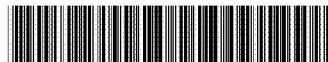




(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20030432A A2

HR P20030432A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 D 403/06**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 28.05.2003.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/48720

Datum podnošenja međunarodne prijave 30.10.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/036558

Datum međunarodne objave 10.05.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/244,283  
60/253,819  
60/265,539

(32) Datum podnošenja prve prijave: 30.10.2000.  
29.11.2000.  
31.01.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US  
US  
US

(71) Podnositelj prijave:

**Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 5 Basel Street, P.O. Box 3190,  
49131 Petah-Tiqva, IL**

(72) Izumitelji:

**Judith Aronhime, Rehov Harav Maor, Iosef 5a, 76217 Rehovot, IL  
Revital Lifshitz, 12a Kibbush Ha'avoda st., apt#8, 46322 Herzlia, IL  
Valerie Niddam, 9 Keren Hayessod, P.O: Box 1343, 40500 Even-Yeouda,  
IL**

**Ramy Lidor-Hadas, Mor Street 19, 44242 Kfar Saba, IL**

**Asher Maymon, 79 Menachem Begin St., 49732 Petach Tikva, IL**

**Shlomit Weizel, Yehuda Hanassi 2, Petah Tikva, IL**

(74) Punomoćnik:

**Damir MIJATOVIĆ, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

**NOVE KRISTALNE I SOLVATNE FORME ONDANSETRON HIDROKLORIDA I POSTUPCI ZA  
NJIHOVU PREPARACIJU**

(57) Sažetak: Predmetni izum pruža nove polimorfne forme i hidrate ondansetron hidroklorida. Također su dani postupci za pripremu i međusobno prevođenje polimorfnih formi. Dalje su dane farmaceutske kompozicije i terapijski postupci koji primjenjuju nove polimorfne forme i hidrate.

HR P20030432A A2

**OPIS IZUMA****Reference srodnih prijava**

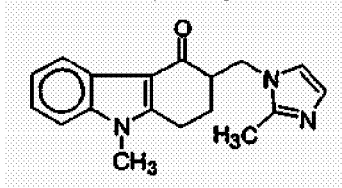
- 5 Ova prijava poziva se na privremenu prijavu serijskog broja 60/244,283, predano 30. 10.2000.; privremenu prijavu serijskog broja 60/253,819, predano 29. 11. 2000. i privremenu prijavu serijskog broja 60/265,539, predano 31. 1. 2001.

**Područje izuma**

- 10 Predmetni izum odnosi se na nove polimorfne forme i hidrate ondansetron hidroklorida te postupke za pripremu polimorfnih i hidratnih formi ondansetron hidroklorida.

**Pozadina izuma**

- 15 (±) 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[2-metil-1H-imidazol-1-il] metil]-4h-karbazol-4-on koji ima molekulsku strukturu



- je selektivni antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptora.' Poznat je pod generičkim imenom ondansetron. Ondansetron smanjuje mučninu kod pacijenata pod kemoterapijom. Grunberg, S. M.; Hesketh, P. J. "Control of Chemotherapy-Induced emesis" N. Engl. J. Med. 1993, 329, 1790 - 96. Ondansetron je indiciran za sprečavanje mučnine i povraćanja povezanih s nekim vrstama kemoterapije protiv karcinoma, radioterapijom i postoperativnom mučninom i/ili povraćanjem.

- Hidrokloridna sol ondansetrona je općenito sigurna za oralno davanje pacijentu bez uzrokovanja iritacije ili drugih nepovoljnih efekata. Hidrokloridna sol prodaje se u obliku tableta i u obliku oralne otopine pod nazivom proizvoda Zofran.

- 25 Aktivni sastojak tablete je dihidrat ondansetron hidroklorida koji sadrži vezane dvije molekule vode u kristalnoj rešeci ondansetron hidroklorida.

- Predmetni izum odnosi fizikalna svojstva čvrstog stanja ondansetron hidroklorida. Na ova svojstva može se utjecati kontroliranjem uvjeta pod kojima se hidrokloridna sol dobiva u čvrstom stanju. Fizikalna svojstva čvrstog stanja uključuju, na primjer, protočnost samljevene krutine. Protočnost utječe na lakoću postupanja s tvari za vrijeme obrade u farmaceutski proizvod. Kada čestice spoja u prahu ne protiču lagano jedna pokraj druge, specijalist za formuliranje mora tu činjenicu uzeti u obzir prilikom razvoja formulacije u obliku tablete ili kapsule, što zahtijeva korištenje sredstava za klizanje kao što je koloidni silicijev dioksid, talk, škrob ili trobazni kalcijev fosfat.

- 35 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 s obzirom da ona postavlja gornju granicu brzine kojom oralno primijenjen aktivni sastojak može doći u krvotok pacijenta. Brzina otapanja se također uzima u obzir pri formuliranju sirupa, napitaka i drugih tekućih medikamenata. Čvrsta forma spoja može također imati utjecaja na njegovo ponašanje prilikom komprimiranja i na stabilnost prilikom skladištenja.

- Na ove važne fizikalne karakteristike utječe konformacija i orijentacija molekula u jediničnoj ćeliji koja definira određenu polimorfnu formu tvari. Llacer i suradnici su postavili pretpostavku da bi se različite spektroskopske karakteristike različito pripremljenih uzoraka ondansetron slobodne baze mogle pripisati dvjema različitim konfiguracijama oko metilenskog mosta između 1,2,3,9-tetrahidrokarbazol-4-on prstena i imidazolskog prstena. Llacer, J. M.; Gallardo, V.; Parera, A. Ruiz, M. A. Intern. J. Pharm., 177, 1999, 221-229.

- Kristalna polimorfna forma spoja može pokazivati termičko ponašanje različito od amorfnosti tvari ili druge polimorfne forme. Termičko ponašanje se mjeri u laboratoriju postupcima kao što je kapilarno određivanje točke taljenja, termogravimetrijska analiza (TGA) i diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (DSC) te se može koristiti za razlikovanje nekih polimorfnihi formi od drugih. Određena polimorfna forma može također dovesti do izraženih spektroskopskih svojstava koja se mogu otkriti rendgenskom kristalografijom praškastog uzorka, <sup>13</sup>C NMR spektrometrijom čvrstog stanja i infracrvenom spektrometrijom. Postoji niz različitih postupaka koji imaju mogućnost za proizvodnju različitih kristalnih formi spoja. Primjeri uključuju kristalizaciju, probavljanje kristala, sublimaciju i termičku obradu.

55

U. S. Patent No. 4,695,578, primjer 1a, iznosi preparaciju ondansetrona alkiliranjem 2-metilimidazola pomoću 2,3,4,9-tetrahidro-N,N,N,9-tetrametil-4-okso-1H-karbazol-3-metanaminium jodida. U ovom primjeru ondansetron je izoliran kao njegova hidrokloridna sol suspendiranjem reakcijskog produkta u smjesi apsolutnog etanola i etanolske otopine HCl, zagrijavanjem suspenzije, filtriranjem da se uklone nečistoće i taloženjem hidrokloridne soli suhim eterom.

U primjeru 10 '578 patenta, slobodna ondansetron baza je prevedena u dihidrat hidrokloridne soli otapanjem slobodne baze u smjesi izopropanola i vode te obrađivanjem koncentriranom klorovodičnom kiselinom. Nakon filtriranja pri povišenoj temperaturi ondansetron je istjeran iz otopine dodavanjem dodatnog izopropanola i hlađenjem. Dihidrat je dobiven kao bijela kristalinična krutina prekrizaliziranjem iz 6 : 10 smjese vode i izopropanola. Ondansetron hidroklorid dihidrat dobiven prema primjeru 10 '573 patenta nazvan je forma A u ovom izlaganju. Praškasti uzorci forme A proizvode rendgenski difraktogram praškastog uzorka bitno jednak difraktogramu prikazanom na slici 1.

U. S. Patent No. 5,344/658 opisuje ondansetron koji ima određenu veličinu čestica i upotrebu takvog ondansetrona u farmaceutskoj kompoziciji.

Veličina čestica ondansetron hidroklorid dihidrata dobivenog kristalizacijom iz otapala smanjuje se njihovom desolvatacijom, na primjer zagrijavanjem, i onda izlaganjem desolvatiziranih kristala vlažnoj atmosferi. Zbirka kristala dobivenih ovim postupkom smanjivanja veličine čestica rečeno je da se sastoji isključivo od kristala veličine manje od 250 mikrona i da sadrži 80% ili više kristala veličine manje od 63 mikrona. Veličina kristala određena je analizom pomoću lijevka s mlazom zraka.

Prema '658 patentu, ondansetron hidroklorid dehidrat koji ima istu raspodjelu veličine čestica kao rehidrirani ondansetron hidroklorid također je pružen kao dio tog izuma. S obzirom da je opisan samo jedan postupak za dehidrataciju ondansetron hidroklorida u '658 patentu, dehidrat je očito prijelazni spoj koji se rehidratizira u postupku smanjivanja veličine čestica.

U. S. Patenti br. 4,695,578 i 5,344,658 su ovdje uključeni putem reference.

Otkriće nove polimorfne forme farmaceutski korisnog spoja pruža novu priliku za poboljšanje performansnih karakteristika produkta. Ono povećava ponudu tvari koji su znanstveniku za formulacije na raspolaganju za dizajniranje, na primjer, farmaceutske forme doziranja lijeka sa ciljanim profilom otpuštanja ili nekom drugom željenom karakteristikom. Sada je otkriveno šest novih polimorfnihi formi i solvata ondansetron hidroklorida.

### **Sažetak izuma**

Jedan cilj predmetnog izuma je da pruži nove forme ondansetron hidroklorida i postupke za njihovo priređivanje.

U skladu s tim, predmetni izum pruža novi ondansetron hidroklorid monohidrat koji se može preparirati ili iz ondansetron hidroklorid dihidrata ili iz ondansetron slobodne baze prema postupcima izuma. Monohidrat se naziva forma A hidrokloridna sol uslijed sličnosti rendgenskih spektralnih karakteristika s poznatim dihidratom ondansetron hidroklorida.

Izum dalje pruža novu bezvodnu formu ondansetron hidroklorida koja je nazvana forma B. Forma B ima prednost svojstva veličine čestica i samo je lagano higroskopska. Forma B može se prirediti iz ondansetron hidroklorida forma A i iz ondansetron slobodne baze.

Također su iznesene dodatne ondansetron hidroklorid forme nazvane forme C, D i H te postupci za njihovu pripremu.

Još dalje, predmetni izum pruža izopropanolate i metanolate ondansetron hidroklorida i postupke za njihovu pripremu.

Bezvodne forme ondansetron hidroklorida i hidrati predmetnog izuma su prikladne za upotrebu u farmaceutskim kompozicijama formuliranim za sprečavanje postoperativne mučnine i mučnina koja se javlja za vrijeme kemoterapije.

### **Kratak opis crteža**

- Slika 1 je rendgenski difraktogram praškastog uzorka ondansetron hidroklorid forme A.
- Slika 2 je rendgenski difraktogram praškastog uzorka ondansetron hidroklorid forme B.
- Slika 3 je rendgenski difraktogram praškastog uzorka ondansetron hidroklorid forme C.
- Slika 4 je rendgenski difraktogram praškastog uzorka ondansetron hidroklorid forme E.
- Slika 5 je profil termogravimetrijske analize ondansetron hidroklorid forme E.
- Slika 6 je rendgenski difraktogram praškastog uzorka ondansetron hidroklorid forme H.
- Slika 7 je rendgenski difraktogram praškastog uzorka ondansetron hidroklorid forme I.

Slika 8 je profil termogravimetrijske analize ondansetron hidroklorid forme I.

### **Detaljan opis izuma**

#### **5 Ondansetron hidroklorid monohidrat**

U jednom aspektu predmetni izum pruža Ondansetron hidroklorid monohidrat. Nađeno je da monohidrat ima jednaku jediničnu ćeliju kao hidroklorid dihidrat dobiven prema postupku primjera 10 u U. S. Patentu No. 4,695,578 koji je nazvan forma A u ovom izlaganju. Dokaz da monohidrat zauzima i/ili zadržava kristalnu formu A (ovisno o postupku kojim je priređen) može se naći u rendgenskom difraktogramu dobivenom za monohidrat koji vrlo blizu odgovara difraktogramu dobivenom za uzorke forma A dihidrata. Ovo je čvrsti dokaz da su kristalne strukture približno jednake. Ondansetron hidroklorid forme A karakteriziran je jakom difrakcijom na  $23.3 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta i drugim difrakcijskim maksimumima na 6.1, 12.4, 17.0, 18.3, 19.2, 20.3, 20.9, 24.1, 25.8, 28.1,  $30.3 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta. Rendgenski difraktogram praha uzorka forma A monohidrata priložen je kao slika 1. Ondansetron hidroklorid forma A koja se izolira postupcima predmetnog izuma su tipično veliki kristali pločastog oblika.

Ondansetron hidroklorid forma A može postojati u obliku prijelaznih stupnjeva hidratacije između razine monohidrata i dihidrata. Ondansetron hidroklorid forma A može se kristalizirati u ovdje iznesenim uvjetima uz varirajuće ali predvidive količine vode. Količina prisutne vode u bilo kojoj od ondansetron hidratnih formi predmetnog izuma može se odrediti na uobičajeni način kao što je Karl Fisher metoda.

Izlaganje svježe priređenih uzoraka ondansetron hidroklorid forma A monohidrata atmosferi s kontroliranom vlažnosti, kao što je 60% relativna vlažnost ili više, uzrokuje da se količina vode u kristalima ubrzano povećava dok se ne postigne razina dihidratne količine vode od oko 10.0%. Upijanje vode obično se događa unutar nekoliko sati ili najviše preko noći. Lakoća dehidratacije ondansetron hidroklorid forma A dihidrata do nižeg stanja hidratacije i sposobnosti da se rehidratizira u vlažnoj atmosferi do razine dihidrata pokazuje da je najmanje jedna od molekula vode kristalizacije u ondansetron hidroklorid dihidratu labilna.

Nakon sušenja ondansetron hidroklorid forma A dihidrata u vakuumskoj peći pri 90°C 12 sati, ondansetron forma A monohidrat može se dehidrirati do bitno bezvodnog stanja sa sadržajem vode od 1.3% ili manje. Ondansetron forma A s takvim niskim sadržajem vode također zadržava kristalnu strukturu ondansetron hidroklorid forme A i stoga je karakteriziran rendgenskim difraktogramom praha ondansetron hidroklorid forme A. Visoko dehidratizirana ondansetron hidroklorid forma A rehidratizira se nakon izlaganja 50% do 60% relativnoj vlažnosti i pretvara se u ondansetron hidroklorid dihidrat (10.0% vode).

#### **35 Preparacija ondansetron hidroklorid forma A monohidrata iz ondansetron hidroklorid forma A dihidrata**

Ondansetron hidroklorid forma A monohidrat može se prirediti iz ondansetron hidroklorid forma A dihidrata. Dihidrat se suspendira ili razmulji u tekućem mediju vodene otopine etanola. Preferirani tekući mediji su smjese od oko 50% etanol/voda do oko 96% etanol/voda. Nema direktne povezanosti između razine hidratacije dobivene forme A i udjela vode u tekućem mediju. Smjese vode i etanola unutar raspona daju formu A s mjerenim sadržajem vode u skladu s računatim sadržajem vode ondansetron hidroklorid monohidrata od 5.18 %, kao što se može vidjeti, na primjer, uspoređivanjem primjera 14 i 15 dolje.

45 Suspenzija ili muljevita smjesa forme A dihidrata se preferirano zagrijava uz refluks da se ubrza djelomična dehidratacija do koje dolazi u ovim etanol i voda smjesama. Forma A monohidrat može se pogodno odvojiti od tekućeg medija hlađenjem i filtriranjem suspenzije.

Postupak je dalje ilustriran primjerima 12 - 19.

50 Primjeri 18 i 19 pokazuju da se monohidrat također može dobiti primjenom izvjesnih nevodnih tekućih medija, određenije etanol/izopropanol i etanol/toluen smjesa.

55 Međutim, takve smjese općenito uzrokuju kristaliziranje ondansetron hidroklorid forme A u stanju prejelazne hidratiziranosti između monohidrata i dihidrata, kako je prikazano primjerima 20 - 25. Ondansetron hidroklorid sa sadržajem vode između 6 i 9 %, prijelaz između monohidrata (5.18%) i dihidrata (9.85%) se reproducibilno dobiva prema postupcima primjera 20 - 25.

**Preparacija ondansetron hidroklorid forme A iz ondansetron baze**

Poznati postupci za pripremu ondansetron hidroklorid forme A koristili su, kao otapalo, smjese vode i izopropanola i voda/izopropanol/octena kiselina za stvaranje ondansetron hidrokloridne soli iz slobodne baze. Ovi sistemi otapala dosljedno uzrokuju da ondansetron hidroklorid kristalira kao dihidrat.

Predmetni izum pruža novi postupak za pripremu ondansetron hidroklorid forme A iz ondansetron slobodne baze. U ovom novom postupku slobodna baza se suspendira u apsolutnom etanolu i obradi laganim suviškom bezvodnog HCl. HCl može se dobiti ili kao plin ili otopljen u organskom otapalu kao što je apsolutni etanol, toluen, metil etil keton, izopropanol ili eter. Suspenzija se preferirano zagrijava uz refluks da se ubrza otapanje slobodne baze i njeno prevođenje u HCl sol. Forma A dihidrat se prikladno dobiva hlađenjem otopine da se potakne kristalizacija i filtriranjem da se odvoji otapalo i bilo koje nečistoće. Postupak je dalje prikazan primjerima 1 - 11.

Mi smo također našli da korištenjem kloriranog otapala kao što je kloroform, uz mogućnost smjese s vodom, možemo dobiti ondansetron hidroklorid kao monohidrat, kako je dalje prikazano u primjerima 8 - 11.

**Bezvodna ondansetron hidroklorid forma B**

Predmetni izum pruža novu formu ondansetron hidroklorida označenu bezvodna ondansetron hidroklorid forma B i postupke za pripremu bezvodne ondansetron hidroklorid forme B. Bezvodna ondansetron hidroklorid forma B može se preparirati polazećem od ondansetron hidroklorid forma A ili polazećem od ondansetron baze.

Bezvodna ondansetron hidroklorid forma B karakterizirana je jakim maksimumom rendgenske difrakcije praškastog uzorka na  $11.9 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta i maksimumima rendgenske difrakcije praškastog uzorka na 10.5, 13.0, 13.5, 15.1, 20.9, 22.7, 24.0,  $25.7 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta. Rendgenski difraktogram uzorka forme B priložen je kao slika 2. U našim rukama bezvodna ondansetron hidroklorid forma B javlja se kao fini prašak primarno sastavljen od malih iglica i štapića.

Bezvodna ondansetron hidroklorid forma B predmetnog izuma upija do 2% vlage kada se izloži 60% relativnoj vlažnosti. Apsorbirana voda u kristalima nije unutar kristalne strukture vodene forme kao hidratna voda. Odsutnost hidratne vode unutar kristalne strukture može se pratiti uobičajenim postupcima, kao što je PXRD. Korištenjem tehnika rendgenske difrakcije praškastog uzorka pokazana je odsutnost hidratne vode uslijed odsutnosti ondansetron hidroklorid forme A u uzorku. Prisutnost forme A je pokazana pojavom jakog maksimuma na  $12.3^\circ 2\theta$  u rendgenskom difraktogramu uzorka.

Predmetni izum također pruža preparaciju malih čestica ondansetron hidroklorid forme B što ima prednost da ne zahtijeva skupe postupke koji troše veliku količinu energije, kao što je masovno mljevenje, ili složene procese dehidracije i rehidracije kako bi se postiglo željeno smanjivanje veličine čestica. Raspodjela veličine čestica ondansetron hidroklorid forme B, koji je karakteriziran time da ima male čestice oblika iglica/štapić uz maksimalnu veličinu do 200 mikrona, tipično s  $d(0.9)$  do 140 mikrona,  $d(0.5)$  do 30 mikrona,  $d(0.1)$  do 2 mikrona. Preferirano, vrijednost  $d(0.9)$  je do 40 mikrona.

**Preparacija bezvodne ondansetron hidroklorid forme B iz ondansetron hidroklorid forme A**

Postupcima predmetnog izuma bezvodna ondansetron hidroklorid forma B može se prirediti iz ondansetron hidroklorid forme A obradivanjem suhim  $C_1$ - $C_4$  alkoholnim otapalom kao etanol, izopropanol i 1-butanol, ili ketonsko otapalo kao aceton i metil etil keton ("MEK"). Kada se predmetni postupak za pripremu bezvodne ondansetron hidroklorid forme B provodi na sobnoj temperaturi, preferirano otapalo je aceton, metil etil keton, apsolutni etanol ili smjesa izopropanola i etanola (preferirano apsolutni etanol se također koristi u smjesi). Kako se koristi u ovom izlaganju apsolutni etanol se odnosi na etanol koji ne sadrži više od 0.5% vode. Preferirano izopropanol i etanol smjesa ima omjer 40 : 65 (v/v) izopropanola prema etanolu. Kada se predmetni postupak za pripremu bezvodne ondansetron hidroklorid forme B provodi na povišenim temperaturama, preferirano otapalo je 1-butanol i smjesa se zagrijava uz refluks.

Postupak predmetnog izuma pruža iznenađujući rezultat da se ondansetron hidroklorid forma A može pretvoriti u bezvodnu ondansetron hidroklorid formu B razmujivanjem ondansetron hidroklorid forme A u apsolutnom etanolu, preferirano na sobnoj temperaturi (to znači oko  $20^\circ\text{C}$ ), omogućava jednostavnu i brzu transformaciju ondansetron hidroklorid forme A u bezvodnu ondansetron hidroklorid formu B. Transformacija ondansetron hidroklorid forme A u bezvodnu ondansetron hidroklorid formu B završi se kroz između nekoliko sati do dva dana i više, ovisno o različitim parametrima kao veličina čestica, relativna količina otapala, temperatura. Tipično, potpuno konverzija zahtijeva između 24 i 48 sati pri sobnoj temperaturi. Reakcija se treba provoditi u suhim uvjetima. Provođenje reakcije ili u suhom dušiku ili atmosferi argona ili u tikvici koja ima vezu sa zrakom kroz cjevčicu za sušenje sa  $\text{CaCl}_2$  pruža zadovoljavajuće suhe uvjete.

Bezvodna ondansetron hidroklorid forma B može se također preparirati propuštanjem plinovitog HCl kroz otopinu ondansetron baze u toluenu uz refluks.

#### Preparacija bezvodne ondansetron hidroklorid forme B iz ondansetron baze

Predmetni izum također pruža postupak za pripremu bezvodne ondansetron hidroklorid forme B iz ondansetron slobodne baze. Predmetnim postupcima ondansetron baza reagira sa suhim HCl u suhom organskom otapalu. HCl može se dobiti ili kao plin ili otopljen u suhom organskom otapalu kao što je apsolutni etanol, toluen, metil etil keton, izopropanol ili eter. Nakon završetka reakcije, bezvodna ondansetron hidroklorid forma B može se izolirati filtriranjem. Forma B kristali imaju karakterističan oblik iglica.

Preparacija bezvodne ondansetron hidroklorid forme B predmetnim postupkom omogućena je činjenicom da su otapalo (etanol) i otopina HCl/etanol suhi. Tako, na ovaj način forma A ne nastaje za vrijeme reakcije. Reakcija se može provoditi pri sobnoj temperaturi (rt) ili uz refluks. Pri sobnoj temperaturi reakcija je heterogena i dovodi do bezvodne ondansetron hidroklorid forme B s raspodjelom male veličine čestica. Kada se provodi uz refluks, reakcija je homogena i može se tako obraditi aktivnim ugljenom da se dobije čistija sol. Nakon vrućeg filtriranja da se ukloni ugljen, ondansetron hidroklorid forma B može se dobiti hlađenjem filtrata do sobne temperature i sakupljanjem istaložene forme B filtriranjem. Raspodjela veličine čestica može se jednostavno kontrolirati mijenjanjem parametara kristalizacije, uključivši kontrolirano hlađenje.

#### Ondansetron hidroklorid forma C

Predmetni izum pruža novu formu ondansetron hidroklorida označenu ondansetron hidroklorid forma C i postupke za pripremu ondansetron hidroklorid forme C. Ova forma karakterizirana je jakim maksimumima rendgenske difrakcije praškastog uzorka na 6.3, 24.4, stupnjeva dva theta i drugim tipičnim maksimumima na 9.2, 10.2, 13.1, 16.9 stupnjeva dva theta. Rendgenski difraktogram uzorka forme C priložen je kao slika 3. Ova forma može se dobiti otapanjem ondansetron hidroklorid forme A u etanolu uz refluks nakon dodavanja HCl (plinovitog ili u otopini). Nakon hlađenja otopine, talog se filtrira i matičnica se upari pod sniženim pritiskom. Ondansetron hidroklorid forma C nastaje iz ove krutine dobivene nakon uparavanja. Ondansetron hidroklorid forma C je higroskopska i može sadržavati do 10% vode.

#### Ondansetron hidroklorid forma D

Predmetni izum pruža novu formu ondansetron hidroklorida označenu ondansetron hidroklorid forma D. Ova forma može se dobiti kao smjesa s ondansetron hidroklorid formom C. Ondansetron hidroklorid forma D se dobiva dispergiranjem ondansetron hidroklorid forme A u oko 1 mililitru ksilena po gramu forme A, onda taljenjem disperzije na temperaturi iznad 150°C, preferirano iznad 180°C i ulijevanjem taline u hladni alkohol, preferirano oko 10 mililitara etanola po gramu disperzije. Alkohol može biti na temperaturi ispod sobne temperature do sobne temperature, preferirano na oko 10°C.

Ondansetron hidroklorid forma D karakterizirana je jakim maksimumima rendgenske difrakcije praškastog uzorka na 8.3, 14.0, 14.8, 25.5 stupnjeva dva theta.

#### Ondansetron hidroklorid forma E

Predmetni izum pruža novu formu Ondansetron hidroklorida označenu ondansetron hidroklorid forma E i postupke za pripremu ondansetron hidroklorid forme E.

Ondansetron hidroklorid forma E karakterizirana je jakim maksimumom rendgenske difrakcije praškastog uzorka na 7.4 stupnjeva dva theta i drugim tipičnim maksimumima na 6.3, 10.5, 11.2, 12.3, 13.0, 14.5, 15.9, 17.0, 20.1, 20.8, 24.5, 26.2, 27.2 stupnjeva dva theta. Rendgenski difraktogram uzorka forme E priložen je kao slika 4. Ondansetron hidroklorid forma E sadrži 1.8% -2.0 % vode, kako je mjereno Karl Fisher metodom. Ova stehiometrija ka vrijednost odgovara 1/3 molekule vode po molekuli ondansetron hidroklorida (teoretska vrijednost: 1.8%).

Iznenadujuće je otkriveno da obrađivanje ondansetron hidroklorid forme A u izopropanolu dovodi do stvaranja ondansetron hidroklorid forme E. Ondansetron hidroklorid, preferirano forma A dihidrat, može se obraditi u izopropanolu pri sobnoj temperaturi ili pri temperaturi refluksa da se dobije ondansetron hidroklorid forma E.

Nadeno je da ondansetron hidroklorid forme E koji je dobiven obrađivanjem ondansetron hidroklorid forme A u izopropanolu uključuje količine izopropanola od oko 8 - 10 % ili 14 %. Tipična TGA krivulja ondansetron hidroklorid forme E (slika 5) pokazuje gubitak težine od oko 2 % do oko 120°C i oštri gubitak težine na oko 150°C od 9 % ili 14 %. Prema stehiometrijskom računu, ondansetron hidroklorid forma E može postojati kao monosolvat izopropanola ili hemisolvat izopropanola (očekivana stehiometrijska vrijednost izopropanol hemisolvata je 8.4% i očekivana

stehiometrijska vrijednost izopropanol monosolvata je 15.4%). Također je nađeno da ondansetron hidroklorid propanolat forma E, kada je izložena relativnoj vlažnosti do 60% kroz jedan tjedan može sadržavati do 10% vode bez promjene kristalne strukture.

## 5 Ondansetron hidroklorid forma H

Predmetni izum pruža novu formu ondansetron hidroklorida označenu ondansetron hidroklorid forma H i postupke za pripremu ondansetron hidroklorid forme H. Postupcima predmetnog izuma ondansetron hidroklorid forma H može se dobiti otapanjem ondansetron baze u etanolu, preferirano apsolutnom etanolu, dodavanjem količine otopine etanol/kloridna kiselina dovoljne da dobavi 1,5 ekvivalenata HCl i taloženjem ondansetron hidroklorid forme H dodavanjem t-butil metil etera ili dietil etera (preferirano suhog i svježe destiliranog) da se omogući taloženje (1 g/86 ml). Otopina ondansetron baze u apsolutnom etanolu može se zagrijati iznad sobne temperature, preferirano na oko 45°C. Ondansetron hidroklorid forma H može se također dobiti kao smjesa s bezvodnom ondansetron hidroklorid formom B kada se koristi etil eter kao otapalo. Izoliorana ondansetron hidroklorid forma H imala je saržaj oko 2% vode.

Ondansetron hidroklorid forma H karakterizirana je jedinstvenim maksimumima rendgenske difrakcije praškastog uzorka na 7.8, 14.0, 14.8, 24.7, 25.6 stupnjeva dva theta. Rendgenski difraktogram uzorka forme H priložen je kao slika 6.

## 20 Ondansetron hidroklorid forma I

Predmetni izum pruža novu formu ondansetron hidroklorida označenu ondansetron hidroklorid forma I i postupke -za pripremu ondansetron hidroklorid forme I. Ondansetron hidroklorid, ili forma A ili bezvodni anhidrous, može se obrađivati u parama metanola kroz period od nekoliko dana do dva tjedna da se dobije ondansetron hidroklorid forma I. Kako bi se postigla konverzija većine uzorka u formu I, potreban je period od dva tjedna. Ondansetron hidroklorid forma I sadrži 3.1% vode, kako je mjereno Karl Fisher metodom. Ova stehiometrijska vrijednost odgovara 1/2 molekule vode po molekuli ondansetron hidroklorida (teoretska vrijednost: 2.5%). Ondansetron hidroklorid forma I sadrži metanol do 10% što grubo odgovara monometanolatnoj stehiometrijskoj vrijednosti od oko 9%.

Ondansetron hidroklorid forma I karakterizirana je jakim maksimumom rendgenske difrakcije praškastog uzorka na 24.9 stupnjeva dva theta i drugim XRD maksimumima na 6.9, 8.2, 8.7, 9.1, 9.3, 9.9, 11.1, 11.6, 13.8, 16.1, 16.9, 17.9, 21.1, 22.7, 25.7, 26.6, 27.4, 27.9 +\_ 0.2 stupnjeva dva theta. Rendgenski difraktogram uzorka forme I priložen je kao slika 7. Tipična termogravimetrijska krivulja forme I (slika 8) pokazuje gubitak težine od oko 10% u rasponu od sobne temperature do oko 130°C.

U skladu s predmetnim izumom, predmetne nove forme ondansetron hidroklorida može se prirediti kao farmaceutske kompozicije koje su naročito korisne za liječenje niza različitih stanja, uključujući sprečavanje mučnine i povraćanja povezanog s nekim vrstama kemoterapije raka, radioterapijom i postoperativnom mučninom i/ili povraćanjem. Takve kompozicije obuhvaćaju jednu od novih formi ondansetron hidroklorida s farmaceutski prihvatljivim nosačima i/ili akscipijentima poznatima stručnjacima u području.

Preferirano, ove kompozicije se priređuju kao medikamenti za oralno ili intravenozno davanje. Prikladne forme za oralno davanje uključuju tablete, prešane ili presvučene pilule, dražeje, sašete, tvrde ili želatinske kapsule, tablete za pod jezik, sirupe i suspenzije. Dok će osoba uobičajenog znanja u struci razumjeti da će doziranje varirati u skladu s indikacijom, starosti pacijenta itd., općenito će se polimorfne i hidratne forme ondansetron hidroklorida predmetnog izuma davati u dnevnoj dozi od oko 8 do oko 32 mg na dan, i preferirano oko 8 do oko 24 mg na priložen i preferirano oko 8 do oko 24 mg na dan. Dodatno, nove forme ondansetron hidroklorida predmetnog izuma može se davati kao farmaceutska formulacija koja obuhvaća nove forme ondansetron hidroklorida u količini od oko 4 mg do oko 32 mg po tableti. Preferirano, nove forme ondansetron hidroklorida predmetnog izuma mogu se davati kao farmaceutska formulacija koja obuhvaća nove forme ondansetron hidroklorida u količini od 4 mg, 8 mg ili 24 mg po tableti. Dodatno, nove forme ondansetron hidroklorida predmetnog izuma mogu se davati kao oralna otopina koja obuhvaća nove forme ondansetron hidroklorida u količini od 4 mg ondansetrona u 5 ml.

## PRIMJERI

Rendgenski difraktogrami praškastog uzorka dobiveni su postupcima poznatima u struci primjenom Philips rengenškog difraktometra za prah Phillips Generator TW1830, Goniometer model POW3020, MPD Control POW3710, X-Ray cijev s Ču anodnom metom, Monochromator proporcionalni brojač, brzina snimanja 2° u minuti.

Raspodjela veličine čestica dobivena je postupcima poznatima u struci laserskom difrakcijskom tehnikom; primjenom Malvern Laser Diffraction Mastersizer S, opremljenog ćelijom malog volumena od 50 - 80 ml kao protočnom ćelijom. Uzorci su dispergirani pomoću silicijske tekućine F-10 kao razrjeđivača i dodavanjem malog alikvota uzorka u 5 ml

razrjeđivača unutar staklene boce od 10 ml. Suspenzija je miješana pomoću vira 5 sekundi i onda obrađivana ultrazvukom u otvorenoj boci 2 i pola minute da se razbiju tvrdi agregati. Suspenzija je dokapana u protočnu čeliju ispunjenu razrjeđivačem dok nije postignuto potrebno zamućenje (15-28%) . Mjerenje je započeto nakon jedne minute kruženja na oko 1700 - 1800 rpm (okretaja u minuti) brzine pumpe.

Kao što je poznato u struci, eksperimentalni uvjeti kao obrada ultrazvukom, vir ili bilo koji drugi disperzijski medij su namijenjene da dispergiraju čestice i razbiju agregate koji mogu biti prisutni u tvari kao rezultat lijepljenja čestica za vrijeme sušenja, na primjer, s namjerom da se dobije precizna raspodjela veličine čestica primarnih čestica. Stoga, primijenjeni eksperimentalni uvjeti mogu varirati prema izgledu uzoraka i prisutnosti agregata.

Preparacija ondansetron forme A s različitim razinama hidratacije iz ondansetron slobodne baze

#### Primjer 1:

Ondansetron baza (400 mg,  $1.36 \times 10^{-3}$  mol) suspendirana je u 40 ml apsolutnog etanola pri sobnoj temperaturi. Suspenzija je zagrijavana uz refluks da se ondansetron otopi. Nakon 20 min miješanja uz refluks dodana je etanolska otopina koja je sadržavala 1.1 ekvivalenata HCl. Reakcijska smjesa miješana je na ovoj temperaturi dodatnih 10 min i onda ohlađena polagano do 0°C.

Nakon miješanja na 0°C 1 sat, krutina je filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 90 mg ondansetron hidroklorid forme A. KF = 10% .

#### Primjer 2:

Ondansetron baza (400 mg,  $1.36 \times 10^{-3}$  mol) suspendirana je u 12 ml apsolutnog etanola pri sobnoj temperaturi. Suspenzija je zagrijavana uz refluks da se ondansetron otopi. Nakon 20 min miješanja uz refluks, dodana je etanolska otopina koja je sadržavala 1.1 ekvivalenata HCl. Reakcijska smjesa miješana je na ovoj temperaturi dodatnih 10 min i onda ohlađena polagano do 0°C. Nakon miješanja na 0°C 1 sat, krutina je filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 536 mg ondansetron hidroklorid forme A. KF = 8.1%.

#### Primjer 3:

Ondansetron baza (400 mg,  $1.36 \times 10^{-3}$  mol) suspendirana je u 16 ml smjese 1 : 1 etanola i izopropanola pri sobnoj temperaturi. Suspenzija je zagrijavana uz refluks da se ondansetron otopi. Nakon 20 min miješanja uz refluks dodana je etanolska otopina koja je sadržavala 1.1 ekvivalenata HCl. Reakcijska smjesa miješana je na ovoj temperaturi dodatnih 10 min. Uparavanje otapala dalo je ondansetron hidroklorid dihidrat formu A.

#### Primjer 4:

Ondansetron baza (400 mg,  $1.36 \times 10^{-3}$  mol) suspendirana je u 40 ml apsolutnog etanola pri sobnoj temperaturi. Suspenzija je zagrijavana uz refluks da se ondansetron otopi. Nakon 20 min miješanja uz refluks dodana je etanolska otopina koja je sadržavala 1.1 ekvivalenata HCl. Reakcijska smjesa miješana je na ovoj temperaturi dodatnih 10 min i onda ohlađena polagano do 0°C. Nakon miješanja na 0°C 1 sat, krutina je filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 320 mg ondansetron hidroklorid forma A. KF = 8.1%.

#### Primjer 5:

Ondansetron baza (400 mg,  $1.36 \times 10^{-3}$  mol) suspendirana je u 14 ml apsolutnog etanola pri sobnoj temperaturi. Suspenzija je zagrijavana uz refluks da se ondansetron otopi. Nakon 20 min miješanja uz refluks dodana je etanolska otopina koja je sadržavala 1.5 ekvivalenata HCl. Reakcijska smjesa miješana je na ovoj temperaturi dodatnih 10 min. Uparavanje otapala dalo je 280 mg ondansetron hidroklorid forme A. KF = 9.3%.

#### Primjer 6:

Ondansetron baza (400 mg,  $1.36 \times 10^{-3}$  mol) suspendirana je u 12 ml apsolutnog etanola pri sobnoj temperaturi. Molekulska sita veličine četiri angstroma dodana su u tikvicu. Suspenzija je onda zagrijavana uz refluks da se ondansetron otopi. Nakon 20 min miješanja uz refluks dodana je etanolska otopina koja je sadržavala 1.5 ekvivalenata HCl. Reakcijska smjesa miješana je na ovoj temperaturi dodatnih 10 min i onda ohlađena polagano do 0°C. Nakon

miješanja na 0°C 1 sat, krutina je filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 296 mg of ondansetron hidroklorid forma A.

KF = 9.5%.

#### 5 **Primjer 7:**

Ondansetron baza (400 mg,  $1.36 \times 10^{-3}$  mol) suspendirana je u 20 ml apsolutnog etanola pri sobnoj temperaturi. Suspenzija je zagrijavana uz refluks da se ondansetron otopi. Nakon 20 min miješanja uz refluks dodana je otopina koja je sadržavala 1.1 ekvivalenata HCl u izopropanolu. Reakcijska smjesa miješana je na ovoj temperaturi dodatnih 10 min i

10 onda ohlađena polagano do 0°C. Nakon miješanja na 0°C 1 sat krutina je filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 290 mg ondansetron hidroklorid forme A.

KF = 9.5%.

#### **Primjer 8:**

15 Ondansetron baza (2.5 g,  $8.5 \times 10^{-3}$  mol) otopljena je u 80 ml kloroforma pri sobnoj temperaturi. Onda je propuštan 1.1 ekv. plinovitog HCl kroz otopinu kroz 20 min. Reakcijska smjesa miješana je na pri sobnoj temperaturi dodatnih 30 min. Krutina je filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 2.8 g ondansetron hidroklorid forme A.

KF = 5.4%.

20

#### **Primjer 9:**

Ondansetron baza (2.5 g,  $8.5 \times 10^{-3}$  mol) otopljena je u 87.5 ml kloroforma pri sobnoj temperaturi. Onda je propuštan 1.1 ekv. plinovitog HCl kroz otopinu kroz 20 min. Reakcijska smjesa miješana je na pri sobnoj temperaturi dodatnih 30 min. Krutina je filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 2.5 g ondansetron hidroklorid forme A.

25

#### **Primjer 10:**

Ondansetron baza g (5 g,  $17.06 \times 10^{-3}$  mol) otopljena je u 175 ml kloroforma pri sobnoj temperaturi. Onda je propuštan plinoviti HCl pri sobnoj temperaturi 15 min. Polagano je dodano 0.6 ekvivalenata HaO u reakcijsku smjesu. Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi dodatna 3 sata. Onda je krutina filtrirana u vakuumu i osušena u vakuumu na 50°C da se dobije 6.3 g ondansetron hidroklorid forme A.

30

KF = 8.4%.

#### 35 **Primjer 11:**

Ondansetron baza g (5 g,  $17.06 \times 10^{-3}$  mol) je suspendirana u smjesi  $H_2O/CHCl_3$  (140/20 v/v) pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je zagrijana do temperature refluksa i onda je dodano 1.1 ekv. 1 N vodene otopine HCl upumpavanjem pri 1 ml/min. Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 30 min i onda polagano ohlađena na 5°C. Talog nastao djelomičnim taloženjem za vrijeme hlađenja je filtriran (1.7g) u vakuumu i osušen u vakuumu na 50°C da se dobije bijela krutina. Matičnica je ostavljena preko noći pri sobnoj temperaturi da se dobije dodatni talog (1.7 g) koji je filtriran i osušen u vakuumu. Obje frakcije dale su ondansetron hidroklorid formu A.

40

Preparacija ondansetron forma A monohidrata iz ondansetron hidroklorid forma A dihidrata

45

#### **Primjer 12:**

Ondansetron hidroklorid forma A dihidrat (5 g) u 70 ml 96% vodene otopine EtOH zagrijavan je uz temperaturu refluksa 22 sata. Reakcijska smjesa je onda puštena da se ohladi do sobne temperature i onda ohlađena na 0°C. Krutina koja je istaložena filtrirana je i sušena na 65°C 20 sati čime se dobilo 1.2 g ondansetron hidroklorid forma A monohidrata.

50

KF = 5.4%.

#### **Primjer 13:**

Ondansetron hidroklorid forma A dihidrat (5 g) u 70 ml 96% vodene otopine EtOH zagrijavan je uz temperaturu refluksa 22 sata. Reakcijska smjesa je onda puštena da se ohladi do sobne temperature i onda ohlađena na 0°C. Krutina je onda filtrirana, sušena na 65°C 20 sati da se dobije 4.0 g ondansetron hidroklorid forma A monohidrat.

55

KF = 5.0%.

60

**Primjer 14:**

Ondansetron hidroklorid forma A dihidrat (5.0 g) razmuljivan je u 70 ml 90% vodene otopine EtOH pri sobnoj temperaturi 22 sata. Krutina je onda filtrirana, sušena na 65°C 20 sati da se dobije 3.5 g ondansetron hidroklorid forma A monohidrat.

KF = 5.2%.

**Primjer 15:**

Ondansetron hidroklorid forma A dihidrat (5.0 g) razmuljivan je u 70 ml 50% vodene otopine EtOH pri sobnoj temperaturi 22 sata. Onda je dodan metil etil keton (100 ml) da se istaloži ondansetron hidroklorid. Smjesa je ohlađena na 0°C i talog je filtriran je i sušen na 65°C 20 sati da se dobije 0.4 g ondansetron hidroklorid forma A monohidrata.

KF = 5.2%.

**Primjer 16:**

Ondansetron hidroklorid forma A dihidrat (5.0 g) razmuljivan je u 70 ml 50% vodene otopine EtOH pri sobnoj temperaturi 22 sata. Krutina je onda filtrirana, sušena na 65°C 20 sati da se dobije 0.4 g ondansetron hidroklorid forma A monohidrat.

KF = 5.7%.

Nešto spoja dobiveno je iz matičnice dodavanjem 125 ml MEK za taloženje i filtriranje u vakuumu. Krutina je sušena na 65°C 20 sati da se dobije 1.7 g ondansetron hidroklorid forma A monohidrat.

KF = 5.4%.

**Primjer 17:**

Ondansetron hidroklorid forma A dihidrat (5.0 g) razmuljivan je u 70 ml 96% vodene otopine EtOH pri sobnoj temperaturi 22 sata. Krutina je onda filtrirana, sušena na 65°C 20 sati da se dobije 3.8 g ondansetron hidroklorid forma A.

KF = 6.1%

**Primjer 18:**

Muljevita smjesa 5 g ondansetron hidroklorid forma A dihidrata u smjesi EtOH/IPA (40ml/65 ml) obrađivana je ultrazvukom 2 min, amplituda 50%, energija 3.5 KJ. Onda je bijela krutina filtrirana pomoću 8 mm filter papira i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 2.7 g ondansetron hidroklorid forma A.

KF = 4.8%.

**Primjer 19:**

Tikvica od 250 ml napunjena je suspenzijom ondansetron hidroklorid forma A dihidrata (5 g) u smjesi EtOH/toluen (110 ml/50 ml). Tikvica je opremljena aparaturom za destilaciju. Oddestilirano je četrdeset pet mililitara otapala pri atmosferskom tlaku dok nije dobivena bistra otopina. Reakcijska smjesa je onda puštena da se hladi na 10°C 1 sat.

Talog je filtriran u vakuumu i sušen u vakuumskoj peći na 50°C 16 sati da se dobije 3.7 g ondansetron hidroklorid forma A.

KF = 6.1 %.

Preparacija ondansetron hidroklorid forme A sa sadržajem vode između 6 i 9 posto

**Primjer 20:**

Muljevita smjesa 5 g ondansetron hidroklorid forma A dihidrata u 90% vodenoj otopini EtOH (70 ml) obrađivana je ultrazvukom 2 minute s amplitudom 50%, i energijom 3.5 kJ. Onda je bijela krutina filtrirana pomoću 8 mm filter papira i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 2.7 g ondansetron hidroklorid forme A.

KF = 6.6%.

**Primjer 21:**

Muljevita smjesa 5 g ondansetron hidroklorid forma A dihidrata u smjesi EtOH/IPA (65 ml/40 ml) obrađivana je ultrazvukom 2 min., amplituda 50%, energija 3.5 kJ. Onda je-bijela krutina filtrirana pomoću 8 mm filter papira i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 3.6 g ondansetron hidroklorid forma A.

KF = 6.7%

**Primjer 22:**

- 5 Muljevita smjesa 5 g ondansetron hidroklorid forma A dihidrata u toluenu (100 ml) zagrijavana je na 100°C 17 sati. Reakcijska smjesa je onda ohlađena na 0 °C. Bijela krutina filtrirana je u vakuumu i sušena u vakuumskoj peći na 50°C 16 sati da se dobije 4.0 g ondansetron hidroklorid forma A.  
KF = 7.8%.

10 **Primjer 23:**

Ondansetron hidroklorid forma A dihidrat (5 g) u smjesi apsolutni EtOH/toluen (45 ml/20 ml) zagrijavan je do temperature refluksa nekoliko sati. Nakon miješanja pri sobnoj temperaturi preko noći, krutina je filtrirana u vakuumu i sušena u vakuumskoj peći na 50°C 16 sati da se dobije 4.0 g ondansetron hidroklorid forma A.

15 KF = 7.8%.

**Primjer 24:**

- 20 Ondansetron hidroklorid dihidrat forma A. (2.1 g) u smjesi EtOH/toluene (45 ml/20 ml) zagrijavana je do temperature refluksa. Onda je oddestilirano 25 ml mililitara otapala pri atmosferskom tlaku. Reakcijska smjesa je onda puštena da se hladi na 10°C 3 sata. Bijeli talog je filtriran u vakuumu i sušen u vakuumskoj peći na 50°C 5 sati da se dobije 1.4 g ondansetron hidroklorid forma A.

KF = 8.8%

25 **Primjer 25:**

Muljevita smjesa 5 g ondansetron hidroklorid forma A dihidrata u apsolutnom EtOH (70 ml) obrađivana je ultrazvukom 2 minute s amplitudom 50% i energijom 3.5 kJ. Onda je bijela krutina filtrirana pomoću 3 mm filter papira i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 3.3 g ondansetron hidroklorid forma A.

30 KF = 9.3%

Preparacija bezvodne ondansetron hidroklorid forme B

**Primjer 26:**

- 35 U tikvicu opremljenu cjevčicom za sušenje sa CaCl<sub>2</sub> dodano je 5.0 g ondansetron HCl forme A i smjesa IPA/EtOH (40/65 ml). Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 22 sata. Nakon filtriranja dobivena krutina je sušena na 65°C 20 sati da se dobije 4.0 g bezvodne ondansetron hidroklorid forme B.

KF = 0.6%.

40

**Primjer 27:**

- U tikvicu opremljenu cjevčicom za sušenje sa CaCl<sub>2</sub> dodano je 5.0 g ondansetron HCl forme A i apsolutni EtOH (70 ml). Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 22 sati. Nakon filtriranja dobivena krutina je sušena na 65°C 20 sati da se dobije 3.7 g ondansetron forma B, HCl.

45

KF = 0.4%.

**Primjer 28:**

- 50 U tikvicu s tri grla opremljenu hladilom, termometrom i CaCl<sub>2</sub> cjevčicom dodana je ondansetron baza (2.0 g) i 280 ml toluena. Smjesa je zagrijavana uz refluks dok nije dobivena bistra otopina. HCl je propušan dok nije postignut pH 1. Reakcijska smjesa je zagrijavana uz refluks dodatni 1 sat, onda ohlađena do sobne temperature. Dobiveni talog je filtriran je i sušen na 65°C 20 sati da se dobije 1.7 g ondansetron forma B HCl.

KF = 1.6%.

55

**Primjer 29:**

- Ondansetron baza (2.0 g,  $6.8 \times 10^{-3}$  mol) je suspendirana u MEK (220 ml) 30 minuta dok nije došlo do potpunog otapanja. Onda je propušan plinoviti HCl dok otopina nije postigla pH = 1. Reakcijska smjesa je zagrijavana uz refluks dodatni 1 sat, ohlađena do sobne temperature, filtrirana u vakuumu i sušena na 65°C 20 sati. Dobivena bijela krutina razmuljivana je u apsolutnom etanolu (70 ml) pri sobnoj temperaturi 22 sata korištenjem CaCl<sub>2</sub> cjevčice. Reakcijska

60

smjesa je onda filtrirana u vakuumu i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 1.9 g bezvodne ondansetron hidroklorid forme B.

#### Primjer 30:

Ondansetron baza (3 g) ( $10. \times 10^{-3}$  mol) je suspendirana u MEK (330 ml) 15 minuta dok nije došlo do potpunog otapanja. Onda je dodana etanolska otopina HCl (1.5 ekv). Reakcijska smjesa je zagrijavana uz refluks dodatnih 30 minuta, ohlađena do sobne temperature, filtrirana u vakuumu i sušena na 65°C 20 sati. Dobivena bijela krutina razmuljivana je u 105 ml smjese EtOH aps/IPA (65/40 ml) pri sobnoj temperaturi 22 sata korištenjem CaCl<sub>2</sub> cjevčice. Reakcijska smjesa je onda filtrirana u vakuumu i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 3.16 g bezvodne ondansetron hidroklorid forme B.

#### Primjer 31:

Ondansetron baza (5 g) ( $17.0 \times 10^{-3}$  mol) je suspendirana u 250 ml apsolutnog etanola, EtOH. Onda je dodana etanolska otopina HCl (1.5 ekv). Reakcijska smjesa je zagrijavana (45°C) da se dobije bistra otopina. Reakcijska smjesa je puštena da se ohladi do sobne temperature i onda je dodan suhi eter (430 ml) kako bi se istaložila krutina. Talog je filtriran u vakuumu i sušen u vakuumskoj peći na 65°C 24 sata da se dobije 3.16 g bezvodne ondansetron hidroklorid forme. KF = 1.0%.

#### Primjer 32:

Ondansetron baza (5 g) ( $17.0 \times 10^{-3}$  mol) je suspendirana u 250 ml apsolutnog etanola, EtOH. Onda je dodana etanolska otopina HCl (1.5 ekv). Etanolska otopina je priređena propuštanjem plinovitog HCl u apsolutni etanol u suhim uvjetima. Reakcijska smjesa je zagrijavana (45°C) da se dobije bistra otopina i provedeno je vruće filtriranje bistre otopine. Ovom filtratu je dodan, pri sobnoj temperaturi, suhi eter (430 ml) da se istaloži krutina. Talog je filtriran u vakuumu i sušen u peći 65°C 18 sati da se dobije 3.16 g bezvodna ondansetron hidroklorid forma B. KF = 1.0 %

Preparacija ondansetron hidroklorid forme C

#### Primjer 33:

Ondansetron baza (1.5 g,  $5.11 \times 10^{-3}$  mol) je otopljena u apsolutnom etanolu (150 ml) svježe destiliranom pri temperaturi refluksa. Onda je dodana etanolska otopina HCl (1.1 ekv) uz refluks. Smjesa je miješana 20 minuta i puštena da se polagano ohladi do sobne temperature. Pojavio se vrlo gusti talog pri sobnoj temperaturi. Smjesa je onda filtrirana u vakuumu da se dobije 536 mg bijele krutine. Etanolska faza je uparena pod sniženim pritiskom da se dobije 824 mg Ondansetron hidroklorid forme C. KF = 9.9%

#### Primjer 34:

Ondansetron baza (5 g) ( $17.0 \times 10^{-3}$  mol) je suspendirana u apsolutnom etanolu (150 ml) svježe destiliranom s 10 g 4A molekulskih sita. Reakcijska smjesa je zagrijana do 80 °C do potpunog otapanja polazne tvari. Onda je dokapana etanolska otopina HCl (1.5 ekv) kod ove temperature i reakcijska smjesa je miješana 15 minuta. Smjesa je puštena da se polagano ohladi do sobne temperature i onda do 0°C da se dovrši taloženje. Smjesa s krutinom je onda filtrirana u vakuumu, isprana 3 puta sIPA (3 x 10 ml) da se dobije 3.07 g bijele krutine. Etanolska faza je puštena na 4°C preko noći i onda je talog filtriran pod sniženim tlakom da se dobije 600 mg krutine. Matičnica ove frakcije je onda uparena pod sniženim tlakom da se dobije 1 g Ondansetron hidroklorid forme C. KF = 9.9%

Preparacija ondansetron hidroklorid forme D

#### Primjer 35:

Ondansetron hidroklorid forma A je suspendirana (5 g) ( $17.0 \times 10^{-3}$  mol) u ksilenu (5 ml). Suspenzija je zagrijana iznad 180°C da se ondansetron hidroklorid rastali. Onda je talina ulivena polagano u otopinu apsolutnog EtOH (50 ml) pri -10°C. Nastala krutina je miješana u apsolutnom EtOH 30 minuta na -10°C i onda gravitacijski filtrirana. Krutina je sušena u peći na 65°C 18 sati da se dobije 1.31 g ondansetron hidroklorid forme D. KF = 3.84%

Preparacija ondansetron hidroklorid forme E

**Primjer 36:**

Ondansetron hidroklorid forma A (5 g,  $13.6 \times 10^{-3}$  mol) razmuljivana je u IPA (70 ml) pri sobnoj temperaturi preko noći. Bijela krutina je onda filtrirana u vakuumu i sušena u peći na 65°C 24 sata da se dobije 4.9 g ondansetron hidroklorid forme E kao bijela krutina.  
KF = 1.8%.

**Primjer 37:**

Ondansetron hidroklorid forma A (5 g,  $13.6 \times 10^{-3}$  mol) razmuljivana je u IPA (40 ml) na temperaturi refluks preko noći. Bijela krutina je filtrirana u vakuumu i sušena u peći na 65°C 24 sata da se dobije 5 g ondansetron hidroklorid forme E kao bijela krutina.  
KF = 2.1 %.

Preparacija ondansetron hidroklorid forme H

**Primjer 38:**

Ondansetron baza (5 g) ( $17.0 \times 10^{-3}$  mol) je suspendirana u 250 ml apsolutnog etanola, EtOH. Onda je dodana etanolna otopina HCl (1.5 ekv). Reakcijska smjesa je zagrijavana (45°C) dok nije dobivena bistra otopina i provedeno je vruće filtriranje bistrice otopine. Ovom filtratu je dodan terc-butil metil eter (200 ml) da se obori krutina. Onda je talog filtriran u vakuumu i sušen u peći 65°C 24 sata da se dobije 0.4 g ondansetron hidroklorid forme H.  
KF=1.7%.

Preparacija ondansetron hidroklorid forme I

**Primjer 39:**

Ondansetron hidroklorid forma I je preparirana obrađivanjem hidratiziranog ili bezvodnog ondansetron hidroklorida u parama metanola tri tjedna pri sobnoj temperaturi. Postupak je bio kako slijedi: Uzorak ondansetron hidroklorid forme I mase 100 - 200 mg ili bezvodnog ondansetron hidroklorida držan je u otvorenoj staklenoj boci volumena 10 ml. Otvorena boca je smještena u veći bocu koja je sadržavala nekoliko mililitara metanola. Veća boca je zataljena kako bi se stvorila zasićena atmosfera. Nakon dva tjedna nastala krutina je analizirana rendgenskom difrakcijom bez dalje obrade i nađeno je da je to ondansetron hidroklorid forma I.

Preparacija bezvodne ondansetron forme B iz ondansetron baze

**Primjer 40:**

Ondansetron baza (10 g, 34.1 mmol/ 1 ekv.), 250 ml apsolutnog etanola i 8.4 ml 23.3% HCl u etanolu (51.2 mmol, 1.5 ekv.) dodani su u okruglu tikvicu od 500 ml opremljenu klorkalcijevom cjevčicom i mehaničkom miješalicom. Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 66 sati. Krutina je onda filtrirana, isprana apsolutnim etanolom (2 x 20 ml) i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 8.7g (77%) ondansetron hidroklorid forme B.  
KF = 0.66%.

**Primjer 41:**

Ondansetron baza (10 g, 34.1 mmol, 1 ekv.), 250 ml apsolutnog etanola i 8.4 ml o 23.3% HCl u etanolu (51.2 mmol, 1.5 ekv.) dodani su u okruglu tikvicu od 500 ml opremljenu klorkalcijevom cjevčicom, mehaničkom miješalicom i hladilom. Smjesa je zagrijavana uz refluks da se dobije bistra otopina oko 30 min. Reakcijska smjesa je onda ohlađena do sobne temperature kroz koje vrijeme je nastao talog. Reakcijska smjesa je miješana dodatnih 45 sati. Krutina je onda filtrirana, isprana apsolutnim etanolom (2 x 20 ml) i sušena na 65°C 20 sati da se dobije 8.5 g (76%) ondansetron hidroklorid forme B.  
KF = 0.34%.

**PATENTNI ZAHTEJEVI**

1. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid monohidrat.
2. Ondansetron hidroklorid monohidrat **naznačen time** da sadrži 5% vode.
3. Ondansetron hidroklorid monohidrat prema zahtjevu 1 **naznačen time** da je karakteriziran rendgenskim difraktogramom praškastog uzorka koji ima jaki maksimum na  $23.3 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.

4. Ondansetron hidroklorid monohidrat prema zahtjevu 3 **naznačen time** da je dalje karakteriziran maksimumima rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na 6.1, 12.4, 17.0, 18.3, 19.2, 20.3, 20.9, 24.1, 25.8, 28.1,  $30.3 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
5. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorid monohidrata prema zahtjevu 1 **naznačen time** da obuhvaća korake:
  - a) dovođenje kristala ondansetron hidroklorid dihidrata sa smjesom od oko 4% do oko 50 % vode u etanolu,
  - b) odvajanje smjese etanol : voda, i
  - c) izoliranje kristala kao ondansetron hidroklorid monohidrat.
6. Postupak zahtjevu 5 **naznačen time** da se dovođenje u kontakt odvija na temperaturi refluksa smjese etanol : voda.
- 10 7. Postupak zahtjevu 5 **naznačen time** da su dihidrat i monohidrat naznačeni forma A te tako izražavaju da su njihove kristalne strukture jednake.
8. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorid dihidrat forme A **naznačen time** da obuhvaća korake:
  - a) pripremanje kristala ondansetron hidroklorid monohidrata prema zahtjevu 1,
  - b) hidratiziranje kristala pod atmosferom 50% relativne vlažnosti ili više, i
  - 15 c) sakupljanje hidratiziranih kristala koji sadrže oko 10% kristalne vode.
9. Ondansetron hidroklorid forma A **naznačena time** da sadrži između oko 5% vode i 10% vode.
10. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorid dihidrat forme A prema zahtjevu 9 **naznačen time** da obuhvaća korake:
  - a) suspendiranje ondansetron slobodne baze u tekućem mediju koji se izabere iz skupine koja se sastoji od
  - 20 apsolutnog etanola, smjese etanola i izopropanola i kloroforma,
  - b) otapanje slobodne baze dodavanjem bezvodnog HCl u suspenziju,
  - c) kristalizacija ondansetron hidroklorida iz tekućeg medija, i
  - d) odvajanje kristala iz tekućeg medija.
11. Postupak prema zahtjevu 10 **naznačen time** da je tekući medij apsolutni etanol.
- 25 12. Postupak prema zahtjevu 10 **naznačen time** da se HCl dodaje u količini od  $1 \pm 0.1$  ekvivalenta s obzirom na ondansetron slobodnu bazu.
13. Postupak prema zahtjevu 10 **naznačen time** da se bezvodni HCl dodaje kao plin.
14. Postupak prema zahtjevu 10 **naznačen time** da se bezvodni HCl dodaje u otopinu u inertnom organskom otapalu.
15. Postupak prema zahtjevu 10 **naznačen time** da se apsolutni etanol zagrijava da se ubrza otapanje ondansetron slobodne baze.
- 30 16. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorid forme A prema zahtjevu 9 **naznačen time** da obuhvaća korake
  - a) dehidratiziranje kristala ondansetron hidroklorid dihidrata njihovim dovođenjem u kontakt s tekućim medijem izabranom iz skupine koja se sastoji od etanola, smjesa etanola i vode, toluena i smjesa etanola i toluena,
  - b) odvajanje tekućeg medija od kristala, i
  - 35 c) sakupljanje kristala.
17. Postupak prema zahtjevu 16 **naznačen time** da se kristali mehanički potresaju za vrijeme dehidratacije.
18. Postupak prema zahtjevu 17 **naznačen time** da je mehaničko potresanje obrada ultrazvukom.
19. Spoj **naznačen time** da je bezvodni ondansetron hidroklorid.
20. Spoj **naznačen time** da je bezvodni ondansetron hidroklorid forme B.
- 40 21. Ondansetron hidroklorid forme B **naznačen time** da je karakteriziran maksimumima rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na 10.5, 11.9, 13.0, 13.5 i  $15.1 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
22. Ondansetron hidroklorid forme B **naznačen time** da je karakteriziran maksimumima rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na 10.5, 11.9, 10.5, 13.0, 13.5, 15.1, 20.9, 22.7, 24.0 i  $25.7 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
23. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron hidroklorid prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 22 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
- 45 24. Postupak za liječenje mučnine i/ili povraćanja **naznačen time** da primjenjuje farmaceutsku kompoziciju prema zahtjevu 23.
25. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorida prema bilo kojem od zahtjeva 19 do 22 **naznačen time** da se provodi obrađivanjem ondansetron hidroklorida suhim alkoholom.
- 50 26. Postupak prema zahtjevu 16 **naznačen time** da je otapalo apsolutni etanol.
27. Postupak prema zahtjevu 25 **naznačen time** da ondansetron hidroklorid koji se obrađuje suhim alkoholom je forma A.
28. Postupak prema zahtjevu 25 **naznačen time** da se obrađivanje provodi na oko 20°C.
29. Postupak prema zahtjevu 28 **naznačen time** da ondansetron hidroklorid koji se obrađuje suhim alkoholom je forma
- 55 A.
30. Postupak prema zahtjevu 25 **naznačen time** da je alkohol etanol, izopropanol, 1-butanol ili njihova smjesa.
31. Postupak prema zahtjevu 30 **naznačen time** da ondansetron hidroklorid koji se obrađuje suhim alkoholom je forma A.
32. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorida prema bilo kojem od zahtjeva 19 do 22 **naznačen time** da se provodi obrađivanjem ondansetron HCl suhim organskim otapalom.
- 60 33. Postupak prema zahtjevu 32 **naznačen time** da je otapalo apsolutni etanol.

34. Postupak prema zahtjevu 32 **naznačen time** da ondansetron hidroklorid koji se obrađuje suhim alkoholom je forma A.
35. Postupak prema zahtjevu 32 **naznačen time** da je otapalo keton.
36. Postupak prema zahtjevu 35 **naznačen time** da ondansetron hidroklorid koji se obrađuje suhim alkoholom je forma A.
37. Postupak prema zahtjevu 32 **naznačen time** da se obrađivanje provodi na oko 20°C.
38. Postupak prema zahtjevu 37 **naznačen time** da ondansetron hidroklorid koji se obrađuje suhim alkoholom je forma A.
39. Ondansetron hidroklorid forma B **naznačena time** da ima veličinu čestica manju od oko 300 mikrona.
40. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron hidroklorid formu B prema zahtjevu 39 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
41. Ondansetron hidroklorid forma B **naznačena time** da ima veličinu čestica manju od oko 200 mikrona.
42. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron hidroklorid formu B prema zahtjevu 41 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
43. Ondansetron hidroklorid forma B **naznačena time** da ima veličinu čestica manju od oko 40 mikrona.
44. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron hidroklorid formu B prema zahtjevu 43 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
45. Bezvodna ondansetron hidroklorid forma B **naznačena time** da ima sadržaj vode do oko 2 %.
46. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorid forme B **naznačen time** da obuhvaća reakciju plinovitog HCl s toluenskom otopinom ondansetron baze.
47. Postupak prema zahtjevu 46 **naznačen time** da se ondansetron hidroklorid otopi pri temperaturi refluksa toluena.
48. Postupak prema zahtjevu 46 **naznačen time** da se plinoviti klorovodik uvodi u toluensku otopinu ondansetrona.
49. Ondansetron hidroklorid forma C i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana maksimumima rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na 6.3 i  $24.4 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta i drugim maksimumima na 9.2, 10.2, 13.1 i  $16.9 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
50. Ondansetron hidroklorid forma C i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana maksimumima rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na 6.3, 9.2, 10.2, 13.1, 16.9 i  $24.4 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
51. Postupak za preparaciju produkta zahtjeva 49 ili 50 **naznačen time** da obuhvaća korake:
  - a) otapanje ondansetron baze u etanolu,
  - b) dodavanje etanolske otopine hidroklorida,
  - c) filtriranje, i
  - d) upravljanje matičnice.
52. Ondansetron hidroklorid forma D i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana maksimumima rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na 8.3, 14.0, 14.8 i  $25.5 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
53. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorid forme D i njenih hidrata prema zahtjevu 52 **naznačen time** da obuhvaća korake:
  - a) taljenje ondansetron hidroklorida u prisutnosti ksilena; i
  - b) dodavanje taline u etanol.
54. Postupak prema zahtjevu 53 **naznačen time** da se ondansetron hidroklorid forma A tali u prisutnosti ksilena.
55. Postupak prema zahtjevu 53 **naznačen time** da je etanol na temperaturi od oko 15 °C do oko sobne temperature.
56. Postupak prema zahtjevu 55 **naznačen time** da je etanol pri temperaturi od oko 10 °C.
57. Ondansetron hidroklorid forma E i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana jakim maksimumom rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na  $7.4 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta i drugim tipičnim maksimumima na 6.3, 10.5, 11.2, 12.3, 13.0, 14.5, 15.9, 120.1, 20.8, 24.5, 26.2 i  $27.2 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
58. Ondansetron hidroklorid forma E i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana jakim maksimumom rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na  $7.4 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta i drugim tipičnim maksimumima na 6.3, 10.5, 11.2, 12.3, 13.0, 14.5, 15.9, 120.1, 20.8, 24.5, 26.2 i  $27.2 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
59. Postupak za preparaciju produkta zahtjeva 57 ili 58 **naznačen time** da obuhvaća korak obrade ondansetron hidroklorida u izopropanolu.
60. Postupak prema zahtjevu 59 **naznačen time** da ondansetron hidroklorid je forma A.
61. Postupak prema zahtjevu 59 **naznačen time** da je temperatura izopropanola od oko sobne temperature do oko temperature refluksa.
62. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid izopropanolat.
63. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid forma E izopropanolat
64. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid forma E mono-izopropanolat.
65. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid forma E hemi-izopropanolat.
66. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid forma E sa sadržajem vode do oko 10%.
67. Ondansetron hidroklorid forma H i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana maksimumima rendgenskog difraktograma praškastog uzorka na 7.8, 14.0, 14.8, 24.7 i  $25.6 \pm 0.2$  stupnjeva dva theta.
68. Postupak za preparaciju ondansetron hidroklorid forme H prema zahtjevu 67 **naznačen time** da obuhvaća korake:
  - a) suspendiranje ondansetron baze u apsolutnom etanolu;
  - b) dodavanje etanolske otopine kloridne kiseline;

- c) taloženje dodavanjem etera; i
- d) izoliranje produkta.

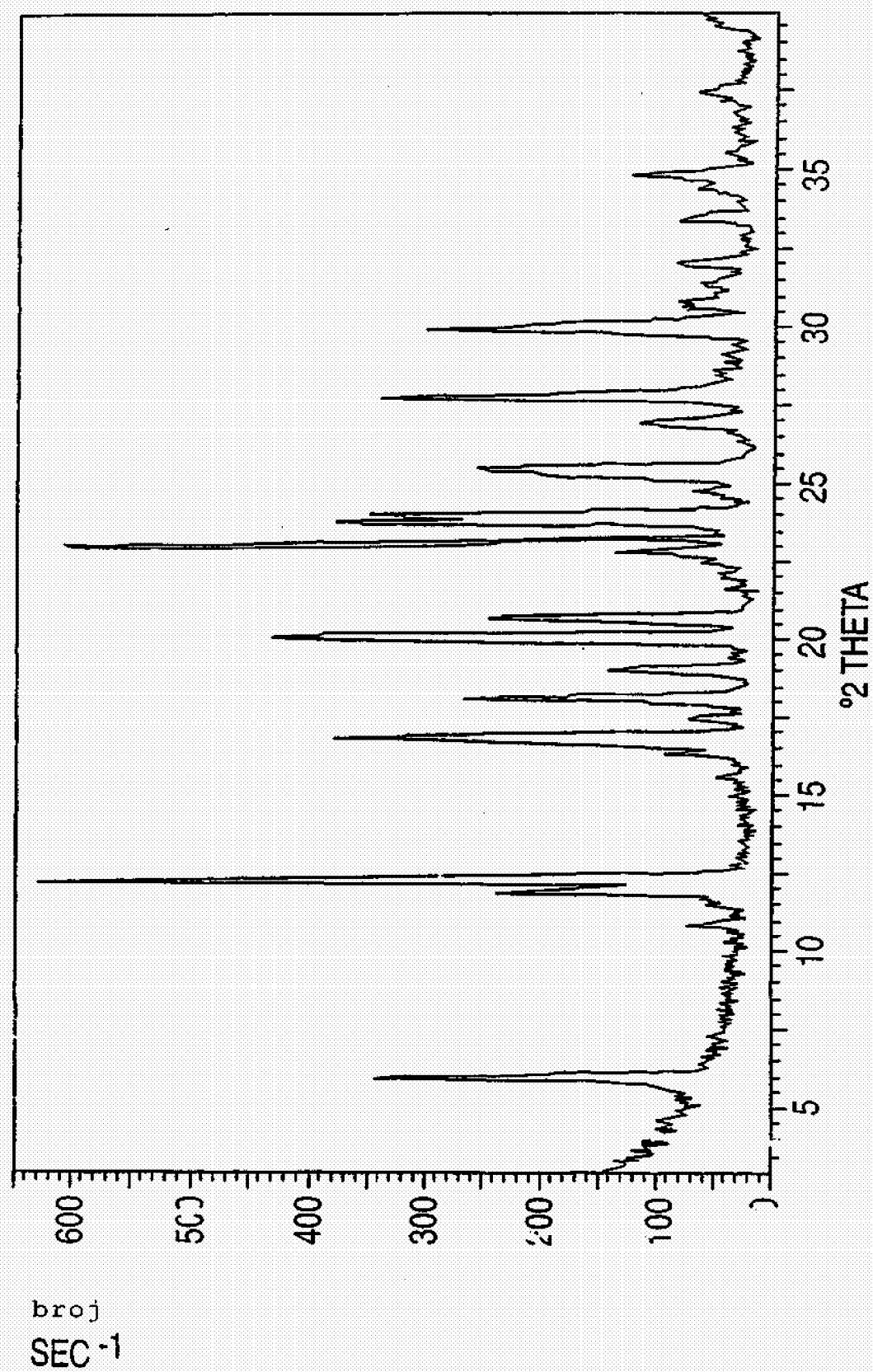
69. Postupak prema zahtjevu 68 **naznačen time** da je eter metilterc-butil eter ili dietil eter.
70. Postupak prema zahtjevu 68 **naznačen time** da je eter suh.
- 5 71. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron hidroklorid prema bilo kojem od zahtjeva 49, 50, 52, 57, 58 i 62 - 67 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
72. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid metanolat.
73. Spoj **naznačen time** da je ondansetron hidroklorid metanolat forma I.
74. Ondansetron hidroklorid forma I i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana jakim XRD maksimumom na 25.0 ± 0.2 stupnjeva dva theta i drugim XRD maksimumima na 8.2, 9.3, 9.9, 11.1 i 24.9 ± 0.2 stupnjeva.
- 10 75. Ondansetron hidroklorid forma I i njeni hidrati **naznačena time** daje karakterizirana jakim XRD maksimumom na 25.0 ± 0.2 stupnjeva theta i drugim XRD maksimumima na 8.2, 9.3, 9.9, 11.1, 13.9, 16.0, 17.0, 21.0, 22.6, 25.8, 27.3 i 28.0 ± 0.2 stupnjeva.
76. Ondansetron hidroklorid forma I i njeni hidrati **naznačena time** da je karakterizirana jakim XRD maksimumom na 25.0 ± 0.2 stupnjeva theta i drugim XRD maksimumima na 6.9, 8.2, 8.7, 9.1, 9.3, 9.9, 11.1, 11.6, 13.8, 16.1, 16.9, 17.9, 21.1, 22.7, 25.7, 26.6, 27.4 i 27.9 ± 0.2 stupnjeva.
- 15 77. Postupak za kristalizaciju ondansetron hidroklorid forme I **naznačen time** da obuhvaća izlaganje ondansetron hidroklorida parama metanola.
78. Postupak prema zahtjevu 77 **naznačen time** da je izlaganje kroz period od oko tri tjedna ili manje.
- 20 79. Postupak prema zahtjevu 77 **naznačen time** da je izlaganje sobnoj temperaturi.
80. Postupak prema zahtjevu 77 **naznačen time** da se ondansetron hidroklorid forma A izlaže parama metanola.
81. Postupak prema zahtjevu 77 **naznačen time** da se ondansetron hidroklorid forma B izlaže parama metanola.
82. Postupak za preparaciju bezvodne ondansetron hidroklorid forme B **naznačen time** da obuhvaća korake:
  - a) otapanje ondansetron baze u apsolutnom etanolu;
  - 25 b) dodavanje otopine etanol/kloridna kiselina; i
  - c) filtriranje.
83. Postupak prema zahtjevu 82 **naznačen time** da je etanol temeljno suh.
84. Postupak prema zahtjevu 82 **naznačen time** da se ondansetron baza i etanol/otopina kloridne kiseline miješaju na sobnoj temperaturi.
- 30 85. Postupak prema zahtjevu 82 **naznačen time** da se smjesa ondansetron baze zagrijava do temperature refluksa.
86. Postupak prema zahtjevu 82 **naznačen time** da se ondansetron baza i etanol/otopina kloridne kiseline miješaju kroz period od oko 30 do oko 70 sati pri sobnoj temperaturi.
87. Ondansetron hidroklorid **naznačen time** da ima raspodjelu veličine čestica tako da je 100% veličine čestica manje od oko 100 mikrona.
- 35 88. Ondansetron hidroklorid **naznačen time** da ima raspodjelu veličine čestica tako da je 100% veličine čestica manje od oko 50 mikrona.
89. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron s raspodjelom veličine čestica tako da je 100% veličine čestica manje od oko 200 mikrona i farmaceutski prihvatljiv nosač.
90. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron s raspodjelom veličine čestica tako da je 100% veličine čestica manje od oko 100 mikrona i farmaceutski prihvatljiv nosač.
- 40 91. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća ondansetron s raspodjelom veličine čestica tako da je 100% veličine čestica manje od oko 50 mikrona i farmaceutski prihvatljiv nosač.
92. Postupak za liječenje mučnine i/ili povraćanja **naznačen time** da obuhvaća korak davanja pacijentu kome takvo liječenje treba terapijski efikasnu količinu farmaceutske kompozicije prema zahtjevu 91.
- 45 93. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da sadrži ondansetron hidroklorid formu I i farmaceutski prihvatljiv nosač.

## SAŽETAK

50

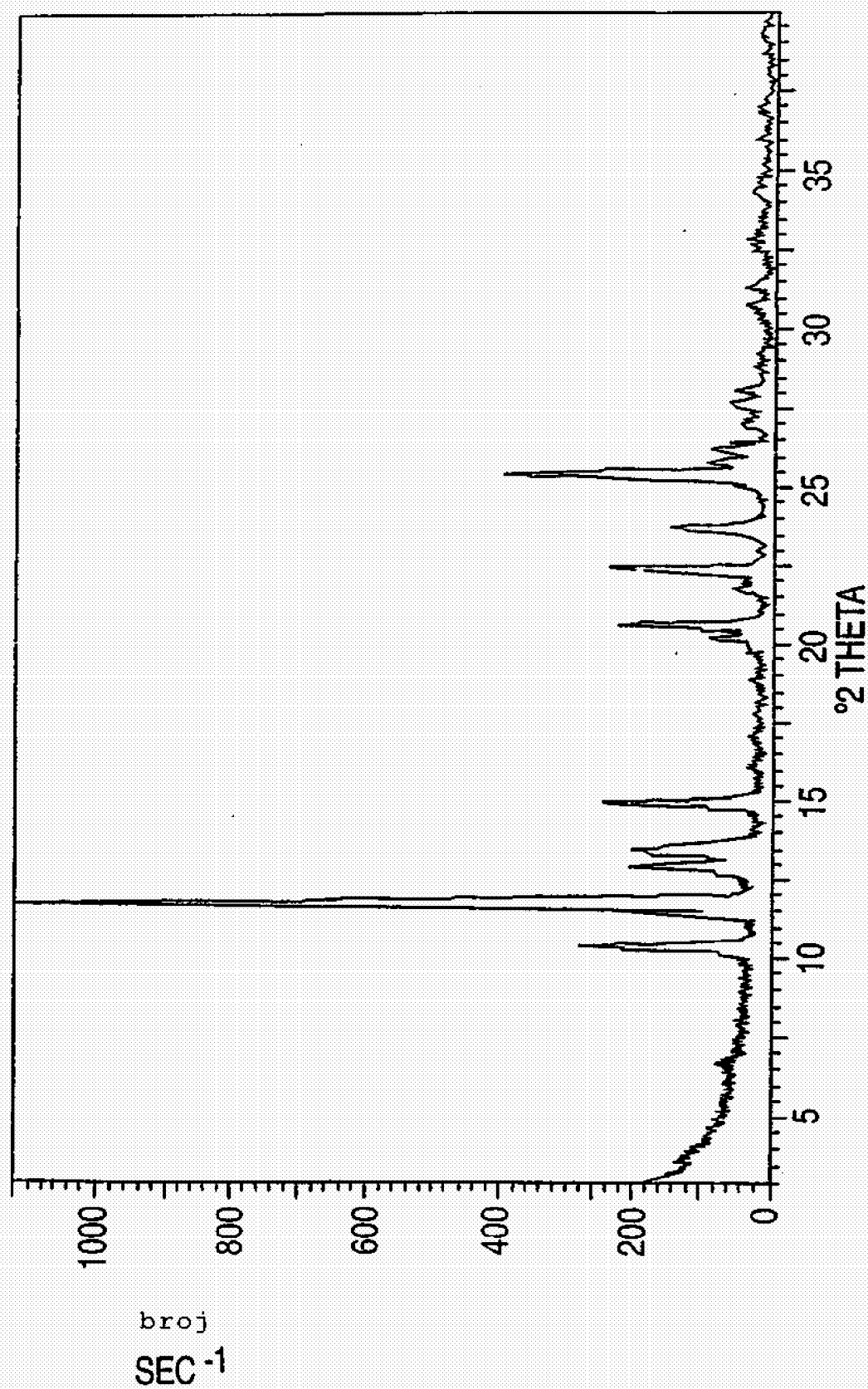
Predmetni izum pruža nove polimorfne forme i hidrate ondansetron hidroklorida. Također su dani postupci za pripremu i međusobno prevođenje polimorfnihi formi. Dalje su dane farmaceutske kompozicije i terapijski postupci koji primjenjuju nove polimorfne forme i hidrate.

KLINA 3



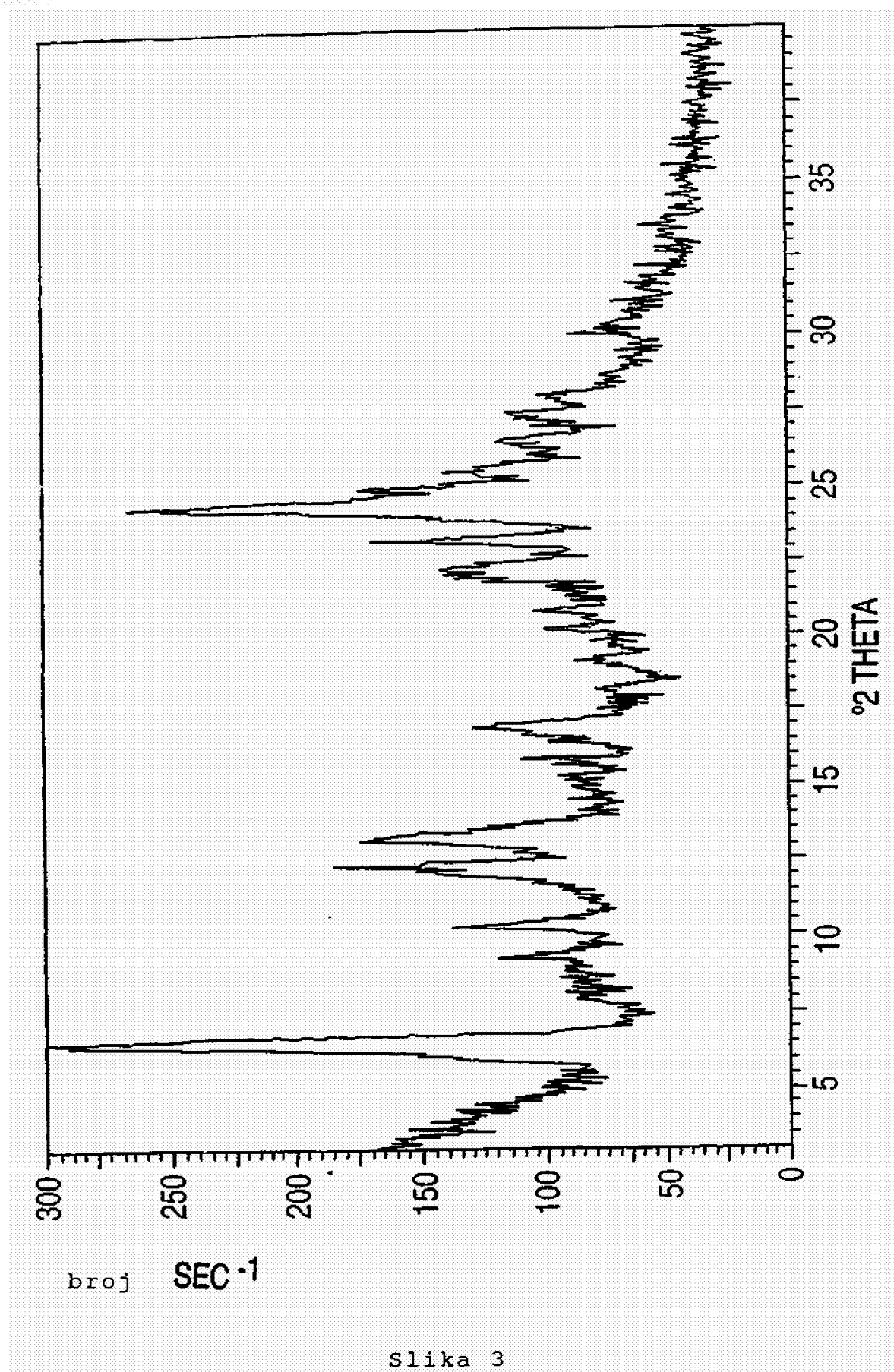
Slika 1

SIK 6.2



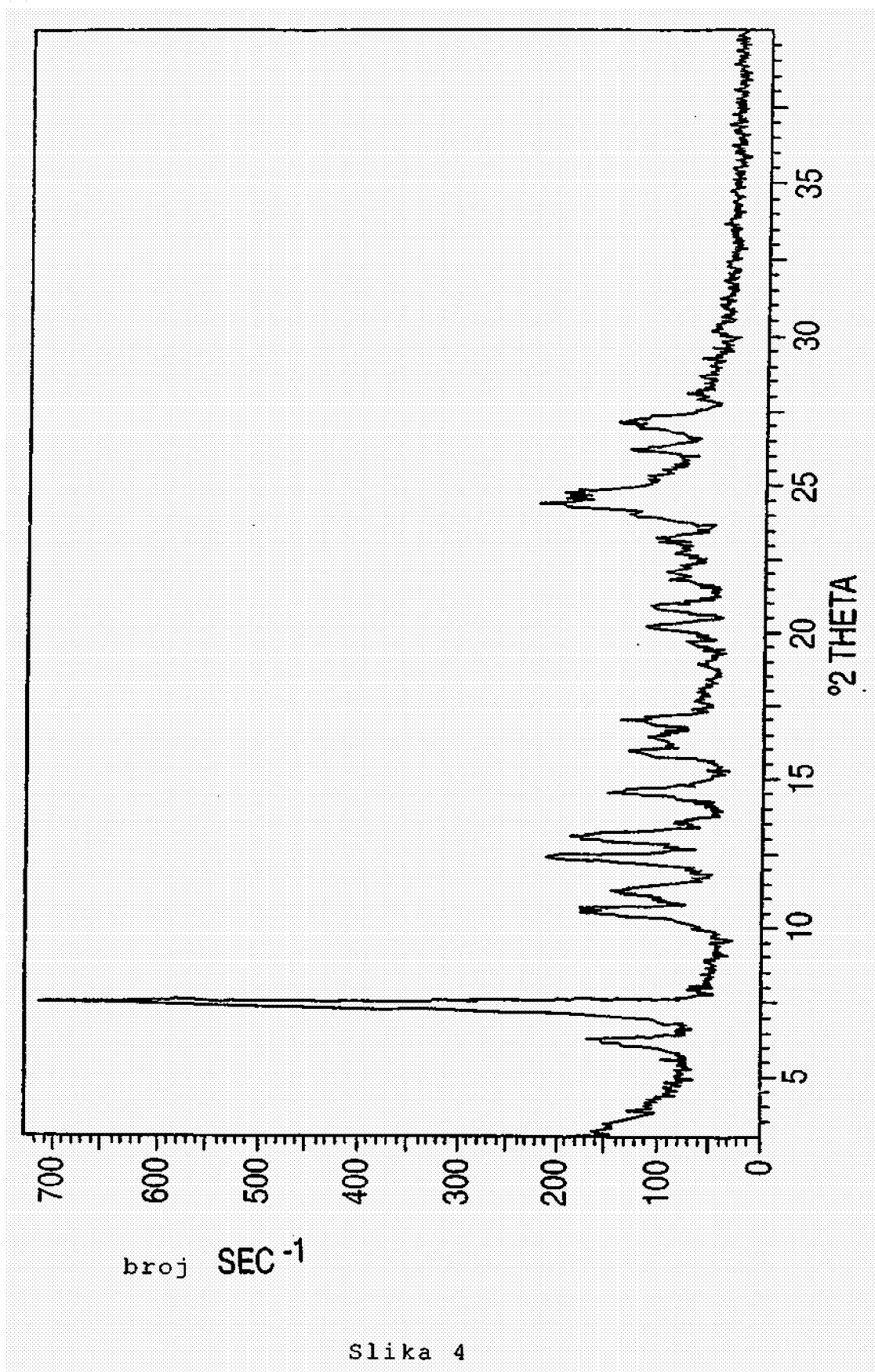
Slika 2

Slika 3



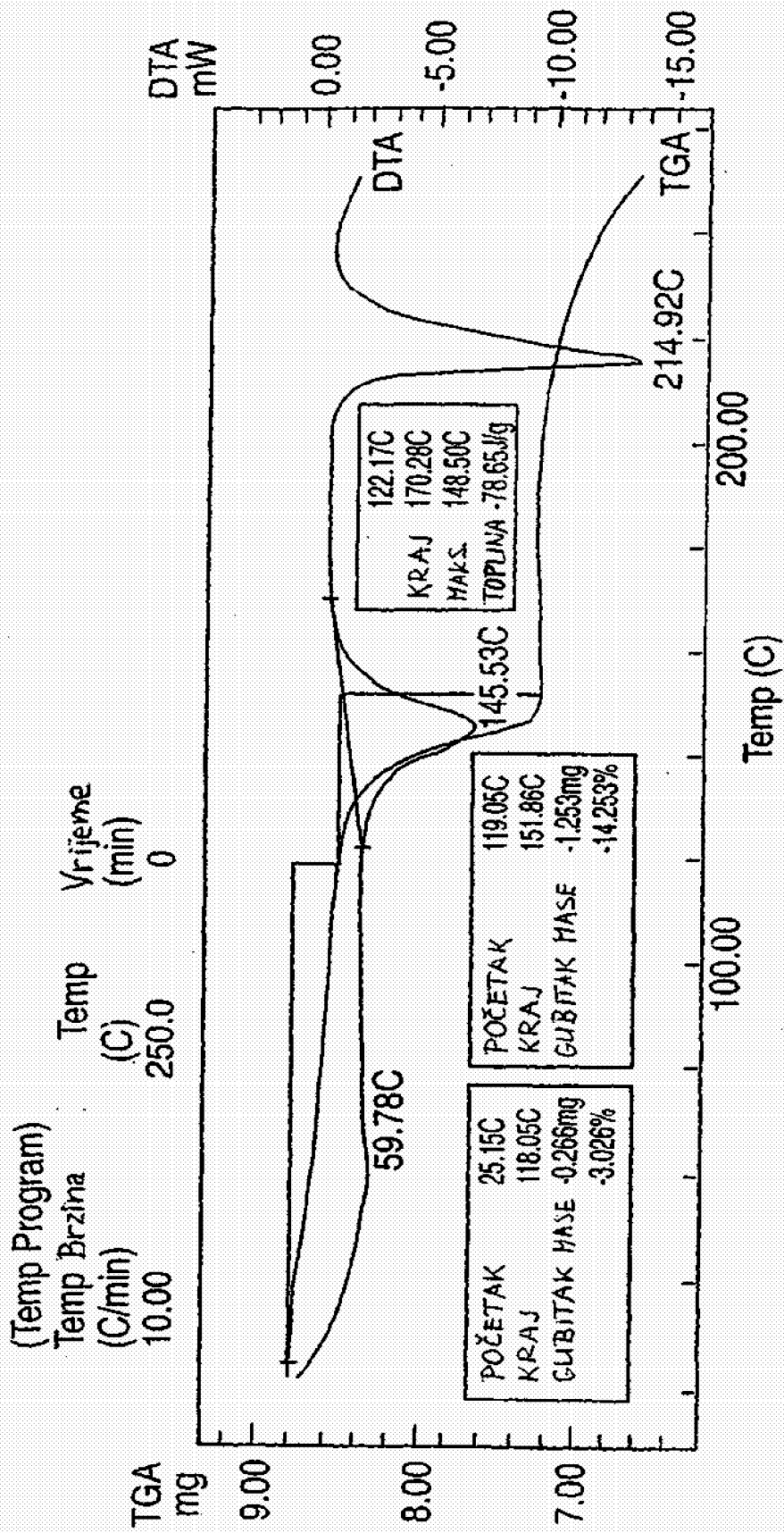
Slika 3

Slika 4



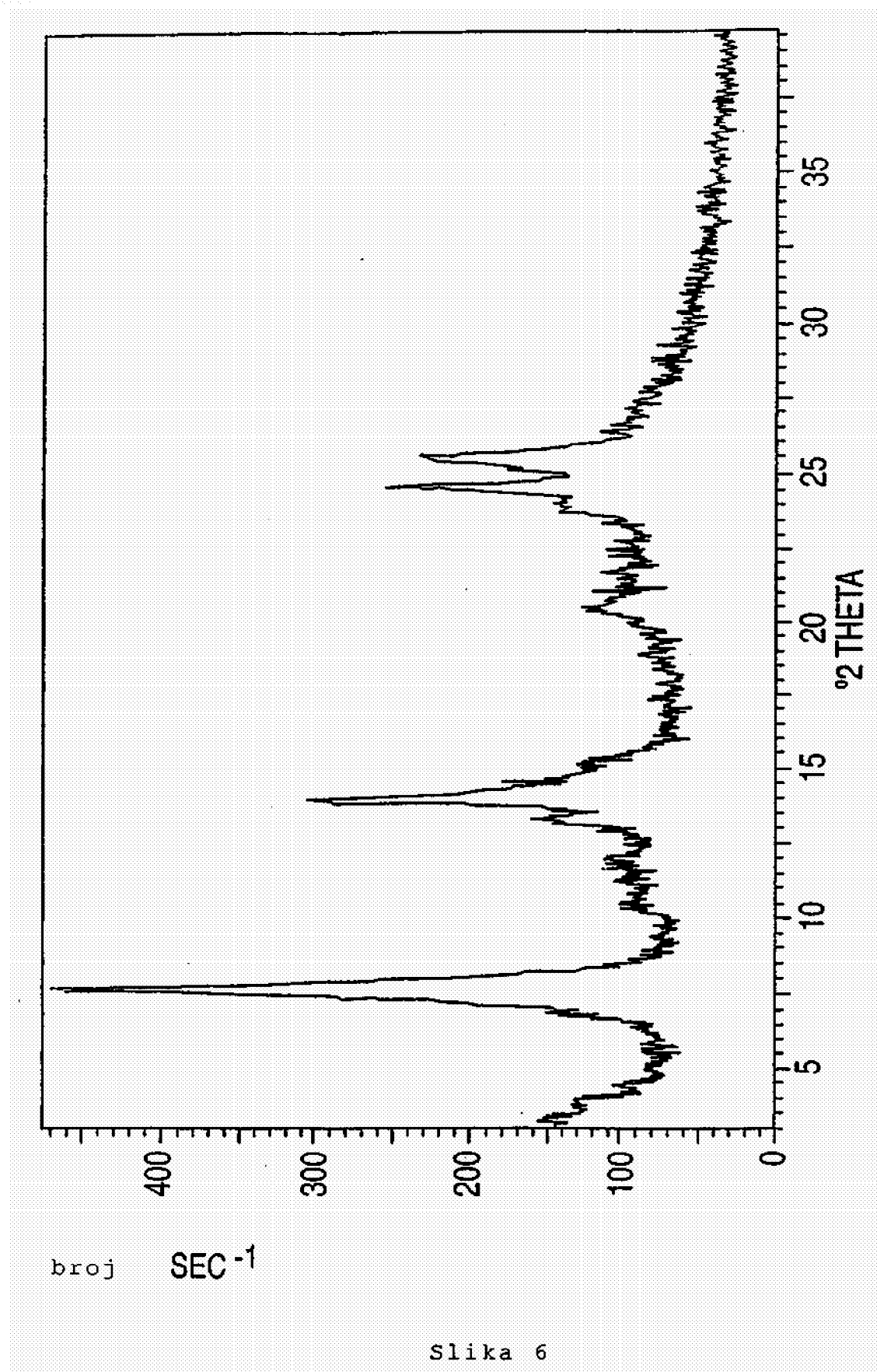
Slika 4

ALTKA 6



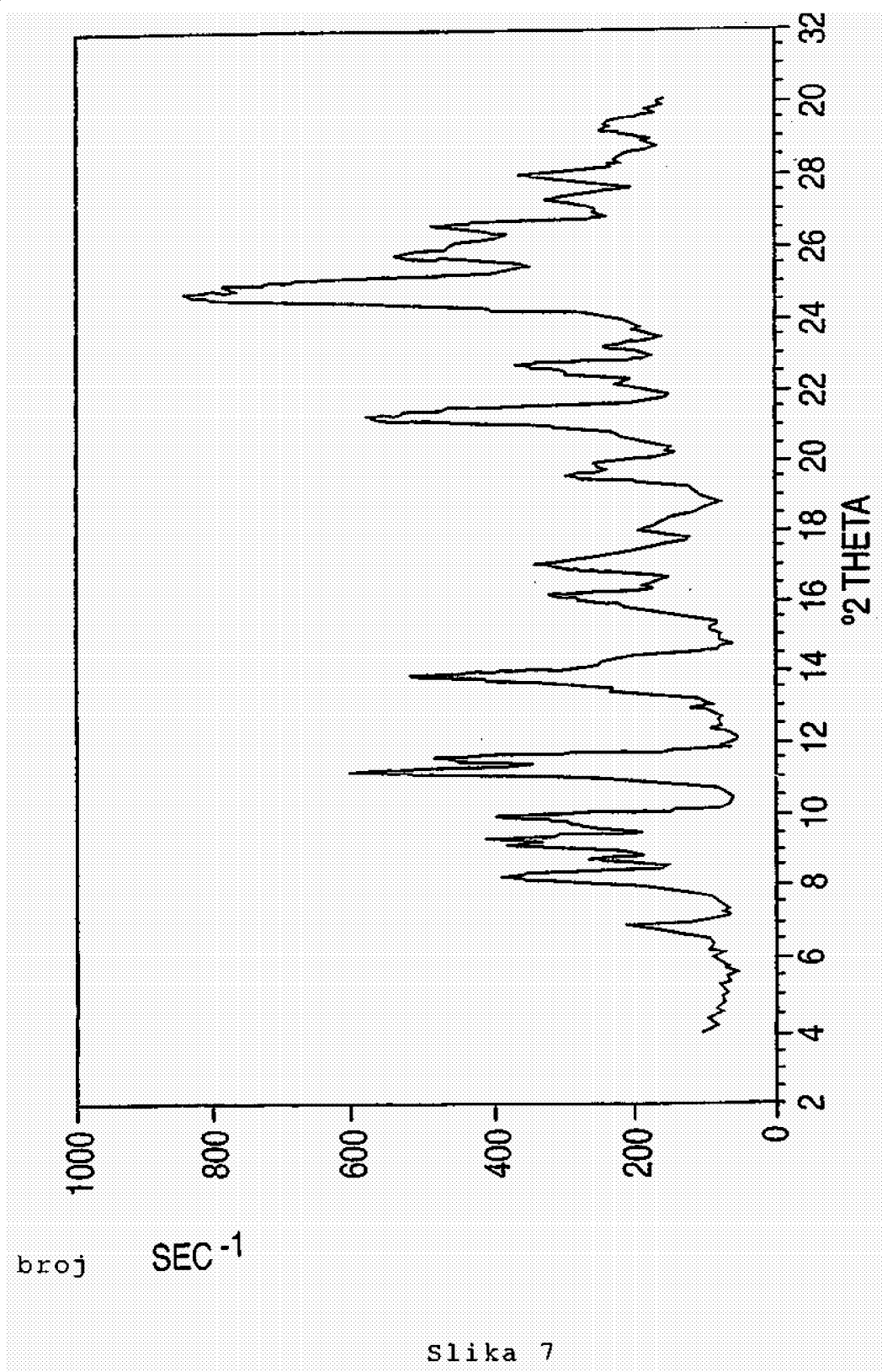
Slika 5

33/KAN



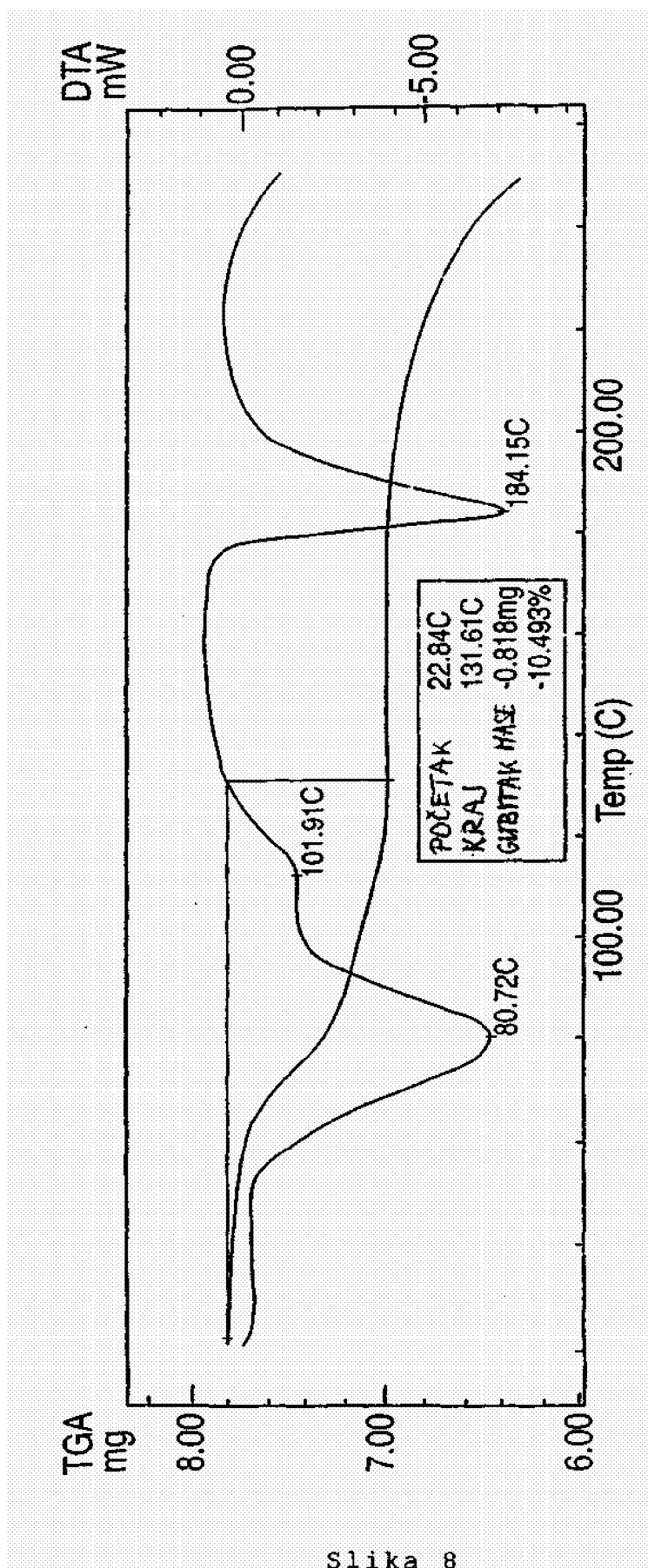
Slika 6

Slika 7



Slika 7

ALINA B



Slika 8