplo, cuando se mezcla hidrogenosulfato de clopidogrel en un disolvente para formar una disolución, puede ser necesario el calentamiento de la mezcla para disolver completamente el material de partida. Si el calentamiento no aclara la mezcla, la mezcla se puede diluir o filtrar. Para filtrarla, la mezcla caliente se puede hacer pasar a través de papel, fibra de vidrio u otro material membránico, o un agente clarificante, tal como celite. Dependiendo del equipo usado y la concentración y temperatura de la disolución, puede ser necesario precalentar el aparato de filtración para evitar la cristalización prematura.

Las condiciones también se pueden cambiar para inducir/acelerar la precipitación. Una forma preferida para inducir la precipitación es reducir la solubilidad del disolvente. La solubilidad del disolvente se puede reducir, por ejemplo, enfriando el disolvente.

Otra manera de acelerar la cristalización es sembrando con un cristal del producto, o raspando la superficie interna de la vasija de cristalización con una varilla de vidrio. Otras veces, la cristalización se puede producir espontáneamente sin que haya ninguna causa inductora. La presente invención cubre tanto las formas de realización en las que la cristalización o precipitación se producen espontáneamente, como aquellas en las que se inducen/aceleran, excepto si tal causa inductora es crítica para obtener un polimorfo particular.

Como inhibidor plaquetario, el clopidogrel es eficaz suprimiendo los efectos letales de la coagulación sanguínea. La agregación plaquetaria a menudo se produce alrededor de vasos sanguíneos dañados. Los vasos sanguíneos pueden tener sólo pequeñas fisuras o placas para inducir la agregación plaquetaria.

La agregación plaquetaria conduce al bloqueo de las arterias, incrementando así el riesgo de isquemias primarias y secundarias, e infartos de miocardio. Mediante la agregación plaquetaria, el hidrogenosulfato de clopidogrel reduce el riesgo de infartos de miocardio y de apoplejías. El clopidogrel es particularmente eficaz en la prevención secundaria de sucesos isquémicos, que se definen en la técnica como una disminución en el suministro sanguíneo a un órgano, tejido, o parte corporal, debida a la construcción u obstrucción de los vasos sanguíneos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen las Formas III, IV, V, VI y la forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel, opcionalmente en mezcla con otra u otras Formas o clopidogrel amorfo y/o ingredientes activos. Las Formas III, IV, V y VI del hidrogenosulfato de clopidogrel, obtenidas mediante los procedimientos de la presente invención, son ideales para la composición farmacéutica, por cuanto tienen una pureza de al menos aproximadamente 90%, más preferentemente al menos aproximadamente 95%, y más preferentemente

ES 2 316 650 T3

al menos aproximadamente 99% (porcentaje de área medido mediante HPLC). Además del ingrediente o ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes se añaden a la composición para una variedad de fines.

5 Los diluyentes incrementan el volumen de una composición farmacéutica sólida, y pueden hacer que la composición que contiene la forma de dosificación farmacéutica sea más fácil de manipular para el paciente y el cuidador. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato cálcico dibásico dihidratado, fosfato cálcico tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido
10 de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit®), cloruro potásico, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que están compactadas en una forma de dosificación, tales como un comprimido, pueden incluir excipientes cuyas funciones incluyen ayudar a aglutinar al ingrediente activo y otros excipientes
15 juntos tras la compresión. Los aglutinantes para las composiciones farmacéuticas sólidas incluyen goma arábiga, ácido algínico, carbomer (por ejemplo carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo Klucel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo Methocel®), glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo Kollidon®, Plasdone®), almidón pregelatinizado, alginato de sodio y almidón.

La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada, en el estómago del paciente, se puede incrementar mediante adición de un agente disgregante a la composición. Los agentes disgregantes incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo Kollidon®, Polyplasdone®), goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico (por ejemplo Explotab®), y almidón.

Se pueden añadir agentes deslizantes para mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada, y para mejorar la exactitud de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como agentes deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato magnésico, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato cálcico tribásico.

Cuando se obtiene una forma de dosificación tal como un comprimido mediante compactación de una composición en polvo, la composición se somete a presión de un punzón y una matriz. Algunos excipientes e ingredientes activos tienen tendencia a adherirse a las superficies del punzón y de la matriz, lo que puede provocar que el producto tenga picaduras y otras irregularidades superficiales. Para reducir la adhesión y facilidad de liberación del producto desde la matriz, se puede añadir un lubricante a la composición. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

Los agentes saborizantes y los potenciadores del sabor hacen a la forma de dosificación más agradable para el paladar del paciente. Los agentes saborizantes y potenciadores del sabor habituales para productos farmacéuticos que se pueden incluir en la composición de la presente invención incluyen maltol, vainillina, etilvainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltol y ácido tartárico.

Las composiciones sólidas y líquidas también se pueden colorear usando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable, para mejorar su aspecto y/o facilitar la identificación del producto y nivel de dosis unitaria al paciente.

En composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, el hidrogenosulfato de clopidogrel y cualesquiera otros excipientes sólidos se disuelven o suspenden en un vehículo líquido tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar uniformemente por toda la composición un ingrediente activo u otro excipiente que no es soluble en el vehículo líquido. Los agentes emulsionantes que pueden ser útiles en composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, goma arábiga, goma de tragacanto, musgo de Irlanda, pectina, metilcelulosa, carbomer, alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención también pueden contener un agente potenciador de la viscosidad, para mejorar la sensación bucal del producto y/o revestir la capa protectora del tubo digestivo. Tales agentes incluyen goma arábiga, ácido algínico, bentonita, carbomer, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetosteárico, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato sódico, glicolato de almidón sódico, almidón, goma de tragacanto, y goma xantana.

Para mejorar el sabor, se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarina, aspartamo, fructosa, manitol, y azúcar invertido.

ES 2 316 650 T3

Se pueden añadir conservantes y agentes quelantes, tales como alcohol, benzoato sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiaminotetraacético, a niveles seguros para la ingestión, para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento.

5 Según la presente invención, una composición líquida también puede contener un tampón tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato sódico, citrato sódico o acetato de sodio.

La selección de los excipientes y las cantidades usadas se puede determinar fácilmente por el científico de la formulación basándose en la experiencia y en la consideración de procedimientos estándar y trabajos de referencia en el campo.

Las composiciones sólidas de la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosis incluyen dosis adecuadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), inhalante y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección tratada, la ruta más preferida de la presente invención es la oral. Las dosis se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

Las formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, saquitos, trociscos y pastillas, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

La forma de dosificación de la presente invención puede ser una cápsula que contiene la composición, preferentemente una composición sólida en polvo o granulada de la invención, dentro de una cubierta dura o blanda. La cubierta puede estar hecha de gelatina, y puede contener opcionalmente un plastificante tal como glicerina y sorbitol, y un agente opacificante o un colorante.

El ingrediente activo y los excipientes se pueden formular en composiciones y formas de dosificación según los métodos conocidos en la técnica.

Una composición para comprimidos o llenado de cápsulas se puede preparar mediante granulación en húmedo. En la granulación en húmedo, parte o todos los ingredientes activos y excipientes en forma de polvo se amasan y después se mezclan posteriormente en presencia de un líquido, típicamente agua, que provoca que el polvo se agrupe en gránulos. El granulado se tamiza y/o se muele, se seca y después se tamiza y/o se muele hasta el tamaño deseado de partículas. El granulado se puede entonces convertir en un comprimido, o se pueden añadir otros excipientes antes de la formación de comprimidos, tales como un agente deslizante y/o un lubricante.

Se puede preparar convencionalmente una composición para comprimidos mezclando en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de los ingredientes activos y excipientes se puede compactar en un cilindro o una lámina, y después se puede pulverizar en gránulos compactados. Los gránulos compactados se pueden comprimir subsiguientemente en un comprimido.

Como una alternativa a la granulación en seco, se puede comprimir directamente una composición mezclada en una forma de dosificación compactada usando técnicas de compresión directa. La compresión directa produce un comprimido más uniforme, sin gránulos. Los excipientes que son particularmente muy adecuados para la formación de comprimidos mediante compresión directa incluyen celulosa microcristalina, lactosa secada por pulverización, fosfato dicálcico dihidratado, y sílice coloidal. El uso apropiado de estos y otros excipientes en la formación de comprimidos mediante compresión directa es conocido en la técnica por aquellos con experiencia y habilidad en retos de formulaciones particulares de formación de comprimidos mediante compresión directa.

Un relleno de cápsula de la presente invención puede comprender cualquiera de las mezclas y granulados mencionados anteriormente que se describieron con respecto a la formación de comprimidos; sin embargo, no están sujetos a una etapa final de formación de comprimidos.

Las cápsulas, comprimidos y pastillas, y otras formas de dosificación unitarias contienen preferentemente un equivalente de base de aproximadamente 75 mg, que es aproximadamente 98 gramos de la Forma III, IV, V, VI o la forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a la cantidad de las diversas formas de clopidogrel contenido en el vehículo de administración, tal como un comprimido o una cápsula. En una realización preferida, la dosificación unitaria en un comprimido para administración oral contiene un equivalente de base de aproximadamente 25 mg hasta 150 mg. Más preferentemente, es aproximadamente 75 mg de equivalente de base. El experto en la materia apreciará que se pueden obtener otras dosificaciones unitarias, de manera habitual, según sean necesarias.

Instrumentos usados

65 *PXRD*

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron mediante métodos conocidos en la técnica, usando un difractómetro de polvo de rayos X Scintag modelo X'TRA, un goniómetro variable, un tubo de rayos X con un

ES 2 316 650 T3

ánodo diana de Cu, y un detector de estado sólido. Se usó un soporte de muestra de aluminio estándar redondo, con una placa de cuarzo de fondo cero redonda. Los barridos se realizaron en un intervalo de 2 a 40 grados dos-theta, continuamente, con una velocidad de barrido de 3 grados/min.

5 DSC

El termograma de DSC se obtuvo usando un DSC Mettler 821e Star[®]. El intervalo de temperatura de los barridos fue 30-350°C, a una velocidad de 10°C/min. El peso de la muestra fue 3-5 mg. La muestra se purgó con nitrógeno gaseoso, a un caudal de 40 ml/min. Se usaron crisoles estándar de aluminio de 40 μ l, que tienen tapas con tres orificios pequeños.

FTIR

Para obtener los resultados de FTIR, se usó un espectrómetro de FTIR Perkin-Elmer Spectrum One, con la técnica de reflectancia difusa. La muestra se molió finamente con bromuro de potasio, y el espectro se registró usando fondo de bromuro de potasio en un accesorio de reflectancia difusa. El espectro se registró desde 4000-400 cm^{-1} . Se tomaron dieciséis barridos, a una resolución de 4,0 cm^{-1} .

Para FTIR, no se usaron comprimidos de KBr. En la técnica anterior, la Forma II se caracterizó mediante FTIR usando comprimidos de KBr. Como se ha descrito, la FTIR se llevó a cabo mediante la técnica de reflectancia difusa ("DRIFT"). La Forma I y Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel se analizaron tanto mediante la técnica DRIFT como mediante la técnica de comprimido de KBr. Se obtuvieron patrones similares para la misma forma cristalina mediante las diferentes técnicas.

25 HPLC

Columna y empaquetamiento: Keystone, Betasil C 18, 250 x 4,6

Eluyente: 70% de metanol, 30% de tampón 10,01 M K_2HPO_4 , pH = 7,5 con H_3PO_4

Caudal: 1 ml/min.

Temperatura de la columna: 30°C

Longitud de onda de detección = 230 nm

Diluyente: 70% de metanol/30% de agua

Muestra: 10 mg/10 ml de diluyente

Volumen de inyección: 20 microlitros, instrumento: Varian

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

Se disolvió clopidogrel base (5,01 g, 1 eq.) en metiletilcetona (MEK) (39,5 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,74 ml, 0,66 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se evaporó la mitad de la cantidad del disolvente a presión reducida, durante lo cual se formó un precipitado. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con MEK (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 3,55 g (54%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 2

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

Se disolvió clopidogrel base (4,27 g, 1 eq.) en metiletilcetona (MEK) (33,7 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (1,03 ml, 1,1 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 67 horas adicionales, durante lo cual se formó un precipitado. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con MEK (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 4,59 g (82%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

ES 2 316 650 T3

Ejemplo 3

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

5 Se disolvió clopidogrel base (3,73 g, 1 eq.) en diclorometano (29,4 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,55 ml, 0,66 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, durante lo cual se formó un precipitado. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se evaporó la mitad de la cantidad del disolvente a presión reducida. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con diclorometano (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener
10 1,42 g (30%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 4

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

15 Se disolvió clopidogrel base (4,37 g, 1 eq.) en diclorometano (34,5 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (1,06 ml, 1,1 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, durante lo cual se formó una disolución turbia. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 16 horas adicionales, durante lo cual se formó una gran cantidad de precipitado.
20 El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con diclorometano (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 2,76 g (48%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 5

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

25 Se disolvió clopidogrel base (4,29 g, 1 eq.) en tolueno (33,8 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (1,04 ml, 1,1 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 16 horas
30 adicionales, durante lo cual se formó una gran cantidad de precipitado. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con tolueno (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 4,59 g (82%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 6

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

35 Se disolvió clopidogrel base (4,24 g, 1 eq.) en cloroformo (33,4 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,62 ml, 0,66 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 40 horas, durante lo cual se formó un precipitado. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se evaporó la mitad de la cantidad del disolvente a presión reducida. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con cloroformo (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 3,14 g (56%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 7

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

50 Se disolvió clopidogrel base (4,37 g, 1 eq.) en cloroformo (34,5 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (1,06 ml, 1,1 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, durante lo cual se formó un precipitado. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 16 horas adicionales, durante lo cual se formó una gran cantidad de precipitado. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con diclorometano (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 5,01 g (88%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.
55

Ejemplo 8

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

60 Se disolvió clopidogrel base (4,03 g, 1 eq.) en acetato de etilo (31,8 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,59 ml, 0,66 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas, durante lo cual se formó un precipitado pegajoso. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 16 horas adicionales, durante lo cual se formó una gran cantidad de precipitado. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml), y se secó a
65 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 2,59 g (49%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

ES 2 316 650 T3

Ejemplo 9

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

5 Se disolvió clopidogrel base (5,31 g, 1 eq.) en acetato de etilo (41,9 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (1,29 ml, 1,1 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, durante lo cual se formó una gran cantidad de precipitado. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 3 horas adicionales. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para
10 obtener 4,60 g (66%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 10

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

15 Se disolvió clopidogrel base (4,39 g, 1 eq.) en terc-butilmetiléter (MTBE) (34,6 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,64 ml, 0,66 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas, durante lo cual se formó un precipitado pegajoso. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. El sólido blanco obtenido se recogió por filtración, se lavó con MTBE (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para
20 obtener 2,96 g (52%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 11

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

25 Se disolvió clopidogrel base (4,17 g, 1 eq.) en 1,4-dioxano (32,9 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,61 ml, 0,66 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, durante lo cual se formó un precipitado masivo. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas, para obtener 2,61 g (48%) de la
30 Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 12

Preparación de la Forma II del hidrogenosulfato de clopidogrel

35 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo (1 g) en acetonitrilo (6 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió a DEE (350 ml) gota a gota, y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con DEE (15 ml) y se secó a 65°C en un horno de vacío durante 24 horas para obtener 0,71 g (71%) de la Forma II cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 13

Preparación de la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel

45 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en metanol (6 ml). Se calentó separadamente tolueno (350 ml) hasta la temperatura de reflujo. La disolución metanólica de hidrogenosulfato de clopidogrel se añadió gota a gota al tolueno hirviendo. La disolución resultante se puso a reflujo durante 20 minutos adicionales. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida hasta sequedad, para obtener una espuma cremosa (1,26 gramos, 42%), cuyos datos de caracterización mostraron que era la forma amorfa.

Ejemplo 14

Preparación de la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel

55 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (2 gramos) en metanol (4 ml). La disolución resultante se añadió gota a gota a éter dietílico (350 ml). La suspensión se agitó a RT durante aproximadamente cuarenta y cinco minutos. El sólido se filtró y se secó a aproximadamente 50°C en un horno de vacío durante 24 horas para dar 1,12 gramos (56%) de hidrogenosulfato de clopidogrel, cuyos datos de caracterización mostraron que era la forma amorfa.

Ejemplo 15

Preparación de la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel

65 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (1 gramo) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió gota a gota a éter dietílico (DEE) (350 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente

ES 2 316 650 T3

durante 0,5 horas. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 16 horas para dar 0,86 g (86%) de hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo.

Ejemplo 16

5

Preparación de la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel

Se disolvió clopidogrel base (3,42 g) en acetona (27 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso (20%, 4,57 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas adicionales. Después, el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un polvo (3,59 g, 78%), cuyos datos de caracterización mostraron que era la forma amorfa.

Ejemplo 17

15

Preparación de la forma amorfa de hidrogenosulfato de clopidogrel

Se disolvió clopidogrel base (2,88 g) en acetona (23 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso (20%, 2,56 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. Después, el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un polvo (3,08 g, 82%), cuyos datos de caracterización mostraron que era la forma amorfa.

Ejemplo 18

25

Preparación de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (2 gramos) en metanol (4 ml). La disolución resultante se añadió gota a gota a metil-t-butiléter (300 ml). La suspensión se agitó a RT durante 16 horas. El precipitado resultante se filtró y se secó a 65°C en un horno de vacío durante 24 horas para obtener cristales (1,5 gramos, 75%). El análisis subsiguiente confirmó que los cristales fueron la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 19

35

Preparación de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en etanol absoluto (9 ml) a temperatura de reflujo para obtener una disolución clara. La disolución se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un aceite. Después se añadieron gota a gota metil-t-butiléter o éter dietílico (28 ml) al residuo oleoso, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto blanco se filtró y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas para dar 2,6 gramos (87%) de la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 20

45

Preparación de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en metanol (4 ml) a temperatura de reflujo para obtener una disolución clara. La disolución se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un aceite. Después se añadieron gota a gota terc-butil-metiléter o éter dietílico (30 ml) al residuo oleoso, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto blanco se filtró y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas para dar 2,65 gramos (88%) de la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 21

55

Preparación de la forma amorfa y de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

Se añadió clopidogrel base (3,85 g) en etanol absoluto (30,4 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,56 ml) a la disolución. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida, dejando una espuma blanca. La espuma se agitó en metil-t-butiléter (MTBE) (70 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Aproximadamente la mitad del MTBE se evaporó a presión reducida, y se recuperó un sólido mediante filtración. El sólido se secó a 50°C en un horno de vacío para obtener 2,82 g (56%) de una mezcla de la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel e hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo.

65

ES 2 316 650 T3

Ejemplo 22

Preparación de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

5 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (1 gramo) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió gota a gota a éter dietílico (DEE) (350 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 19,5 horas para dar 0,76 g (76%) de la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel.

10 Ejemplo 23

Preparación de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

15 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (1 gramo) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió gota a gota a éter dietílico (DEE) (350 ml).

La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 14 horas para dar 0,74 g (74%) de la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel.

20 Ejemplo 24

Preparación de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

25 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (1 gramo) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió gota a gota a éter dietílico (DEE) (350 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 13 horas para dar 0,78 g (78%) de la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 25

Preparación de la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel

30 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (1 gramo) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió gota a gota a éter dietílico (DEE) (350 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 horas. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 23 horas para dar 0,74 g (74%) de la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 26

Preparación de la Forma III cristalina de clopidogrel

40 Se calentó una suspensión de hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en 1-butanol (5 ml) hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos, para obtener una disolución clara. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente (RT), y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un residuo oleoso. Se añadió éter dietílico (30 ml) al residuo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24-48 horas. Precipitó un producto blanco de la mezcla, y entonces se filtró, y se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml). El producto blanco se secó a 65°C en un horno de vacío durante 24 horas para dar 2,91 gramos de hidrogenosulfato de clopidogrel cristalino (97%), que se identificó mediante PXRD como la Forma III.

50 Ejemplo 27

Preparación de la Forma III cristalina de clopidogrel

55 Se disolvió clopidogrel base (4,28 g) en 1-butanol (16,9 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,63 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida dejando un aceite amarillo. El aceite se agitó en metil-t-butil-éter (MTBE) (125 ml) durante 96 horas a temperatura ambiente, para obtener un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con MTBE (2 x 10 ml) y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas para obtener 3,33 g (60%) de la Forma III cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 28

Preparación de la Forma III cristalina de clopidogrel

65 Se disolvió la Forma I cristalina de hidrogenosulfato de clopidogrel (1 g) en 1-butanol (5 ml), a la temperatura de reflujo. Cuando se obtuvo una disolución clara, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un residuo oleoso. Después, se añadió éter dietílico (DEE)

ES 2 316 650 T3

(7 ml) al residuo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, durante lo cual se formó un precipitado. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con DEE (25 ml), y se secó a 60°C en un horno de vacío durante 20 horas para obtener 0,86 g (86%) de la Forma III cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

5 Ejemplo 29

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

10 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en isopropanol (IPA) (32 ml (~11 vol.)), a temperatura de reflujo. La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 16 horas para dar 1,66 g (55%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

15 *Nota:* el volumen del disolvente se puede aumentar hasta 21 volúmenes/1 g de hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 30

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

20 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en isopropanol (IPA) (60 ml (20 vol.)) a la temperatura de reflujo. La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar 2,0 g (67%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 31

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

30 Se disolvió clopidogrel base (2,96 g) en isopropanol (45 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso (98%, 0,50 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol (2x10 ml) y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 28 horas, para obtener 2,78 g (71%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

35 Ejemplo 32

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

40 Se disolvió clopidogrel base (2,91 g) en isopropanol (IPA) (44 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al noventa y ocho por ciento (0,32 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA (2x 10ml) y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 26 horas para obtener 3,04 g (80%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

45 Ejemplo 33

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

50 Se disolvió clopidogrel base (2,93 g) en isopropanol (45 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al sesenta por ciento (0,99 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2,5 horas adicionales para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol (2 x 10ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 15 horas para obtener 2,22 g (58%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 34

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

60 Se disolvió clopidogrel base (2,98 g) en isopropanol (45 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al sesenta por ciento (0,67 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 15 horas para obtener 0,93 g (24%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

ES 2 316 650 T3

Ejemplo 35

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

5 Se disolvió clopidogrel base (2,85 g) en isopropanol (43 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al cuarenta por ciento (1,67 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas adicionales para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 14,5 horas para obtener 1,47 g (40%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 36

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

15 Se disolvió clopidogrel base (2,95 g) en isopropanol (45 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al cuarenta por ciento (1,15 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas adicionales para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 14,5 horas para obtener 0,49 g (13%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 37

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

25 Se disolvió clopidogrel base (2,89 g) en isopropanol (44 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,42 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 5 horas adicionales. Después, la mitad del disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, y la disolución resultante se almacenó a temperatura ambiente durante 45 minutos para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA (3 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 15 horas para obtener 1,24 g (33%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 38

Preparación de la Forma IV del hidrogenosulfato de clopidogrel

40 Se disolvió clopidogrel base (2,96 g) en isopropanol (IPA) (45 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,65 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas adicionales para obtener un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 15 horas para obtener 3,24 g (84%) de la Forma IV cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 39

Preparación de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel

50 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en 2-butanol (9 ml) a la temperatura de reflujo. La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió gota a gota metil-terc-butiléter (MTBE) (40 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas para dar 3,15 g de la Forma V cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 40

Preparación de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel

60 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en 2-butanol (8 ml) a la temperatura de reflujo. La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Después, se añadió gota a gota éter dietílico (DEE) (26 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido se filtró entonces y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 24 horas para dar 3,08 g de la Forma V cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

65

ES 2 316 650 T3

Ejemplo 41

Preparación de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel

5 Se disolvió hidrogenosulfato de clopidogrel (3 gramos) en 2-butanol (14 ml) a la temperatura de reflujo. La disolución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota MTBE (35 ml), y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió MTBE adicional (11 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. El sólido se filtró, se lavó con MTBE (25 ml) y se secó a 10 65°C en un horno de vacío durante 24 horas para dar 2,95 g (98%) de la Forma V cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 42

Preparación de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel

15 Se disolvió clopidogrel base (2,98 g) en 2-butanol (23 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al noventa y ocho por ciento (0,50 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 3 horas adicionales. Después, el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un aceite. Después, se añadió terc- 20 butilmetiléter (MTBE) (44 ml) al residuo oleoso, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MTBE (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 22,5 horas para obtener 3,38 g (87%) de la Forma V cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 43

Preparación de la Forma V del hidrogenosulfato de clopidogrel

25 Se disolvió clopidogrel base (2,94 g) en 2-butanol (23 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al noventa y ocho por ciento (0,43 ml) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. 30 La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas adicionales. Después, el disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un aceite. Después, se añadió éter dietílico (DEE) (40 ml) al residuo oleoso, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con DEE (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 19 35 horas para obtener 2,11 g (55%) de la Forma V cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Ejemplo 44

Preparación de la Forma VI del hidrogenosulfato de clopidogrel

40 Se disolvió clopidogrel base (2,86 g, 1 eq.) en 1-propanol (22,6 ml). Se añadió ácido sulfúrico acuoso al ochenta por ciento (0,59 ml, 0,66 eq.) a la disolución, a 20°C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 16 horas adicionales. El disolvente se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener un residuo oleoso. Al residuo, se añadió MTBE (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, durante 45 las cuales se formó un precipitado masivo. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con MTBE (2 x 10 ml), y se secó a 50°C en un horno de vacío durante 30 horas para obtener 2,58 g (69%) de la Forma V cristalina del hidrogenosulfato de clopidogrel.

Habiendo descrito la invención de este modo con referencia a formas de realización preferidas y ejemplos ilustrativos particulares, los expertos en la materia pueden reconocer modificaciones a la invención como se describe e ilustra que no se separen del alcance de la invención tal como se describe en la memoria descriptiva. Los Ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, pero no están destinados a, ni se deberían de interpretar para, limitar su alcance de ninguna manera. Los ejemplos no incluyen descripciones detalladas de métodos convencionales. Tales métodos son bien conocidos por los expertos ordinarios en la materia, y se describen en numerosas publicaciones. 55 Como guía, se puede usar Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volumen 95.

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Hidrogenosulfato de (+)-(S)- α -(*o*-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo (“hidrogenosulfato de clopidogrel”), **caracterizado** porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 8,1, 8,7, 14,3, 15,4, 20,1, 22,3, 22,5, 23,5, y $24,1 \pm 0,2$ grados dos-theta, un termograma mediante calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico endotérmico a 105°C , y un espectro de FTIR con picos a 581, 707, 755, 971, 1057, 1196, 1252, 1436, 1476, 1748, 2590, 2670 y 2963 cm^{-1} .
- 10 2. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 1, **caracterizado** porque presenta además picos del espectro de FTIR a 886, 1323, 1594 cm^{-1} .
3. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 2, **caracterizado** porque presenta un espectro de FTIR según se representa en la Fig. 3.
- 15 4. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 1, **caracterizado** porque presenta además un patrón de difracción de rayos X en polvo según se representa en la Fig 1.
- 20 5. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, que comprende las etapas siguientes:
- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 1-butanol;
 - b) eliminar el 1-butanol de la disolución, para obtener un residuo;
 - 25 c) mezclar un antidisolvente con el residuo, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel; y
 - d) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, que comprende asimismo una etapa de secado del hidrogenosulfato de clopidogrel.
- 35 7. Hidrogenosulfato de clopidogrel **caracterizado** porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de PXRD como se representa en la Fig. 4, y un espectro de FTIR con picos a 583, 723, 762, 846, 1040, 1167, 1223, 1438, 1478, 1638, 1752, 2585 y 2960 cm^{-1} .
- 40 8. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 7, que presenta un espectro de FTIR según se representa en la Fig. 5.
- 45 9. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 7 ó 8, que comprende las etapas siguientes:
- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por metanol y etanol;
 - b) mezclar la disolución con un antidisolvente, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel, y
 - c) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.
- 50 10. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 7, 8 ó 9, que comprende las etapas siguientes:
- 55 a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por metanol y etanol;
 - b) eliminar el alcohol de la disolución, para obtener un residuo;
 - 60 c) mezclar un antidisolvente con el residuo, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel; y
 - d) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.
- 65 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que una porción del precipitado, cuando se usa éter como antidisolvente, se convierte en hidrogenosulfato de clopidogrel que tiene un patrón de PXRD con picos a 9,2, 10,9, 15,2, 17,9, 18,5, 20,6, 23,0, 23,2, 23,4 y $25,5 \pm 0,2$ grados dos theta (“Forma I”) antes de separar el éter.

ES 2 316 650 T3

12. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 7, 8 ó 9, que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por metanol y etanol;
- b) mezclar la disolución con un antidisolvente; y
- c) eliminar el alcohol y el antidisolvente.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el mezclado implica añadir la disolución al antidisolvente.

14. Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, que comprende además una etapa de concentración de la disolución antes de mezclar el antidisolvente.

15. Procedimiento según la reivindicación 12, 13 ó 14, en el que el antidisolvente es un hidrocarburo aromático de un anillo.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el hidrocarburo aromático de un anillo se selecciona de entre el grupo constituido por xileno, tolueno y benceno.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el hidrocarburo aromático de un anillo es tolueno.

18. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 7, 8 ó 9, que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en acetona; y
- b) eliminar la acetona.

19. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que presenta un patrón de PXRD con picos a 9,2, 10,9, 15,2, 17,9, 18,5, 20,6, 23,0, 23,2, 23,4 y $25,5 \pm 0,2$ grados dos theta ("Forma I"), que comprende poner en contacto hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo con un éter, y separar la Forma I del hidrogenosulfato de clopidogrel.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que cada radical alquílico del éter se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-butilo, 2-butilo y t-butilo.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el éter se selecciona de entre el grupo constituido por éter dietílico y metil-t-butiléter.

22. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo se suspende en éter.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que el hidrogenosulfato de clopidogrel se suspende en éter durante más de 1 hora.

24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que el hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo se suspende en éter durante más de 4 horas para obtener la Forma I.

25. Hidrogenosulfato de clopidogrel **caracterizado** porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de PXRD con picos a 22,0, 25,9, 26,9, 27,4, 28,1, 28,6 y $28,9 \pm 0,2$ grados dos theta, un termograma de DSC con un pico endotérmico a 160-170°C, y un espectro de FTIR con picos a 618, 769, 842, 893, 935, 974, 1038, 1116, 1370, 1384 cm^{-1} .

26. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 25, **caracterizado** porque presenta además un espectro de FTIR según se representa en la Fig 8.

27. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 25, **caracterizado** porque presenta además un patrón de PXRD con picos a 11,0, 12,5, 13,3, 14,0, 17,6, 18,2, 18,8, 20,5, 22,9, $24,1 \pm 0,2$ grados dos theta.

28. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 27, **caracterizado** porque presenta además un patrón de PXRD según se representa en la Fig. 6.

ES 2 316 650 T3

29. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 25, 26, 27 ó 28, que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en isopropanol;
- b) precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel; y
- c) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

30. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 25, 26, 27 ó 28, que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en isopropanol; y
- b) eliminar el isopropanol.

31. Hidrogenosulfato de clopidogrel **caracterizado** porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de difracción de PXRD con picos a 25,5, 26,6, 27,8 y $28,5 \pm 0,2$ grados dos theta, un perfil de DSC con un pico endotérmico a 126-132°C, y un espectro de FTIR con picos a 623, 743, 802, 817, 843, 963, 972, 1028 y 1374 cm^{-1} .

32. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 31, **caracterizado** porque presenta un espectro de FTIR según se representa en la Fig 11.

33. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 31, **caracterizado** porque presenta además un patrón de PXRD con picos a 11,0, 12,4, 13,1, 13,8, 15,2, 17,5, $18,1 \pm 0,2$ grados dos theta.

34. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 33, **caracterizado** porque presenta además un patrón de PXRD según se representa en la Fig. 9.

35. Procedimiento para preparar clopidogrel según la reivindicación 31, 32, 33 ó 34, que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 2-butanol;
- b) mezclar un antidisolvente con la disolución, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel; y
- c) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

36. Procedimiento para preparar clopidogrel según la reivindicación 31, 32, 33 ó 34, que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 2-butanol;
- b) eliminar el 2-butanol de la disolución, para obtener un residuo;
- c) mezclar un antidisolvente con el residuo, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel; y
- d) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

37. Hidrogenosulfato de clopidogrel **caracterizado** porque presenta los datos seleccionados de entre el grupo constituido por: un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 8,3, 9,1, 23,2, $23,6 \pm 0,2$ grados dos theta, un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un pico endotérmico a 136°C, y un espectro de FTIR con picos a 959, 1061, 1430, 1751, 1757 y 3119 cm^{-1} .

38. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 37, **caracterizado** porque presenta además un espectro de FTIR según se representa en la Fig. 14.

39. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 37, **caracterizado** porque presenta además un patrón de difracción de rayos X en polvo según se representa en la Fig. 12.

ES 2 316 650 T3

40. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 37, 38 ó 39, que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en 1-propanol,
- b) eliminar el 1-propanol de la disolución, para obtener un residuo;
- c) mezclar un antidisolvente con el residuo, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel; y
- d) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

41. Procedimiento según la reivindicación 5, 10, 12, 18, 30, 36 y 40, en el que la eliminación se lleva a cabo mediante evaporación.

42. Procedimiento según la reivindicación 5, 29, 30, 35, 36 ó 40, en el que el procedimiento da como resultado un hidrogenosulfato de clopidogrel con una pureza de al menos 99%, según se mide mediante el porcentaje de área con HPLC.

43. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que presenta un patrón de PXRD con picos a 12,9, 13,6, 15,6, 17,7, 19,5, 21,6, 23,0, 23,3 y 24,7 \pm 0,2 grados dos theta ("Forma II"), que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por diclorometano, 1,4-dioxano, tolueno, cloroformo, acetato de etilo, metiletilcetona y t-butilmetiléter;
- b) precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel a partir de la disolución; y
- c) separar el hidrogenosulfato de clopidogrel.

44. Procedimiento para preparar hidrogenosulfato de clopidogrel que presenta un patrón de PXRD con picos a 12,9, 13,6, 15,6, 17,7, 19,5, 21,6, 23,0, 23,3 y 24,7 \pm 0,2 grados dos theta ("Forma II"), que comprende las etapas siguientes:

- a) preparar una disolución de hidrogenosulfato de clopidogrel en acetonitrilo;
- b) mezclar la disolución con un antidisolvente, para precipitar hidrogenosulfato de clopidogrel; y
- c) separar el precipitado.

45. Procedimiento según la reivindicación 9 ó 44, en el que el mezclado implica añadir la disolución al antidisolvente.

46. Procedimiento según la reivindicación 44, en el que el hidrogenosulfato de clopidogrel usado para preparar la disolución es hidrogenosulfato de clopidogrel amorfo.

47. Procedimiento según la reivindicación 5, 9, 10, 35, 36, 40 ó 44, en el que el antidisolvente es un éter.

48. Procedimiento según la reivindicación 47, en el que cada radical alquílico del éter se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1-butilo, 2-butilo y t-butilo.

49. Procedimiento según la reivindicación 48, en el que el éter es éter dietílico.

50. Procedimiento según la reivindicación 5, 9, 10, 12, 18, 29, 30, 35, 36, 40, 43 ó 44, en el que la preparación de una disolución incluye convertir clopidogrel base en hidrogenosulfato de clopidogrel, poniéndolo en contacto con ácido sulfúrico en el disolvente de la disolución resultante.

51. Composición farmacéutica que comprende hidrogenosulfato de clopidogrel según cualquiera de las reivindicaciones 1, 25, 31 y 37, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

52. Composición farmacéutica que comprende la forma amorfa del hidrogenosulfato de clopidogrel, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

53. Solvato de 1-butanol del hidrogenosulfato de clopidogrel.

ES 2 316 650 T3

54. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 53, en el que el contenido de 1-butanol es 7% a 8% en peso.

55. Solvato isopropanólico del hidrogenosulfato de clopidogrel.

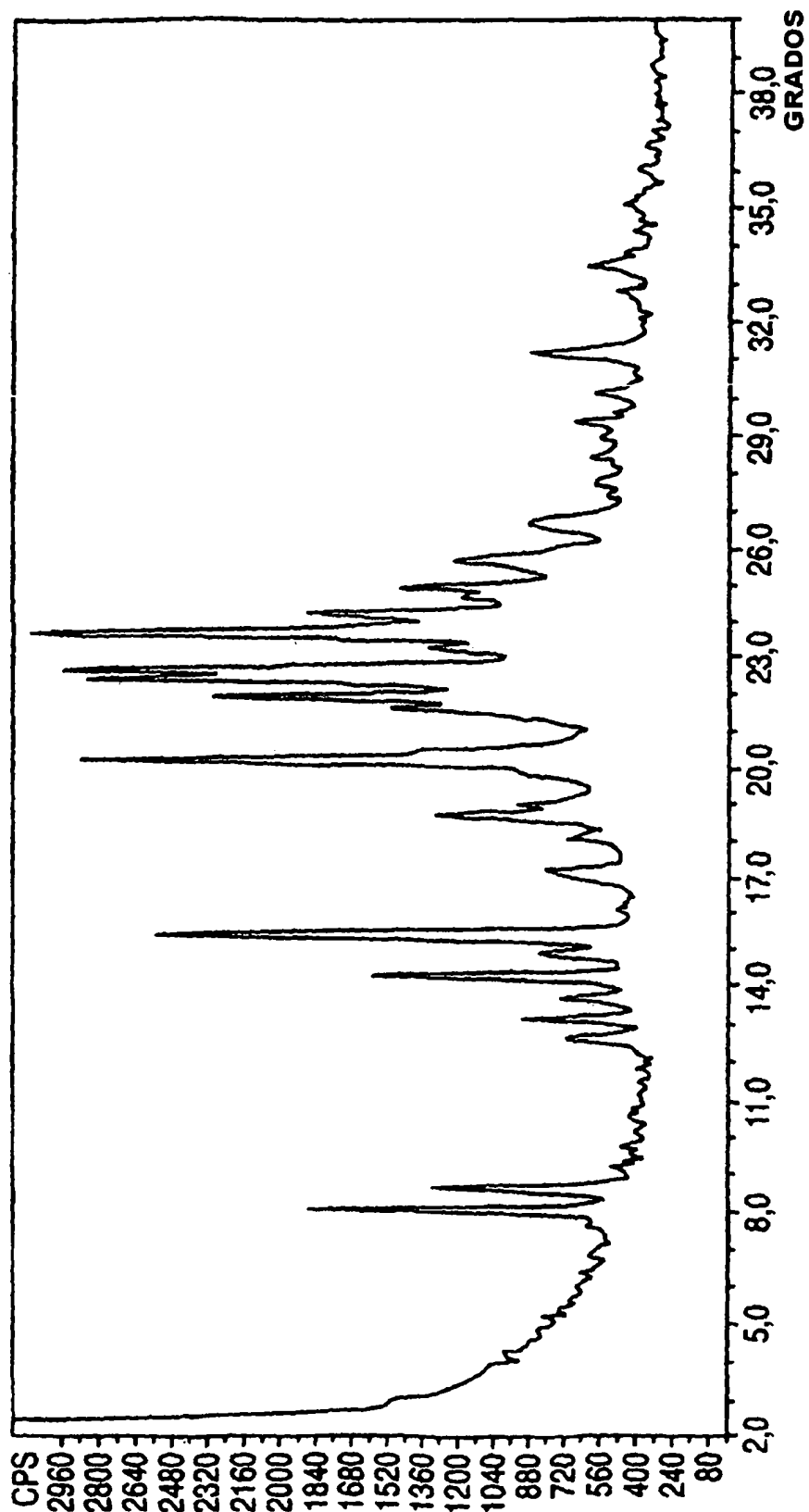
56. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 55, en el que el contenido de isopropanol es 3% a 9% en peso.

57. Solvato de 2-butanol del hidrogenosulfato de clopidogrel.

58. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 57, en el que el contenido de 2-butanol es 9% a 10% en peso.

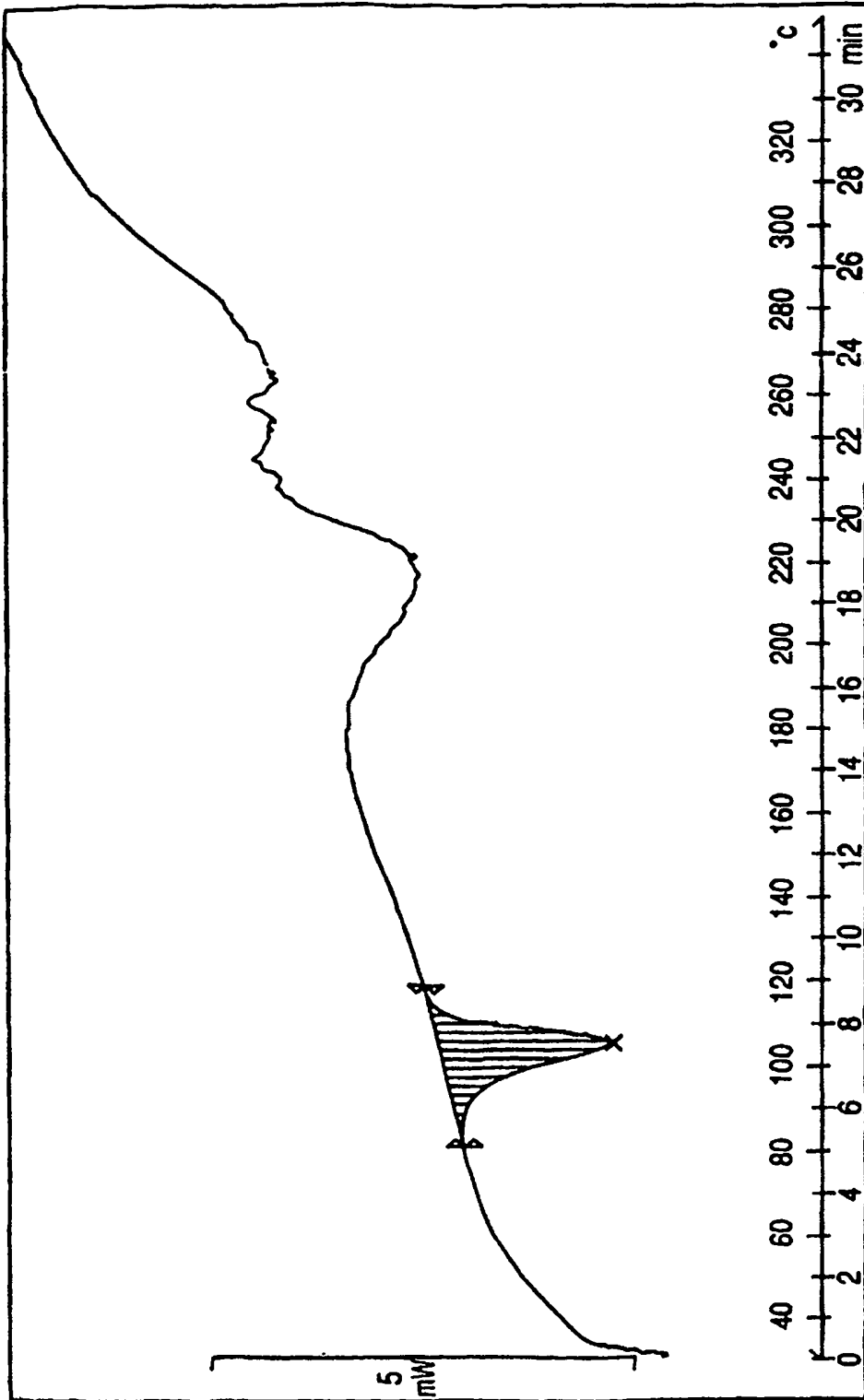
59. Solvato de 1-propanol del hidrogenosulfato de clopidogrel.

60. Hidrogenosulfato de clopidogrel según la reivindicación 59, en el que el contenido de 1-propanol es 6% en peso.



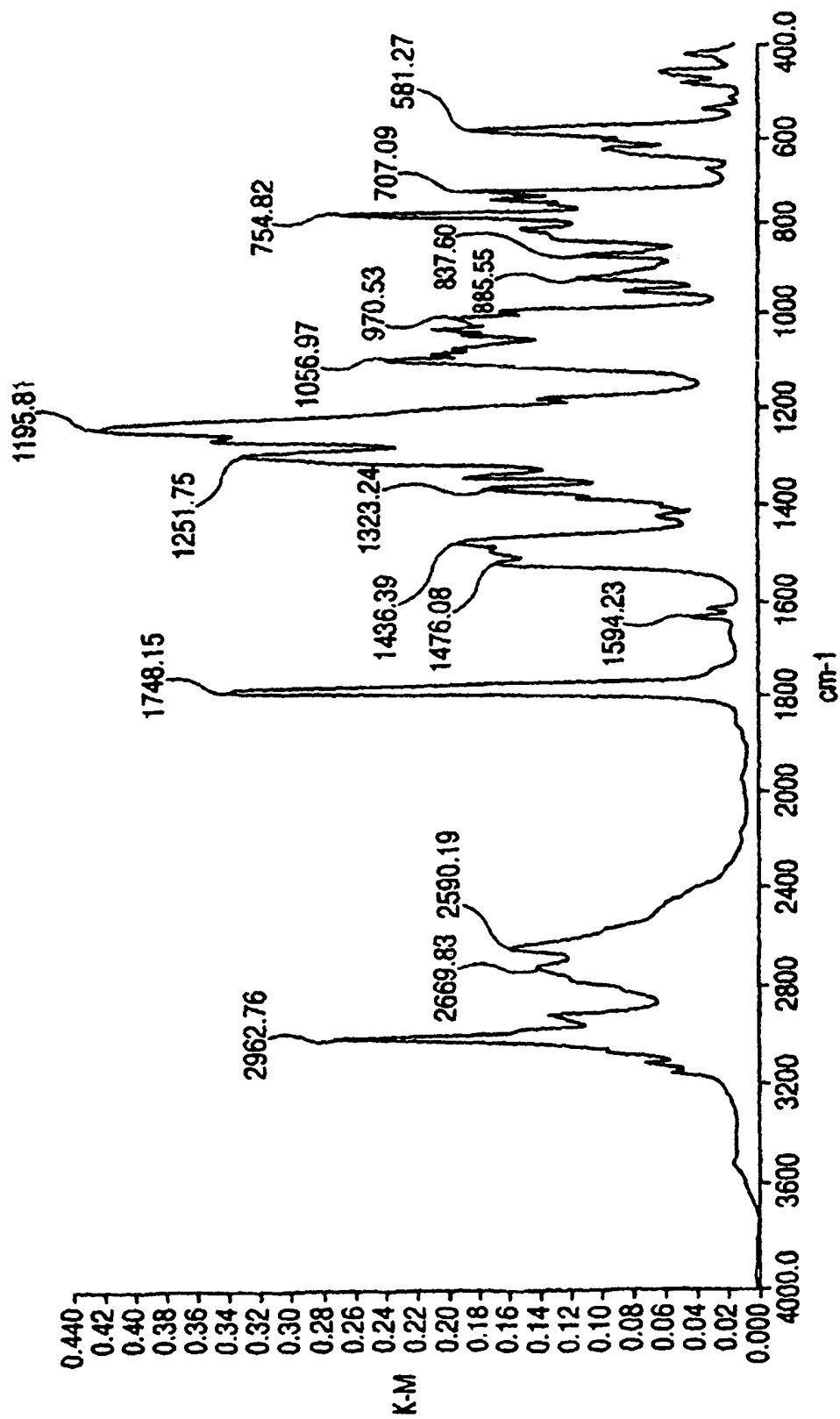
DIFRACTOGRAMA DE XRD DE LA FORMA III DEL HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGREL

FIG. 1



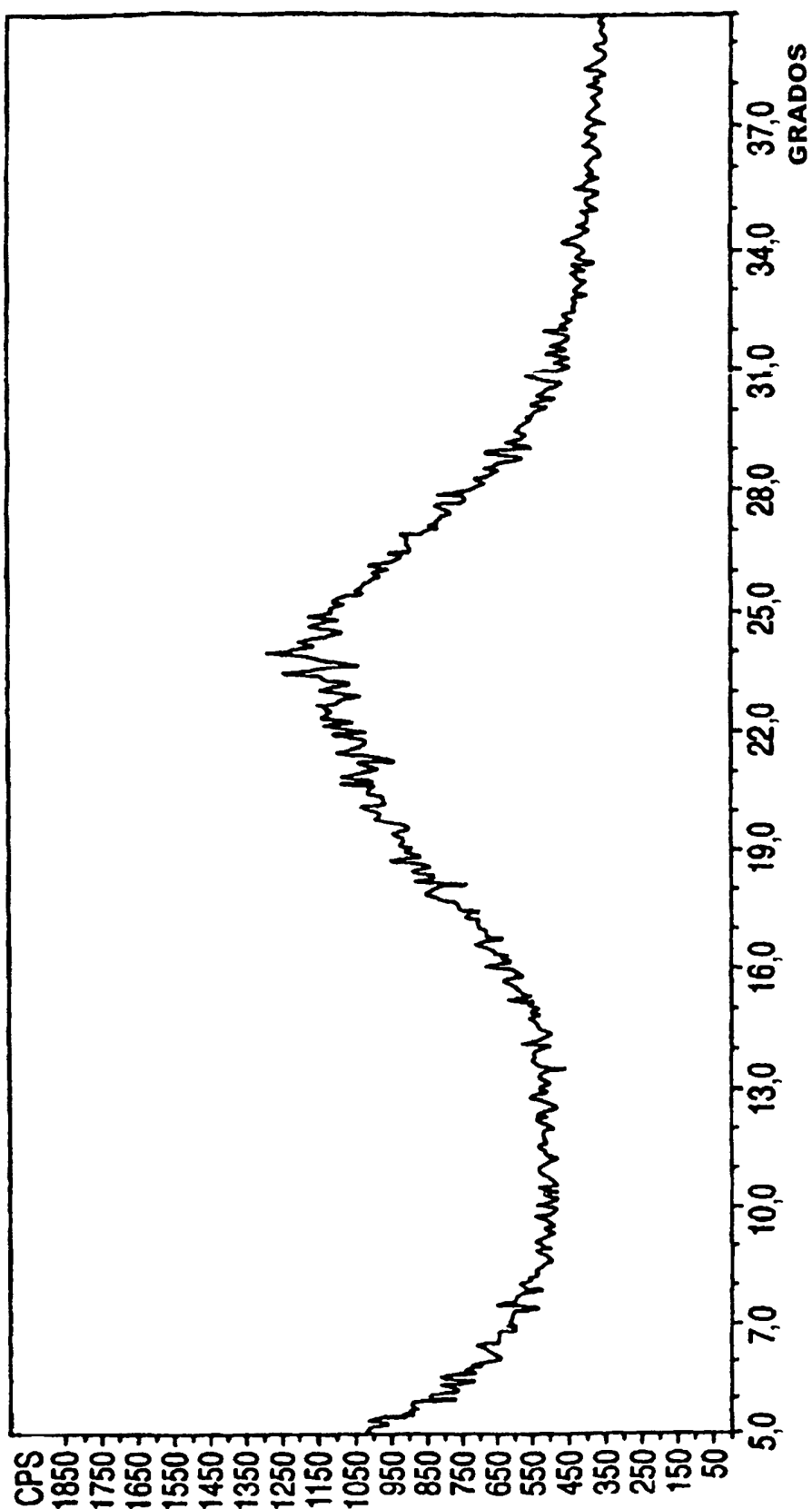
TERMOGRAMA DE DSC DE LA FORMA III DEL HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGRÉL

FIG. 2



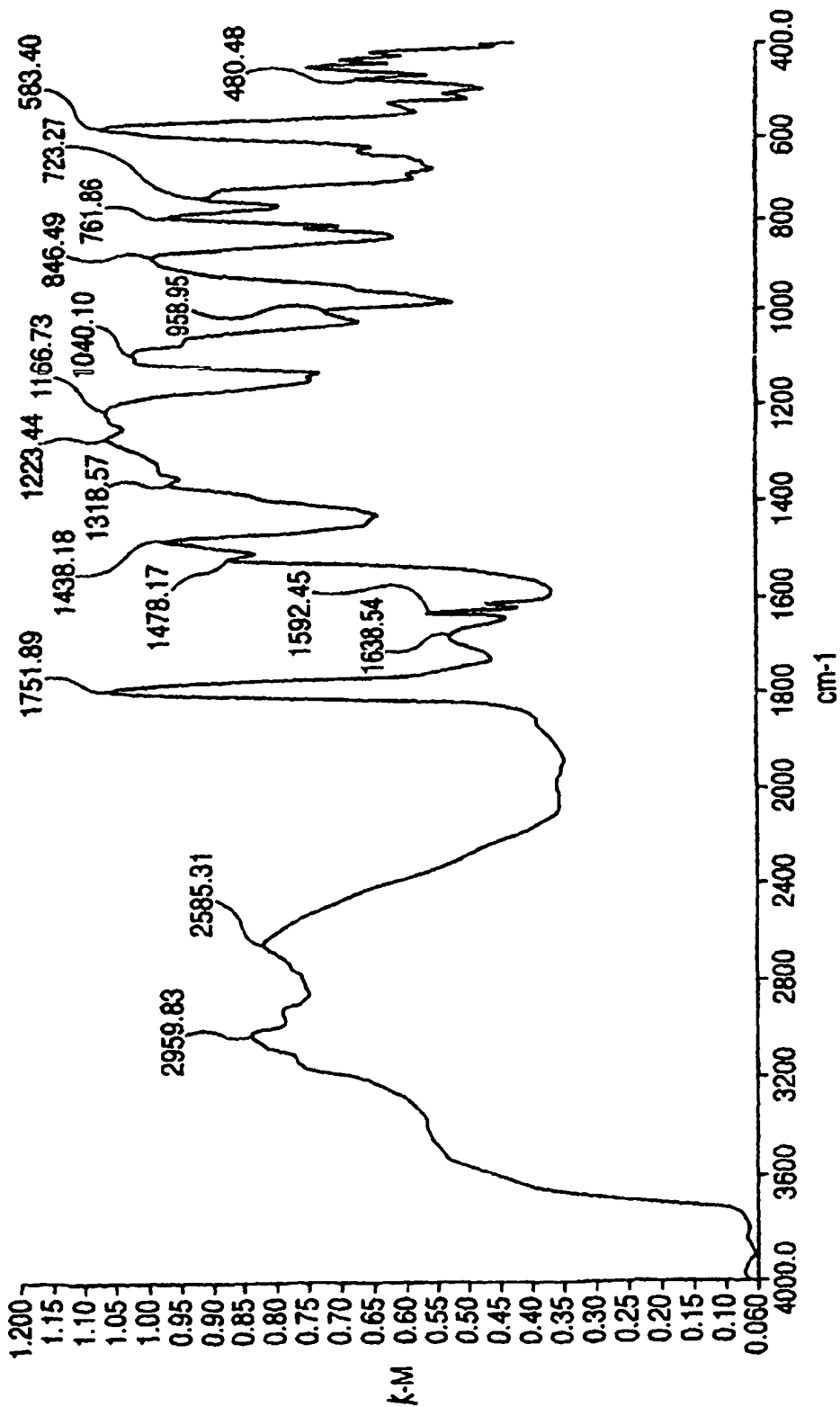
ESPECTRO DE FTIR DE LA FORMA III DEL HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGRREL

FIG. 3



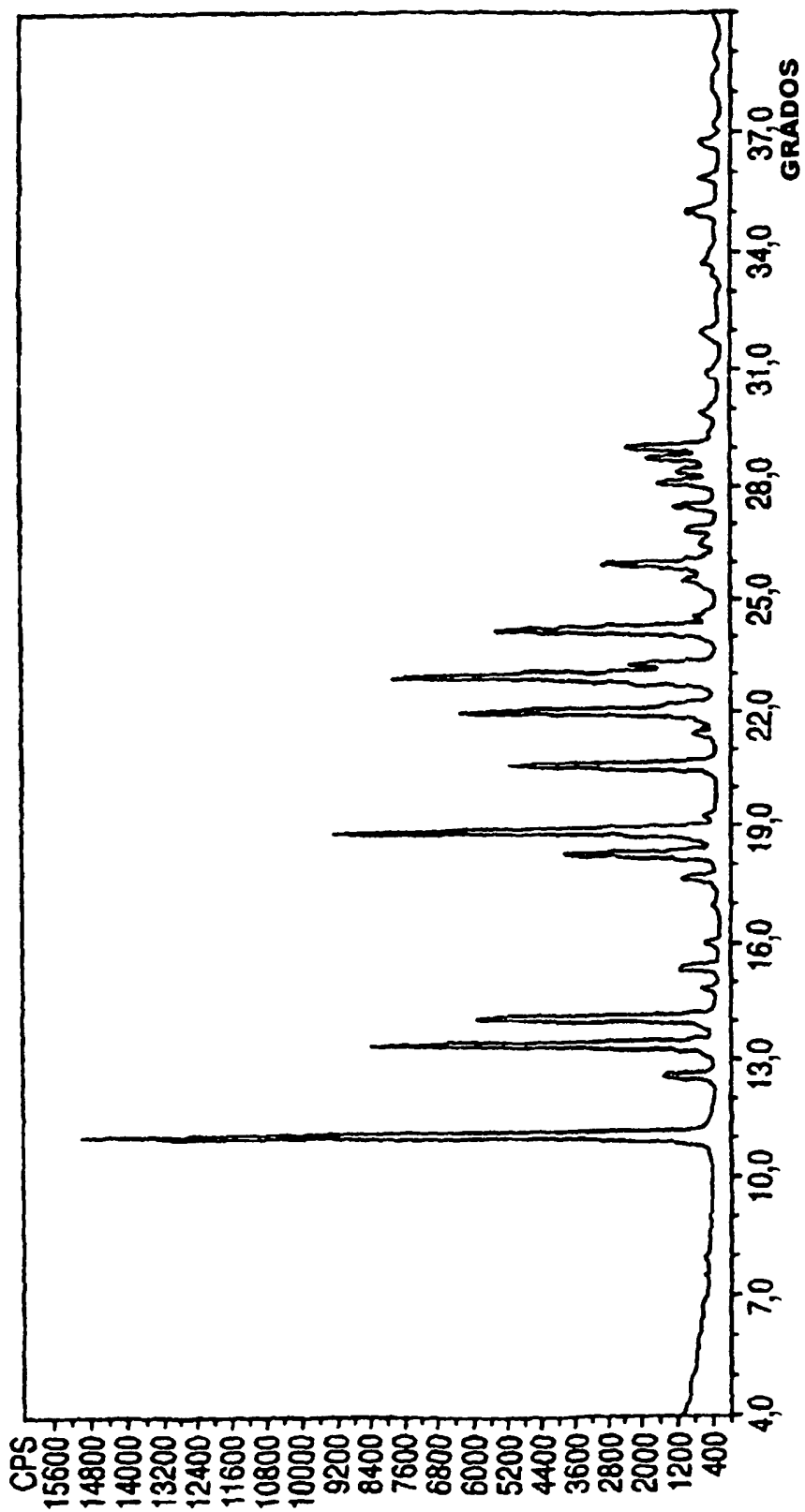
DIFRACTOGRAMA DE XRD DE LA FORMA AMORFA DEL HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGRREL

FIG. 4



ESPECTRO DE FTIR DE LA FORMA AMORFA DEL HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGRÉL

FIG. 5



DIFRACCIÓN DE XRD DE LA FORMA IV DEL HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGREL

FIG. 6

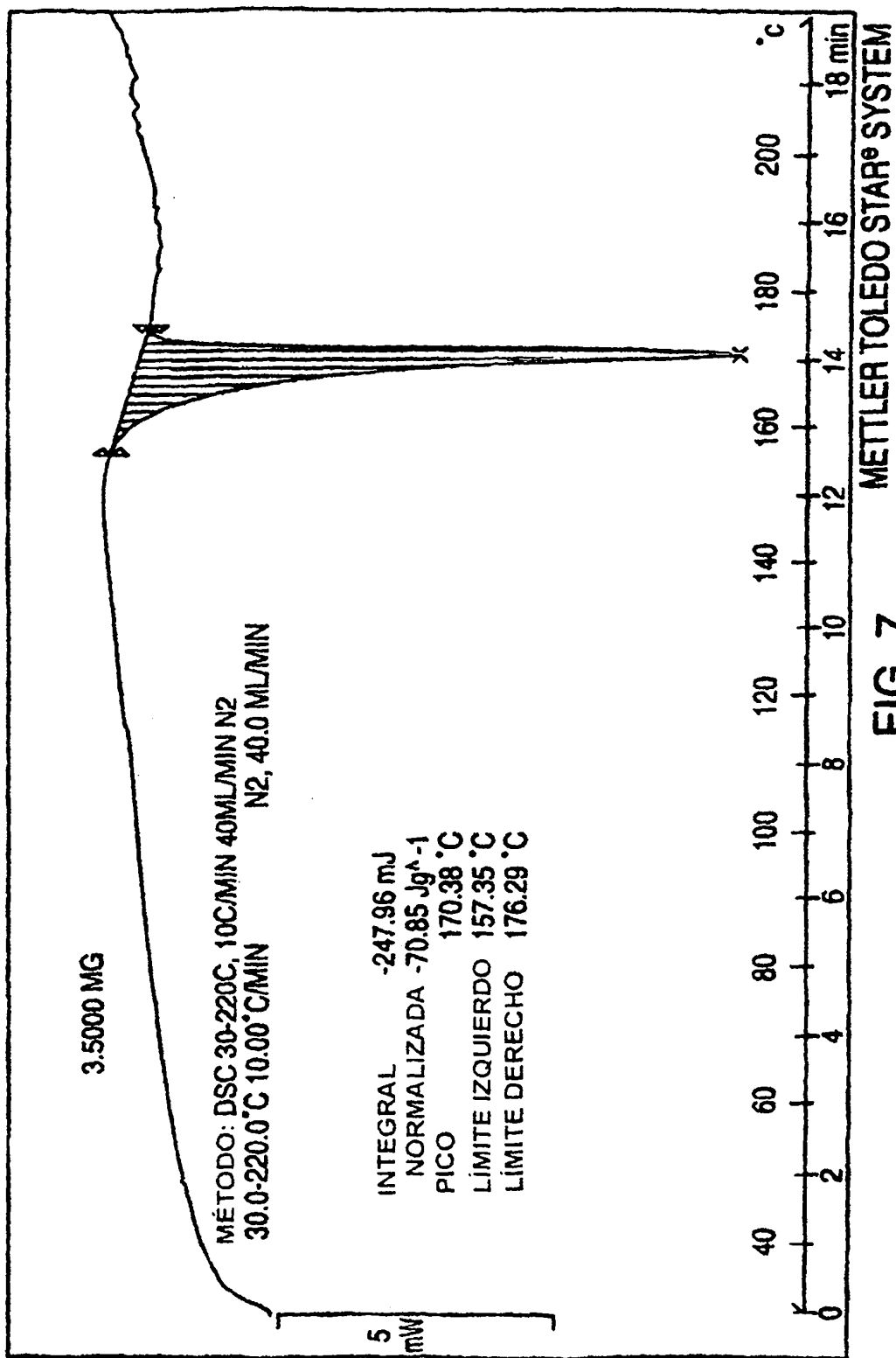


FIG. 7

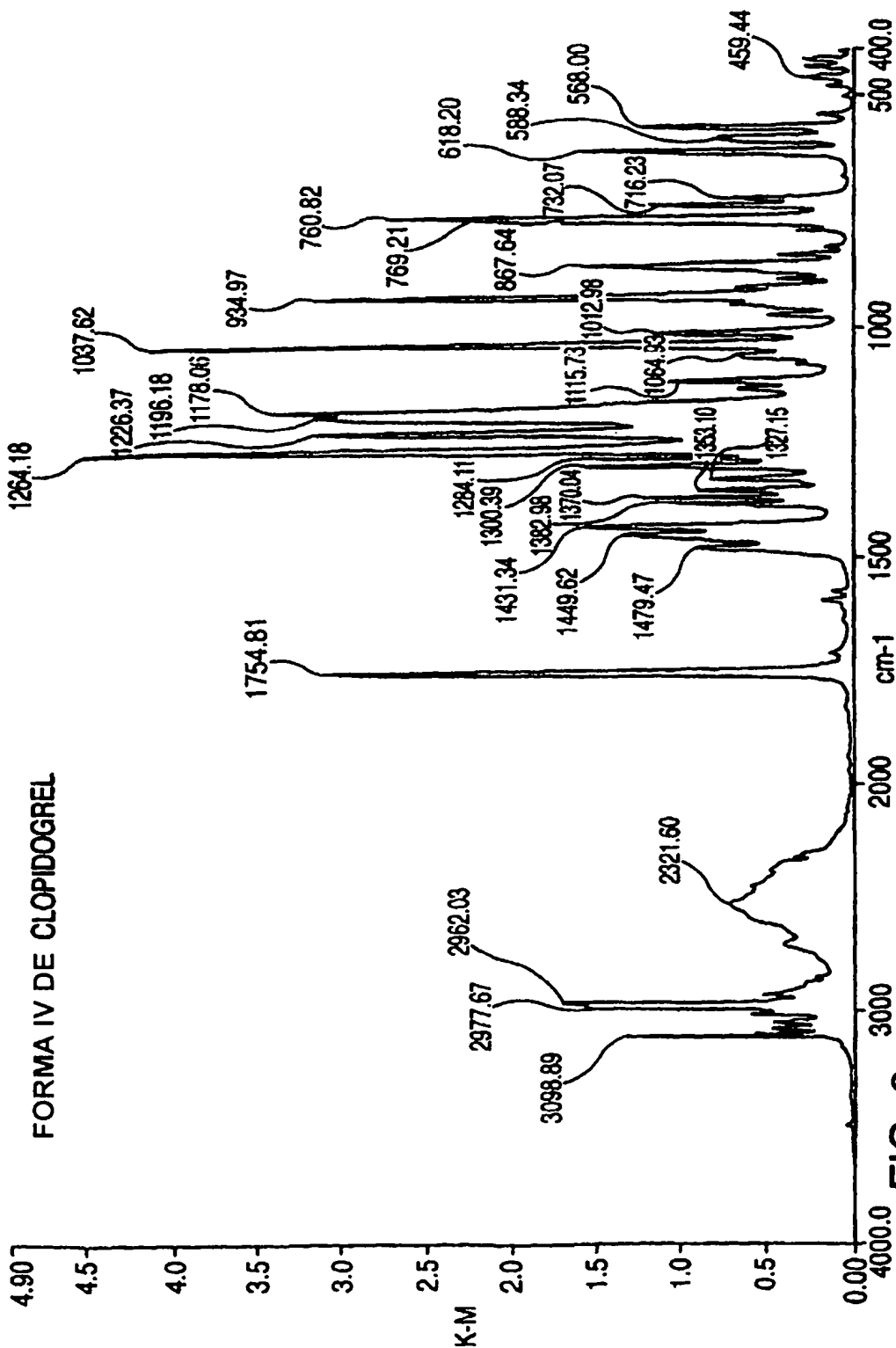
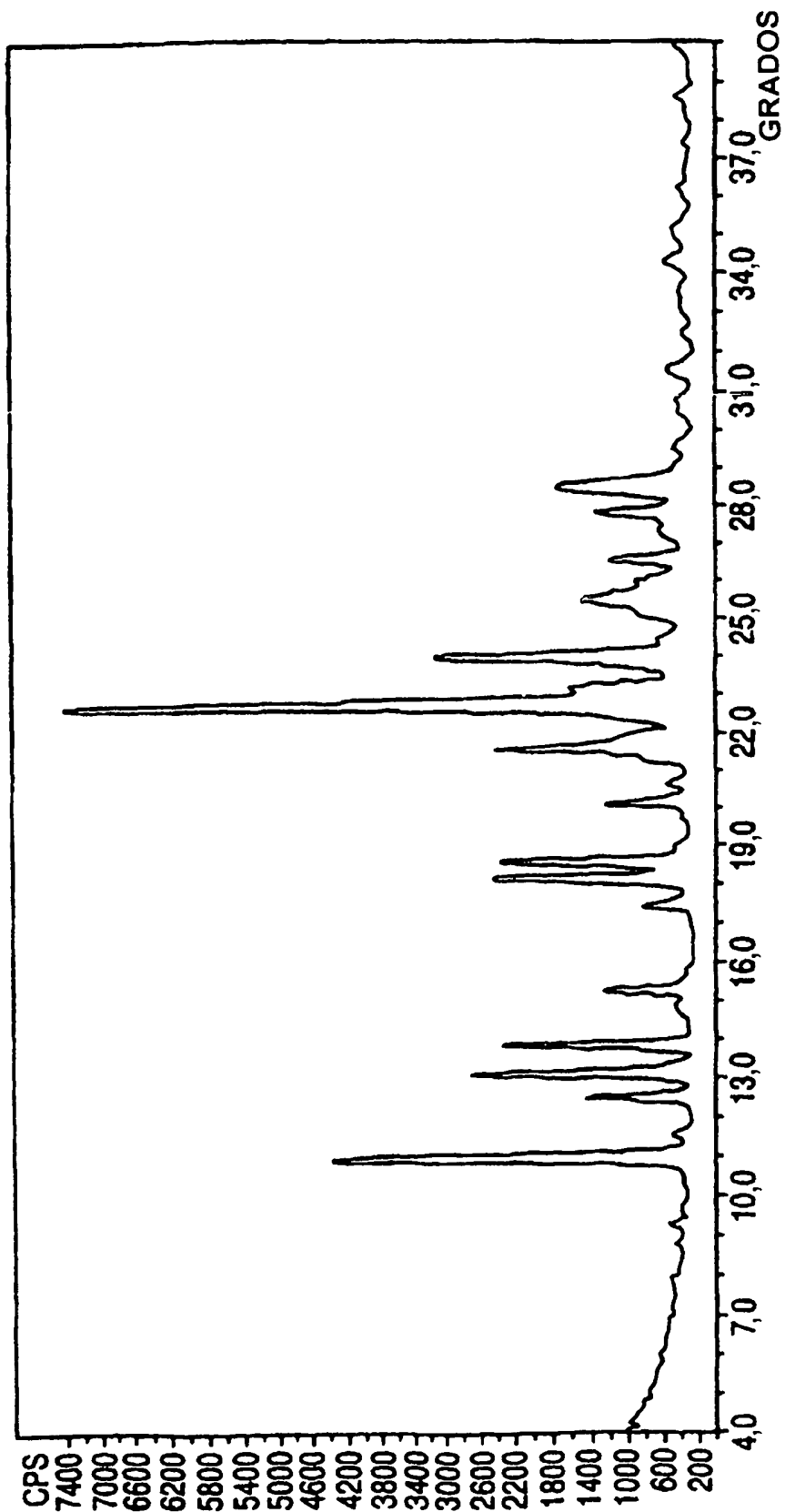
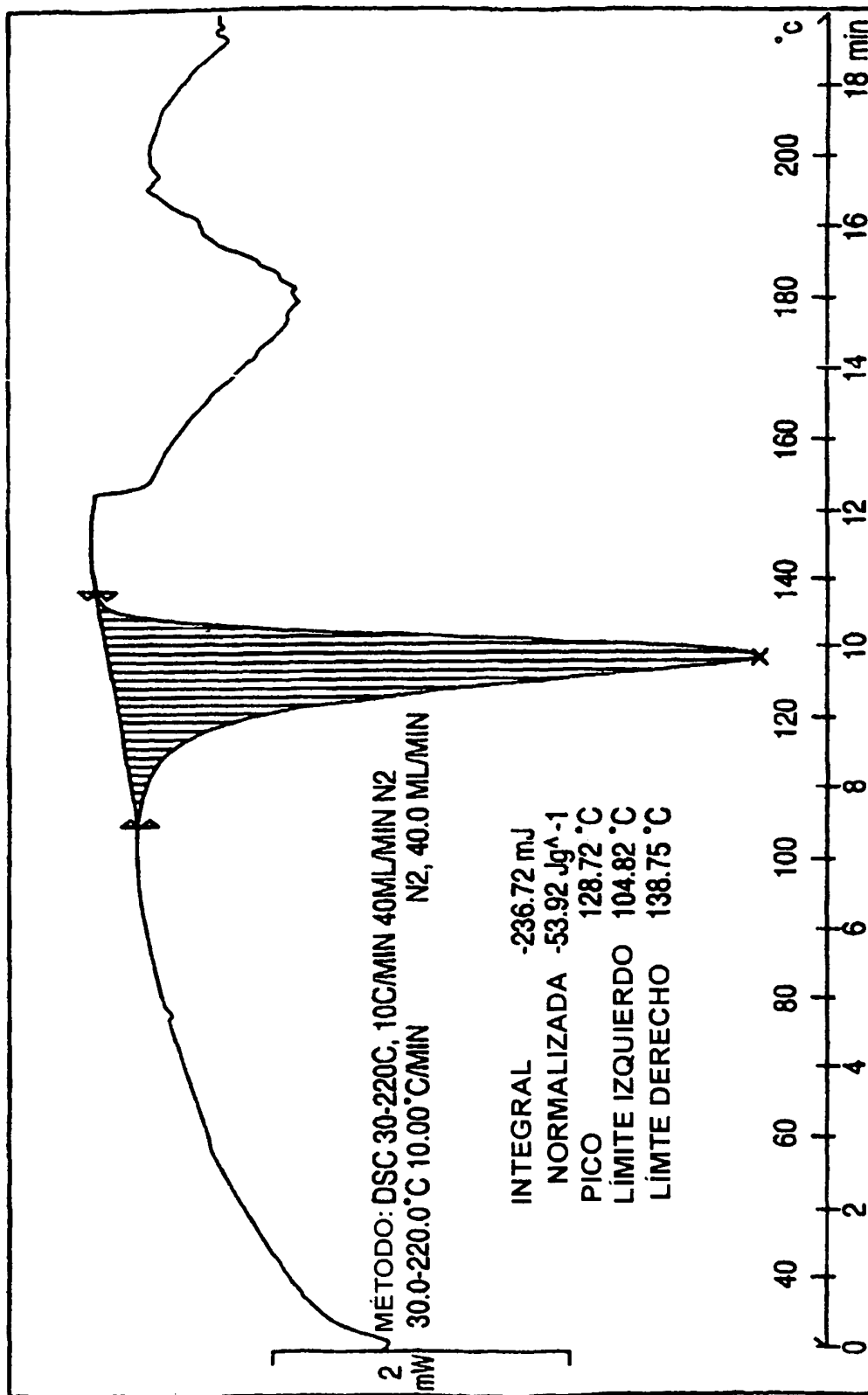


FIG. 8
400 cm-1, 16 BARRIDOS, RESOLUCIÓN: 4.00 cm-1



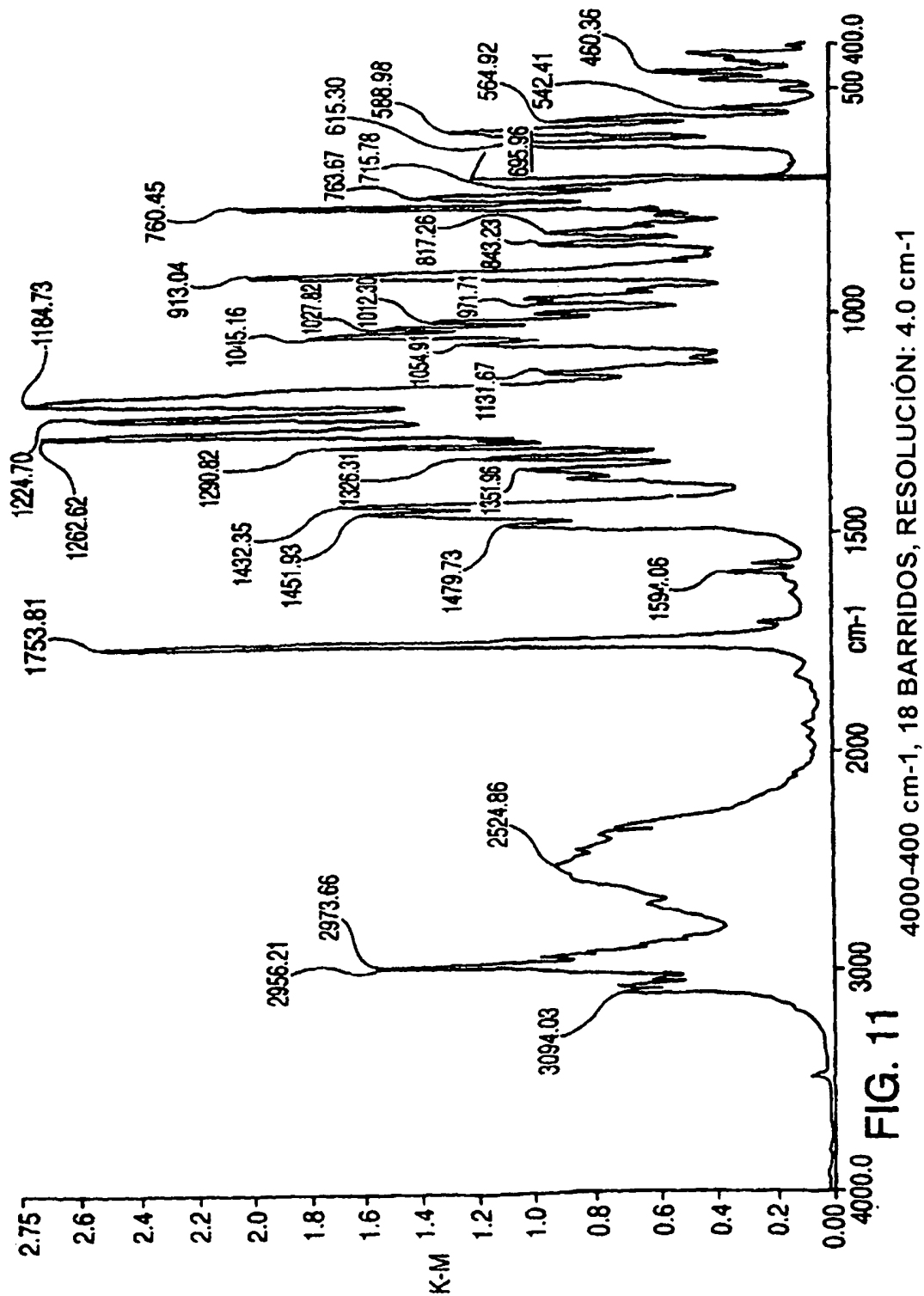
DIFRACCIÓN DE XRD DE LA FORMA V DEL HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGREL

FIG. 9



METTLER TOLEDO STAR® SYSTEM

FIG. 10



ETAPA: 0.050° TIEMPO DE RECUENTO: 1.000 S
INTERVALO: 2.00-40.00 (GRADOS) VELOCIDAD DE BARRIDO CONT.: 3.00 GRADOS/MIN.

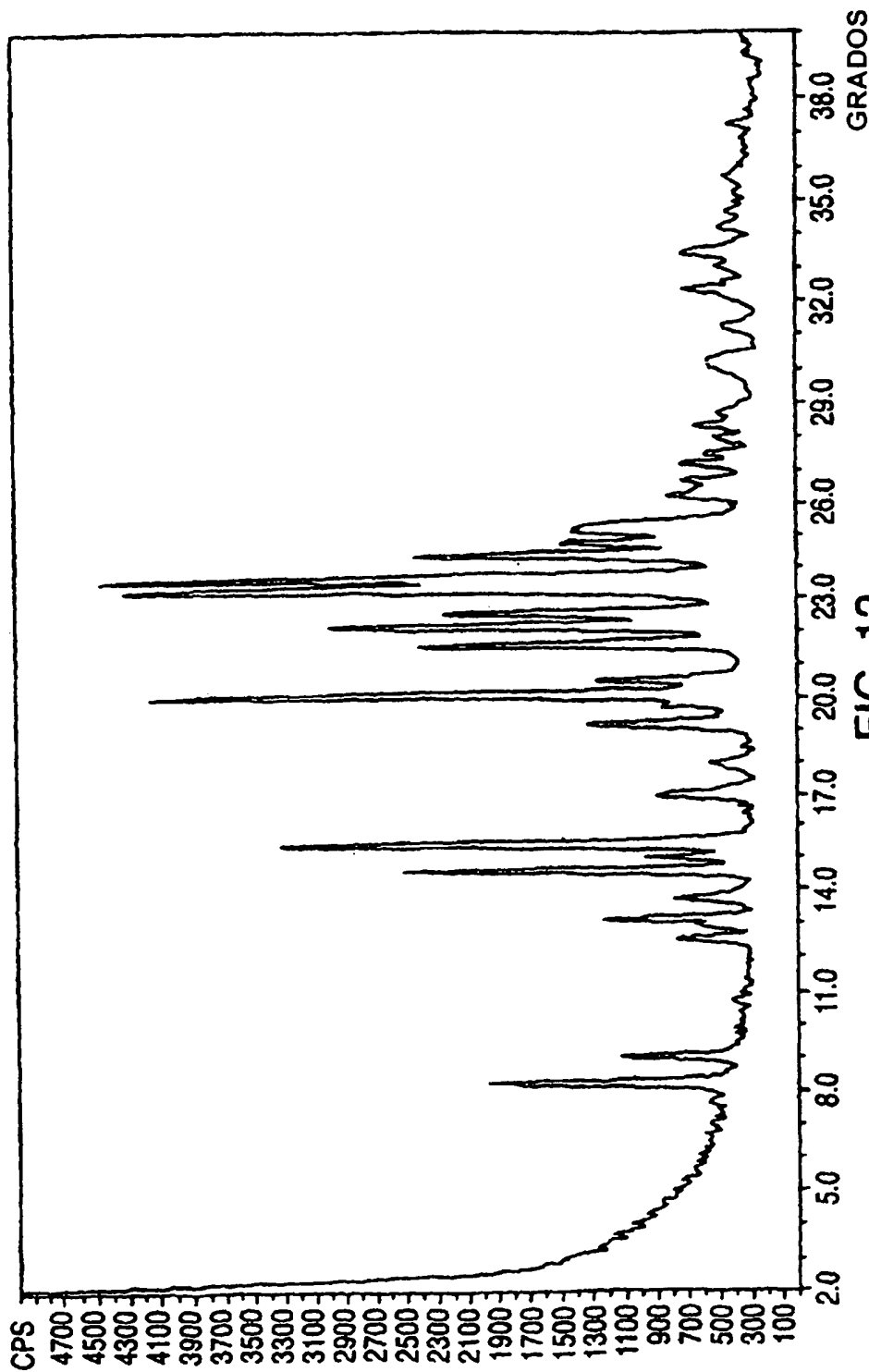


FIG. 12

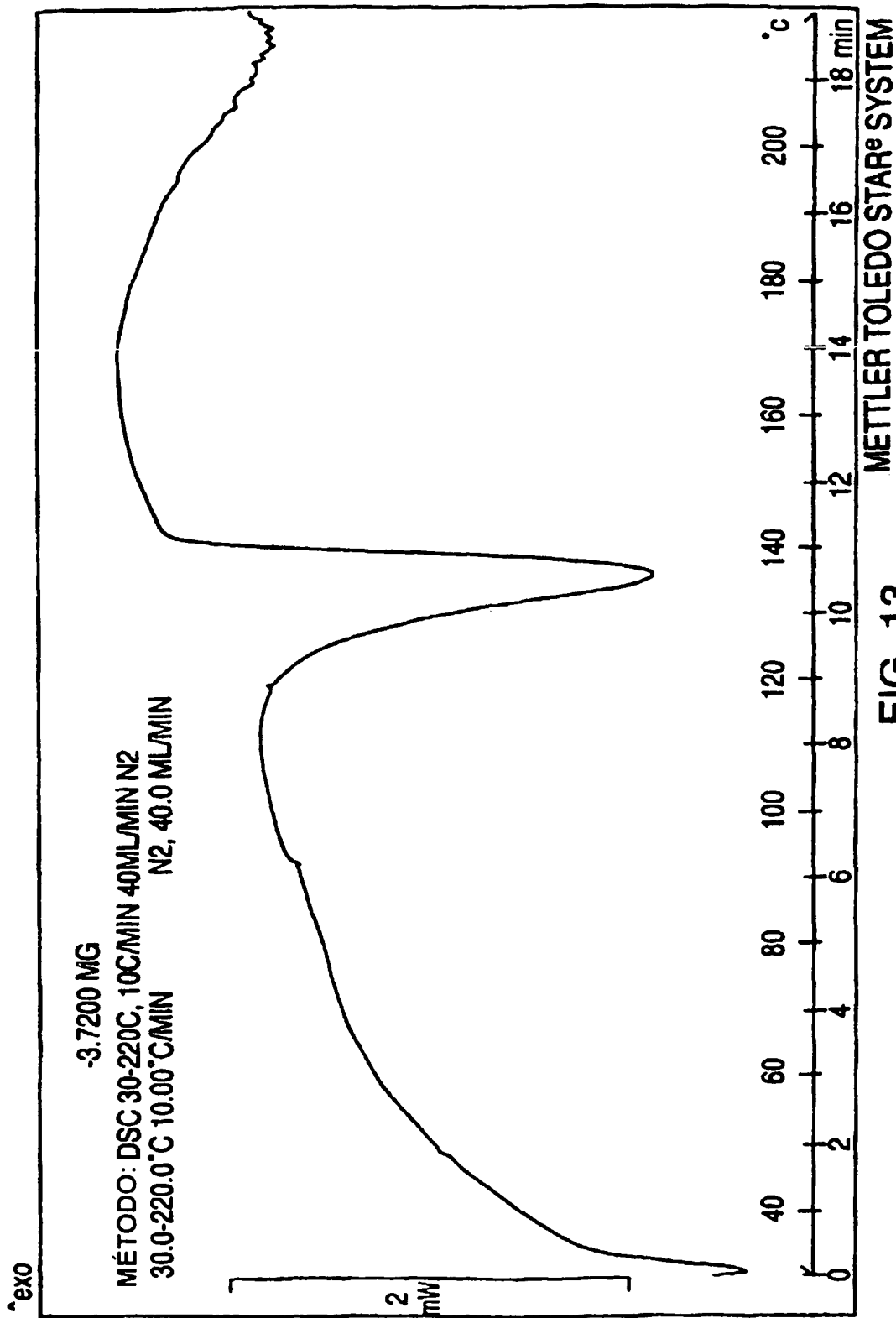


FIG. 13

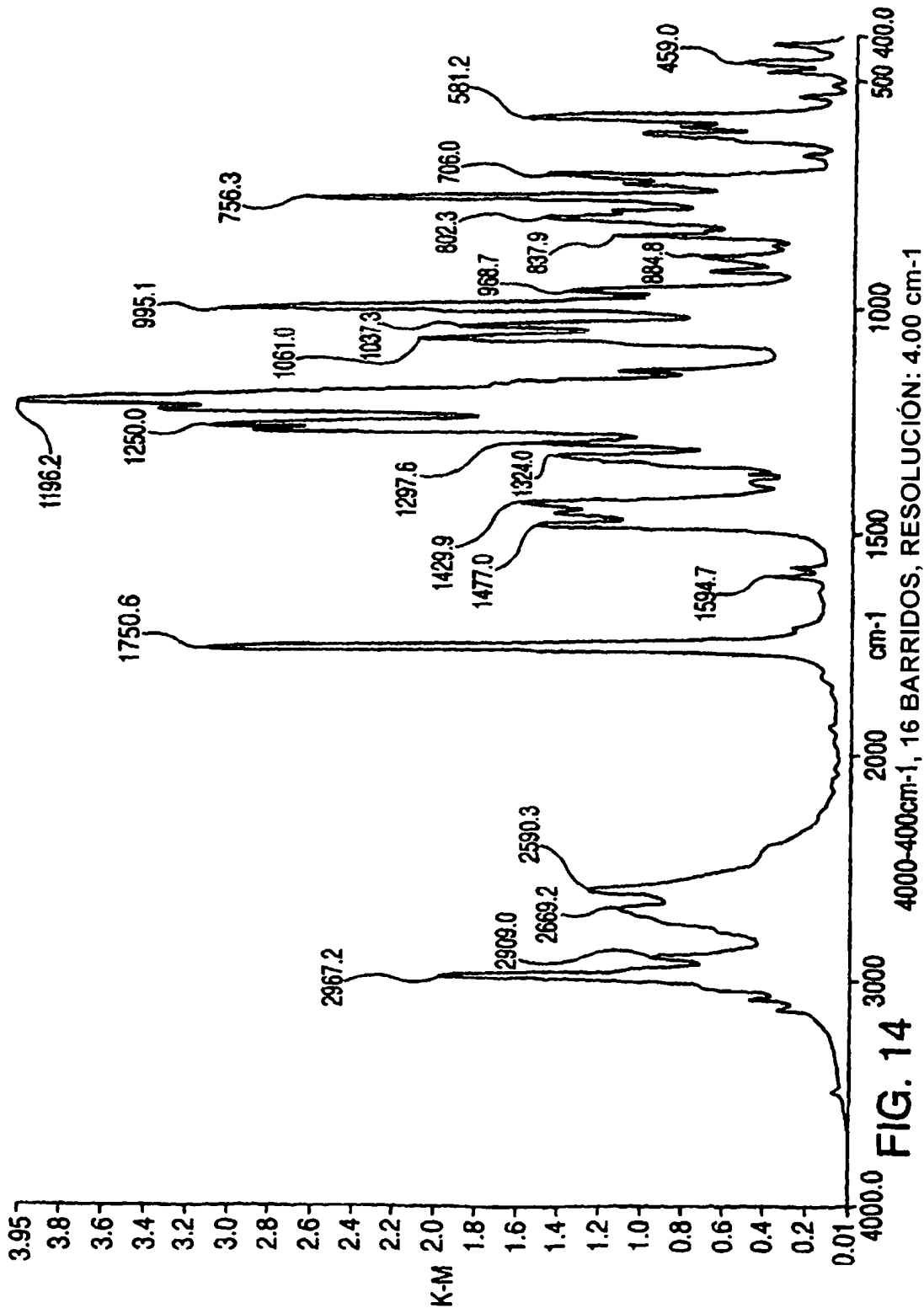


FIG. 14 4000-400cm-1, 16 BARRIDOS, RESOLUCIÓN: 4.00 cm-1

ES 2 316 650 T3

RRT	0,11	0,12	0,14	0,15	0,16	0,55	0,77- 0,79	1,00	1,15	1,24	2,25
					AMINO-PREC.			CLD			
FORM IV*								100,0			
FORM VI	0,08	0,12			0,61		0,09	98,6	0,14		0,33
FORM III*		0,23	0,06	0,08	0,72		0,10	98,5	0,28		
FORM V*					0,22			99,4	0,15	0,21**	

NOTA: SÓLO SE INCLUYEN EN ESTA TABLA LOS PICOS CON ÁREA >0,044%

* MUESTRAS DESPUÉS DEL SECADO ADICIONAL, 24 H A 60 CELSIUS Y 24 H A 70 CELSIUS

** PICOS DE LA INYECCIÓN PREVIA

TODAS LAS MUESTRAS SE INYECTARÁN DE NUEVO, DURANTE 120 MINUTOS

LA MUESTRA PARA LA FORMA III CORRESPONDE AL EJEMPLO 26; PARA LA FORMA IV AL EJEMPLO 31; PARA LA FORMA V AL EJEMPLO 39; Y PARA LA FORMA VI AL EJEMPLO 44.

PERFIL DE IMPUREZA PARA HIDROGENOSULFATO DE CLOPIDOGREL

FIG. 15