



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20040647 A2

HR P20040647 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/44
C 07 D 515/02

(21) Broj prijave u HR: P20040647A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 15.07.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US02/40679
Datum podnošenja međunarodne prijave 18.12.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/051362
Datum međunarodne objave 26.06.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/342,440	(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.12.2001.	(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
60/342,351	21.12.2001.	US
60/348,182	11.01.2002.	US
10/074,409	12.02.2002.	US
60/359,157	21.02.2002.	US

(71) Podnositelj prijave: Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Basel Street 5, P.O. Box 3190, 49131 Petah-Tiqva, IL
(72) Izumitelj: Sharon Avhar-Maydan, 33 Hatzanchanim, Givataym, IL
Rami Lidor-Hadas, Mor Street 19, 44242 Kafar-Saba, IL
Shlomit Wizel, Yehuda Hanassi 2, 49742 Petah Tiqva, IL
Eti Kovalevski-Ishai, Sokolov Street, No. 68, 42255 Netanya, IL
Revital Lifshitz-Liron, 12A Kibbush H'aavoda Street, Apt. #8, 46322 Herzlia, IL
(74) Punomoćnik: Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: POLIMORFI KLOPIDOGREL HIDROGENSULFATA

(57) Sažetak: Pružene su nove kristalne Forme III, IV, V i VI klopido­gre­la hidrogensulfata i amorfna forma klopido­gre­la hidrogensulfata, kao i njihove farmaceu­tske kompozicije, te postupci liječenja pomoću takvih kompozicija. Također su pruženi novi postupci za preparaciju klopido­gre­la hidrogensulfata Forme I, Forme II, Forme III, Forme IV, Forme V, Forme VI i amorfne forme.

HR P20040647 A2

OPIS IZUMA**Reference srodnih prijava**

- 5 Ova prijava poziva se na privremene prijave serijskog broja Serial Numbers 60/342,440, predano 18. 12. 2001.; 60/342,351, predano 21. 12. 2001.; 60/348,182, predano 11. 01. 2002.; 10/074,409, predano 12. 02. 2002. i 60/359,157, predano 21. 02. 2002., koje su sve ovdje uključene putem reference.

Područje izuma

10

Predmetni izum odnosi se na kemiju čvrstog stanja klopidogetrel hidrogensulfata.

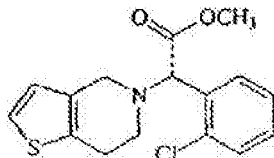
Pozadina izuma

- 15 Ateroskleroza je nakupljanje naslaga na stjenkama arterija koje dovodi do zadebljanja i smanjivanja elastičnosti arterija. Ateroskleroza nastaje uslijed ozljede unutarnjeg sloja arterije. Ozljeda je uzrokovana uobičajenim aktivnostima i bolestima kao što je visoki kolesterol, visoki krvni tlak, pušenje i infekcija.

- 20 Naslage nastaju na unutarnjim stjenkama arterije na ovim mjestima ozljede. Naslage su uglavnom sastavljene od masnog tkiva i glatkih mišićnih stanica. Nastajanje naslage često dovodi do grušanja krvni uslijed nakupljanja pločica na mjestu ozljede. Ovo grušanje može dovesti do smanjenja ili prekida protoka krvi do vitalnih organa što uzrokuje srčane infarkte ili druga teška stanja. Naslaga također može puknuti i uslijed toga krvni ugrušak prolazi kroz arteriju, poznat kao embolus, koji, ako se taloži u manjoj krvnoj žili, može potpuno prekinuti protok krvi.

- 25 Aktivnost protiv nastajanja pločica je poželjna kod borbe protiv često fatalnih ishoda ateroskleroze. Klopidogetrel je inhibitor induciranog nakupljanja pločica koji djeluje tako da inhibira vezanje adenozin difosfata na njegov receptor. Klopidogetrel se metabolizira u jetri u aktivni oblik. Njegovo djelovanje protiv nakupljanja pločica je proširen u tome da on zaustavlja bilo kakvu aktivnost pločica, čak i do deset dana nakon davanja.

- 30 Kemijski naziv klopidogetrela je metil(+)-(S)- α -(o-klorfenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetat. Ima sljedeću strukturu:



- 35 Aktivnost klopidogetrela protiv nakupljanja pločica čini ga efikasnim lijekom za smanjivanje pojave ishemičnih udara, srčanih udara ili klaudikacije uslijed oboljenja krvnih žila kao što je ateroskleroza. Inhibiranjem nakupljanja pločica klopidogetrel smanjuje vjerojatnost blokiranja arterija te tako sprečava moždane udare i srčane udare. U. S. Pat. No. 5,576,328 opisuje postupak sprečavanja pojave sekundarnog ishemičnog događaja davanjem klopidogetrel i ovdje je uključen putem reference.

- 40 Nedavne studije pokazale su da je klopidogetrel efikasniji u blokiranju nakupljanja pločica nego aspirin, a puno je blaži za gastrointestinalni trakt. Klopidogetrel je efikasniji nego aspirin čak i kod puno niže doze. Pokazano je da je doza od 75 mg baznog ekvivalenta efikasnija nego doza od 325 mg aspirina. Dodatno uz to da je efikasniji, klopidogetrel uzrokuje puno manje gastrointestinalnog krvarenja nego aspirin.

- 45 Klopidogetrel se daje kao hidrogensulfatna (sin. bisulfat) sol. Klopidogetrel hidrogensulfat ima empirijsku formulu $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$. Trenutno se prodaje kao PLAVIX[®] tablete koje sadrže oko 98 mg klopidogetrel hidrogensulfata, što je ekvivalentno 75 mg klopidogetrel baze. PLAVIX[®] je bijeli do prljavo bijeli prašak koji je praktički netopljiv u vodi pri neutralnom pH ali visoko topljiv kod kiselog pH. Otapa se dobro u metanolu, nešto u metilen kloridu, i slabo u etil eteru.

- 50 Patenti U. S. Patent Nos. 4,847,265; 5,132,435; 6,258,961; 6,215,005 i 6,180,793, koji su ovdje uključeni putem reference u svojoj potpunosti, iznose metode koje se mogu primijeniti da se priredi klopidogetrel hidrogensulfat.

- 55 Predmetni izum odnosi se na fizička svojstva čvrstog stanja klopidogetrel hidrogensulfat a priređenog bilo kojim od ovih ili drugim postupcima. Na ova svojstva može se utjecati kontroliranjem uvjeta u kojima se klopidogetrel dobiva u čvrstom obliku. Fizička svojstva čvrstog stanja uključuju, na primjer, protočnost mljevene krutine. Protočnost utječe na lakoću kojom se s materijalom rukuje za vrijeme obrade u farmaceutski proizvod. Kada čestice spoja u prahu ne protiču lako

jedna pokraj druge, stručnjak za formulacije mora to uzeti u obzir kada razvija tabletu ili kapsulsku formulaciju, što može imati za potrebu primjenu sredstava za klizanje kao što je koloidni silicijev dioksid, talk, škrob ili tribazični kalcij fosfat.

Drugo važno svojstvo čvrstog stanja farmaceutskog spoja je njegova brzina otapanja u vodenoj tekućini. Brzina otapanja aktivnog sastojka u želučanoj tekućini pacijenta može imati terapijske posljedice zato što postavlja gornju granice brzine kojom aktivni sastojak unesen oralno može dospjeti u krvotok. Brzina otapanja se također mora uzeti u obzir pri formuliranju sirupa, napitaka i drugih tekućih medikamenata. Forma čvrstog stanja spoja može također utjecati na njegovo ponašanje prilikom kompaktiranja i na njegovu stabilnost prilikom skladištenja.

Ove praktične fizičke karakteristike su pod utjecajem konformacije i orijentacije molekula u jediničnoj ćeliji, što definira određenu polimorfnu formu supstance. Polimorfna forma može dovesti do termičkog ponašanja različitog od ponašanja amorfne tvari ili druge polimorfne forme. Termičko ponašanje se mjeri u laboratoriju takvim postupcima kao što je kapilarno određivanje točke taljenja, termogravimetrijska analiza (TGA) i diferencijalna pregledna kalorimetrija (DSC) te se može koristiti za razlikovanje nekih polimorfnihi formi od drugih. Određena polimorfna forma može također dovesti do pojave istaknutih svojstava koja se mogu ustanoviti pomoću rendgenske difrakcije praškastog uzorka, ^{13}C NMR spektrometrije čvrstog stanja i infracrvene spektrometrije.

Otkriće novih kristalnih formi farmaceutski korisnog spoja pruža nove prilike za poboljšanje karakteristika ponašanja farmaceutskog proizvoda. Ono povećava repertoar materijala koje stručnjak za formuliranje ima na raspolaganju za projektiranje, na primjer, farmaceutske forme doziranja lijeka sa ciljanim profilom otpuštanja ili drugom željenom karakteristikom.

U. S. Pat. No. 4,529,596 usmjeren je na sastav klopidoğrela i metode za njegovu primjenu. 596 patent podučava sintezu klopidoğrela, ali ne predlaže ili iznosi postojanje polimorfa ili amorfne forme klopidoğrela. U. S. Pat. No. 4,847,265 usmjeren je na enantiomer klopidoğrela i također ne predlaže ili podučava o bilo kakvim polimorfima ili amorfnoj formi klopidoğrela. Ovi U. S. patentni su ovdje uključeni putem reference.

Međunarodna publikacija International Publication No. WO 99/65915 iznosi dva polimorfa klopidoğrel hidrogensulfata, nazvana Forme I i II, iako Forma I je originalno iznesena u EP 281459.

Prema međunarodnoj publikaciji International Publication No. WO99/65915, Forma I ima PXRD difraktogram s maksimumima na 9.2, 10.9, 15.2, 17.9, 18.5, 20.6, 23.0, 23.2, 23.4 i 25.5 ± 0.2 stupnjeva dva theta. Forma I također ima infracrveni spektar s apsorpcijskim vrpčama na 2987, 1753, 1222, 1175 i 841 cm^{-1} .

WO 99/65915 također iznosi klopidoğrel hidrogensulfat Formu II, prema čemu ima PXRD difraktogram s maksimumima na 12.9, 13.6, 15.6, 17.7, 19.5, 21.6, 23.0, 23.3 i 24.7 ± 0.2 stupnjeva dva theta. Ima infracrveni spektar s apsorpcijskim vrpčama na 2551, 1753, 1497, 1189 i 1029 cm^{-1} .

Prema prijevodu Applicants' English translation, u primjeru 1B, Forma I se priprema otapanjem klopidoğrel kamforsulfonata u diklormetanu u atmosferi dušika. Onda se uvodi otopina kalij karbonata u vodi. Organska faza se onda ukloni, koncentrira i dodaje u aceton. Otopina u acetonu se stavi u reakcijsku posudu pod dušikom i dodaje se 94% otopina koncentrirane sumporne kiseline. Smjesa se onda destilira i ohladi, nakon čega slijedi kristalizacija. Kristali se isperu i osuše da se dobije Forma I.

Prema Chemical Abstract Accession No. 1999:811251, Forma II se priprema dodavanjem otopine 50 g klopidoğrel kamforsulfonata u 100 mL diklormetana u otopinu 9.1 g kalij karbonata u 70 mL vode. Organska faza je odvojena, koncentrirana i otopljena u 229 mL acetona. Otopina u acetonu zagrijavana je uz refluks s 7.4 g 80% sulfatne kiseline pod dušikom 2 h. Otalo je onda uklonjeno da se dobije Forma II.

Forma II može se također prirediti iz Forme I ostavljanjem vodene otopine matičnice nakon kristalizacije Forme I da stoji 3-6 mjeseci.

Predmetni izum također pruža klopidoğrel hidrogensulfat 1-butanolat, izopropanolat, 2 -butanolat i 1-propanolat.

Sada su otkrivene četiri nove kristalne forme klopidoğrel hidrogensulfata, označene Forme III, IV, V i VI, plus amorfna forma klopidoğrel hidrogensulfata i novi postupak za njihovu preparaciju te za preparaciju Forme I i II klopidoğrela.

Sažetak izuma

U jednom aspektu predmetni izum pruža klopido⁵grel hidrogensulfat karakteriziran podacima izabranim iz skupine koja se sastoji od niza: rendgenski difraktogram praškastog uzorka s maksimumima na oko 8.1, 8.7, 14.3, 15.4, 20.1, 22.3, 22.5, 23.5 i 24.1±0.2 stupnjeva dva theta, termogram diferencijalne pregledne kalorimetrije koji ima endotermni maksimum na oko 105 °C i FTIR spektar s maksimumima na oko 581, 707, 755, 971, 1057, 1196, 1252, 1436, 1476, 1748, 2590, 2670 i 2963 cm⁻¹. Navedena čvrsta kristalna forma označava Formu III.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido¹⁰grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika Forme III (kao što su PXRD maksimumi i/ili FTIR maksimumi i/ili DSC maksimumi ovdje izneseni) koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido¹⁰grel hidrogensulfata u 1-butanolu, uklanjanja 1-butanola iz otopine da se dobije ostatak, miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido¹⁰grel hidrogensulfat i odvajanja klopido¹⁰grel hidrogensulfata. Vlažni uzorak se preferirano suši.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža klopido¹⁵grel hidrogensulfat karakteriziran podacima izabranim iz skupine koja se sastoji od niza: PXRD difraktogram kako je temeljno prikazan na si. 4. i FTIR spektar s maksimumima na oko 583, 723, 762, 846, 1040, 1167, 1223, 1438, 1478, 1638, 1752, 2585 i 2960 cm⁻¹. Navedena čvrsta kristalna forma je amorfna forma.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido²⁰grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika amorfne forme koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido²⁰grel hidrogensulfata u alkoholu izabranom iz skupine koja se sastoji od metanola i etanola, miješanja otopine s protuotapalom da se istaloži klopido²⁰grel hidrogensulfat i odvajanja klopido²⁰grel hidrogensulfata.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido²⁵grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika amorfne forme koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido²⁵grel hidrogensulfata u alkoholu izabranom iz skupine koja se sastoji od metanola i etanola, uklanjanja alkohola iz otopine da se dobije ostatak, miješanja otopine s protuotapalom da se istaloži klopido²⁵grel hidrogensulfat i odvajanja klopido²⁵grel hidrogensulfata.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido³⁰grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika amorfne forme koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido³⁰grel hidrogensulfata u alkoholu izabranom iz skupine koja se sastoji od metanola i etanola, miješanja otopine s protuotapalom da se istaloži klopido³⁰grel hidrogensulfat i odvajanja alkohola i protuotapala.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido³⁵grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika amorfne forme koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido³⁵grel hidrogensulfata u acetonu i uklanjanja acetona.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido⁴⁰grel hidrogensulfata Forme I koji obuhvaća dovodenje u kontakt amornog klopido⁴⁰grel hidrogensulfata s eterom i odvajanje klopido⁴⁰grel hidrogensulfata Forme I. Preferirano, amorfni klopido⁴⁰grel hidrogensulfat se suspendira u eteru.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža klopido⁴⁵grel hidrogensulfat karakteriziran podacima izabranim iz skupine koja se sastoji od niza: a) PXRD difraktogram s maksimumima na oko 22.0, 25.9, 26.9, 27.4, 28.1, 28.6 i 28.9±0.2 stupnjeva dva theta, DSC termogram s endotermnim maksimumom na oko 160 - 170 °C i FTIR spektar s maksimumima na oko 618, 769, 842, 893, 935, 974, 1038, 1116, 1370, 1384 cm⁻¹. Navedena čvrsta kristalna forma označava Formu IV.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido⁵⁰grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika Forme IV koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido⁵⁰grel hidrogensulfata u izopropanolu, taloženja klopido⁵⁰grel hidrogensulfata i odvajanja klopido⁵⁰grel hidrogensulfata.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido⁵⁵grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika Forme IV koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido⁵⁵grel hidrogensulfata u izopropanolu i uklanjanja izopropanola.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža klopido⁶⁰grel hidrogensulfat karakteriziran podacima izabranim iz skupine koja se sastoji od niza: PXRD difraktogram s maksimumima na oko 25.5, 26.6, 27.8 i 28.5±0.2 stupnjeva dva theta, DSC profil s endotermnim maksimumom na oko 126 - 132 °C i FTIR spektar s maksimumima na oko 623, 743, 802, 817, 843, 963, 972, 1028 i 1374 cm⁻¹. Navedena čvrsta kristalna forma označava Formu V.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika Forme V koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u 2-butanolu, miješanja protuotapala s otopinom da se istaloži klopido­grel hidrogensulfat i odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.

5 U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata koji ima najmanje jednu od karakteristika Forme V koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u 2-butanolu, uklanjanja 2-butanola iz otopine da se dobije ostatak, miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido­grel hidrogensulfat i odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.

10 U drugom aspektu, predmetni izum pruža klopido­grel hidrogensulfat karakteriziran podacima izabranim iz skupine koja se sastoji od niza: rendgenski difraktogram praškastog uzorka s maksimumima na oko 8.3, 9.1, 23.2, 23.6±0.2 stupnjeva dva theta, termogram diferencijalne pregledne kalorimetrije koji ima endotermni maksimum na oko 136 °C i FTIR spektar s maksimumima na oko 959, 1061, 1430, 1751, 1757 i 3119 cm⁻¹. Navedena čvrsta kristalna forma označava Formu VI.

15 U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u 1-propanolu, uklanjanja 1-propanola iz otopine da se dobije ostatak, miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido­grel hidrogensulfat i odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.

20 Preferirano, uklanjanje se provodi u postupcima predmetnog izuma uparavanjem.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata Forme II koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u otapalu izabranom iz skupine koja se sastoji od niza diklormetan, 1,4-dioksan, toluen, kloroform, etil acetat, metiletil keton i t-butilmetil eter, taloženja klopido­grel hidrogensulfata iz otopine i odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.

25 U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata Forme II koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u acetonitrilu, miješanja otopine s protuotapalom da se istaloži klopido­grel hidrogensulfat i uklanjanja taloga.

30 Preferirana antiotapala su C₂ do C₈ eteri.

Predmetni izum također pruža farmaceutske kompozicije i način njihovog davanja, za inhibiranje nakupljanja pločica.

35 **Kratak opis slika**

- Sl. 1 je rendgenski difraktogram praškastog uzorka klopido­grel hidrogensulfata Forme III.
- Sl. 2 termogram diferencijalne pregledne kalorimetrije (DSC) klopido­grel hidrogensulfata Forme III.
- Sl. 3 je FTIR spektar klopido­grel hidrogensulfata Forme III.
- 40 Sl. 4 rendgenski difraktogram praškastog uzorka (PXRD) klopido­grel hidrogensulfata amorfnе forme.
- Sl. 5 je FTIR spektar klopido­grel hidrogensulfata amorfnе forme.
- Sl. 6 je PXRD difraktogram klopido­grel hidrogensulfata Forme IV.
- Sl. 7 je DSC termogram klopido­grel hidrogensulfata Forme IV.
- Sl. 8 je MR spektar klopido­grel hidrogensulfata Forme IV.
- 45 Sl. 9 PXRD difraktogram klopido­grel hidrogensulfata Forme V.
- Sl. 10 je DSC termogram klopido­grel hidrogensulfata Forme V.
- Sl. 11 je FTIR spektar klopido­grel hidrogensulfata Forme V.
- Sl. 12 je PXRD difraktogram klopido­grel hidrogensulfata Forme VI.
- Sl. 13 je DSC termogram klopido­grel hidrogensulfata Forme VI.
- 50 Sl. 14 je FTIR spektar klopido­grel hidrogensulfata Forme VI.
- Sl. 15 je površinska analiza nečistoća pomoću HPLC.

Detaljan opis izuma

55 Kako se ovdje koristi, izrazi "IPA", "izopropanol", "izopropil alkohol" i "2-propanol" odnose se na isti alkohol.

Kako se ovdje koristi, izrazi "kristalizacija" i "taloženje" su sinonimi.

Predmetni izum pruža nove polimorfe klopido­grel hidrogensulfata i nove amorfnе forme. Različite forme dobivene su, između ostalog, primjenom različitih alkohola.

60

U prvom aspektu, predmetni izum pruža novu kristalnu formu klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta, označenu Forma III. Klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta Form III je karakteriziran rendgenskim difrakto­gramom praškastog uzorka (Sl. 1) s maksimumima na oko 8,1, 8,7, 14,3, 15,4, 20,1, 22,3, 22,5, 23,5 i $24,1 \pm 0,2$ stupnjeva dva theta.

- 5 Klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta Form III proizvodi termogram diferencijalne pregledne kalorimetrije (DSC) (Sl. 2) koji ima maksimalnu endotermu oko 105 °C.

- Klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta Forme III proizvodi FTIR spektar (Sl. 3) s karakterističnim apsorpcijskim vrp­cama na oko 581, 707, 755, 971, 1057, 1196, 1252, 1436, 1476, 1748, 2590, 2670 i 2963 cm^{-1} . FTIR spektar klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta Forme III ima dodatne apsorpcijske vrpce na oko 838, 886 i 1594 cm^{-1} .

- Predmetni izum dalje pruža postupak za preparaciju klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta Forme III koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta i 1-butanola, uklanjanja 1-butanola da se dobije ostatak, miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta i odvajanja klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta.

- 15 U postupku, klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta se miješa s dovoljnom količinom alkohola da se otopi klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta na ili ispod temperature refluksa alkohola. Da se potpuno otopi klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta, smjesa se može zagrijati do temperature refluksa alkohola. Preferirano, smjesa se zagrijava uz refluks oko 30 minuta. Kada se priprema otopina s klopido­gre­l bazom i sumpornom kiselinom, otopina se preferirano zagrijava uz refluks dulje vremenske periode, kao što je oko 2 sata. Stručnjak u području može uvažiti da male razlike u temperaturi i vremenu trajanja mogu proizvesti isti rezultat i druge temperature i vremena trajanja mogu proizvesti isti rezultat pod drugim uvjetima.

- 25 U najviše preferiranoj izvedbi, alkohol se uparava pod tlakom okoline ili sniženim tlakom nakon hlađenja, uz mogućnost hlađenja u međuvremenu. Preferirano, otopina se hladi do sobne temperature i alkohol se uparava pod sniženim tlakom. Ostatak ostaje nakon uparavanja.

- Protuotapalo se onda dodaje u ostatak. Preferirano, protuotapalo je eter. Više preferirano, svaki od eterskih alkilnih radikala povezanih na atom kisika se neovisno izabere iz skupine koja se sastoji iz niza metil, etil, propil, izopropil, butil, 1-butil, 2-butil i t-butil. Najviše preferirano, eter je dietil eter ili metil t-butil eter.

- 35 Smjesa ostatka i protuotapala se može onda miješati jedan ili dva dana, preferirano dulje vrijeme kada se polazi od klopido­gre­l baze. Talog počne nastajati. Talog se onda odvoji od smjese. Stručnjak u području može uvažiti da ima puno načina da se razdvoji talog od smjese. Preferirano, talog se odvaja filtriranjem. Nakon odvajanja, talog se po izboru može isprati organskim otapalom kao što je dietil eter da se uklone nečistoće.

- 40 Odvojeni talog se onda preferirano osuši, pod tlakom okoline ili pod sniženim tlakom. U preferiranoj izvedbi, talog se suši u vakuumu. Preferirano, talog se zagrijava da se ubrza proces sušenja. Više preferirano, zagrijava se na oko 40°C do oko 80°C. Najviše preferirano, zagrijava se na oko 50°C – 65°C oko 24 sata u vakuumskoj peći. Stručnjak u području može uvažiti da ima puno načina sušenja spoja i da mijenjanjem uvjeta, druge temperature, tlakovi i vremenski periodi bi zadovoljili.

- Klopido­gre­l Forme III mogu se dobiti uz iskorištenje oko 97% što pokazuje visoku efikasnost i iskorištenje ovog novog postupka.

- 45 U drugom aspektu, predmetni izum pruža novi amorfní klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta. U skladu s izumom, amorfní klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta je vrlo čist. Više preferirano, on je bitno bez kristalnog klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta. Najviše preferirano, amorfní klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta je bez kristalnog klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta unutar granice detekcije rendgenskog difraktometra za praškasti uzorak u skladu s opisanom instrumentacijom. Čistoća klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta može se procijeniti uspoređivanjem PXRD difraktograma nepoznatog uzorka s onima smjesa pravog čistog amorfnog i pravog čistog kristalnog klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta.

- 55 Amorfní karakter i čistoća tvari koju smo proizveli potvrđeni su rendgenskim difrakto­gramom praškastog uzorka dobivenim iz uzorka tvari koji je dan na si. 4. Difrakto­gram je bez jakih ošt­rih refleksa i neizražajan je osim grbe s maksimumom centriranim na oko 2 4 stupnjeva dva theta.

Amorfna forma ima FTIR spektar (Sl. 5) s maksimumima na oko 583, 723, 762, 846, 1040, 1167, 1223, 1438, 1478, 1638, 1752, 2585 i 2960 cm^{-1} .

- 60 Izum dalje pruža postupak za preparaciju amorfní forme klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta u metanolu ili etanolu i miješanja otopine s protuotapalom da se istaloži klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta i odvajanja klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta.

Alkoholna otopina klopido­gel hidrogensulfata može se zagrijavati da se poveća topljivost klopido­gel hidrogensulfata u alkoholu. Preferirano, otopina se zagrijava od oko sobne temperature do oko temperature refluksa, s tim da su temperature na ili blizu refluksa najviše preferirane. Nakon otapanja, otopina se može ohladiti, preferirano do sobne temperature.

Alkohol se može opciono ukloniti iz otopine da se dobije pjena ili uljasti ostatak. Preferirano, alkohol se ukloni uparavanjem. Alkohol se može upariti na tlaku okoline ili sniženom tlaku i opciono zagrijati da se ubrza isparavanje. Protuotapalo se u takvom slučaju onda doda u pjenu ili uljasti ostatak.

Alternativno, otopina klopido­gel hidrogensulfata i alkohola može se dodati u protuotapalo da se istaloži klopido­gel hidrogensulfat. Preferirano, otopina se dodaje polagano u proutotapalo. Preferirano, protuotapalo je eter. Svaki alkilni radikal na eteru može se neovisno izabrati iz skupine koja se sastoji iz niza metil, etil, propil, izopropil, butil, 1-butil, 2-butil i t-butil. U jednoj preferiranoj izvedbi, eter je metil-1-butil eter. U drugoj preferiranoj izvedbi, eter dietil eter.

U eteru nastaje talog. Talog se treba odvojiti od etera u ranom stupnju, preferirano unutar nekoliko sati. I nače će se amorfna forma promijeniti u Formu 1 što dovodi do nižeg iskorištenja.

Talog se može odvojiti tehnikama dobro poznatima u struci. Preferirano, talog se odvaja filtriranjem. Opciono se može koristiti vakuum filtriranje.

Talog se može osušiti na tlaku okoline ili sniženom tlaku. Preferirano, talog se zagrijava u vakuums­koj peći oko 24 sata. Više preferirano, talog se zagrijava do temperature oko 40 °C do oko 70 °C. Najviše preferirano, zagrijava se do oko 50°C oko 24 sata.

Predmetni izum također pruža postupak za preparaciju amorf­nog klopido­gel hidrogensulfat koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­gel hidrogensulfata u metanolu ili etanolu, miješanja otopine s protuotapalom i uklanjanja alkohola i protuotapala. Preferirano, otopina se dodaje u protuotapalo.

U jednoj preferiranoj izvedbi, protuotapalo je aromatski ugljikovodik s jednim prstenom kao što je toluen, benzen ili. Najviše preferirano, aromatski ugljikovodik s jednim prstenom je toluen.

Klopido­gel hidrogensulfat se prvo otopi u alkoholu da nastane otopina. Nakon otapanja klopido­gel hidrogensulfata u alkoholu, otopina se dodaje u protuotapalo. U manje preferiranoj izvedbi, otopina se koncentrira prije dodavanja u protuotapalo. Preferirano, protuotapalo se zagrijava do temperature oko sobne temperature do temperature refluksa tako da klopido­gel hidrogensulfat postane bolje topljiv u protuotapalu uz to da su temperature na ili blizu refluksa preferirane. Najviše preferirano, protuotapalo se zagrijava do temperature refluksa. Uz zagrijavanje protuotapala, smjesa se može dodati u protuotapalo značajno polagano da se poveća ukupna količina klopido­grela koju preuzme protuotapalo.

Nakon dodavanja smjese u protuotapalo, nastala smjesa se preferirano ohladi do sobne temperature, iako će stručnjak u području uvidjeti da druge temperature mogu postići isti rezultat. Da se dobije amorfni oblik, protuotapalo i alkohol se uklone, preferirano uparavanjem, da ostane amorfni oblik. Uparavanje se može odvijati na tlaku okoline ili sniženom tlaku i otopina se može zagrijavati da se ubrza proces uparavanja.

Predmetni izum pruža postupak za preparaciju amorfne forme klopido­gel hidrogensulfata koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­gel hidrogensulfata u acetonu i uklanjanja acetona da se dobije amorfna forma. Smjesa klopido­gel hidrogensulfata i acetona se zagrijava da nastane otopina. Preferirano, smjesa se zagrijava do temperature na kojoj nastaje homogena otopina. Najviše preferirano, smjesa se zagrijava do oko refluksa nekoliko sati.

Nakon zagrijavanja, otopina se preferirano hladi do oko sobne temperature. Otopina može se miješati. Preferirano, otopina se miješa nekoliko sati. Nakon miješanja, aceton se ukloni da se dobije prašak koji je amorfna forma klopido­gel hidrogensulfata. Preferirano, aceton se uklanja uparavanjem. Da se ubrza proces sušenja, tlak se može sniziti i temperatura se može povisiti. Stručnjak u području može uvažiti da preparacija amorfne forme može biti moguća pod drukčijim uvjetima.

Predmetni izum također pruža postupak za preparaciju klopido­gel hidrogensulfat Forme I i smjese klopido­gel Forme I i amorf­nog klopido­gel hidrogensulfata. Amorfna forma pretvara se s vremenom u Formu I kada dođe u kontakt, preferirano u suspenziji, s eterom. Preferirano, eter je C₂ do C₈ eter kako je gore opisano, više preferirano metil t-butil eter ili dietil eter. Stručnjak u području može uvažiti da se omjer Forme I prema amorf­nom obliku povećava vremenom i da se, kroz rutinsko eksperimentiranje, omjer formi jedne prema drugoj može odrediti za bilo koje određeno vrijeme.

Primjeri ilustriraju da amorfni oblik klopido­grel hidrogensulfata prolazi transformaciju u Formu I u eter, naročito u vremenskom periodu od oko 45 minuta do jednog sata. Da se dobije temeljno Forma I, klopido­grel hidrogensulfat se suspendira eteru preferirano jedan sat, a dulji vremenski periodi, kao što je četiri i osam sati, su najviše preferirani. Vrijeme transformacije može biti dulje ako je polazna tvar klopido­grel slobodna baza umjesto klopido­grel hidrogensulfata.

Kao što primjeri ilustriraju stručnjak u području će uvidjeti, moguće je da se dobije klopido­grel hidrogensulfat Forme I iz klopido­grel hidrogensulfata primjenom amorfne forme kao intermedijera. Prvo se amorfna forma dobije kako je ilustrirano i onda se suspendira u eteru da se dobije Forma I. Primjeri predmetnog izuma dobivaju Formu I ovim mehanizmom.

Predmetni izum također pruža klopido­grel hidrogensulfat Forme IV. Klopido­grel hidrogensulfat Forme IV karakteriziran je rendgenskim difraktogramom praškastog uzorka (PXRD), termičkom analizom i FTIR spektroskopijom. Klopido­grel hidrogensulfat Forme IV predmetnog izuma je karakteriziran PXRD difraktogramom (Sl. 6) s maksimumima na oko 22.0, 25.9, 26.9, 27.4, 28.1, 28.6 i 28.9 ± 0.2 stupnjeva dva theta. Određenje, klopido­grel hidrogensulfat Forme IV je karakteriziran PXRD difraktogramom s maksimumima na oko 11.0, 12.5, 13.3, 14.0, 17.6, 18.2, 18.8, 20.5, 22.0, 22.9, 24.1, 25.9, 26.9, 27.4, 28.1, 28.6 i 28.9 ± 0.2 stupnjeva dva theta.

Klopido­grel hidrogensulfat Forme IV je također karakteriziran pomoću DSC. DSC termogram klopido­grel hidrogensulfata Forme IV (Sl. 7) karakteriziran je endotermnim maksimumom na oko 160-170°C. Klopido­grel hidrogensulfat Forme IV je također karakteriziran FTIR spektrom (Sl. 8) s maksimumima na oko 618, 769, 842, 893, 935, 974, 1038, 1116, 1370, 1384 cm^{-1} .

Predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata Forme IV koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u izopropanolu, taloženja klopido­grel hidrogensulfata i odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.

Klopido­grel hidrogensulfat se otopi u izopropanolu da nastane otopina. Preferirano, izopropanol se zagrije do oko refluksa prije dodavanja klopido­grel hidrogensulfata da se postigne da izopropanol temeljno otopi klopido­grel hidrogensulfat. Nastala otopina se onda ohladi do oko sobne temperature. Stručnjak u području prihvaća da drugi uvjeti i temperature mogu imati isti rezultat.

U jednoj izvedbi, ohlađena otopina se pusti da stoji na sobnoj temperaturi dok ne dođe do taloženja. Otopina se opcionalno može miješati. Nakon miješanja nekoliko sati dolazi do taloženja i nakon toga se odvaja. Talog se može odvojiti u skladu s postupcima dobro poznatima u prijašnjim radovima, kao što je filtriranje, dekantiranje i centrifugiranje, gdje je filtriranje najviše preferirani postupak.

Nakon odvajanja taloga, može ga se opcionalno sušiti. Za sušenje, talog može se zagrijavati ili se tlak smanji da se ubrza proces sušenja. Preferirano, koristi se vakuumska peć za zagrijavanje taloga oko 16 sati na temperaturi od oko 50°C. Rezultat ovog procesa je klopido­grel hidrogensulfat Forme IV.

U drugoj izvedbi, nakon hlađenja otopine otapalo se ukloni da ostane ostatak. Otapalo se preferirano ukloni uparavanjem. Tlak se može sniziti da se ubrza proces sušenja. Analiza ostatka potvrdila je da je to klopido­grel hidrogensulfat Forme IV. U ovoj izvedbi, nakon toga korak odvajanja i sušenja nije neophodan s obzirom da je dobiveni ostatak već suh i odvojen od otapala. Postupak za preparaciju Forme IV ne zahtijeva dodatni korak primjene protuotapala.

Predmetni izum također pruža klopido­grel hidrogensulfat Forme V. Klopido­grel hidrogensulfat Forme V karakteriziran je PXRD, termičkom analizom i FTIR spektroskopijom.

Klopido­grel hidrogensulfat Forme V karakteriziran je PXRD difraktogramom (Sl. 9) s maksimumima na oko 25.5, 26.6, 27.8 i 28.5 ± 0.2 stupnjeva dva theta. Klopido­grel hidrogensulfat Forme V je naročito karakteriziran PXRD difraktogramom s maksimumima na oko 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 i 28.5 ± 0.2 stupnjeva dva theta.

Klopido­grel hidrogensulfat Forme V je karakteriziran diferencijalnom preglednom kalorimetrijom (DSC)(10°C / min, atmosfera dušika). DSC profil klopido­grel hidrogensulfata Forme V (Sl. 10) karakteriziran je oštrim endotermnim maksimumom na oko 126 - 132 °C. Klopido­grel hidrogensulfat Forme V također je karakteriziran FTIR spektrom (Sl. 11) s maksimumima na oko 623, 743, 802, 817, 843, 963, 972, 1028 i 1374 cm^{-1} .

Predmetni izum pruža postupak za preparaciju klopido­grel Forme V koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u 2-butanolu da nastane otopina, miješanja protuotapala s otopinom da se istaloži

klopidogrel hidrogensulfat i odvajanja klopidogrel hidrogensulfata. Preferirano, protuotapalo se dodaje u otopinu. Talog se može opcionalno sušiti. Preferirano, talog se suši pod sniženim tlakom i pri povišenoj temperaturi. Najviše preferirano, talog se suši u vakuumskoj peći oko 24 sata na temperaturi oko 50 °C.

- 5 Prvo, klopidogrel hidrogensulfat se otopi u 2-butanolu. Otopina može se zagrijavati da se temeljno otopi klopidogrel hidrogensulfat u alkoholu. Preferirano, otopina se zagrijava do oko refluksa.

Nakon zagrijavanja, otopina se hladi. U jednoj izvedbi, nakon hlađenja, otapalo se ukloni iz otopine, preferirano uparavanjem pod sniženim tlakom, da se dobije ostatak. Protuotapalo se onda doda u ostatak.

- 10 U drugoj izvedbi, nakon hlađenja otopine protuotapalo se dodaju u otopinu bez uklanjanja otapala. Protuotapalo se preferirano dodaje polagano, kao što je dokapavanjem.

- 15 Preferirano, protuotapalo je eter. Više preferirano, svaki eterski alkilni radikal se neovisno izabere iz skupine koja se sastoji iz niza metil, etil, propil, izopropil, butil, 1-butil, 2-butil i t-butil. Najviše preferirano, eter je dietil eter ili metil-1-butileter.

- 20 Nakon dodavanja protuotapala nastaje talog. Otopina ili suspenzija se opcionalno miješa od oko nekoliko sati do oko nekoliko dana. Talog se onda odvoji. Talog se može odvojiti postupcima dobro poznatima u struci, kao što je filtriranje.

- Nakon odvajanja, talog se može opcionalno oprati organskim otapalom kao što je eter. Talog se onda može osušiti. Tlak se može sniziti ili se temperatura povisi da se ubrza proces sušenja. Preferirano, talog se suši u vakuumskoj peći na temperaturi oko 40 °C do 70 °C oko 24 sata.

- 25 Predmetni izum također pruža klopidogrel hidrogensulfat Forme VI. Klopidogrel hidrogensulfat je karakteriziran PXRD difraktogramom (Sl. 12) s maksimumima na oko 8.3, 9.1, 23.2, 23.6±0.2 stupnjeva dva theta. Određivanje, klopidogrel hidrogensulfat Forme VI je karakteriziran PXRD difraktogramom s maksimumima na oko 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 i 25.1±0.2 stupnjeva dva theta.

- 30 Klopidogrel hidrogensulfat Forme VI je također karakteriziran DSC termogramom (Sl. 13) s endotermnim maksimumom na oko 136 °C.

- Klopidogrel hidrogensulfat Forme VI je također karakteriziran FTIR spektrom (Sl. 14) s maksimumima na oko 959, 1061, 1430, 1751, 1757 i 3118 cm⁻¹.

- 35 Predmetni izum također pruža postupak za preparaciju klopidogrel hidrogensulfata Forme VI koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopidogrel hidrogensulfata u 1-propanolu, uklanjanja 1-propanola iz otopine da se dobije ostatak, primiješanja protuotapala ostatku da se istaloži klopidogrel hidrogensulfat i odvajanja taloga.

- 40 Klopidogrel hidrogensulfat se otopi u 1-propanolu da se dobije otopina. Otopina može se zagrijavati da se temeljito otopi klopidogrel hidrogensulfat u 1-propanolu. Preferirano, otopina se zagrijava do oko refluksa nekoliko sati.

- Nakon zagrijavanja, otopina se preferirano hladi do oko sobne temperature i miješa. Otapalo se onda ukloni, preferirano uparavanjem. Da se ubrza proces uparavanja, tlak se može sniziti.

- 45 Preferirano, otapalo se potpuno upari da se dobije uljnati ostatak.

- Protuotapalo se onda doda u ostatak. Preferirano, protuotapalo je eter. Više preferirano, svaki eterski alkilni radikal se neovisno izabere iz skupine koja se sastoji iz niza metil, etil, propil, izopropil, butil, 1-butil, 2-butil i t-butil. Najviše preferirano, eter je metil t-butileter.

- Protuotapalo se doda u ostatak i nastala smjesa se preferirano miješa jedan dan. Talog počinje nastajati i može se odvojiti metodama dobro poznatima u struci, kao što je filtriranje.

- 55 Talog se preferirano suši. Talog može se zagrijavati ili se tlak može sniziti da se ubrza proces sušenja. Preferirano talog se zagrijava od oko 40 °C do oko 60 °C, s tim da je oko 50 °C najviše preferirano. Može se upotrijebiti vakuumski peč poznata u struci kroz oko jedan ili dva dana za sušenje taloga.

- 60 Predmetni izum dalje pruža postupak za preparaciju klopidogrel hidrogensulfata Forme II koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopidogrel hidrogensulfata u otapalu izabranom iz skupine koja se sastoji iz niza kloroform, diklormetan, 1,4-dioksan, toluen, etil acetat, metiletil keton i t-butilmetil eter, taloženja klopidogrel hidrogensulfata iz otopine i odvajanja klopidogrel hidrogensulfata.

Kako primjeri ilustriraju, stručnjak u području će uvažiti da optimalni uvjeti za kristalizaciju klopidogetrel hidrogensulfata Forme II iz ovih otapala ovise o otapalu. Uvjeti primijenjeni za kristalizaciju mogu varirati od jednog otapala do drugog.

- 5 Tipično, klopidogetrel hidrogensulfat se otopi u jednom od otapala i preferirano se zagrijava da se dobije potpuna otopina. Preferirano otopina se zagrijava oko nekoliko sati.

10 Nakon otapanja, otopina se hladi. Preferirano, otopina se hladi do oko sobne temperature. Otopine se mogu taložiti pod neznatno različitim uvjetima ovisno o otapalu koje se koristi. Otopina se može koncentrirati djelomičnim uklanjanjem otapala, kao što je uparavanjem. Otopina može se miješati od oko nekoliko sati do oko nekoliko dana. Nakon taloženja, talog se može odvojiti tehnikama dobro poznatima u struci, kao što je filtriranjem.

15 Preferirano talog se osuši. Talog može se zagrijavati ili se tlak može sniziti da se ubrza proces sušenja. Preferirano talog se zagrijava od oko 40 °C do oko 60 °C, s tim da je oko 50 °C najviše preferirano. Može se upotrijebiti vakuumska peč poznata u struci kroz oko jedan ili dva dana za sušenje taloga.

20 Predmetni izum dalje pruža postupak za preparaciju klopidogetrel hidrogensulfata Forme II koji obuhvaća korake pripremanja otopine klopidogetrel hidrogensulfata u acetonitrilu, primiješanja otopine s protuotapala da se istaloži klopidogetrel hidrogensulfata i odvajanja klopidogetrel hidrogensulfata. Preferirano, otopina se dodaje u protuotapalo.

Preferirano, otopina se priprema miješanjem amorfnog klopidogetrel hidrogensulfata s acetonitrilom. Preferirano, otopina se drži na oko sobne temperature. Otopina se onda dodaje u protuotapalo da se istaloži klopidogetrel hidrogensulfat. Preferirano, otopina se dodaje polagano u protuotapalo.

25 Protuotapalo je preferirano eter. Više preferirano, svaki eterski alkilni radikal se neovisno izabere iz skupine koja se sastoji iz niza metil, etil, propil, izopropil, butil, 1-butil, 2-butil i t-butil. Najviše preferirano, eter je dietil eter.

30 Nakon dodavanja otopine u protuotapalo, nastaje talog. Suspenzija može se miješati, preferirano oko jedan dan. Talog se onda odvoji tehnikama poznatima u struci kao što je filtriranje.

Preferirano talog se suši. Talog može se zagrijavati ili se tlak može sniziti da se ubrza proces sušenja. Preferirano talog se zagrijava od oko 50 °C do oko 70 °C, s tim da je oko 65 °C najviše preferirano. Može se upotrijebiti vakuumska peč poznata u struci.

35 Nove kristalne forme klopidogetrel hidrogensulfata su solvati različitih otapala. Klopidogetrel hidrogensulfat Forme III je solvat 1-butanola i sadrži oko 7 do oko 8% 1-butanola težinski. Forma IV se smatra da je solvat izopropanola i sadrži oko 3% do oko 9% izopropanola težinski. Forma V je solvat 2-butanola i sadrži oko 9% do oko 10% 2-butanola težinski. Forma VI je solvat 1-propanola i sadrži oko 6% propanola težinski.

40 Stručnjak u području će uvažiti da postupci predmetnog izuma mogu koristiti klopidogetrel slobodnu bazu umjesto klopidogetrel hidrogensulfata kao polaznu supstancu. Nakon pripreme otopine alkohola i slobodne baze, slobodna baza može se obraditi sulfatnom kiselinom da se dobije hidrogensulfatna forma. Otopina se onda preferirano zagrijava do refluksa nekoliko sati. Preferirano, sulfatna kiselina koja se koristi je oko 20% do oko 98% vodena otopina sulfatne kiseline, najviše preferirano oko 80% vodena otopina sulfatne kiseline. Molarni ekvivalent sulfatne kiseline prema upotrijebljenoj klopidogetrel bazi je preferirano od oko 0.66 ekvivalenata do oko 1.1 ekvivalenata.

Stručnjak u području će uvažiti da uvjeti i iskorištenje može varirati kada se polazi od klopidogetrel baze umjesto klopidogetrel hidrogensulfata.

50 Iskorištenje i uvjeti mogu dalje varirati s obzirom na molarni omjer i koncentraciju upotrijebljene sulfatne kiseline. Primjeri predmetnog izuma pružaju vodstvo stručnjaku u području s obzirom na optimalne uvjete.

55 Stručnjak u području će također uvidjeti da domet prikaza nije ograničen redoslijedom dodavanja prilikom dodavanja protuotapala. Na primjer, smjesa se može dodati u protuotapalo ili obratno, iako neka izvedba može preferirati jedan u odnosu na drugi. Uobičajeno je kristalizacija klopidogetrela bolja kada se otopina dodaje u protuotapalo, ali u postupku je obično prikladnije da se dodaje protuotapalo u otopinu. Kada se dodaje protuotapalo na ostatak, redoslijed dodavanja je od minimalnog značaja.

60 Stručnjak u području uviđa da primjena protuotapala uzrokuje taloženje spoja. U jednoj izvedbi, protuotapalo se dodaje u otopinu da se smanji topljivost određenog spoja u određenom otapalu te tako dolazi do taloženja. U drugoj izvedbi, protuotapalo se dodaje u uljasti ostatak ili gumastu tvar gdje niska topljivost određenog spoja u protuotapalu dovodi do taloženja toga spoja.

Mnogi postupci predmetnog izuma uključuju kristalizaciju iz određenog otapala.

Stručnjak u području će uvidjeti da se uvjeti koji se odnose na kristalizaciju mogu modificirati bez utjecaja na formu dobivenog polimorfa. Na primjer, kada se miješa klopidogetrel hidrogensulfat u otapalu da nastane otopina, zagrijavanje smjese može biti neophodno da se potpuno otopi polazna supstanca. Ako zagrijavanje ne razbistri smjesu, smjesa se može razrijediti ili filtrirati. Za filtriranje, vruća smjesa se može propuštati kroz papir, staklena vlakna ili drugi membranski materijal, ili kroz sredstvo za bistenje kao što je celit. Ovisno o primijenjenoj opremi i koncentraciji i temperaturi otopine, može biti potrebno da se aparatura za filtriranje prethodno zagrije da se izbjegne prerana kristalizacija.

Uvjeti se također mogu promijeniti da se potakne/ubrza taloženje. Preferiran način poticanja taloženja je da se smanji topljivost otapala. Topljivost otapala se može smanjiti, na primjer, hlađenjem otapala.

Drugi način za ubrzavanje kristalizacije je ubacivanjem kristala produkta ili grebenjem unutarnje površine posude za kristalizaciju staklenim štapićem. U drugim prilikama, kristalizacija se može dogoditi spontano bez poticanja. Predmetni izum pokriva izvedbe gdje se kristalizacija ili taloženje događa precipitation spontano kao i one gdje se potiče/ubrzava, osim ako je takvo poticanje ključno za dobivanje određenog polimorfa.

Kao inhibitor naslaga, klopidogetrel je efikasan za potiskivanje letalnih efekata grušanja krvi. Nakupljanje pločica se često događa oko oštećene krvne žile. Krvne žile mogu imati samo male pukotine ili naslage koje već potaknu nakupljanje pločica.

Nakupljanje pločica dovodi do začepljenja arterija i tako povećava rizik primarnih i sekundarnih udara i srčanog infarkta. Inhibiranjem nakupljanja pločica klopidogetrel hidrogensulfat smanjuje rizik srčanog infarkta i udara. Klopidogetrel je naročito efikasan pri sekundarnoj prevenciji ishemičnih događaja koji se definiraju u struci kao smanjenje dostave krvi u tjelesni organ, tkivo ili dio uzrokovano suženjem ili začepljenjem krvnih žila.

Farmaceutske kompozicije predmetnog izuma sadrže klopidogetrel hidrogensulfat Forme III, IV, V, VI i amorfnu formu, opcionalno u smjesi s drugim formama ili amorfnim klopidogetrelom i/ili aktivnim sastojcima. Klopidogetrel hidrogensulfat Forme III, IV, V i VI dobivene postupcima predmetnog izuma su idealne za farmaceutsku kompoziciju u tome da imaju čistoću najmanje oko 90%, više preferirano najmanje oko 95%, i najviše preferirano najmanje oko 99%. (Postotak površine mjeren pomoću HPLC). Dodatno uz aktivne sastojke, farmaceutske kompozicije predmetnog izuma mogu sadržavati jedan ili više ekscipijenata. Ekscipijenti se dodaju u kompoziciju za niz namjena.

Sredstva za razrjeđivanje povećavaju masu čvrste farmaceutske kompozicije i mogu učiniti da je farmaceutska forma doziranja koja sadrži kompoziciju pacijentu i osobi koja se o njemu brine lakše s njom postupati. Sredstva za razrjeđivanje za čvrste kompozicije uključuju, na primjer, mikrokristalnu celulozu (npr. Avicel®), mikrofinu celulozu, laktozu, škrob, predželatinizirani škrob, kalcij karbonat, kalcij sulfat, šećer, dekstrate, dekstrin, dekstrozu, dibazični kalcij fosfat dihidrat, tribazični kalcij fosfat, kaolin, magnezij karbonat, magnezij oksid, maltodekstrin, manitol, polimetakrilate (npr. Eudragit®), kalij klorid, celulozu u prahu, natrij klorid, sorbitol i talk.

Čvrste farmaceutske kompozicije koje se kompaktiraju u formu doziranja, kao što je tableta, mogu uključivati ekscipijente čije funkcije uključuju pomaganje vezanja aktivnog sastojka i drugih ekscipijenata zajedno nakon prešanja. Veziva za čvrste farmaceutske kompozicije uključuju akaciju, algininsku kiselinu, karbomer (npr. karbopol), karboksimetilcelulozu natrij, dekstrin, etil celulozu, želatinu, guar gumu, hidrogenirano biljno ulje, hidroksietil celulozu, hidroksipropil celulozu (npr. Klucel®), hidroksipropil metil celulozu (npr. Methocel®), tekuću glukozu, magnezij aluminij silikat, maltodekstrin, metil celulozu, polimetakrilate, povidon (npr. Kollidon®, Plasdane®), predželatinizirani škrob, natrij alginat i škrob.

Brzina otapanja kompaktirane čvrste farmaceutske kompozicije u pacijentovom želucu može se povećati dodavanjem sredstva za razgradnju u kompoziciju. Sredstva za razgradnju uključuju algininsku kiselinu, karboksimetilcelulozu kalcij, karboksimetilcelulozu natrij (npr. Ac-Di-Sol®, Primellose), koloidni silicij dioksid, kroskarmelozu natrij, krosipovidon (npr. Kollidon®, Poliplasdane®), guar gumu, magnezij aluminij silikat, metil celulozu, mikrokristalnu celulozu, polakrilin kalij, celulozu u prahu, predželatinizirani škrob, natrij alginat, natrij škrob glikolat (npr. Explotab®) i škrob.

Sredstva za klizanje mogu se dodati da se poboljša protočnost nekompaktirane čvrste kompozicije i da se poboljša preciznost doziranja. Ekscipijenti koji mogu djelovati kao sredstva zaklzanje uključuju koloidni silicij dioksid, magnezijev trisilikat, celulozu u prahu, škrob, talk i tribazični kalcij fosfat.

Kada se forma doziranja kao što je tablet priprema kopaktiranjem kompozicije u prahu, kompozicija e podvrgava pritisku tučka u preši. Neki ekscipijenti i aktivni sastojci imaju sklonost da se primaju na površine tučka i preše što može uzrokovati da proizvod ima udubine i druge površinske nepravilnosti. Sredstvo za podmazivanje se može dodati u kompoziciju da se smanji adhezija i olakša otpuštanje proizvoda s tučka. Sredstva za podmazivanje uključuju magnezij

5 stearat, kalcij stearat, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, hidrogenirano ricinusovo ulje, hidrogenirano biljno ulje, mineralno ulje, polietilen glikol, natrij benzoat, natrij lauril sulfat, natrij stearil fumarat, stearinsku kiselinu, talk i cink stearat.

Arome i pojačivači arome čine da forma doziranja bude lakše jestiva za pacijenta. Uobičajene arome i pojačivači arome za farmaceutske proizvode koji mogu biti uključeni u kompoziciju predmetnog izuma uključuju maltol, vaniliju, etil vaniliju, mentol, limunsku kiselinu, mravlje kiselinu, etil maltol i vinsku kiselinu.

10

Čvrste i tekuće kompozicije mogu se također bojati primjenom bilo koje farmaceutske prihvatljive boje da se poboljša njihov i/ili olakša pacijentu identifikacija proizvoda i razinu jedinične doze.

15

U tekućim farmaceutskim kompozicijama predmetnog izuma, klopidogrel hidrogensulfat i bilo koji drugi čvrsti ekscipijenti se otope ili suspendiraju u tekućem nosaču kao što je voda, biljno ulje, alkohol, polietilen glikol, propilen glikol ili glicerol.

20 Tekuće farmaceutske kompozicije mogu sadržavati sredstva za emulgiranje da se aktivni sastojak ili drugi ekscipijent koji nije topljiv u tekućem nosaču jednoliko rasprši kroz kompoziciju. Sredstva za emulgiranje koja mogu biti korisna u tekućim kompozicijama predmetnog izuma uključuju, na primjer, želatinu, žumanjak jajeta, kazein, kolesterol, akacije, tragakant, hondrus, pektin, metil celulozu, karbomer, cetostearil alkohol i cetil alkohol.

25 Tekuće farmaceutske kompozicije predmetnog izuma mogu također sadržavati sredstvo za povećanje viskoznosti da se poboljša osjećaj u ustima proizvoda i/ili presvuče sluznica gastrointestinalnog trakta. Takva sredstva uključuju akaciju, algininsku kiselinu, bentonit, karbomer, karboksimetilcelulozu kalcij ili natrij, cetostearil alkohol, metil celulozu, etilcelulozu, želatinu, guar gumu, hidroksietil celulozu, hidroksipropil celulozu, hidroksipropil metil celulozu, maltodekstrin, polivinil alkohol, povidon, propilen karbonat, propilen glikol alginat, natrij alginat, natrij škrob glikolat, škrob tragakant i ksantan gumu.

30

Zaslađivači kao što je sorbitol, saharin, natrij saharin, sukroza, aspartam, fruktoza, manitol i invertni šećer mogu se dodati da se poboljša okus.

35 Mogu se dodati konzervansi i helirajuća sredstva kao što je alkohol, natrij benzoat, butilirani hidroksitoluen, butilirani hidroksianizol i etilendiamin tetraoctena kiselina u količinama koje su sigurne za unošenje u tijelo da se poboljša stabilnost prilikom skladištenja.

Prema predmetnom izumu, tekuća kompozicija može također sadržavati pufer kao što je gukonska kiselina, mliječna kiselina, limunska kiselina ili octena kiselina, natrij gukonat, natrij laktat, natrij citrat ili natrij acetat.

40

Izbor ekscipijenata i korištene količine može lako odrediti formulacijski stručnjak temeljeno na iskustvu i uzimanju u obzir standardnih procedura i referentnih radova u području.

45 Čvrste kompozicije predmetnog izuma uključuju praškove, granulate, agregate i kompaktirane kompozicije. Doze uključuju doze pogodne za oralno, bukalno, rektalno, parenteralno (uključujući subkutano, intramuskularno i intravenozno), putem inhaliranja i oftalmičko davanje. Iako će najpogodniji način davanja u bilo kojem danom slučaju ovisiti o prirodi i težini stanja koje se liječi, najviše preferirani put predmetnog izuma je oralni. Doze se mogu pogodno predstaviti u jediničnoj formi doziranja i prirediti na bilo koji od načina dobro poznatih u farmaceutskoj struci.

50

Forme doziranja uključuju čvrste forme doziranja kao tablete, praškove, kapsule, supozitorije, sa sete, trošeje i lozenge kao i tekuće sirupe, suspenzije i napitke.

Forma doziranja predmetnog izuma može biti kapsula koja sadrži kompoziciju, preferirano u prahu ili granuliranu čvrstu kompoziciju izuma, unutar tvrde ili mekane čahure. Čahura može biti napravljena od želatine i opcionalno sadrži sredstvo za plastificiranje kao što je glicerol i sorbitol i sredstvo za zamućivanje ili bojanje.

55

Aktivni sastojak i ekscipijenti mogu se formulirati u kompozicije i forme doziranja prema metodama poznatima u struci.

60 Kompozicija za tabletiranje ili punjenje kapsule može se prirediti vlažnim granuliranjem. U vlažnom granuliranju neki ili svi aktivni sastojci i ekscipijenti u obliku praška se izmiješaju i onda dalje miješaju u prisutnosti tekućine, tipično vode, što uzrokuje da se prašak zgruda u granule. Granulat se prosije i/ili melje, osuši i onda prosije i/ili melje do željene

veličine čestica. Granulat se može onda tabletirati ili se drugi ekscipijenti mogu dodati prije tabletiranja, kao što je sredstvo za klizanje i/ili podmazivanje.

- 5 Kompoziciju za tabletiranje može se prirediti konvencionalno suhim miješanjem. Na primjer, smiješana kompozicija aktivnih tvari i ekscipijenata može se kompaktirati u pločicu ili list i onda stisnuti u kompaktirane granule. Kompaktirane granule mogu se nakon toga prešati u tabletu.

- 10 Kao alternativa suhoj granulaciji, smiješana kompozicija može se prešati direktno u kompaktiranu formu doziranja primjenom tehnika direktnog prešanja. Direktno prešanje proizvodi jednoličniju tabletu bez granula. Ekscipijenti koji su naročito pogodni za tabletiranje direktnim prešanjem uključuju mikrokristalnu celulozu, laktozu osušenu raspršivanjem mlaza, dikalcij fosfatdihidrat i koloidni silicijev dioksid. Ispravna primjena ovih i drugih ekscipijenata u tabletiranju direktnim prešanjem dobro je poznata stručnjacima u području s iskustvom i vještinom u određenim izazovima formuliranja kod tabletiranja direktnim prešanjem.

- 15 Punjenje u kapsulu predmetnog izuma može obuhvaćati bilo koju od prethodno spomenutih smjesa i granulata koje su opisane s obzirom na tabletiranje, međutim, one se ne podvrgavaju finalnom koraku tabletiranja.

- 20 Kapsule, tablete i lozenge i druge forme jediničnog doziranja preferirano sadrže ekvivalent baze od oko 75 mg, što je oko 98 grama klopidogetrel hidrogensulfat a Forme III, IV, V, VI ili amorfne forme. Jedinične forme doziranja, kako se ovdje koristi, odnose se na količinu različitih formi klopidogetrela sadržanog u sredstvu davanja, kao što je tableta ili kapsula. U preferiranoj izvedbi jedinična doza u tableti za oralno davanje sadrži ekvivalent baze oko 25 mg do 150 mg. Najviše preferirano, sadrži oko 75 mg ekvivalenta baze. Stručnjak u području će uvidjeti da se druge jedinične doze mogu napraviti po potrebi na rutinski način.

- 25 Upotrebljeni instrumenti:

PXRD

- 30 Rendgenski difraktogrami praškastog uzorka dobiveni su metodama poznatima u struci primjenom Scintag X-ray powder diffractometer model X'TRA, varijabilnog goniometra, rendgenske cijevi s Cu ciljnom anodom i detektorom čvrstog stanja. Upotrijebljen je okrugli standardni aluminijski držač uzorka s okruglom kvarcnom pločicom pozadine nula. Snimanja su izvedena u rasponu od 2 do 40 stupnjeva dva theta, kontinuirano, s brzinom snimanja 3 stupnjeva/min.

DSC

- 35 DSC termogram dobiven je primjenom uređaja DSC Mettler 821e Star[®]. Temperaturni raspon snimanja bio je 30 - 350 °C brzinom 10 °C/min. Težina uzorka bila je 3 - 5 mg. Uzorak je pročišćen plinovitim dušikom uz brzinu protoka 40 mL/min. Korištene su standardne aluminijske posudice od 40 µl s poklopcima s tri male rupice.

FTIR

- 40 Da se dobiju FTIR rezultati, korišten je Perkin-Elmer Spectrum One FTIR spektrometar s tehnikom difuzne reflektancije. Uzorak je fino samljeven s kalijevim bromidom i spektar je bilježen primjenom pozadine kalijevog bromida u priboru difuzne reflektancije. Spektar je bilježen od 4000 - 400 cm⁻¹. Napravljeno je šesnaest snimaka uz rezoluciju 4.0 cm⁻¹. Za FTIR nisu korištene KBr tablete. U prethodnim radovima Forma II je karakterizirana pomoću FTIR primjenom KBr tableta. Kako je izneseno, prijavitelji su proveli FTIR tehnikom difuzne reflektancije ("DRIFT").
- 45 Klopidogetrel hidrogensulfat Forme I i Forme II su analizirani DRIFT metodom i metodom KBr tablete. Dobiveni su slični snimci za istu kristalnu formu različitim metodama.

HPLC

- 50 Kolona i punjenje: Keystone, Betasil C 18, 250×4.6 Eluens: 70% metanol, 30% pufer 10.01M K₂HPO₄, pH = 7.5 s H₃PO₄
- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| Brzina protoka: | 1 ml/min |
| Temp kolone: | 30 °C |
| Valna dužina detekcije = | 230 nm |
| Razrjeđivač: | 70% metanol/30% voda |
| 55 Uzorak: | 10 mg/10 ml razrjeđivača |
| Volumen uštrcavanja: | 20 mikrolitara, |
| Instrument : | Varian |

- 60 Sljedeći primjeri dalje ilustriraju predmetni izum:

Primjeri**Primjer 1****Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme II**

Klopido­grel baza (5.01 g, 1 ekv.) otopljen je u metiletil ketonu (MEK) (39.5 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.74 mL, 0.66 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i pola količine otapala je upareno pod sniženim tlakom i za to vrijeme je nastao talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana MEK (2×10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 3.55 g (54%) klopido­grel hidrogensulfat kristalna Forma II.

Primjer 2**Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme II**

Klopido­grel baza (4.27 g, 1 ekv.) otopljena je u metiletil ketonu (MEK) (33.7 ml). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (1.03 ml, 1.1 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatnih 67 sati za koje vrijeme je nastao talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana MEK (2 × 10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 4.59 g (82%) klopido­grel hidrogensulfat kristalna Forma II.

Primjer 3**Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme II**

Klopido­grel baza (3.73 g, 1 ekv.) otopljena je u diklormetane (29.4 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.55 ml, 0.66 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata za koje vrijeme je nastao talog. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i pola količine otapala je upareno pod sniženim tlakom. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana diklormetanom (2 × 10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 1.42 g (30%) klopido­grel hidrogensulfata kristalne Forme II.

Primjer 4**Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme II**

Klopido­grel baza (4.37 g, 1 ekv.) otopljena je u diklormetanu (34.5 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (1.06 mL, 1.1 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata za koje vrijeme je nastala mutna otopina. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatnih 16 sati za koje vrijeme je nastao masivni talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana diklormetanom (2 x 10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.76 g (48%) klopido­grel hidrogensulfata kristalne Forme II.

Primjer 5**Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme II**

Klopido­grel baza (4.29 g, 1 ekv.) otopljena je u toluenu (33.8 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (1.04 mL, 1.1 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 3 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatnih 16 sati za koje vrijeme je nastao masivni talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana toluenom (2 × 10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 4.59 g (82%) klopido­grel hidrogensulfata kristalne Forme II.

Primjer 6**Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme II**

Klopido­grel baza (4.24 g, 1 ekv.) otopljena je u kloroformu (33.4 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.62 mL, 0.66 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata za koje vrijeme je nastao talog. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i pola količine otapala je upareno pod sniženim tlakom. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana klorformom (2 × 10 mL) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 3.14 g (56%) klopido­grel hidrogensulfat a kristalne Forme II.

Primjer 7**Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme II**

Klopido­grel baza (4.37 g, 1 ekv.) otopljena je u kloroformu (34.5 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (1.06 ml, 1.1 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata.

Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatnih 16 sati za koje vrijeme je nastao masivni talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana klorformom (2×10 ml) i sušena na 50°C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 5.01 g (88%) Klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme II.

5 Primjer 8

Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme II

10 Klopido­gre­l baza (4.03 g, 1 ekv.) otopljena je u etil acetatu (31.8 m L). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.59 ml, 0.66 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 3 sata za koje vrijeme je nastao ljepljivi talog. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatnih 16 sati za koje vrijeme je nastao masivni talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana etil acetatom (2×10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.59 g (49%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme II.

15 Primjer 9

Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme II

20 Klopido­gre­l baza (5.31 g, 1 ekv.) otopljena je u etil acetatu (41.9 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (1.29 mL, 1.1 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 3 sata. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana etil acetatom (2×10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 4.60 g (66%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme II.

Primjer 10

25 Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme II

30 Klopido­gre­l baza (4.39 g, 1 ekv.) otopljena je u tert-butilmetil eteru (MTBE) (34.6 ml). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.64 ml, 0.66 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 3 sata za koje vrijeme je nastao ljepljivi talog. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 2 sata za koje vrijeme je nastao masivni talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana MTBE (2×10 mL) i sušena na 50°C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.96 g (52%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalna Forme II.

Primjer 11

35 Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme II

40 Klopido­gre­l baza (4.17 g, 1 ekv.) otopljena je u 1,4-dioksanu (32.9 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.61 ml, 0.66 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata za koje vrijeme je nastao masivni talog. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 2 sata. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana 1,4-dioksanom (2×10 mL) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.61 g (48%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme II.

Primjer 12

45 Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme II

Amorfni klopido­gre­l hidrogensulfat (1g) otopljen je u acetonitrilu (6 mL) na sobnoj temperaturi. Nastala otopina je dodana u DEE (350 ml) dokapavanjem i dobivena suspenzija je miješana na sobnoj temperaturi 19 sati. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana DEE (15 mL) i sušena na 65 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 0.71 g (71 %) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme II.

50 Primjer 13

Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata amorfnе forme

55 Klopido­gre­l hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u metanolu (6 mL). Toluen (350 mL) je odvojeno zagrijan do temperature refluksa. Metanolna otopina klopido­gre­l hidrogensulfata, dokapana je u vrijući toluen. Nastala otopina zagrijavana je uz refluks dodatnih 20 minuta. Otopina je ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi 16 sati. Otapalo je upareno pod sniženim tlakom do suhog da se dobije kremasta pjena (1.26 grama, 42%) za koju su podaci karakterizacije pokazali da je amorfnа forma.

60

Primjer 14

Preparacija klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta amorfne forme

Klopidogrel hidrogensulfat (2 grama) otopljen je u metanolu (4 mL). Nastala otopina dokapana je u dietil eter (350 mL). Suspenzija je miješana na RT oko četrdesetpet minuta. Krutina je filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 1.12 grama (56%) klopidogrel hidrogensulfat za koju su podaci karakterizacije pokazali da je amorfnu formu.

Primjer 15

Preparacija klopido­grel hidro­gensulfata amorfne forme

Klopidogrel hidrogensulfat (1 gram) otopljen je u metanolu (3 mL) na sobnoj temperaturi. Nastala otopina dokapana je u dietileter (DEE) (350 mL). Dobivena smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 0.5 sata. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 16 sata da se dobije 0.86 g (86%) amorfnog klopidogrel hidrogenskulfata.

Primjer 16

Preparacija klopidoogrel hidrogensulfata amorfne forme

Klopido­gre­l baza (3.42 g) otop­lje­na je u acet­onu (27 mL). Do­da­na je vo­de­na otopi­na sul­fat­ne ki­se­line (20%, 4.57 mL) u otopi­nu na 20 °C. Reak­cijs­ka smje­sa zagri­ja­va­na je do tem­pe­ra­ture re­fluksa 2 sa­ta. Otopi­na je ohla­de­na do sob­ne tem­pe­ra­ture i mije­ša­na na ovoj tem­pe­ra­tu­ri do­dat­na 1.5 sa­ta. Onda je ota­pa­lo upa­re­no do suhog pod sni­ž­nim tla­kom da se do­bi­je prašak (3.59 g, 78%) za koji su po­da­ci ka­rak­te­ri­za­ci­je po­ka­za­li da je a­mor­fna for­ma.

Primjer 17

Preparacija klopidogrel hidrogensulfata amorfne forme

Klopido­gre­l baza (2.88g) otopljena je u acetonu (23 mL). Dodana je vodena otopina sulfatne kiseline (20%, 2.56 mL) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata, je ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 2 sata. Onda je otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije prašak (3.08 g, .82%) za koji su podaci karakterizacije pokazali da je amorfna forma.

Primjer 18

Preparacija klopidogrel hidrogensulfata Forme I

Klopidogrel hidrogensulfat (2 grama) otopljen je u metanolu (4 mL). Nastala otopina dokapana je u metil-1-butileter (300 mL). Suspenzija je miješana na RT 16 sati. Nastali talog je filtriran i sušen na 65 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobiju kristali (1.5 grama, 75%). Analiza koja je slijedila nakon toga potvrdila je da su kristali klopidogrel hidrogensulfat Forme I.

Primjer 19

Preparacija klopidoгрел hidrogensulfata Forme I

Klopidogrel hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u apsolutnom etanolu (9 mL) pri temperaturi refluksa da se dobije bistra otopina. Otopina je onda ohlađena do sobne temperature i otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije ulje. Onda je dokapan metil-1-butil eter ili dietileter (28 mL) u uljasti ostatak i nastala smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24 sata. Bijeli produkt je filtriran i sušen na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.6 grama (87%) klopidogrel hidrogensulfat kristalne Forme I.

Primjer 20

Preparacija klopidoogrel hidrogensulfata Forme I

Klopidogrel hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u metanolu (4 mL) pri temperaturi refluksa da se dobije bistra otopina. Otopina je onda ohlađena do sobne temperature i otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije ulje. Ona je dokapan terc-butil metileter ili dietileter (30 mL) u uljasti ostatak i nastala smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 16 sati. Bijeli produkt je filtriran i sušen na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.65 grama (88%) klopidogrel hidrogensulfata kristalne Forme I.

Primjer 21

Preparacija klopido­gel hidrogensulfata Forme I i amorfne forme

Klopidogrel baza (3.85 g) otopljena je u apsolutnom etanolu (30.4 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.56 mL) u otopinu. Reakcijska smjesa je zagrijavana do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina

ohlađena do sobne temperature i otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom pri čemu je ostala bijela pjena. Pjena je miješana u metil t-butil eteru (MTBE) (7 Omi) 3 sata na sobnoj temperaturi. Otprilike pola MTBE je upareno pod sniženim tlakom i krutina je sakupljena filtriranjem. Krutina je sušena na 50 °C u vakuumskoj peći da se dobije 2.82 g (56%) smjese klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme I i amorfnog klopido­gre­l hidrogensulfata.

Primjer 22

Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme I

Klopido­gre­l hidrogensulfat (1 gram) otopljen je u metanolu (3 mL) na sobnoj temperaturi. Nastala otopina je dokapana u dietileter (DEE) (350 mL). Dobivena smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 1 sat. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 19.5 sata da se dobije 0.76 g (76%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme I.

Primjer 23

Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme I

Klopido­gre­l hidrogensulfat (1 gram) otopljen je u metanolu (3 mL) na sobnoj temperaturi. Nastala otopina je dokapana u dietileter (DEE) (350 mL). Dobivena smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 5 sati. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50°C u vakuumskoj peći 14 sata da se dobije 0.74 g (74%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme I.

Primjer 24

Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme I

Klopido­gre­l hidrogensulfat (1 gram) otopljen je u metanolu (3 mL) na sobnoj temperaturi. Nastala otopina je dokapana u dietileter (DEE) (350 mL). Dobivena smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 8 sati. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 13 sata da se dobije 0.78g (78%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme I.

Primjer 25

Preparacija klopido­gre­l hidrogensulfata Forme I

Klopido­gre­l hidrogensulfat (1 gram) otopljen je u metanolu (3 mL) na sobnoj temperaturi. Nastala otopina je dokapana u dietileter (DEE) (350 mL). Dobivena smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 19.5 sati. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 23 sata da se dobije 0.74g (74%) klopido­gre­l hidrogensulfata kristalne Forme I .

Primjer 26

Preparacija klopido­gre­l kristalne Forme III

Suspenzija klopido­gre­l hidrogensulfata (3 grama) u 1-butanolu (5 mL) zagrijavana je do temperature refluksa 30 minuta da se dobije bistra otopina. Otopina je ohlađena do sobne temperature (RT) i otapalo je upareno pod sniženim tlakom da se dobije uljnati ostatak. Dietil eter (30 mL) je dodan u ostatak. Nastala smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24 - 48 sati. Iz smjese je istaložio bijeli produkt i onda je filtriran te ispran dietil eterom (2 × 10 mL). Bijeli produkt je sušen na 65 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.91 grama kristalnog klopido­gre­l hidrogensulfata (97%) koji je identificiran kao Forma III putem PXRD.

Primjer 27

Preparacija klopido­gre­l kristalne Forme III

Klopido­gre­l baza (4.28g) je otopljena u 1-butanolu (16.9 ml). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.63 ml) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom pri čemu je ostalo žuto ulje. Ulje je miješano u metil t-butil eteru (MTBE) (125ml) 96 sati na sobnoj temperaturi da se dobije talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isušana MTBE (2 × 10ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 3.33 g (60%) klopido­gre­l hidrogensulfat kristalne Forme III.

Primjer 28

Preparacija klopido­gre­l kristalne Forme III

Klopido­gre­l hidrogensulfat kristalna Forma I (1g) otopljen je u 1-butanolu (5 mL) pri temperaturi refluksa. Kada je dobivena bistra otopina, otopina je ohlađena do sobne temperature i otapalo je upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije uljasti ostatak. Onda je dodan dietil eter (DEE) (7 mL) u ostatak i nastala smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24 sata za koje vrijeme je nastao talog. Bijela krutina je sakupljena filtriranjem, isprana DEE (25 mL) i sušena na 60 °C u vakuumskoj peći 20 sati da se dobije 0.86 g (86%) klopido­gre­l hidrogensulfat kristalne Forme III.

Primjer 29

Preparacija klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta Forme IV

Klopidogrel hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u izopropanolu (IPA) (32 mL (~11 vol.)) na temperaturi refluksa. Nastala otopina je ohlađena do sobne temperature i miješana na toj temperaturi 1 sat. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 16 sati da se dobije 1.66 g (55%) klopidogrel hidrogensulfat kristalne Forme IV.

Primjedba: Volumen otapala može se povećati do 21 volumen / 1g klopidogrel hidrogensulfata.

Primjer 30

Preparacija klopido­gre­l hidrogen­sulfa­ta Forme IV

Klopidogrel hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u izopropanolu (IPA)(60 ml (20 vol.)) na temperaturi refluksa. Nastala otopina je ohlađena do sobne temperature otapalo je upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije 2.0 g (67%) klopidogrel hidrogensulfat kristalne Forme IV.

Primjeri 31

Preparacija klopidoĝrel hidrogensulfata Forme IV

Klopido­gre­l baza (2.96 g) otopljena je u izopropanolu (45 mL). Dodana je vodena otopina sulfatne kiseline (98%, 0.50 ml) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 2 sata da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana izopropanolom (2×10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 28 sata da se dobije 2.78g (71%) klopido­gre­l hidrogen­sul­fat kristalne Forme IV.

Primjer 3 2

Preparacija klopidoogrel hidrogensulfata Forme IV

Klopidogrel baza (2.91 g) otopljena je u izopropanolu (I PA) (44 ml) . Dodana je devedeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.32 ml) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 2 sata da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana IPA (2 x 10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 26 sata da se dobije 3.04 g (80%) klopidogrel hidrogensulfat kristalne Forme IV.

Primjer 33

Preparacija klopidoogrel hidrogensulfata Forme IV

Klopidogrel baza (2.93g) otopljena je u izopropanolu (45 ml). Dodana je šezdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.99 mL) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 2.5 sata da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana izopropanolom (2×10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 15 sata da se dobije 2.22 g (58%) klopidogrel hidrogensulfat kristalne Forme IV.

Primjer 34

Preparacija klopidoogrel hidrogensulfata Forme IV

Klopidogrel baza (2.98g) otopljena je u izopropanolu (45 mL). Dodana je šezdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.67 ml) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 2 sata da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana IPA (2 × 10 mL) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 15 sata da se dobije 0.93g (24%) klopidogrel hidrogensulfat kristalna Forma IV.

Primjer 35

Preparacija klopido­gel hidrogensulfata Forme IV

Klopidogrel baza (2.85 g) otopljena je u izopropanolu (43 mL). Dodana je četrdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (1.67 mL) u otopinu na 20°C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 3.5 sata da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana IPA (2×10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 14.5 sata da se dobije 1.47 g (40%) klopidogrel hidrogensulfat kristalna Forma IV.

Primjer 36

Preparacija klopido-rel hidrogensulfata Forme IV

- 5 Klopido-rel baza (2.95 g) otopljen je u izopropanolu (45 ml). Dodana je četrdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (1.15 mL) u otopinu na 20°C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 3.5 sata da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana IPA (2×10 mL) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 14.5 sata da se dobije 0.49 g (13%) klopido-rel hidrogensulfat kristalna Forma IV.

10 Primjer 37

Preparacija klopido-rel hidrogensulfata Forme IV

- 15 Klopido-rel baza (2.89 g) otopljen je u izopropanolu (44 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.42 mL) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatnih 5 sati. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i pola količine otapala je upareno pod sniženim tlakom i nastala otopina spremljena na sobnoj temperaturi 45 minuta da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana IPA (3×10 ml) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 15 sata da se dobije 1.24 g (33%) klopido-rel hidrogensulfat kristalna Forma IV.

20 Primjer 38

Preparacija klopido-rel hidrogensulfata Forme IV

- 25 Klopido-rel baza (2.96 g) otopljen je u izopropanolu (IPA) (45 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.65 mL) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 1.5 sata da se dobije bijeli talog. Krutina je sakupljena filtriranjem, isprana IPA (2×10 mL) i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 15 sati da se dobije 3.24 g (84%) klopido-rel hidrogensulfat kristalna Forma IV .

Primjer 39

30 Preparacija klopido-rel hidrogensulfata Forme V

- 35 Klopido-rel hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u 2-butanolu (9 mL) na temperaturi refluksa. Nastala otopina je ohlađena do sobne temperature i dokapan je metil terc-butileter (MTBE) (40 mL). Dobivena smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 72 sata. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 3.15 g klopido-rel hidrogensulfat kristalne Forme V.

Primjer 40

Preparacija klopido-rel hidrogensulfata Forme V

- 40 Klopido-rel hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u 2-butanolu (8 mL) na temperaturi refluksa. Nastala otopina je ohlađena do sobne temperature i otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom. Onda je dokapan dietileter (DEE) (26 mL) i dobivena smjesa miješana na sobnoj temperaturi 24 sata. Krutina je onda filtrirana i sušena na 50 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 3.08 g klopido-rel hidrogensulfat kristalne Forme V.

45 Primjer 41

Preparacija klopido-rel hidrogensulfata Forme V

- 50 Klopido-rel hidrogensulfat (3 grama) otopljen je u 2-butanolu (14 mL) na temperaturi refluksa. Nastala otopina je ohlađena do sobne temperature. Onda je dokapan MTBE (35 mL) i dobivena smjesa miješana na sobnoj temperaturi 16 sati. Dodan je dodatni MTBE (11 mL) i suspenzija miješana na sobnoj temperaturi dodatna 2 sata. Krutina je onda filtrirana, isprana MTBE (25 mL) i sušena na 65 °C u vakuumskoj peći 24 sata da se dobije 2.95 g (98%) klopido-rel hidrogensulfat kristalna Forma V.

Primjer 42

55 Preparacija klopido-rel hidrogensulfata Forme V

- 60 Klopido-rel baza (2.98 g) otopljen je u 2-butanolu (23 mL). Dodana je devedeset osam postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.50 mL) u otopinu na 20°C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 3 sata. Onda otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije ulje. Onda je dodan terc-butilmetil eter (MTBE) (44 mL) u uljasti ostatak i dobivena smjesa, miješana na sobnoj temperaturi 16 sata. Talog je sakupljen filtriranjem, ispran MTBE (2×10 ml) i sušen na 50°C u vakuumskoj peći 22.5 sata da se dobije 3.38 g (87%) klopido-rel hidrogensulfat kristalna Forma V.

Primjer 43

Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme V

- 5 Klopido­grel baza (2.94g) otopljen­a je u 2-butanolu (23 mL). Dodana je devedeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.43 mL) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatna 1.5 sata. Onda je otapalo upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije ulje. Onda je dodan dietil eter (DEE)(40 ml) u uljasti ostatak i nastala smjesa miješana na sobnoj temperaturi 16 sata. Talog je sakupljen filtriranjem, ispran DEE(2 × 10 mL) i sušen na 50 °C u vakuumskoj peći
- 10 19 sata da se dobije 2.11 g (55%) klopido­grel hidrogensulfat kristalna Forma V.

Primjer 44

Preparacija klopido­grel hidrogensulfata Forme VI

- 15 Klopido­grel baza (2.86 g, 1 ekv.) otopljen­a je u 1-propanolu (22.6 mL). Dodana je osamdeset postotna vodena otopina sulfatne kiseline (0.59 mL, 0.66 ekv.) u otopinu na 20 °C. Reakcijska smjesa zagrijavana je do temperature refluksa 2 sata. Onda je otopina ohlađena do sobne temperature i miješana na ovoj temperaturi dodatnih 16 sati. Otapalo je upareno do suhog pod sniženim tlakom da se dobije uljasti ostatak. U ostatak je dodan MTBE (50 mL) i nastala smjesa miješana na sobnoj temperaturi 24 sata za koje vrijeme je nastao masivni talog. Bijeli talog je sakupljen filtriranjem, ispran
- 20 MTBE (2 × 10 mL) i sušen na 50 °C u vakuumskoj peći 30 sati da se dobije 2.58 g (69%) klopido­grel hidrogensulfat kristalne Forme VI.

- Kada je tako opisan izum s obzirom na određene preferirane izvedbe i ilustrativne primjere, stručnjaci u području mogu uvažiti modifikacije izuma kako je opisano i ilustrirano koje ne odstupaju od duha i dometa izuma kako je izneseno u specifikaciji. Primjeri su izneseni da pomognu u razumijevanju izuma, ali nisu namijenjene da, i ne bi trebale biti shvaćene da ograničavaju njegov domet na bilo koji način. Primjeri ne uključuju detaljne opise konvencionalnih metoda. Takve metode su dobro poznate stručnjacima s uobičajenim znanjem u području i opisane su u brojnim publikacijama. Priručnik Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Volume 95 može se koristiti kao upute. Sve ovdje spomenute reference uključene su u svojoj potpunosti.
- 25
- 30

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Klopido­grel hidrogensulfat **naznačen time** da je karakteriziran podacima izabranima iz skupine koja se sastoji od: rendgenski difraktogram praškastog uzorka s maksimumima na oko 8.1, 8.7, 14.3, 15.4, 20.1, 22.3, 22.5, 23.5 i 24.1±0.2 stupnjeva dva theta, termogram diferencijalne pregledne kalorimetrije koji ima endotermni maksimum na oko 105 °C i FTIR spektar s maksimumima na oko 581, 707, 755, 971, 1057, 1196, 1252, 1436, 1476, 1748, 2590, 2670 i 2963 cm⁻¹.
 2. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da je karakteriziran termogramom diferencijalne pregledne kalorimetrije koji ima endotermni maksimum na oko 105 °C.
 3. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 1 ili 2 **naznačen time** da je karakteriziran FTIR spektrom s maksimumima na oko 581, 707, 755, 971, 1057, 1196, 1252, 1436, 1476, 1748, 2590, 2670 i 2963 cm⁻¹.
 4. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 3 **naznačen time** da je dalje karakteriziran FTIR spektrom s maksimumima na oko 886, 1323, 1594 cm⁻¹.
 5. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 4 **naznačen time** da je karakteriziran FTIR spektrom kako je temeljno prikazan na sl. 3.
 6. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 1, 2, 3, 4 ili 5 **naznačen time** da ima rendgenski difraktogram praškastog uzorka s maksimumima na oko 8.1, 8.7, 14.3, 15.4, 20.1, 22.3, 22.5, 23.5 i 24.1±0.2 stupnjeva dva theta.
 7. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 6 **naznačen time** da je dalje karakteriziran rendgenskim difraktogramom praškastog uzorka kako je temeljno prikazan na sl. 1.
 8. Postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata prema patentnom zahtjevu 1, 2, 3, 4, 5, 6 ili 7 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u 1-butanolu,
 - b) uklanjanja 1-butanola iz otopine da se dobije ostatak,
 - c) miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido­grel hidrogensulfat; i
 - d) odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.
 9. Postupak prema patentnom zahtjevu 8 **naznačen time** da dalje obuhvaća korak sušenja klopido­grel hidrogensulfata.
 10. Klopido­grel hidrogensulfat **naznačen time** da je karakteriziran podacima izabranima iz skupine koja se sastoji od: PXR­D difraktogram kako je temeljno prikazan na si. 4. i FTIR spektar s maksimumima na oko 583, 723, 762, 846, 1040, 1167, 1223, 1438, 1478, 1638, 1752, 2585 i 2960 cm⁻¹.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

11. Postupak prema patentnom zahtjevu 10 **naznačen time** da je karakteriziran FTIR spektrom s maksimumima na oko 583, 723, 762, 846, 1040, 1167, 1223, 1438, 1478, 1638, 1752, 2585 i 2960 cm^{-1} .
12. Klopido^grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 11 **naznačen time** da ima FTIR spektar kako je temeljno prikazan na sl. 5.
- 5 13. Klopido^grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 10, 11 ili 12 **naznačen time** da je karakteriziran PXRD difraktogramom kako je temeljno prikazan na sl. 4.
14. Postupak za preparaciju klopido^grel hidrogensulfata prema patentnom zahtjevu 10, 11, 12 ili 13 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido^grel hidrogensulfata u alkoholu izabranom iz skupine koja se sastoji od metanola i etanola;
 - 10 b) miješanja otopine s protuotapalom da se istaloži klopido^grel hidrogensulfat; i
 - c) odvajanja klopido^grel hidrogensulfata.
15. Postupak prema patentnom zahtjevu 14 **naznačen time** da miješanje uključuje dodavanje otopine u protuotapalo.
16. Postupak prema patentnom zahtjevu 14 ili 15 **naznačen time** da se dio taloga, kada se eter koristi kao protuotapalo, pretvara u Formu I prije odvajanja.
- 15 17. Postupak za preparaciju klopido^grel hidrogensulfata prema patentnom zahtjevu 10, 11, 12 ili 13 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido^grel hidrogensulfata u alkohol izabranom iz skupine koja se sastoji od metanola i etanola;
 - 20 b) uklanjanja alkohola iz otopine da se dobije ostatak;
 - c) miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido^grel hidrogensulfat; i
 - d) odvajanja klopido^grel hidrogensulfata.
18. Postupak prema patentnom zahtjevu 17 **naznačen time** da se dio taloga, kada se eter koristi kao protuotapalo, pretvara u Formu I prije odvajanja etera.
- 25 19. Postupak za preparaciju klopido^grel hidrogensulfata prema patentnom zahtjevu 10, 11, 12 ili 13 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido^grel hidrogensulfata u alkohol izabranom iz skupine koja se sastoji od metanola i etanola;
 - 30 b) miješanja otopine s protuotapalom; i
 - c) uklanjanja alkohola i protuotapala.
20. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da miješanje uključuje dodavanje otopine u protuotapalo.
21. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 ili 20 **naznačen time** da dalje obuhvaća korak koncentriranja otopine prije primješanja protuotapala.
22. Postupak prema patentnom zahtjevu 19, 20 ili 21 **naznačen time** da je protuotapalo aromatski ugljikovodik s jednim prstenom.
- 35 23. Postupak prema patentnom zahtjevu 22 **naznačen time** da se aromatski ugljikovodik s jednim prstenom izabere iz skupine koja se sastoji od niza ksilen, toluen i benzen.
24. Postupak prema patentnom zahtjevu 23 **naznačen time** da je aromatski ugljikovodik s jednim prstenom toluen.
25. Postupak za preparaciju klopido^grel hidrogensulfata prema patentnom zahtjevu 10, 11, 12 ili 13 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - 40 a) pripremanja otopine klopido^grel hidrogensulfata u acetonu; i
 - b) uklanjanja acetona.
26. Postupak za preparaciju klopido^grel hidrogensulfata Forme I **naznačen time** da obuhvaća dovodenje amorfno^g klopido^grel hidrogensulfata u kontakt s eterom i odvajanja klopido^grel hidrogensulfata Forme I.
- 45 27. Postupak prema patentnom zahtjevu 26 **naznačen time** da se svaki od eterskih alkilnih radikala neovisno izabere iz skupine koja se sastoji iz niza metil, etil, propil, izopropil, butil, 1-but^{il}, 2-but^{il} i t-but^{il}.
28. Postupak prema patentnom zahtjevu 27 **naznačen time** da se eter izabere iz skupine koja se sastoji dietil etera i metil-t-but^{il} etera.
29. Postupak prema patentnom zahtjevu 26 **naznačen time** da se amorfni klopido^grel hidrogensulfat suspendira u eteru.
- 50 30. Postupak prema patentnom zahtjevu 29 **naznačen time** da se klopido^grel hidrogensulfat suspendira u eteru dulje od oko 1 sat.
31. Postupak prema patentnom zahtjevu 30 **naznačen time** da se amorfni klopido^grel hidrogensulfat suspendira u eteru više nego oko 4 sata da se dobije temeljno Forma I.
32. Klopido^grel hidrogensulfat **naznačen time** da je karakteriziran podacima izabranima iz skupine koja se sastoji od: PXRD difraktogram s maksimumima na oko 22.0, 25.9, 26.9, 27.4, 28.1, 28.6 i 28.9±0.2 stupnjeva dva theta, DSC termogramom s endotermnim maksimumom na oko 160-170°C i FTIR spektrom s maksimumima na oko 618, 769, 842, 893, 935, 974, 1038, 1116, 1370, 1384 cm^{-1} .
- 55 33. Klopido^grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 32 **naznačen time** da je dalje karakteriziran DSC termogramom s endotermnim maksimumom na oko 160-170°C.
- 60 34. Klopido^grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 32 ili 33 **naznačen time** da je karakteriziran FTIR spektrom s maksimumima na oko 618, 769, 842, 893, 935, 974, 1038, 1116, 1370, 1384 cm^{-1} .

35. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 34 **naznačen time** da je dalje karakteriziran FTIR spektrom kake je temeljno prikazan na sl. 8.
36. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 32, 33, 34 ili 35 **naznačen time** da je karakteriziran PXRD difraktogramom s maksimumima na oko 22.0, 25.9, 26.9, 27.4, 28.1, 28.6 i 28.9 + 0.2 stupnjeva dva theta.
- 5 37. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 36 **naznačen time** da je dalje karakteriziran PXRD difraktogramom s maksimumima na oko 11.0, 12.5, 13.3, 14.0, 17.6, 18.2, 18.8, 20.5, 22.9, 24.1±0.2 stupnjeva dva theta.
38. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 37 dalje karakteriziran PXRD difraktogramom kako je temeljno prikazan na sl. 6.
- 10 39. Postupak za preparaciju klopido­grel hidro­gensulfata prema patentnom zahtjevu 32, 33, 34, 35, 36, 37 ili 38 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido­grel hidro­gensulfata u izopropanolu;
 - b) taloženja klopido­grel hidro­gensulfata; i
 - c) odvajanja klopido­grel hidro­gensulfata.
- 15 40. Postupak za preparaciju klopido­grel hidro­gensulfata prema patentnom zahtjevu 32, 33, 34, 35, 36, 37 ili 38 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido­grel hidro­gensulfata u izopropanolu; i
 - b) uklanjanja izopropanol a.
- 20 41. Klopido­grel hidro­gensulfat **naznačen time** da je karakteriziran podacima izabranima iz skupine koja se sastoji od: PXRD difraktogram s maksimumima na oko 25.5, 26.6, 27.8 i 28.5±0.2 stupnjeva dva theta, DSC profilom s endotermnim maksimumom na oko 126 - 132 °C i FTIR spektrom s maksimumima na oko 623, 743, 802, 817, 843, 963, 972, 1028 i 1374 cm⁻¹.
42. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 41 **naznačen time** da je karakteriziran DSC profilom s endotermnim maksimumom na oko 126 - 132 °C.
- 25 43. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 41 ili 42 **naznačen time** da je karakteriziran FTIR spektrom s maksimumima na oko 623, 743, 802, 817, 843, 963, 972, 1028 i 1374 cm⁻¹.
44. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 43 **naznačen time** da je karakteriziran FTIR spektrom kako je temeljno prikazan na sl. 11.
- 30 45. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 41, 42, 43 ili 44 **naznačen time** da je karakteriziran PXRD difraktogramom s maksimumima na oko 25.5, 26.6, 27.8 i 28.5±0.2 stupnjeva dva theta.
46. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 45 **naznačen time** da je dalje karakteriziran PXRD difraktogramom s maksimumima na oko 11.0, 12.4, 13.1, 13.8, 15.2, 17.5, 18.1 + 0.2 stupnjeva dva theta.
47. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 46 **naznačen time** da je dalje karakteriziran PXRD difraktogramom kako je temeljno prikazan na sl. 9.
- 35 48. Postupak za preparaciju klopido­grela prema patentnom zahtjevu 41, 42, 43, 44, 45, 46 ili 47 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido­grel hidro­gensulfata u 2-butanolu;
 - b) miješana protuotapala s otopinom da se istaloži klopido­grel hidro­gensulfat; i
 - c) odvajanja klopido­grel hidro­gensulfata.
- 40 49. Postupak prema patentnom zahtjevu 48 **naznačen time** da miješanje uključuje dodavanje protuotapala u otopinu.
- 50 50. Postupak za preparaciju klopido­grela prema patentnom zahtjevu 41, 42, 43, 44, 45, 46 ili 47 **naznačen time** da obuhvaća korake:
 - a) pripremanja otopine klopido­grel hidro­gensulfata u 2-butanolu;
 - b) uklanjanja 2-butanola iz otopine da se dobije ostatak;
 - 45 c) miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido­grel hidro­gensulfat; i
 - d) odvajanja klopido­grel hidro­gensulfata.
51. Klopido­grel hidro­gensulfat **naznačen time** da je karakteriziran podacima izabranima iz skupine koja se sastoji od: PXRD difraktogram s maksimumima na oko 8.3, 9.1, 23.2, 23.6±0.2 stupnjeva dva theta, termogram diferencijalne pregledne kalorimetrije s endotermnim maksimumom na oko 136°C i FTIR spektar s maksimumima na oko 959, 1061, 1430, 1751, 1757 i 3119 cm⁻¹.
- 50 52. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 51 **naznačen time** da je karakteriziran termogramom diferencijalne pregledne kalorimetrije s endotermnim maksimumom na oko 136°C.
53. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 51 ili 52 **naznačen time** da ima FTIR spektar s maksimumima na oko 959, 1061, 1430, 1751, 1757 i 3119 cm⁻¹.
- 55 54. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 53 **naznačen time** da je dalje karakteriziran FTIR kako je temeljno prikazan na sl. 14.
55. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 51, 52, 53 ili 54 **naznačen time** da ima rendgenski difraktogram praškastog uzorka s maksimumima na oko 8.3, 9.1, 23.2, 23.6 + 0.2 stupnjeva dva theta.
56. Klopido­grel hidro­gensulfat prema patentnom zahtjevu 55 **naznačen time** da je dalje karakteriziran rendgenskim difraktogramom praškastog uzorka kako je temeljno prikazano na sl. 12.
- 60 57. Postupak za preparaciju klopido­grel hidro­gensulfata prema patentnom zahtjevu 51, 52, 53, 54, 55 ili 56 **naznačen time** da obuhvaća korake:

- a) pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u 1-propanolu,
 - b) uklanjanja 1-propanola iz otopine da se dobije ostatak;
 - c) miješanja protuotapala s ostatkom da se istaloži klopido­grel hidrogensulfat; i
 - d) odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.
- 5 58. Postupak prema patentnom zahtjevu 8, 17, 19, 25, 40, 50 i 57 **naznačen time** da se uklanjanje provodi uparavanjem.
59. Klopido­grel hidrogensulfat **naznačen time** da je priređen postupkom prema patentnom zahtjevu 8, 14, 17, 19, 25, 39, 40, 48, 50 ili 57.
60. Postupak prema patentnom zahtjevu 8, 39, 40, 48, 50 ili 57 **naznačen time** da postupak dovodi do klopido­grel hidrogensulfata čistoće najmanje oko 99% kako je mjereno postotkom površine putem HPLC.
- 10 61. Postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata Forme II **naznačen time** da obuhvaća korake:
- a) pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u otapalu izabranom iz skupine koja se sastoji od niza diklormetan, 1,4-dioksan, toluen, kloroform, etil acetat, metiletil keton i t-butilmetil eter;
 - b) taloženja klopido­grel hidrogensulfata iz otopine; i
 - 15 c) odvajanja klopido­grel hidrogensulfata.
62. Postupak prema patentnom zahtjevu 61 **naznačen time** da je otapalo diklormetan.
63. Postupak prema patentnom zahtjevu 61 **naznačen time** da je otapalo 1,4-dio ksan.
64. Postupak prema patentnom zahtjevu 61 **naznačen time** da je otapalo toluen.
65. Postupak prema patentnom zahtjevu 61 **naznačen time** da je otapalo klorform
- 20 66. Postupak prema patentnom zahtjevu 61 **naznačen time** da je otapalo etil acetat.
67. Postupak prema patentnom zahtjevu 61 **naznačen time** da je otapalo metiletil keton.
68. Postupak prema patentnom zahtjevu 61 **naznačen time** da je otapalo t-butilmetil eter.
69. Postupak za preparaciju klopido­grel hidrogensulfata Forme **naznačen time** da obuhvaća korake:
- a) pripremanja otopine klopido­grel hidrogensulfata u acetonitrilu;
 - 25 b) miješanja otopine s protuotapalom da se istaloži klopido­grel hidrogensulfat; i
 - c) odvajanja taloga.
70. Postupak prema patentnom zahtjevu 69 **naznačen time** da miješanje uključuje dodavanje otopine u protuotapalo.
71. Postupak prema patentnom zahtjevu 69 **naznačen time** da je klopido­grel hidrogensulfat koji se koristi da se priredi otopina amorfnog klopido­grel hidrogensulfata.
- 30 72. Postupak prema patentnom zahtjevu 8, 14, 17, 48, 50, 57 ili 69 **naznačen time** da protuotapalo je eter.
73. Postupak prema patentnom zahtjevu 72 **naznačen time** da se svaki eterski alkilni radikal neovisno izabere iz skupine koja se sastoji iz niza metil, etil, propil, izopropil, butil, 1-butil, 2-butil i t-butil.
74. Postupak prema patentnom zahtjevu 73 **naznačen time** da eter je dietil eter
75. Postupak prema patentnom zahtjevu 8, 14, 17, 19, 25, 39, 40, 48, 50, 57, 61 ili 69 **naznačen time** da pripremanje otopine uključuje pretvaranje klopido­grel baze u klopido­grel hidrogensulfat njenim dovođenjem u kontakt sa hidrosulfatnom kiselinom u otapalu nastale otopine.
- 35 76. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća klopido­grel hidrogensulfat Forme III i farmaceutski prihvatljiv ekscipijent.
77. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća klopido­grel hidrogensulfat Forme IV i farmaceutski prihvatljiv ekscipijent.
- 40 78. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća klopido­grel hidrogensulfat Forme V i farmaceutski prihvatljiv ekscipijent.
79. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća klopido­grel hidrogensulfat Forme VI i farmaceutski prihvatljiv ekscipijent.
- 45 80. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća klopido­grel hidrogensulfat amorfne forme i farmaceutski prihvatljiv ekscipijent.
81. Postupak za inhibiranje nakupljanja pločica **naznačen time** da obuhvaća davanje farmaceutske kompozicije prema patentnom zahtjevu 76, 77, 78, 79 ili 80.
82. Klopido­grel hidrogensulfat **naznačen time** da je 1-butanol solvat.
- 50 83. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 82 **naznačen time** da je sadržaj 1-butanola oko 7% do oko 8% težinski.
84. Klopido­grel hidrogensulfat **naznačen time** da je izopropanol solvat.
85. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 84 **naznačen time** da je sadržaj izopropanola oko 3% do oko 9% težinski.
- 55 86. Klopido­grel hidrogensulfat **naznačen time** da je 2-butanol solvat.
87. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 86 **naznačen time** da je sadržaj 2-butanola oko 9% do oko 10% težinski.
88. Klopido­grel hidrogensulfat **naznačen time** da je 1-propanol solvat.
89. Klopido­grel hidrogensulfat prema patentnom zahtjevu 88 **naznačen time** da je sadržaj 1-propanola oko 6 % težinski.
- 60

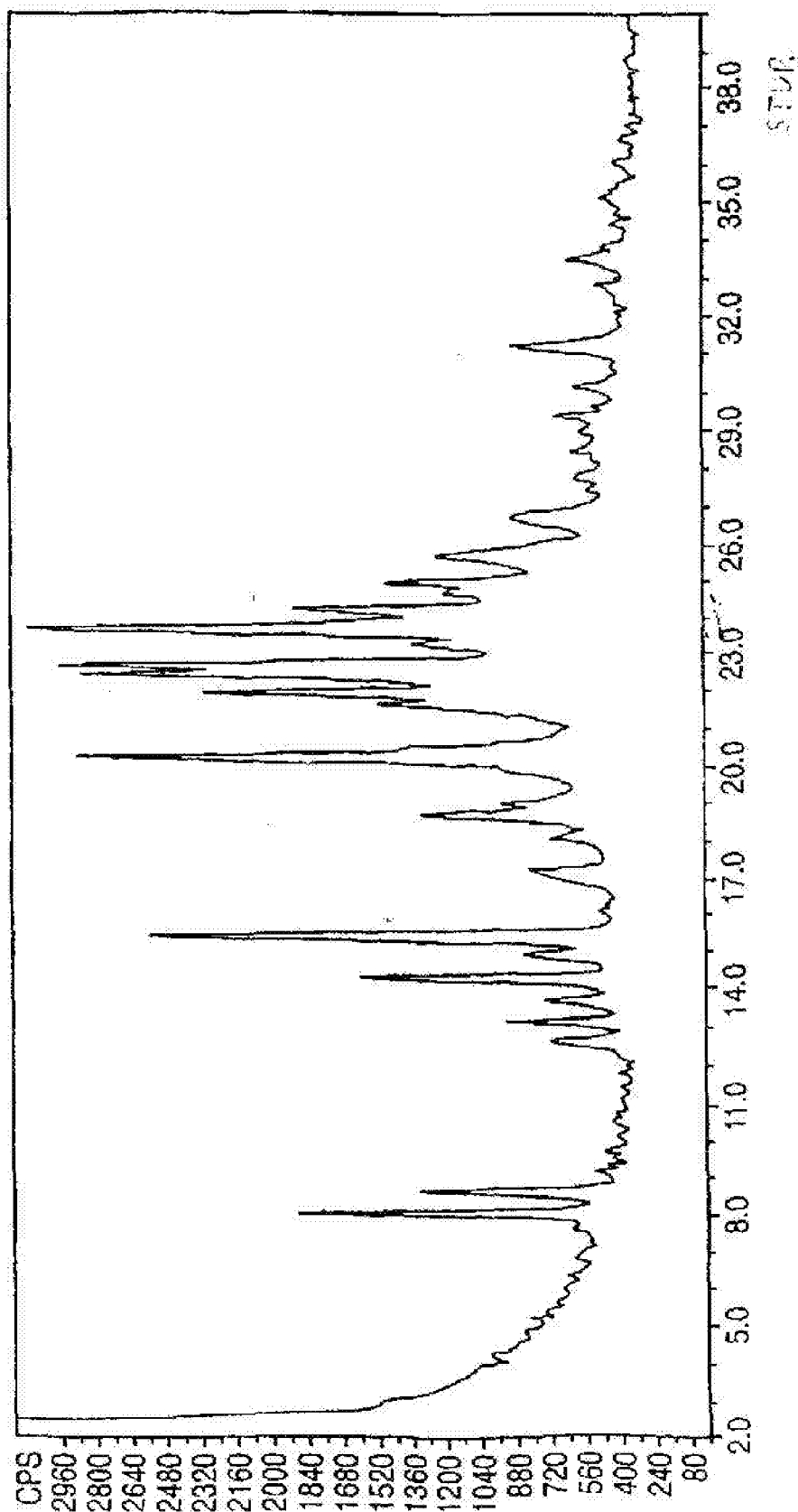
SAŽETAK

- 5 Pružene su nove kristalne Forme III, IV, V i VI klopido~~g~~rel hidrogensulfata i amorfna forma klopido~~g~~rel hidrogensulfata, kao i njihove farmaceutske kompozicije, te postupci liječenja pomoću takvih kompozicija. Također su pruženi novi postupci za preparaciju klopido~~g~~rel hidrogensulfata Forme I, Forme II, Forme III, Forme IV, Forme V, Forme VI i amorfne forme.

CRTEŽI

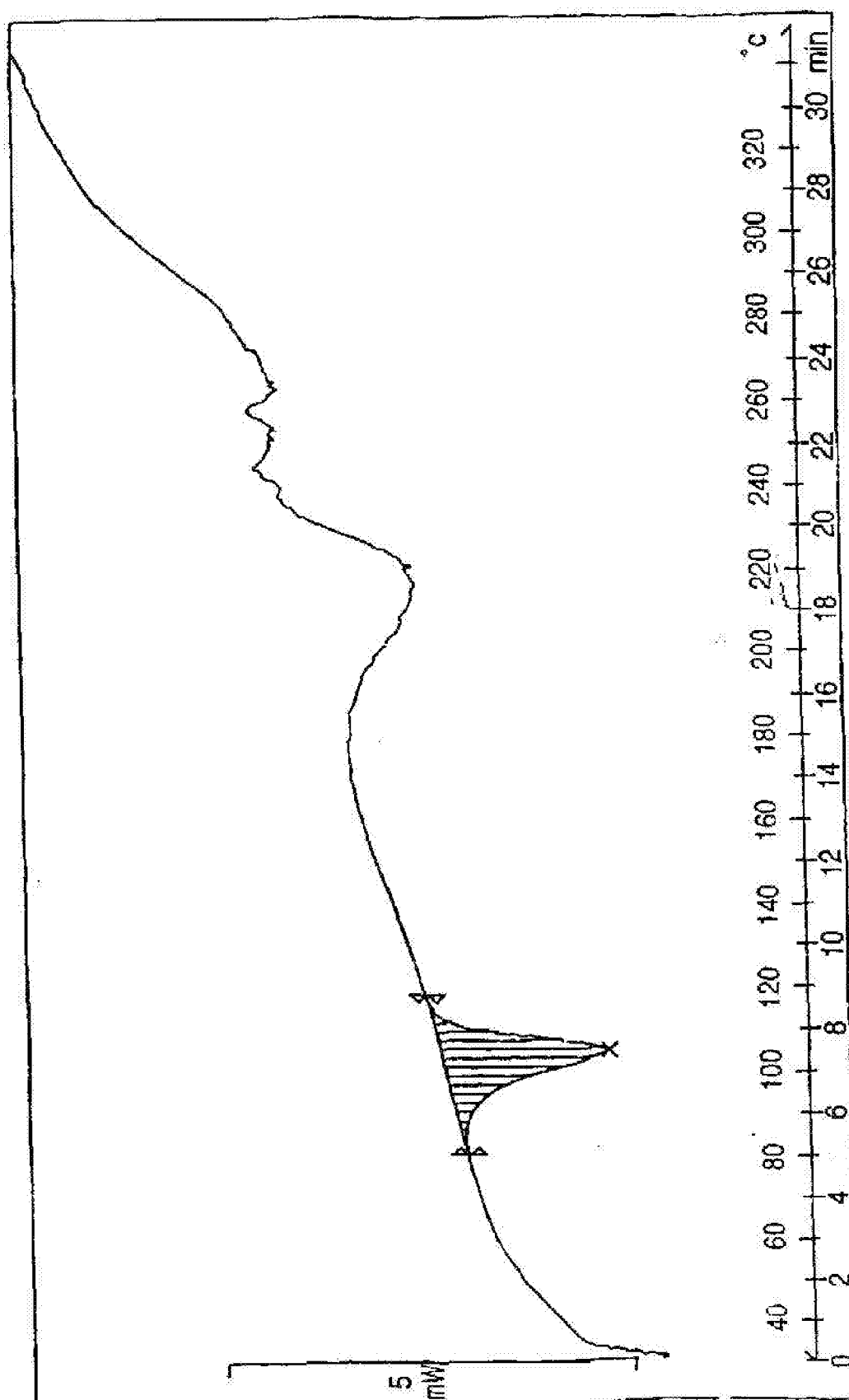
Slika 1

XRD difraktogram klopidogetrel hidrogensulfata forme
III



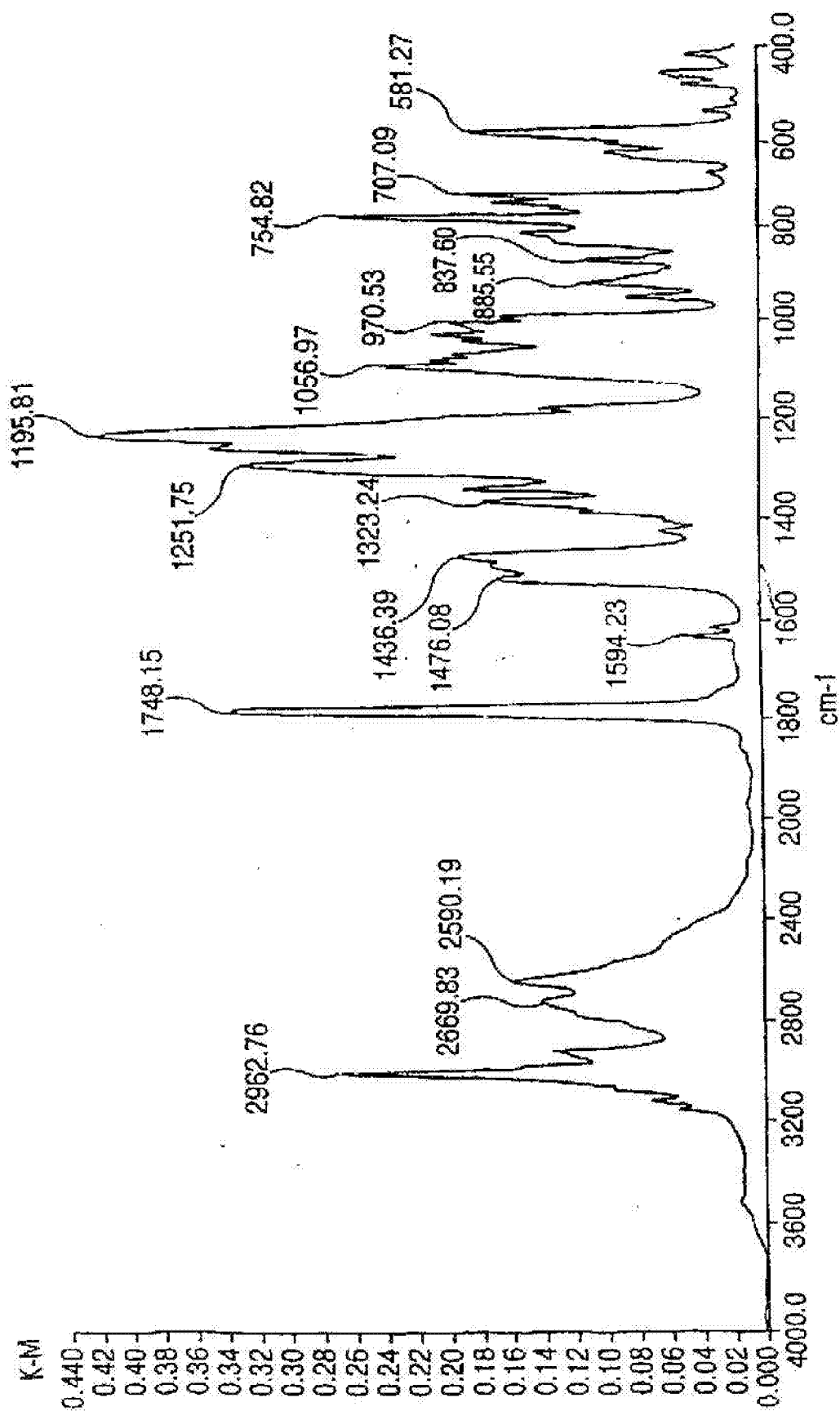
Slika 2

DSC termogram klopidogrel hidrogensulfata forme
III



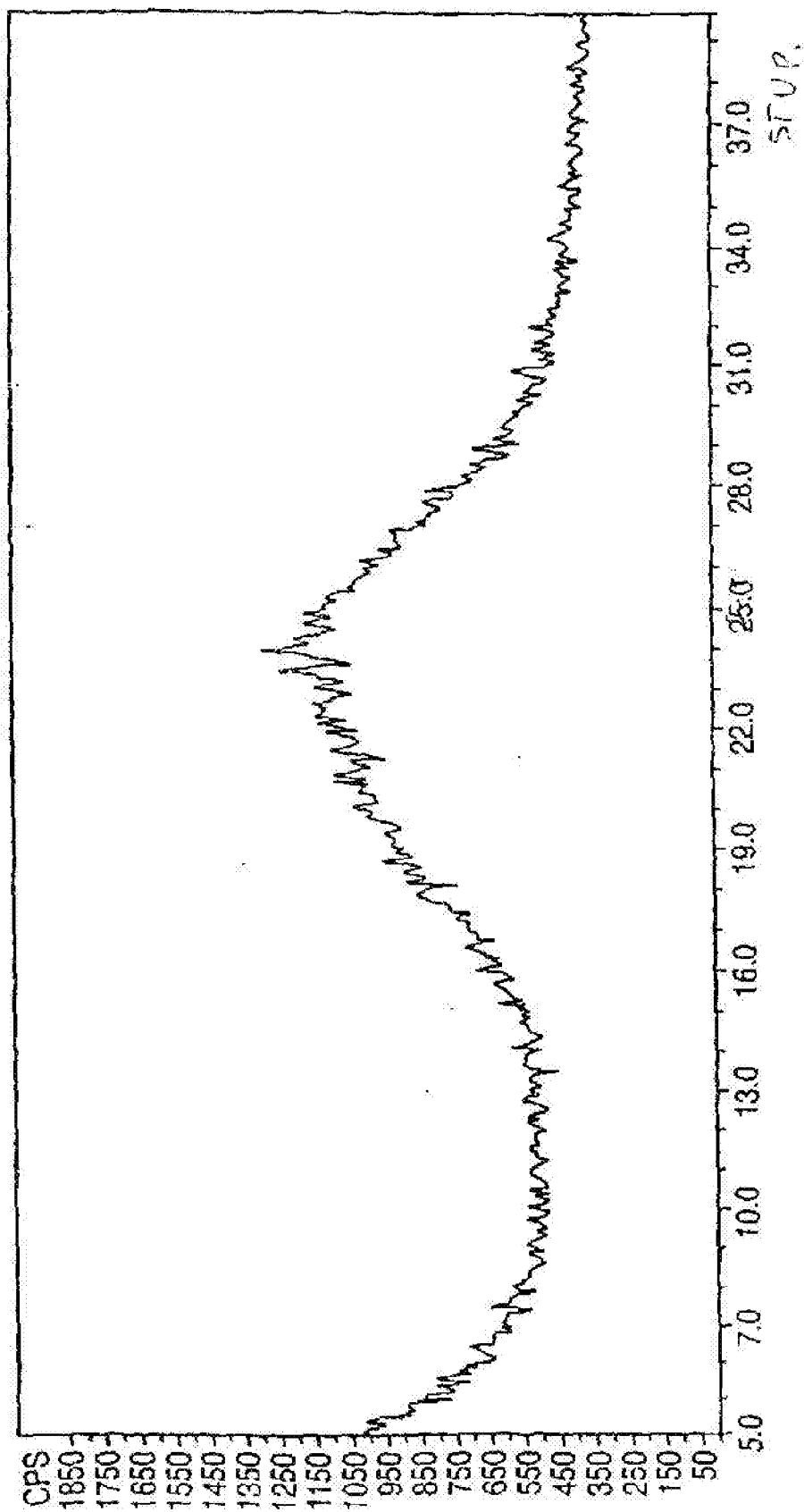
slika 3

FTIR spektar klopido grel hidrogensulfata forme III



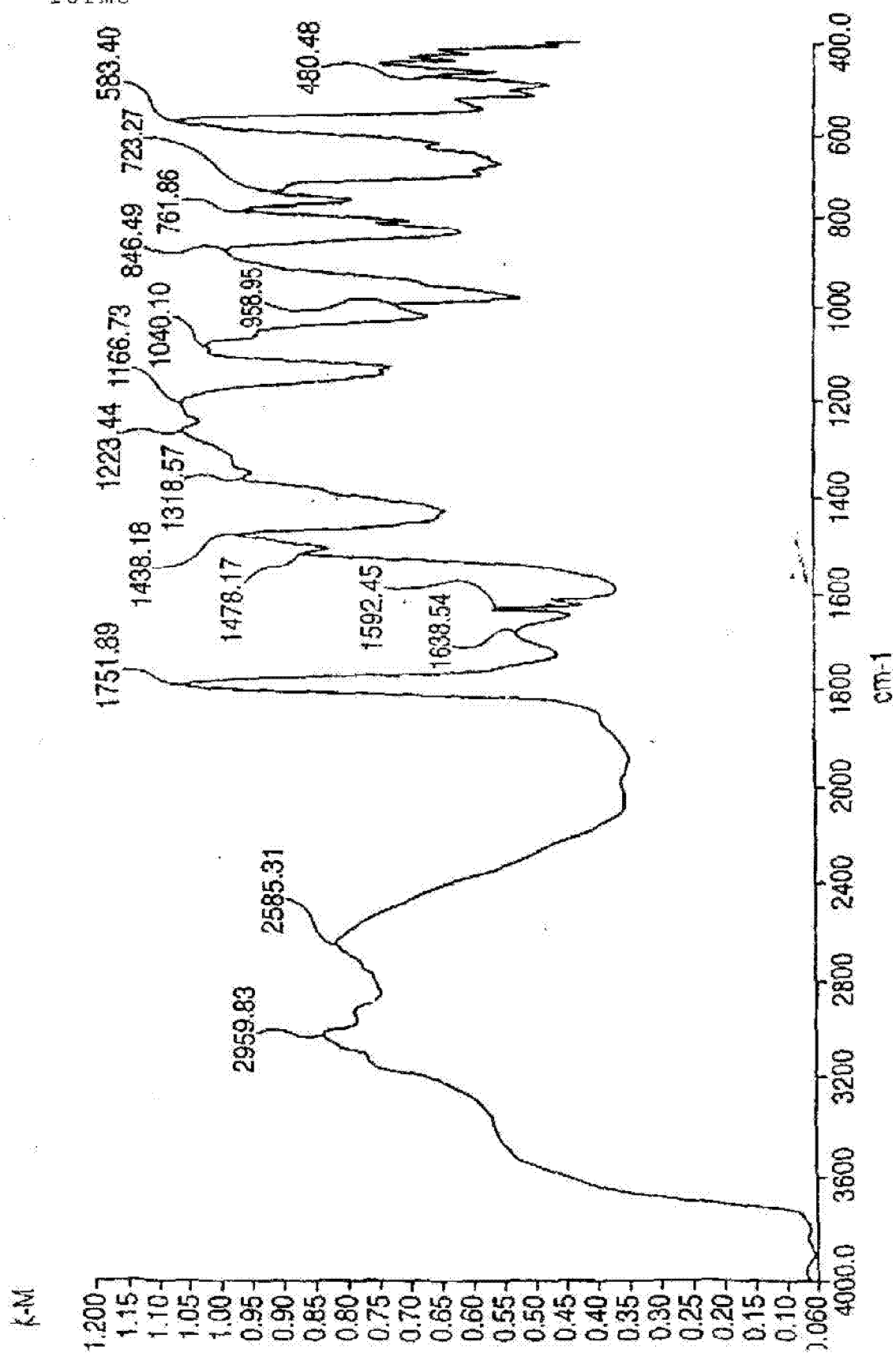
Slika 4

XRD difraktogram klopidoget hidrogensulfata
amorfne forme



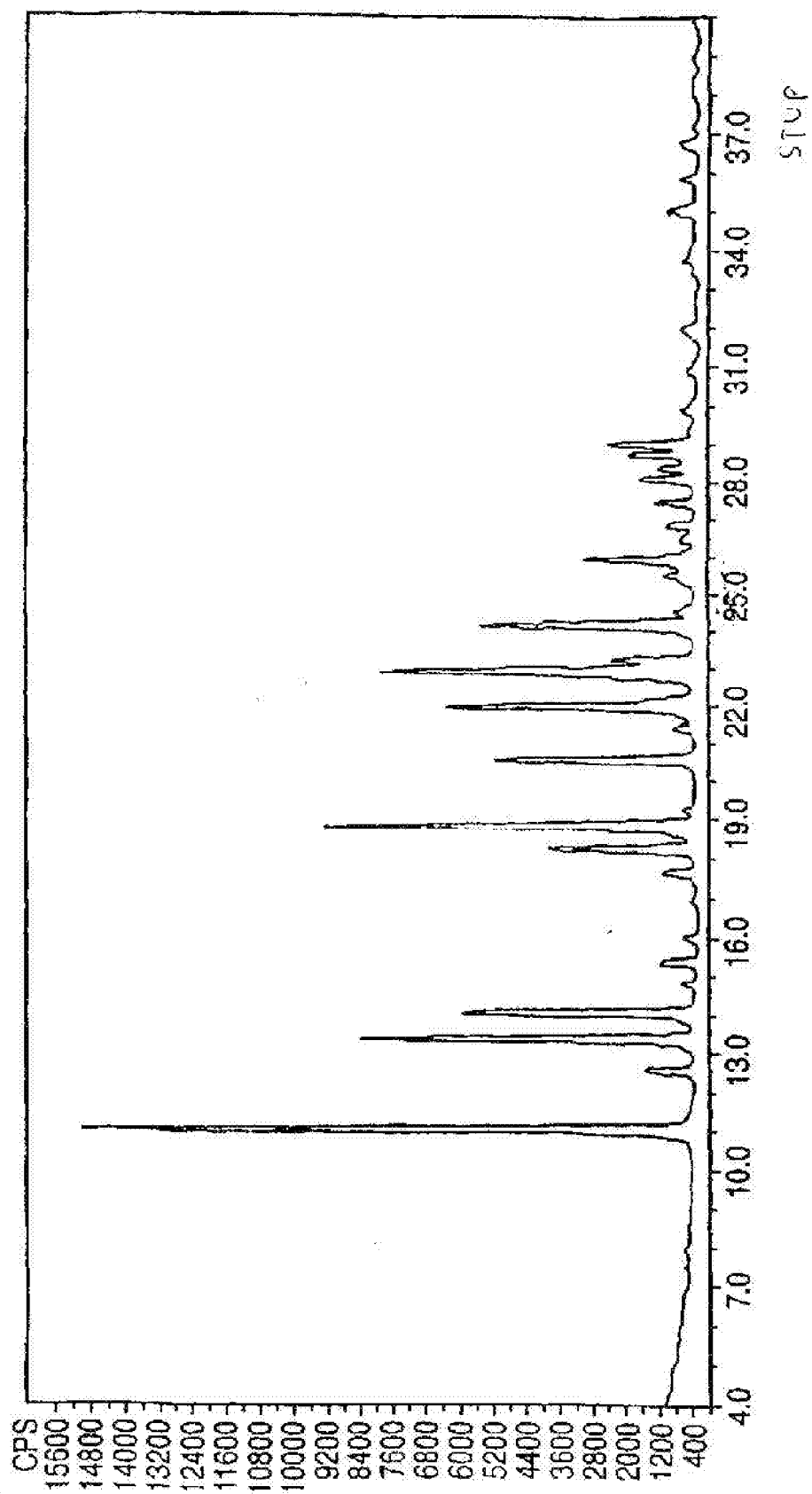
Slika 5

FTIR spektar klopidoogrel hidrogensulfata amorfne forme

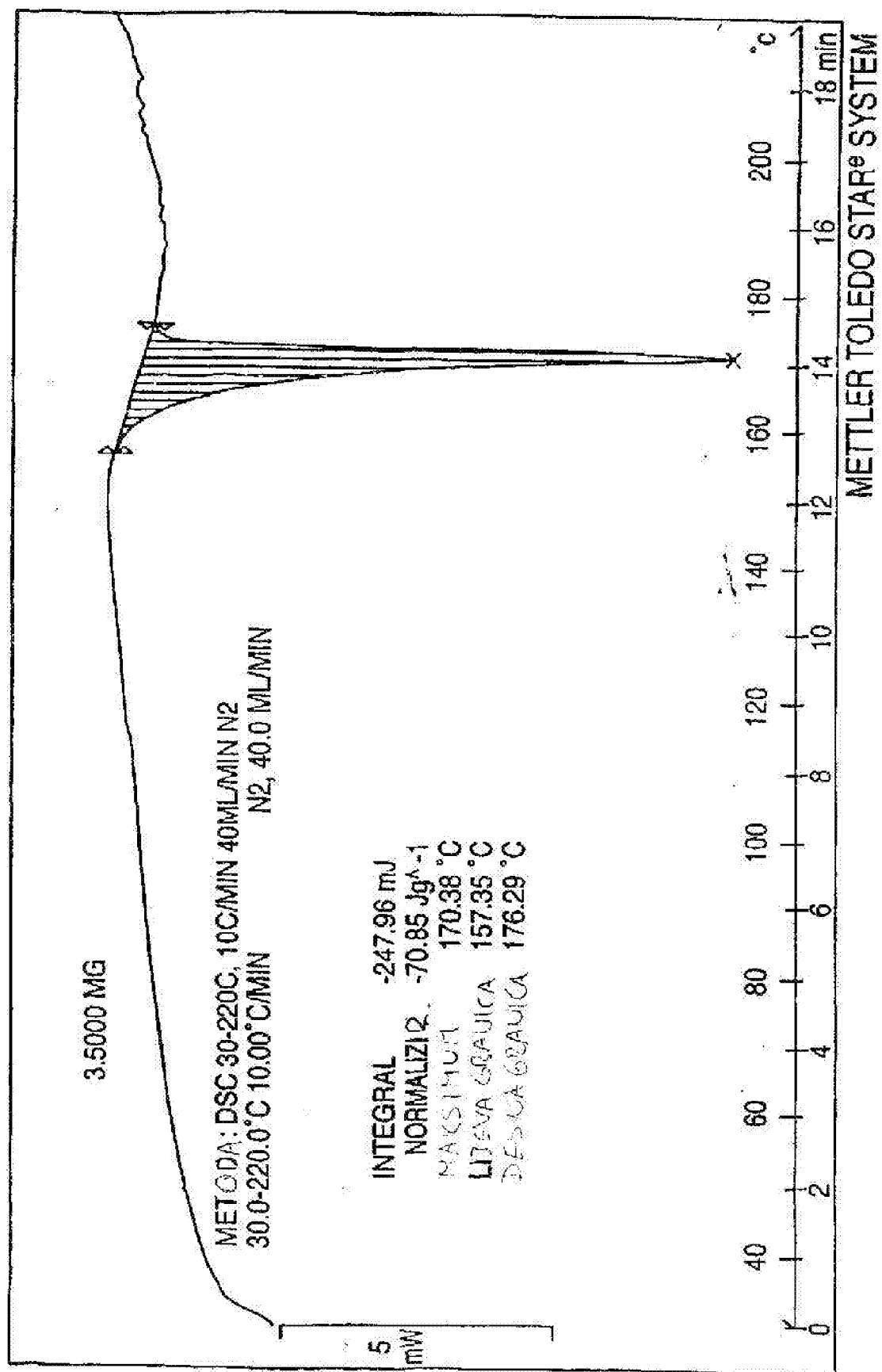


Slika 6

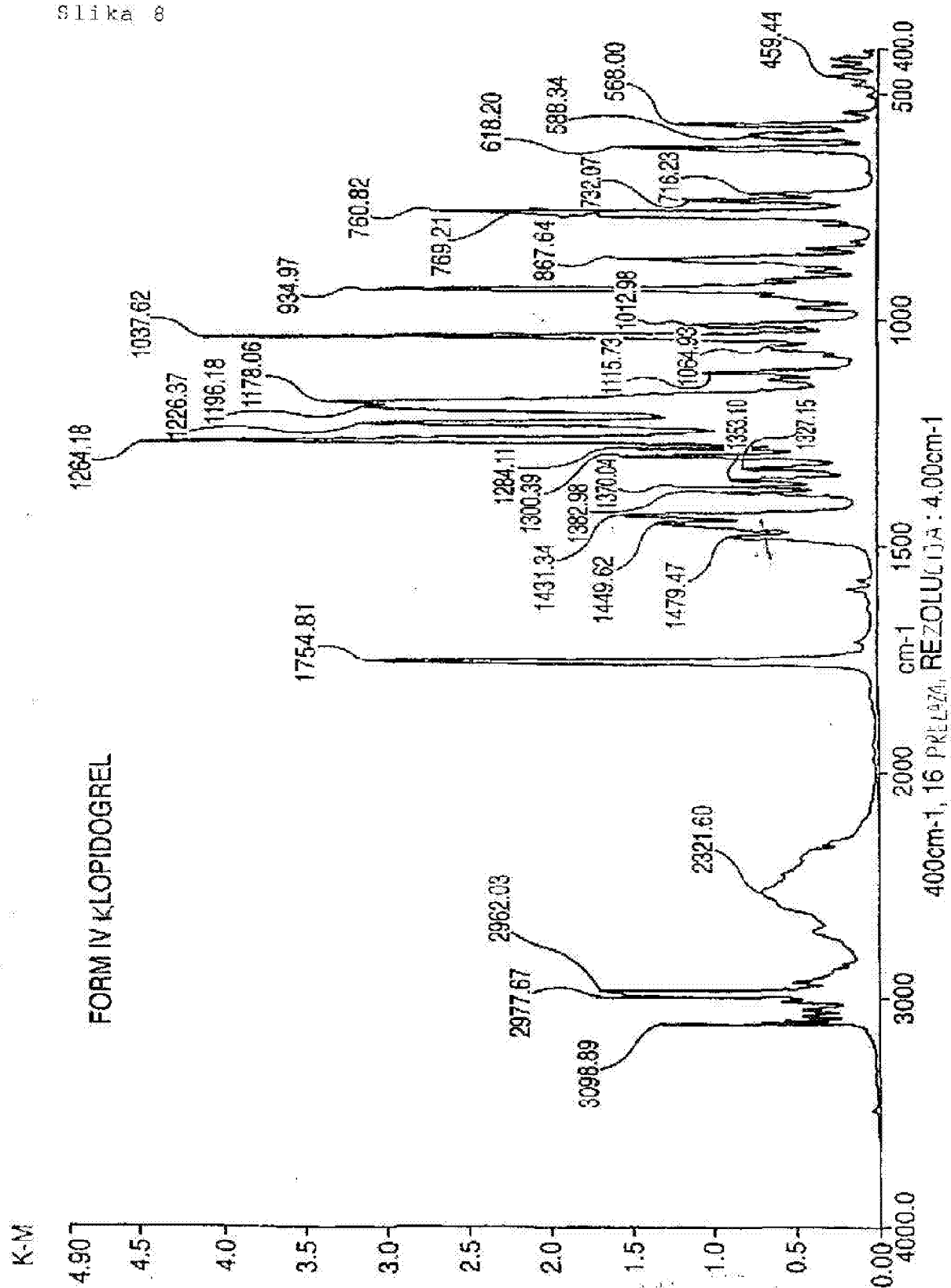
XRD difraktogram klopidogetel hidrogensulfata forme
IV



Slika 7

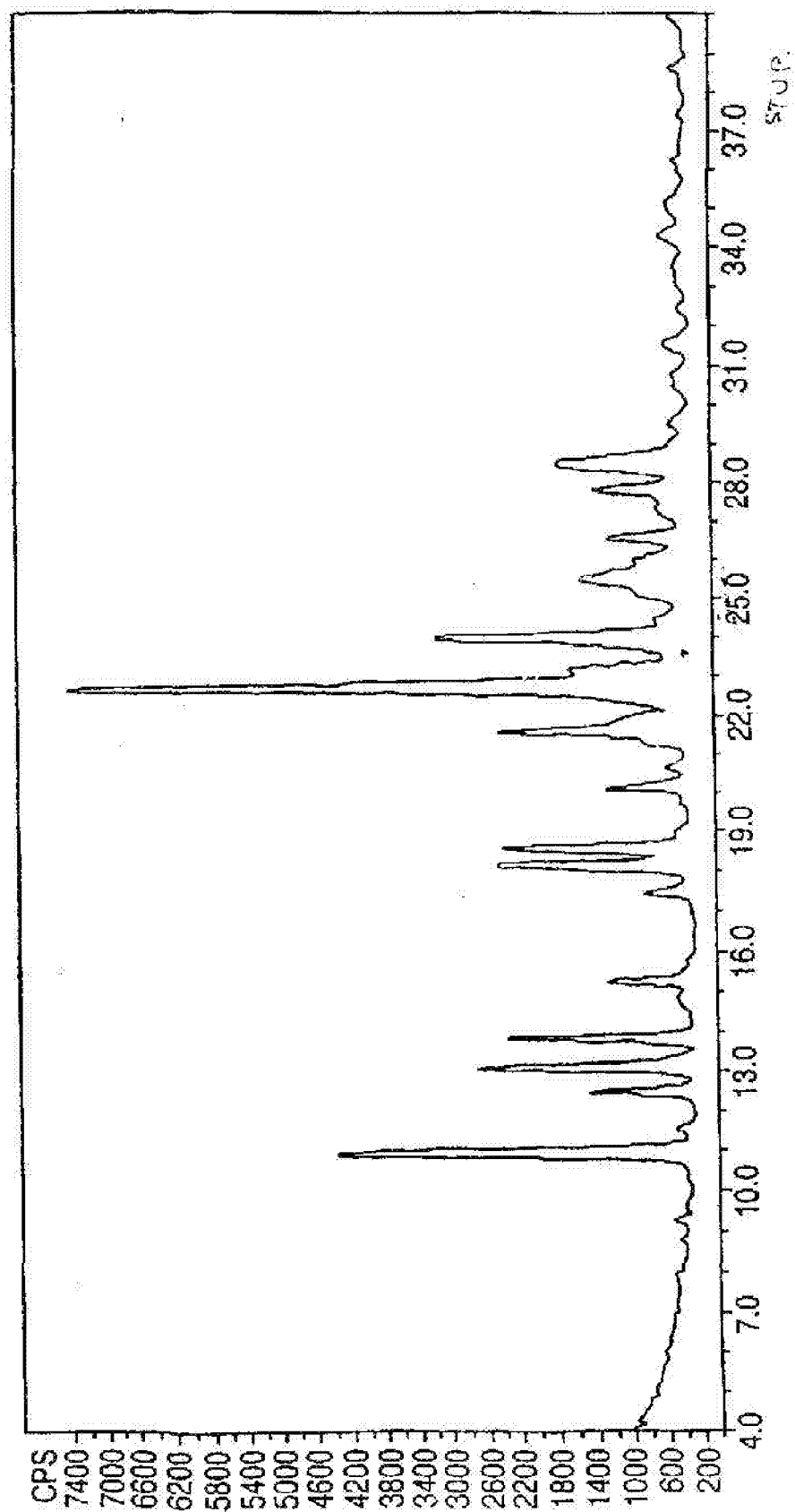


Slika 8

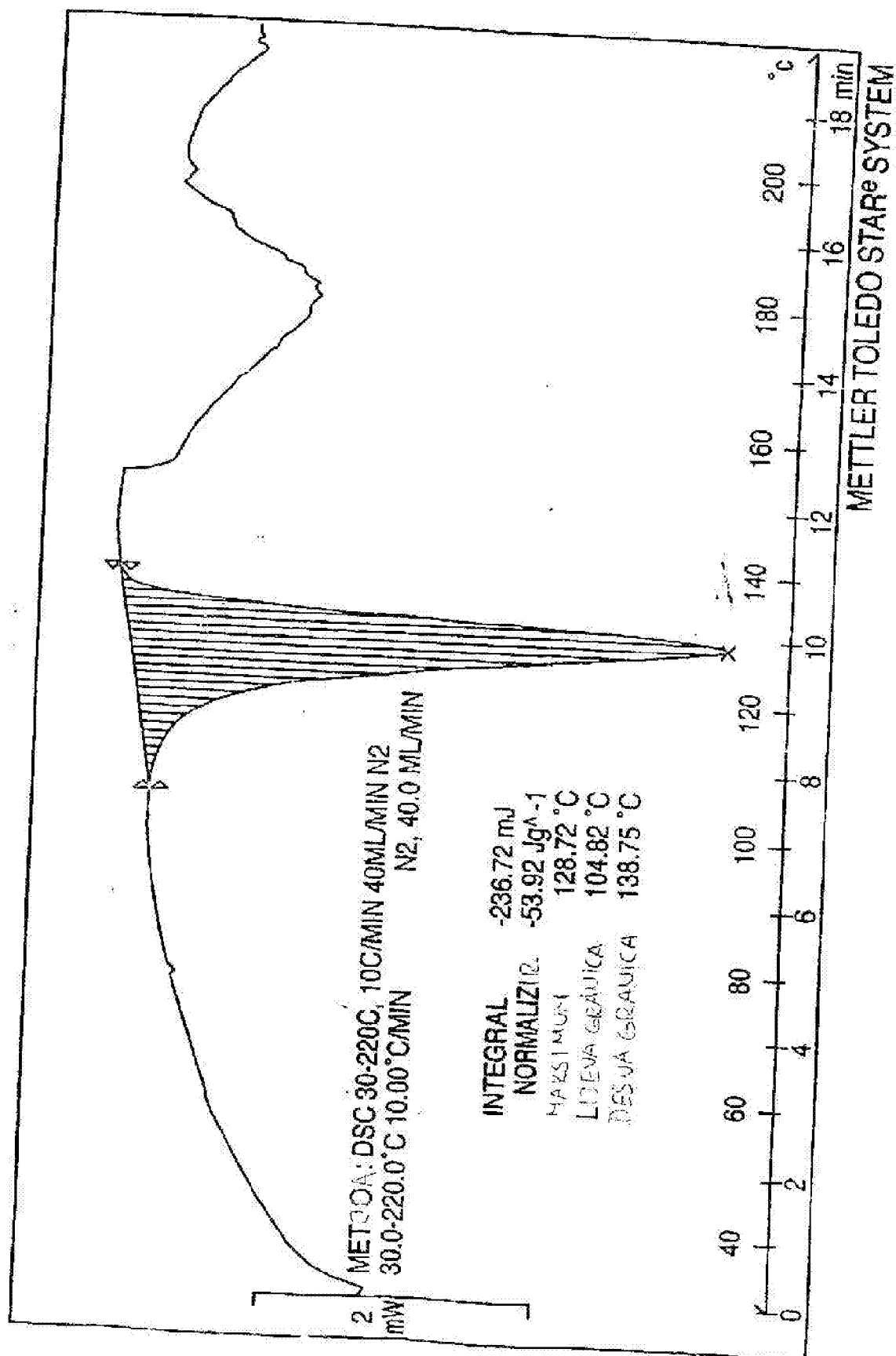


Slika 9

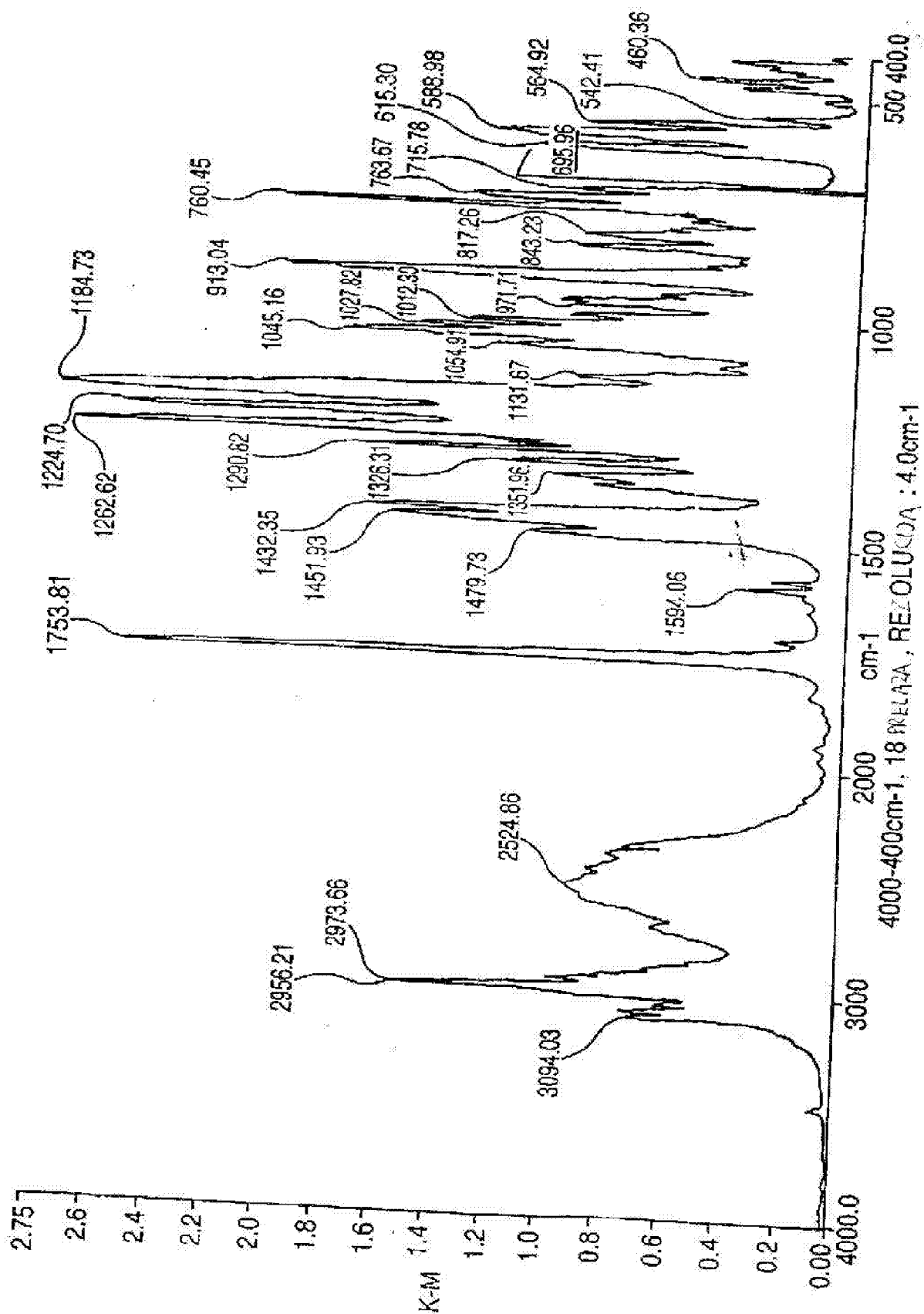
XRD difraktogram klopidogetel hidrogensulfata forme
v



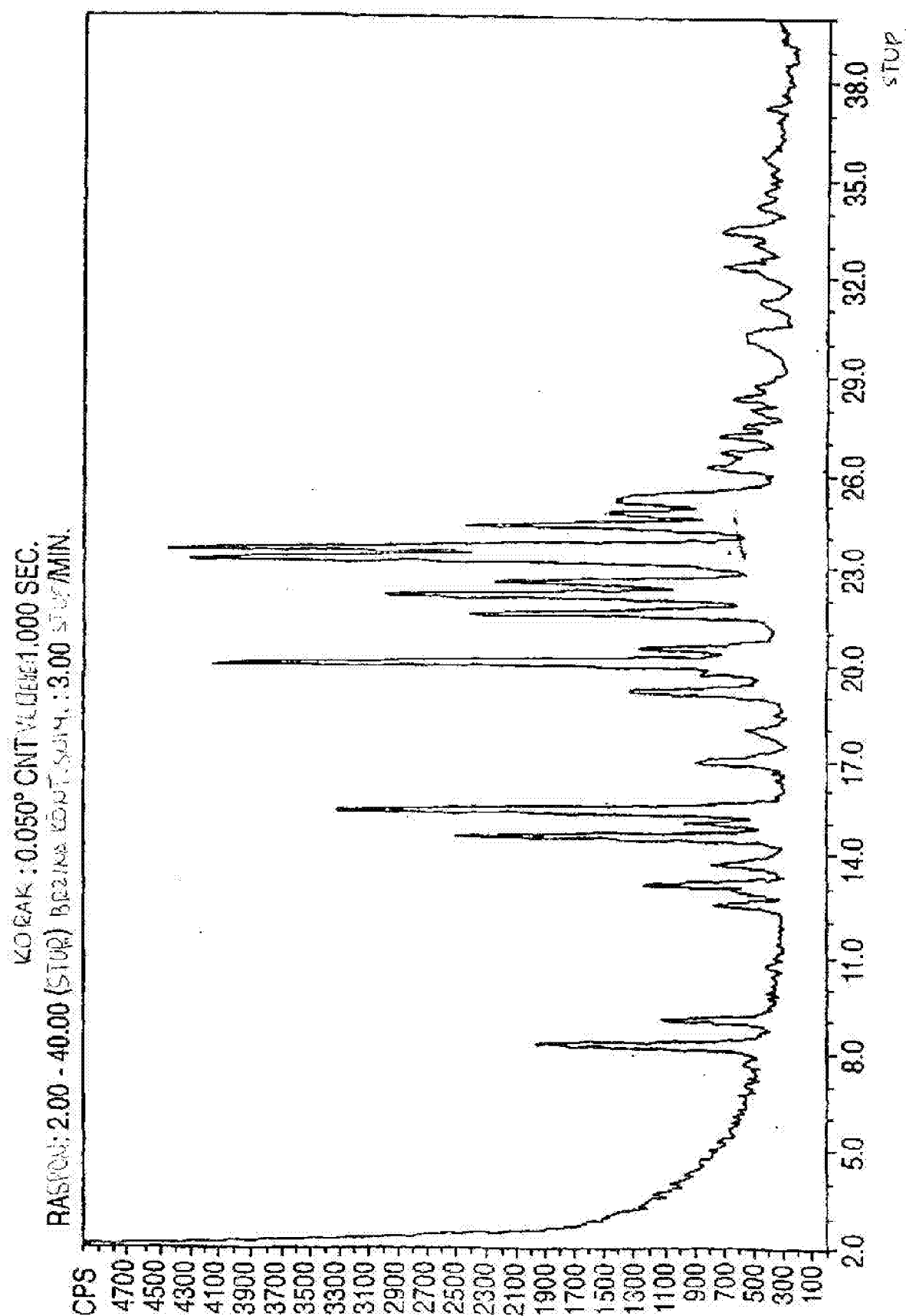
Slika 10



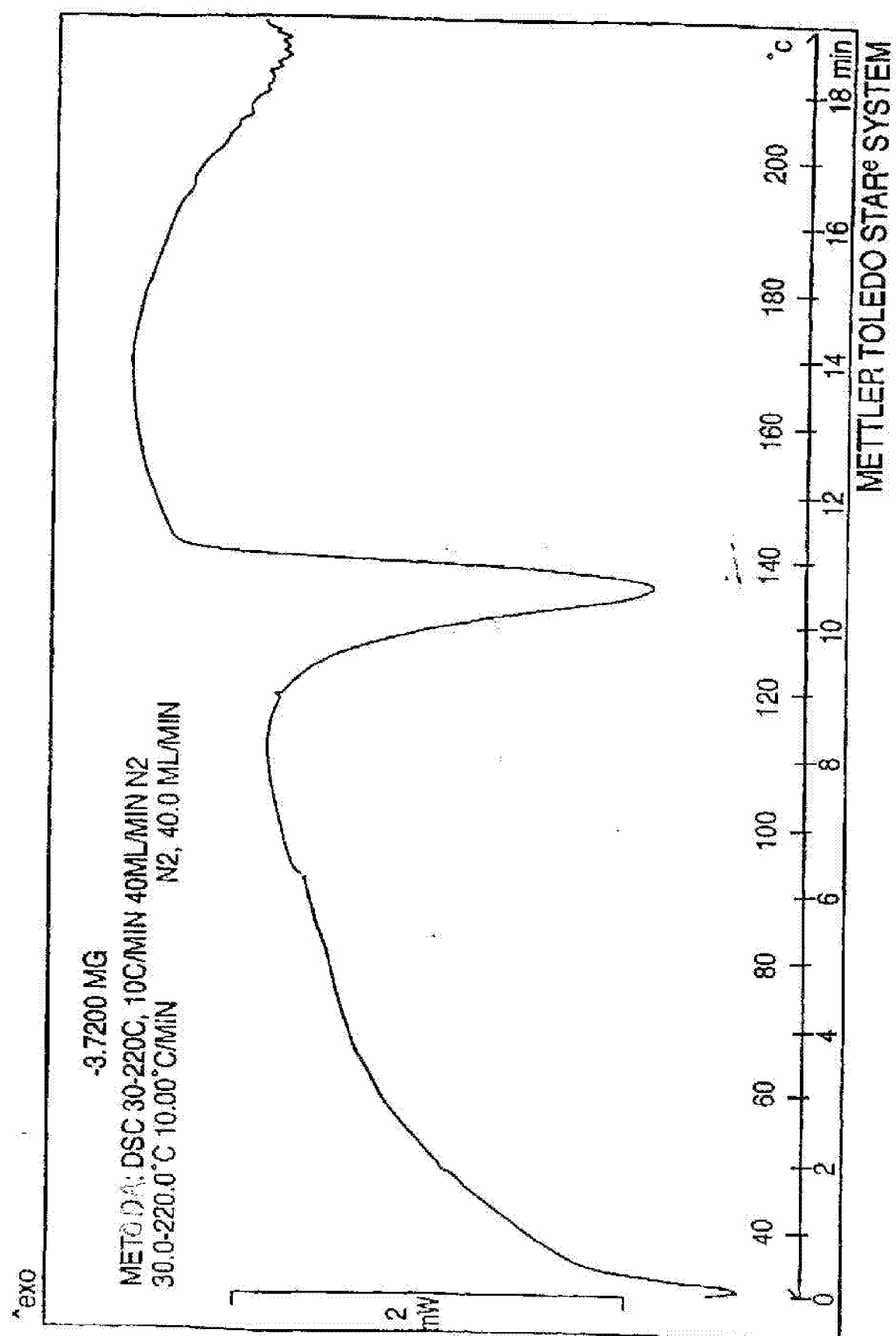
Slika 11



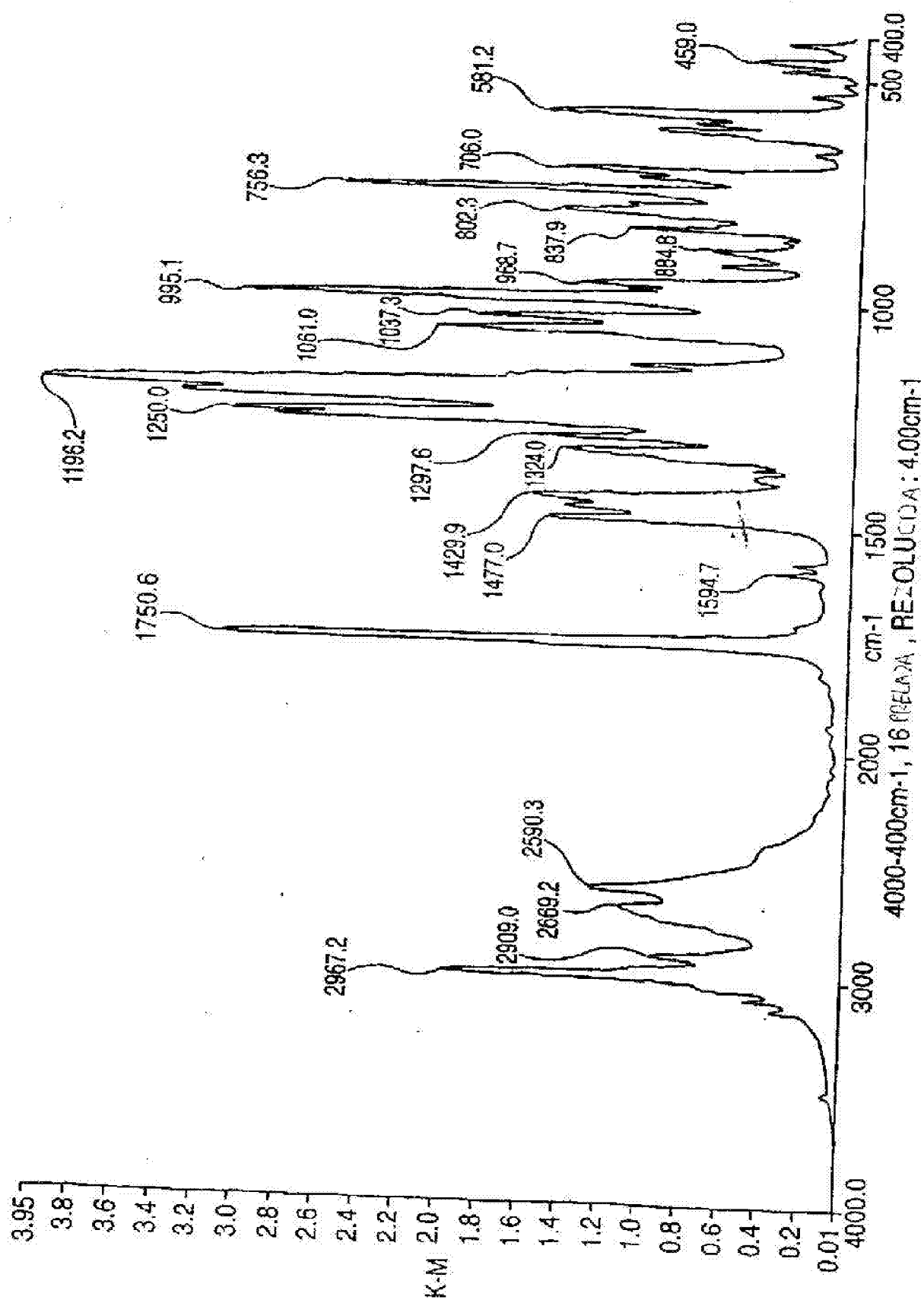
Slika 12



Slika 13



Slika 14



Slika 15

Profil nečistoća za klopidogetrel hidrogensulfat

RRT 0.11 0.12 0.14 0.15 0.16

FORMA IV*

FORMA VI 0.08 0.12 0.61

FORMA III* 0.23 0.06 0.08 0.72

FORMA V* 0.22

	0.55	0.77-0.79	1.00	1.15	1.24	2.25
AMINO-PREC.			CLD			
FORMA IV*			100.0			
FORMA VI		0.09	98.6	0.14		0.33
FORMA III*		0.10	98.5	0.28		
FORMA V*			99.4	0.15	0.21**	

Samo maksimumi s površinom <0.044% su uključeni u ovu tablicu

*Uzorci nakon dodatnog sušenja, 24h na 60°C i 24h na 70°C.

**Maksimum iz prethodnog nanošenja

Svi uzorci su nanoseni ponovno, 120 minuta

Uzorak za formu III odgovara primjeru 26, formu IV primjeru 31, formu V primjeru 39 i formu VI primjeru 44.