

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.04.2001 25.07.2001 23.08.2001**
08.11.2001 07.12.2001 28.12.2001
04.03.2002 11.03.2002
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/282521 2001/307752 2001/314396**
2001/336930 2001/339041 2001/344114
2002/361780 2002/363482
(33) Země priority: **US US US US US US US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/011251**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/080857**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3019

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 211/22

(71) Přihlašovatel:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.,
Petah Tiqva, IL

(72) Původce:

Dolitzky Ben-Zion, Petach Tiqva, IL
Wizel Shlomit, Petach Tiqva, IL
Krochmal Barnaba, Jerusalem, IL
Diller Dov, Jerusalem, IL
Gross Irwin, Jerusalem, IL

(74) Zástupce:

Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,
11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Polymorfní formy chloridu fexofenadinu

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká nové krystalové formy chloridu fexofenadinu forem V, VI a VIII až XV a způsobů jejich přípravy a přípravy amorfnní formy a dalších krystalových forem chloridu fexofenadinu. Formy XIV a XV jsou solváty ethylacetátu, zatímco Forma IX je solvát MTBE nebo cyklohexanu. Tyto formy jsou vhodné pro podávání lidem a zvířatům pro úlevu při symptomech způsobených histaminem. Řešení dále poskytuje farmaceutické směsi těchto nových krystalových forem.

CZ 2003 - 3019 A3

18.05.04

7V2003-3018

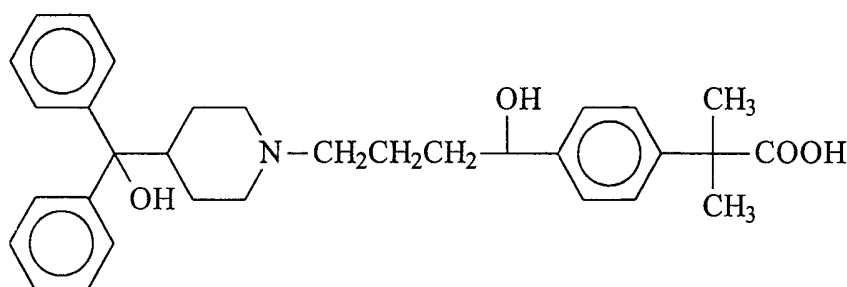
POLYMORFNÍ FORMY CHLORIDU FEXOFEENADINU

Oblast techniky

Tento vynález se týká chemie pevné fáze chloridu fexofenadinu a jeho využití jako účinného farmaceutického činidla.

Dosavadní stav techniky

Kyselina 4-[4-[4-(hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)]1-hydroxybutyl]- α,α -dimethylbenzenoctová o vzorci (I) (fexofenadin) je antagonistou receptoru H_1 a výkonné antihistaminikum. Má však malou propustnost do tkáně centrálního nervového systému a slabou účinnost proti muskarinu, což způsobuje některé systémové vedlejší účinky.



(I)

Antihistaminické účinky fexofenadinu byly poprvé zveřejněny v patentovém dokumentu US 4 354 129, včleněného do tohoto dokumentu odkazem. Podle tohoto patentu se fexofenadin může připravit z ethyl- α,α -dimethylfenylacetátu a 4-chlorbutyroyl-chloridu za Friedel-Craftsových podmínek. Chlorid se odstraní z Friedel-Craftsova produktu α,α -difenyl-4-piperidinmethanolem za vzniku 4-[4-[4-(hydroxydifenylmethyl-1-piperidiny)]1-oxobutyl]- α,α -dimethylbenzenacetátu, který se izoluje jako chlorid. Keton se poté redukuje pomocí PtO/H_2 a esterová skupina se hydrolyzuje za vzniku chloridu fexofenadinu.

Další způsoby přípravy fexofenadinu se diskutují v patentových dokumentech US 5 578 610, 5 589 487, 5 581 011, 5 663 412, 5 750 703, 5 994 549, 5 618 940, 5 631 375, 5 644 061, 5 650 516, 5 652 370, 5 654 433, 5 663 353, 5 675 009, 5 375 693 a 6 147 216.

Tento vynález se týká fyzikálních vlastností pevné fáze chloridu fexofenadinu vyplývající z prostorového uspořádání a orientace molekul v elementární buňce.

Patentové dokumenty US 5 738 872, 5 932 247 a 5 855 912, včleněné do tohoto dokumentu jako odkazy, popisují čtyři krystalické formy chloridu fexofenadinu, které byly označeny Forma I-IV. Podle dokumentu '872 a souvisejících patentů jsou Forma II a IV hydráty a Forma I a III jsou bezvodé. Každá forma byla charakterizována svým bodem tání, počátkem endotermie na profilu DSC a PXRD (prášková rentgenová difrakce). Pro Formu I se uvádí kapilární bod tání v rozmezí 196-201 °C, DSC endoterma s počátkem mezi 195-199 °C a profil práškové rentgenové difrakce („PXRD“) s d-posuny 14,89; 11,85; 7,30; 6,28; 5,91; 5,55; 5,05; 4,96; 4,85; 4,57; 4,45; 3,94; 3,89; 3,84; 3,78; 3,72; 3,63; 3,07; 3,04; 2,45 Å.

Pro Formu II se uvádí kapilární bod tání v rozmezí 100-105 °C, DSC endoterma s počátkem mezi 124-126 °C a profil práškové rentgenové difrakce („PXRD“) s d-posuny 7,8; 6,4; 5,2; 4,9; 4,7; 4,4; 4,2; 4,1; 3,7; 3,6; 3,5 Å. Pro Formu III se uvádí kapilární bod tání v rozmezí 166-171 °C, DSC endoterma s počátkem na 166 °C a profil práškové rentgenové difrakce („PXRD“) s d-posuny 8,95; 4,99; 4,88; 4,75; 4,57; 4,47; 4,46; 3,67; 3,65 Å. V Příkladu 2 se uvádí, že Forma IV podléhá rozkladu při 115-116 °C. Ve všeobecně psaném popisu se uvádí začátek DSC endotermie při 146 °C. A profil PXRD pro Formu IV se uvádí s d-posuny 10,38; 6,97; 6,41; 5,55; 5,32; 5,23; 5,11; 4,98; 4,64; 4,32; 3,28; 4,12; 4,02; 3,83; 3,65; 3,51; 3,46 a 2,83 Å.

Patentový dokument '872 diskutuje způsoby přeměny Formy I-IV. Pro získání Formy II se může použít rekrystalizace Formy I z vodného roztoku. Formu I lze získat rekrystalizací z minima vody nebo azeotropní destilací buď Formy II nebo Formy IV. Pro Formu III se uvádí, že se dá získat

rekrytalizací z minima vody z Formy II. Forma I se dá získat vyloužením krystalů Formy III. Formy II a IV se mohou získat přímo redukcí 4-[4-[4-(hydroxydifenylnmethyl-1-piperidinyl)]1-oxobutyl]- α,α -dimethylbenzenacetátu borohydridem sodným, jak je popsáno v Příkladech 1 a 2. Mezinárodní dokument WO 00/71124 zveřejňuje, že amorfni chlorid fexofenadinu se může připravit lyofilizací nebo vysoušením roztoku chloridu fexofenadinu. Produkt má charakteristické IČ spektrum a PXRD profil bez zvláštních znaků.

Tento vynález poskytuje nové krystalické formy chloridu fexofenadinu a způsoby pro přípravu různých forem chloridu fexofenadinu.

Podstata vynálezu

Jedno uspořádání tohoto vynálezu poskytuje způsob přípravy amorfniho chloridu fexofenadinu zahrnující tyto kroky: přípravu roztoku fexofenadinchloridu v tetrahydrofuranu („THF“); odstranění části THF z roztoku; přidání C_5 až C_{12} nasyceného uhlovodíku k THF k vytvoření vrchní a spodní vrstvy, přičemž spodní vrstva je olejová; oddělení vrchní vrstvy od spodní a vysušení spodní vrstvy za vzniku amorfniho fexofenadinu. Amorfni chlorid fexofenadinu se může připravit také způsobem zahrnujícím přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v organickém rozpouštědle a odstranění tohoto rozpouštědla.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy V, který má PXRD profil s píky při asi 15,9; 19,8; 17,2; 20,9; 21,5; $21,8 \pm 0,2$ stupně dvě theta, a který se může připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: přípravu roztoku chloridu fexofenadinu ve směsi vody a alkoholu voleného ze skupiny spočívající v methanolu, izopropanolu, ethanolu a 1-butanolu; vytvoření precipitátu a odstranění precipitátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy VI, který má PXRD profil s píky při asi 15,7; 16,1; 17,0; 17,3; 18,6; $18,8 \pm 0,2$ stupně dvě theta, a který se může připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: přípravu roztoku chloridu fexofenadinu ve směsi vody a 1-

propanolu; vytvoření precipitátu a odstranění precipitátu. Fexofenadinchlorid Formy VI se může také připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v THF („THF“); přidání vody k roztoku, aby se vytvořil precipitát a oddělení precipitátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje způsob přípravy Formy II chloridu fexofenadinu zahrnující krok zahřívání Formy V nebo Formy VI chloridu fexofenadinu od asi 40 °C do asi 80 °C.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy VIII, který má PXRD profil s píky při asi 8,5; 11,0; 11,4; 13,4; 13,8; 17,1; 20,0; 21,5 ± 0,2 stupně dvě theta a DSC termogram s endotermickými píky při asi 84 °C a při asi 142 °C a který se může připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: přípravu roztoku báze fexofenadinu (tzn. volné báze) v bazickém vodném roztoku; přidání kyseliny chlorovodíkové, aby se vytvořil precipitát a oddělení precipitátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy IX, který má PXRD profil s píky při asi 4,7; 9,3; 17,4; 18,2; 19,4; 19,6; 21,6 a 24,0 ± 0,2 stupně dvě theta a DSC termogram s endotermou při asi 125 °C a který se může připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v acetonu; přidání roztoku k protirozpouštědlu, aby se vytvořil precipitát a oddělení precipitátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje MTBE solvát chloridu fexofenadinu Formy IX charakteristického DTG profilem s endotermami při asi 100 °C a asi 125 °C, který se může připravit způsobem zahrnujícím kroky přidání chloridu fexofenadinu Formy IX do MTBE, aby se vytvořil solvát, a oddělení solvátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy IX-cyklohexan solvátu charakteristického DTG profilem s endotermami při asi 99 °C až asi 110 °C a asi 140 °C až asi 150 °C, který se může připravit způsobem zahrnujícím kroky přidání chloridu fexofenadinu Formy IX do cyklohexanu, aby se vytvořil solvát, a oddělení solvátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy X. Forma X chloridu fexofenadinu má PXRD profil s píky při asi 4,2; 8,0; 9,3; 14,2; 16,0; 16,8; 17,6; 18,8; 20,0; 20,6; 21,7; 22,9; 23,8; 24,2 a $25,4 \pm 0,2$ stupně dvě theta a DTG profil s maximem endotermie při asi 100 °C a minimem při asi 138 °C a může se připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu a volitelně přidání dichlormethanu k tomuto roztoku; přidání C_5 až C_{12} nasyceného uhlovodíku k roztoku k tvorbě precipitátu a oddělení precipitátu. Jiný způsob přípravy Formy X chloridu fexofenadinu zahrnuje dva kroky: přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu; odstranění methanolu za vzniku zbytku; přidání směsi methanolu a antirozpouštědla ke zbytku, aby se vytvořil precipitát, a oddělení precipitátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy XI, která má PXRD profil s píky při asi 8,7; 14,5; 14,9; 16,6; 17,2; 18,3; 19,5; 21,2; 22,1 a $23,3 \pm 0,2$ stupně dvě theta a může se připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu a volitelně přidání dichlormethanu k tomuto roztoku; přidání C_5 až C_{12} nasyceného uhlovodíku k roztoku k tvorbě precipitátu a oddělení precipitátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy XII, který má PXRD profil s píky při asi 5,2; 7,9; 8,1; 12,1; 18,5; 19,2 $\pm 0,2$ stupně dvě theta a FTIR spektrum s píky při asi 731, 845, 963, 986, 999, 1072, 1301, 1412 a 3313 cm^{-1} a může se připravit způsobem zahrnujícím tyto kroky: příprava roztoku chloridu fexofenadinu v ethanolu; odstranění ethanolu za vzniku zbytku; přidání směsi ethanolu a toluenu ke zbytku, aby se vytvořil precipitát a oddělení precipitátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy XIII, který má PXRD profil s píky při asi 5,5; 6,8; 16,0; $16,3 \pm 0,2$ stupně dvě theta, DSC termogram s endotermou při asi 185 až 195 °C, FTIR spektrum s píky při asi 1249, 1365, 1719 a 3366 cm^{-1} , který se může připravit způsobem zahrnujícím zahřívání chloridu fexofenadinu Formy XII za

dostatečného množství času k získání podstatně chlorid fexofenadinu Formy XII.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje solváty z roztoku chlorida fexofenadinu v ethylacetátu označované jako Forma XIV a Forma XV.

Forma XIV je charakterizována PXRD difrakčním profilem s píky při asi 5,4; 5,7; 10,9; 11,4; $11,6 \pm 0,2$ stupně dvě theta, DSC termogram s endotermou při asi 100 °C, FTIR spektrum s píky při asi 634,3; 699,5; 1335; 1359 a 1725 cm^{-1} , přičemž píky při hodnotách 1335; 1359 a 1725 se štěpí a může se připravit způsobem zahrnujícím kroky: rozpuštění chloridu fexofenadinu v methanolu; odstranění methanolu za vzniku zbytku; přidání směsi methanolu a toluenu ke zbytku, aby se vytvořil precipitát; oddělení precipitátu; přidání precipitátu k ethyl acetátu, aby se vytvořil roztok a oddělení rozpouštědla.

Chlorid fexofenadinu Formy XIV se může připravit dalším způsobem zahrnujícím rozmělněním chloridu fexofenadinu Formy X v ethylacetátu.

Forma XV vykazuje profil s píky při asi 5,5; 5,8; 16,4; 16,9; $18,4 \pm 0,2$ stupně dvě theta. DSC termogram s endotermou je při asi 140 °C. Forma XV se připraví rozpuštěním chloridu fexofenadinu v ethanolu; odstraněním ethanolu za vzniku zbytku; přidáním směsi toluenu a ethanolu ke zbytku, aby se vytvořil precipitát; oddělením precipitátu; přidáním precipitátu k ethyl acetátu, aby se vytvořil roztok; a oddělením rozpouštědla. Forma XV se může připravit rozmělněním chloridu fexofenadinu Formy XII v ethylacetátu.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje nové polymorfní farmaceutické směsi a způsoby jejich aplikace.

PŘEHLED OBRÁZKŮ NA VÝKRESECH

Na Obr. 1 je PXRD profil Formy V chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 2 je PXRD profil Formy VI chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 3 je PXRD profil Formy VIII chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 4 je diferenčně snímaný kalorimetrický (DSC) termogram Formy VIII chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 5 je DTG profil (termogravimetrická analýza) Formy VIII, kde jsou vyneseny hmotnostní ztráty v závislosti na teplotě.

Na Obr. 6 je PXRD profil Formy IX chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 8 je DTG profil Formy X chloridu fexofenadinu, kde jsou vyneseny hmotnostní ztráty v závislosti na teplotě.

Na Obr. 9 je PXRD profil Formy X chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 10 je PXRD profil Formy XI chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 11 je PXRD profil Formy XII chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 12 je FTIR spektrum Formy XII chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 13 je PXRD profil Formy XIII chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 14 je DSC termogram Formy XIII chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 15 je FTIR spektrum Formy XIII chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 16 je PXRD profil Formy XIV chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 17 je DSC termogram Formy XIV chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 18 je PXRD profil Formy XV chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 19 je DSC termogram Formy XV chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 20 je FTIR spektrum Formy XIV chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 21 je FTIR spektrum Formy XV chloridu fexofenadinu.

Na Obr. 22 je PXRD profil amorfního chloridu fexofenadinu připraveného způsobem podle Příkladu 3.

Podrobný popis vynálezu

V tomto dokumentu používaná zkratka „MTBE“ označuje methyl-t-butylether (syn. t-butyl-methylether).

V tomto dokumentu používaná formulace „chlorid Formy VIII až XV“ se týká chloridu fexofenadinu Formy VIII, chloridu Formy IX, solvátů MTBE a cyklohexanu Formy IX, chloridu Formy X, chloridu Formy XI, chloridu Formy XII, chloridu Formy XIII, chloridu Formy XIV a chloridu Formy XV.

V tomto dokumentu používaný výraz „asi A až B“ znamená „asi A až asi B“, pokud není uvedeno jinak.

V souvislosti s měřením množství se v tomto dokumentu výraz „asi“ používá ve smyslu normální odchylky množství, závisející, jak asi očekávají odborníci v oboru na objektu měření a na přesnosti měřícího zařízení. Pokud se výraz použije ve spojení s množstvím času, má svůj obvyklý význam a může se používat k zaokrouhlení množství času, aby se zjednodušilo vyjadřování, například „asi dva dny“ je lepší než „50 hodin“.

Termín precipitace (nebo „precipitát“) používaný v tomto dokumentu se používá stejným způsobem jako krystalizace (nebo „krystal“) a označuje pevnou látku.

V jednom z uspořádání tento vynález poskytuje způsob přípravy amorfního chloridu fexofenadinu zahrnující krok přípravy roztoku chloridu fexofenadinu v THF, odstranění části THF z roztoku, přidání C_5 až C_{12} nasyceného uhlovodíku k THF, aby se vytvořila vrchní a spodní vrstva, přičemž spodní vrstva je olejovitá, oddělení svrchní vrstvy od spodní a vysušení spodní vrstvy za vzniku amorfního chloridu fexofenadinu.

Nejdříve se připraví roztok chloridu fexofenadinu v THF. K přípravě tohoto roztoku se může použít volná báze fexofenadinu, která se konvertuje na chlorid. Volná báze se může konvertovat na chlorid například rozpuštěním v THF a kontaktem s kyselinou chlorovodíkovou. Po konverzi se část THF z roztoku odstraní výhodně odpařením. Pro urychlení procesu odpaření se může snížit tlak nebo zvýšit teplota.

Odborníci v oboru si jistě uvědomí, že odstranění různých objemů THF nemusí nutně měnit výsledky. Výhodně se THF odstraňuje tak, že objem THF je zanedbatelný vzhledem k objemu nasyceného uhlovodíku, ale THF není odstraněn úplně.

Nasycené uhlovodíky mají všeobecně nižší body varu než ethery se srovnatelnou molekulovou hmotností, protože nejsou polární a mají slabší van der Waalsovy vazby. Nedostatek polaritý dělá z nasycených uhlovodíků vhodné rozpouštědlo pro extrakci z koncentrovaného roztoku chloridu fexofenadinu v THF.

Nasycený uhlovodík je výhodně C_5 až C_7 nasycený uhlovodík a nejvýhodněji to je cyklohexan.

Přidání cyklohexanu má za následek systém dvou vrstev se svrchní a spodní vrstvou, přičemž spodní vrstva je olejová. Spodní vrstva se může oddělit dekantací svrchní vrstvy. Olejová vrstva se poté vysuší za normálního nebo sníženého tlaku nebo při zvýšených teplotách. Například pro vysušení olejové vrstvy se může použít vakuová pícka známá v oboru. Vysušený amorfni produkt se může volitelně rozetřít s cyklohexanem.

Tento vynález rovněž poskytuje způsob přípravy amorfniho chloridu fexofenadinu zahrnující kroky přípravy roztoku chloridu fexofenadinu v organickém rozpouštědle, jako je například kapalný ester, keton, alkohol nebo éther a odstranění rozpouštědla, například odpařením za normálního nebo sníženého tlaku za vzniku amorfniho chloridu fexofenadinu.

Organické rozpouštědlo je výhodně ester, keton, alkohol nebo éther. Výhodněji je rozpouštědlem alkohol, například methanol, ethanol nebo izopropanol nebo keton, například aceton. Po rozpuštění chloridu fexofenadinu v organickém rozpouštědle se organické rozpouštědlo odstraní, výhodně odpařením. Rozpouštědlo se může odpařovat za atmosférického nebo sníženého tlaku. Odpařování je výhodně řízené a odborníci v oboru si jistě uvědomí, že podmínky při odpařování mohou ovlivňovat kvalitu produktu. Výsledný produkt se může volitelně rozetřít s organickým rozpouštědlem, jako je například nasycený uhlovodík, mezi jinými cyklohexan, hexan a pentan nebo éther, mezi jinými MTBE.

Tento vynález poskytuje novou krystalickou Formu V chloridu fexofenadinu. Forma V má píky na PXRD profilu (Obr. 1) při asi 7,2; 7,9; 8,6; 11,0; 11,3; 13,3; 13,7; 14,8; 15,6; 15,9; 16,9; 17,2; 17,9; 18,4; 18,7; 19,9; 20,4; 20,9; 21,2; 21,5; 21,8; 22,1; 23,1; 13,8; 24,6; 26,8; 27,7; 28,7; $29,7 \pm 0,2$ stupně dvě theta.

Fischerova analýza vzorků Formy V ukazuje, že obsahují od asi 30 % do 56 % vody.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy V zahrnující kroky přípravy roztoku chloridu fexofenadinu ve směsi vody a alkoholu zvoleného ze skupiny methanol, ethanol, 1-butanol a izopropanol, tvorby precipitátu a oddělení precipitátu.

Forma V se může získat rekrystalizací ze směsi vody a nižšího alkoholu zvoleného ze skupiny methanol, ethanol, 1-butanol, izopropanol a jejich směsi. Chlorid fexofenadinu se nejprve rozpustí ve směsi alkoholu a vody. Zvláště výhodný nižší alkohol je pro získání Formy V ethanol. Poměr alkoholu a vody je výhodně od asi 1:2 do asi 1:10.

Po krystalizaci se Forma V může získat filtrací nebo dekantací rozpouštědla nebo jinými způsoby. Krystaly se mohou promýt studeným rekrystalizačním rozpouštědlem nebo jiným rozpouštědlem. Krystaly se mohou vysušit za normálních podmínek okolí.

Tento vynález rovněž poskytuje krystalickou Formu chloridu fexofenadinu VI, která má píky na PXRD profilu (Obr. 2) při asi 7,9; 8,7; 11,5; 13,5; 13,9; 15,7; 16,1; 17,0; 17,4; 18,14; 18,5; 18,9; 20,0; 20,5; 21,2; 21,9; 22,2; 23,3; 23,9; 24,8; 25,6; 27,0; 27,9; 28,2; 28,8; 30,0; 31,2; 32,7 stupně dvě theta. Nejcharakterističtější píky byly pozorovány při asi 15,7; 16,1; 17,0; 17,3; 18,6; $18,8 \pm 0,2$ stupně dvě theta. Vzorky chloridu fexofenadinu Formy VI byly podrobeny působení asi 27% LOD při TGA analýze.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy VI zahrnující kroky přípravy roztoku chloridu fexofenadinu ve směsi vody a 1-propanolu, tvorbu precipitátu a oddělení precipitátu.

Způsob přípravy Formy VI je podobný způsobu přípravy Formy V s tím rozdílem, že rozpouštědlem je směs vody 1-propanolu, výhodně v poměru od asi 2:1 do asi 4:1, výhodněji asi 10:3. Chlorid fexofenadinu se rozpustí v této směsi, která se může zahřívat, aby se získal čirý roztok. Roztok se poté ochladí a je výhodné, pokud se míchá. Krystaly se poté oddělí výhodně filtrací.

Chlorid fexofenadinu Formy VI se také může připravit rozpuštěním v THF a následným přidáním vody, které způsobí precipitaci. Nejprve se získá roztok chloridu fexofenadinu v THF. Poté se k roztoku přidá voda a tvoří se precipitát. Po asi polovině dne se precipitát může oddělit technikami známými v oboru, jako například filtrací.

Tento vynález poskytuje rovněž způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy II zahříváním buď chloridu fexofenadinu Formy V nebo Formy VI. Výhodně se převod na Formu II docílí zahříváním Formy V a VI od asi 40 °C do asi 80 °C. Nejvýhodnější je zahřívání na asi 40 °C přes noc.

Tento vynález dále rovněž poskytuje krystalickou Formu chloridu fexofenadinu VIII. Forma chloridu fexofenadinu VIII je charakterizována profilem PXRD s píky (Obr. 3) při asi 8,5; 11,0; 11,4; 13,4; 13,8; 17,1; 20,0; 21,5 ± 0,2 stupně dvě theta. DTG profil (Obr. 5) Formy VII vykazuje široký násobný pík pod 130 °C a postupnou ztrátu hmotnosti 2,8 % mezi 40 °C a 140 °C. Při asi 240 °C se ztráta hmotnosti zrychluje, což je důsledkem chemického rozkladu vzorku. Dále je Forma VII charakterizována DSC termogramem (Obr. 4) s endotermickým píkem při asi 84 °C a ostrým minimem (3,56 J/g) při asi 142 °C.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy VIII zahrnující kroky přípravy roztoku volné báze fexofenadinu v zásaditém

roztoku, přidání kyseliny chlorovodíkové k roztoku tak, aby se tvořil precipitát a oddělení precipitátu.

Volná báze fexofenadinu se nejprve rozpustí v zásaditém vodném roztoku, jako je například zředěný 0,5 N roztok hydroxidu sodného nebo draselného, výhodně v množství asi 0,1 ekv. vztaženo k fexofenadinu. Roztok se poté zahřívá, výhodně na asi 70 °C až asi 85 °C, výhodněji od asi 75 °C do asi 80 °C. Poté se přidá přebytek HCl, výhodně asi 1,1 až asi 1,5 ekv. vzhledem k volné bázi fexofenadinu. Toto přidání se výhodně provádí ve zředěném roztoku, jako například 1N HCl a po částech.

Po vytvoření chloridu fexofenadinu se výsledný roztok ochladí výhodně v ledové lázni. Poté se směs míchá asi půl dne. Precipitát, který se vytvoří se poté může oddělit. Výhodně se precipitát oddělí filtrací. Výsledný precipitát se poté může vysušit. Výhodně se precipitát suší při pokojové teplotě.

Tento vynález poskytuje novou krystalickou formu chloridu fexofenadinu označovanou jako Forma IX. Forma chloridu fexofenadinu IX je charakterizována profilem PXRD s píky (Obr. 6) při asi 4,7; 9,3; 17,4; 18,2; 19,4; 19,6; 21,6 a $24,0 \pm 0,2$ stupně dvě theta.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy IX zahrnující kroky přípravy roztoku chloridu fexofenadinu v acetonu, přidání roztoku k protirozpouštědlu, aby se vytvořil precipitát a oddělení precipitátu.

Nejprve se připraví roztok chloridu fexofenadinu v acetonu. Při přípravě tohoto roztoku se suspenduje volná báze fexofenadinu v acetonu a následuje kontakt s kyselinou chlorovodíkovou. Aby se chlorid fexofenadinu nebo volná báze fexofenadinu rozpustil v acetonu, může se aceton zahřát nebo míchat, aby se zvýšila jeho rozpouštěcí schopnost. Po přípravě roztoku se roztok přidá k protirozpouštědlu (srážedlu), aby se vytvořil precipitát. „Protirozpouštědlem“ je MTBE nebo cyklohexan.

Asi po polovině dne se vytvořený precipitát může oddělit. Výhodně se k oddělení precipitátu používá filtrace. Precipitát se rovněž může vysušit. Aby se proces sušení zrychlil, může se zvýšit teplota nebo snížit tlak. Výhodně se precipitát suší při teplotách od asi 40 °C do asi 70 °C při sníženém tlaku.

Forma IX může vykrystalizovat jako solvát z MTBE nebo cyklohexanu.

DTG profil MTBE solvátu Formy IX je charakterizován širokou endotermou při asi 100 °C a další endotermou při asi 125 °C. Ztráta hmotnosti je pozorována při teplotním rozmezí asi 115-166 °C. MTBE solvát Formy IX obsahuje asi 6 % MTBE. Obsah vody v MTBE solvátu Formy IX je asi 3-4 %, jak stanovil Karl Fischer.

DTG profil solvátu cyklohexanu Formy IX je charakterizován širokou endotermou při asi 99-110 °C a další endotermou při asi 140-150 °C. Ztráta hmotnosti koinciduje s druhou endotermou. Chlorid fexofenadinu Formy IX jako solvát cyklohexanu obsahuje asi 4,7-4,8 % cyklohexanu a odpovídá chloridu fexofenadinu jako 1/3 solvátu cyklohexanu nebo 4,9 %. Obsah vody v chloridu fexofenadinu Formy IX jako solvátu cyklohexanu je asi 3-4 %, jak stanovil Karl Fischer.

V jiném uspořádání tento vynález poskytuje chlorid fexofenadinu Formy X (označený jako Forma XII v Prozatímním Dokumentu 60/336 930, zařazeném 8. listopadu 2001). Chlorid fexofenadinu Formy X má PXRD profil (Obr. 9) s charakteristickými píky při asi 4,2; 8,0; 9,3; 14,2; 16,0; 16,8; 17,2; 17,6; 18,8; 20,0; 20,6; 21,7; 22,9; 23,8; 24,2 a $25,4 \pm 0,2$ stupně dvě theta. Chlorid fexofenadinu Formy X je dále charakteristický DTG profilem (Obr. 8) s maximem endotermy při asi 100 °C a minimem endotermy při asi 138 °C.

Analýzy Karla Fischera vlhkých vzorků Formy X ukazují, že tyto vzorky mohou obsahovat od asi 1,5 do asi 8,5 % vody. Forma X tedy může existovat v řadě hydratačních stavů. Bez ohledu na stupeň hydratace vzorky Formy X vykazují podobné PXRD profily, což naznačuje, že prostorové uspořádání a orientace chloridu fexofenadinu podléhá pouze malým změnám v závislosti na stupni hydratace. Tedy, zatímco stupeň hydratace se může

měnit, analytické údaje ukazují, že charakteristiky definující jednotlivé formy, prostorové uspořádání a orientace se se stupněm hydratace v rozmezí 1,5 až 8,5 hmotn. % výrazně nemění.

Tento vynález rovněž poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy X zahrnující kroky přípravy roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu, volitelného přidání dichlormethanu, přidání C_5 až C_{12} nasycených uhlovodíků k roztoku tak, aby se tvořil precipitát, a oddělení precipitátu.

Nejprve se připraví roztok chloridu fexofenadinu v methanolu. K přípravě tohoto roztoku se chlorid fexofenadinu rozpustí v methanolu. Při výhodném uspořádání se k roztoku přidá dichlormethan.

Poté se k roztoku přidá nasycený uhlovodík, který způsobí tvorbu precipitátu. Výhodně se tento nasycený uhlovodík volí ze cyklohexanu a heptanu. Při jiném uspořádání se nasycený uhlovodík přidává bez dichlormethanu tak, aby způsobil tvorbu precipitátu.

Po přidání nasyceného uhlovodíku se roztok může míchat přes noc. Vytvoří se precipitát, který se může oddělit technikami dobře známými v oboru, jako je například filtrace. Výsledný vlhký precipitát se může vysušit. Ke zrychlení procesu sušení se může zvýšit teplota nebo se může snížit tlak. Výhodně se precipitát suší při asi 40 °C až asi 70 °C ve vakuu.

Při dalším uspořádání tohoto vynálezu se chlorid fexofenadinu Formy X může připravit také způsobem zahrnujícím kroky přípravy roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu, odstranění methanolu za vzniku zbytku, přidání směsi methanolu a protirozpouštědla ke zbytku tak, aby se vytvořil precipitát a oddělení precipitátu.

Při přípravě roztoku se chlorid fexofenadunu rozpustí v methanolu. Methanol se poté odstraní výhodně odpařením za vzniku zbytku. Po odpaření se přidá směs methanolu a protirozpouštědla tak, aby se vytvořil precipitát. Protirozpouštědlem může být monoaromatický uhlovodík, výhodně xylen nebo

toluen. Protirozpouštědlem může být také C₅-C₁₂ nasycený uhlovodík, výhodně heptan. Poměr methanolu k protirozpouštědлу je výhodně od asi 1:10 do 1:30. Nejvýhodnější poměr je asi 1:15.

Po přidání směsi ke zbytku se výsledný roztok výhodně ponechá několik hodin ustát, aby se chlorid fexofenadinu vysrážel.

Precipitát se oddělí, výhodně filtrací. Výsledný vlhký precipitát se může vysušit. Ke zrychlení procesu sušení se může zvýšit teplota nebo se může snížit tlak. Výhodně se precipitát suší při asi 40 °C až asi 70 °C za sníženého tlaku.

Tento vynález je rovněž orientován k chloridu fexofenadinu Formy XI (označený jako Forma XIII v Prozatimním Dokumentu 60/336 930, zařazeném 8. listopadu 2001). Chlorid fexofenadinu Formy XI má charakteristický PXRD profil (Obr. 10) s píky při asi 8,7; 14,5; 14,9; 16,6; 17,2; 18,3; 19,5; 21,2; 22,1 a 23,3 ± 0,2 stupně dvě theta.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XI zahrnující kroky přípravy roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu, přidání roztoku k toluenu za účelem tvorby precipitátu a oddělení precipitátu.

Chlorid fexofenadinu se nejprve rozpustí v methanolu. Roztok se poté přidá k toluenu, aby se vytvořil precipitát. vytvořený precipitát se poté oddělí výhodně po několika dnech. K oddělení precipitátu se výhodně použije filtrace. Precipitát se může rovněž vysušit. K dosažení urychlení sušícího procesu se mohou podmínky změnit snížením tlaku nebo zvýšením teploty. Výhodně se precipitát suší při asi 40 °C až asi 70 °C ve vakuové pídce.

Tento vynález rovněž poskytuje chlorid fexofenadinu Formy XII. Chlorid fexofenadinu Formy XII je charakterizován PXRD profilem (Obr. 11) s píky při asi 5,2; 7,9; 8,1; 12,1; 18,5; 19,0 ± 0,2 stupně dvě theta.

Chlorid fexofenadinu Formy XII má PXRD profil s píky při asi 5,2; 7,9; 8,1; 12,1; 13,3; 14,4; 14,7; 16,6; 18,5; 19,0; 19,5; 19,8; 21,7; 22,1; 24,2; 24,6; $26,7 \pm 0,2$ stupně dvě theta. Chlorid fexofenadinu Formy XII je rovněž charakterizován spektrem FTIR (Obr. 12) s píky při 731; 845; 963; 986; 999; 1072; 1301; 1412 a 3313 cm^{-1} . Chlorid fexofenadinu Formy XII je dále charakterizován spektrem FTIR s píky při 581; 640; 705; 748; 1165; 1337; 1367; 1448; 1468; 1700; 2679; 2943 a 3312 cm^{-1} .

Tento vynález poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XII zahrnující kroky rozpuštění chloridu fexofenadinu v ethanolu za vzniku roztoku, odstranění ethanolu za vzniku zbytku. přidání směsi ethanolu a toluenu ke zbytku za účelem tvorby precipitátu a oddělení precipitátu.

Chlorid fexofenadinu se nejprve rozpustí v ethanolu. Roztok se může zahřívat nebo míchat tak, aby se dosáhlo úplného rozpuštění chloridu fexofenadinu. K zahřívání roztoku na 50°C se může použít olejová lázeň. Po získání homogenního roztoku se ethanol odpaří za vzniku zbytku. Při odpařování ethanolu se může použít snížení tlaku nebo zvýšení teploty. Výhodně je teplota od asi 20°C do asi 50°C , s tím, že nejvýhodnější je teplota okolo 45°C . Tlak se může snížit vodním aspirátorem, membránovým čerpadlem nebo olejovým čerpadlem. Výhodně se používá vodní aspirátor a poté olejové čerpadlo. K urychlení sušícího procesu se může použít i odstředivá síla, například rotační odparka.

Poté se ke zbytku přidá směs ethanolu a toluenu. Výhodně je směs v poměru (toluen ku ethanolu) asi 8:1 až 16:1. Směs obsahující zbytek se také může míchat. Začne se tvořit precipitát. Výhodně se směs obsahující zbytek ponechá přes noc a precipitát se oddělí příští den metodami dobře známými v oboru, jako je například filtrace. Precipitát se eventuálně může vysušit. Výhodně se precipitát suší při pokojové teplotě. Teplota se nezvyšuje, aby se zabránilo konverzi chloridu fexofenadinu Formy XII na chlorid fexofenadinu Formy XIII.

V dalším uspořádání tohoto vynálezu se před krokem sušení precipitát suspenduje v heptanu a zahřívá se 5-7 hodin. Suspenze se výhodně zahřívá od asi 40 do asi 60 °C, výhodněji okolo 50 °C. Po zahřátí se suspenze nechá stát přes noc při pokojové teplotě a filtrací se oddělí pevný podíl. Pevný podíl se suší, výhodně při teplotě 64 °C po dobu několika hodin.

V dalším uspořádání tento vynález poskytuje novou krystalickou formu chloridu fexofenadinu označovanou jako Forma XIII. Chlorid fexofenadinu Formy XIII je charakteristický PXRD profilem (Obr. 13) s píky při asi 5,5; 6,8; 16,0; 16,3 ± 0,2 stupně dvě theta. Chlorid fexofenadinu Formy XI může být dále charakterizován PXRD profilem s píky při asi 10,7; 11,0; 13,6; 14,2; 14,9; 18,1; 18,9; 19,5; 20,6; 21,5; 22,0; 23,4; 24,2; 24,9; 26,0 ± 0,2 stupně dvě theta. Chlorid fexofenadinu Formy XIII je také charakteristický DSC termogramem (Obr. 14) s endotermickým píkem při asi 185-195 °C. Chlorid fexofenadinu Formy XIII je rovněž charakterizován FTIR spektrem (Obr. 15) s píky při asi 639; 705; 746; 855; 963; 995; 1069; 1159; 1449; 1474; 2653; 2681; 2949; 3067; 3261 cm⁻¹.

Tento vynález poskytuje způsoby přípravy chloridu fexofenadinu Formy XIII z chloridu fexofenadinu Formy XII. Obecně se chlorid fexofenadinu Formy XIII připravuje zahříváním Formy XII po dostatečně dlouhou dobu. DSC profil Formy XII je rozeznatelný od DSC profilu Formy XIII.

Příklady poskytnou odborníkům v oboru vodítko, pokud se týče délky a teploty potřebné k získání Formy XIII z Formy XII. Zahřívání na asi 80 °C po dobu 50 hodin má za následek 100% konverzi na Formu XIII.

Odborníci v oboru si jistě jsou vědomi, že proces se může v průběhu transformace zastavit v různých okamžicích tak, aby se získala směs.

Tento vynález rovněž poskytuje chlorid fexofenadinu jako solvát ethylacetátu. Jeden ze solvátů ethylacetátu podle tohoto vynálezu se označuje jako Forma XIV.

Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XIV je charakteristický PXRD difrakčním profilem (Obr. 16) s píky při asi 5,4; 5,7; 10,9; 11,4; $11,6 \pm 0,2$ stupně dvě theta. Chlorid fexofenadinu Formy XIV je rovněž charakterizován DSC profilem (Obr. 17) s endotermickým píkem při asi 100 °C. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XIV je rovněž charakterizován FTIR spektrem, jak je znázorněno na Obr. 20.

Tento vynález rovněž poskytuje způsob přípravy solvátu ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XIV zahrnující rozžpuštění chloridu fexofenadinu v methanolu, odstranění methanolu za vzniku zbytku, přidání směsi methanolu a toluenu ke zbytku za tvorby precipitátu, oddělení precipitátu, přidání precipitátu k ethylacetátu za tvorby solvátu a oddělení solvátu.

Chlorid fexofenadinu se nejprve rozpustí v methanolu za vzniku roztoku. Methanol se poté odpaří za vzniku zbytku. Výhodně se k urychlení odpaření užívá zvýšené teploty a sníženého tlaku. Výhodněji se teplota zvyšuje na asi od 40 °C do asi 50 °C, přičemž nejvýhodnější je teplota asi 45 °C. Podtlak se výhodně generuje vodním aspirátorem po dobu asi jedné hodiny, následuje membránové čerpadlo po krátkou dobu a olejové čerpadlo po několik hodin. Po odpaření methanolu se získá zbytek. K němu se poté přidá směs toluenu a methanolu a směs se výhodně míchá po několik hodin. Poměr toluenu ku methanolu ve směsi je výhodně od asi 16:1 do asi 8:1. Po několika hodinách se vytvoří precipitát, který se oddělí od směsi rozpouštědel výhodně filtrací.

Poté se precipitát přidá k ethylacetátu za vzniku solvátu, i když při výhodném uspořádání podle tohoto vynálezu se precipitát nejprve suší při pokojové teplotě. K indukci krystalizace se může použít ledová lázeň. Solvát se poté oddělí výhodně filtrací. Solvát se také může sušit. Při sušení se solvát výhodně zahřívá několik hodin na teploty od asi 60 °C do asi 70 °C, nejvýhodněji na asi 65 °C.

Tento vynález rovněž poskytuje pro přípravu Formy XIV rozetření chloridu fexofenadinu Formy X v ethylacetátu. Rozetření Formy X s ethylacetátem vyvolává přeměnu na chlorid fexofenadinu Formy XIV.

Tento vynález rovněž poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XV. Chlorid fexofenadinu Formy XV je charakterizován PXRD profilem (Obr. 18) s píky při asi 5,5; 5,8; 16,4; 16,9; 18,4 $\pm$ 0,2 stupně dvě theta. Chlorid fexofenadinu Formy XV může být rovněž charakterizován DSC profilem (Obr. 19) s endotermickým píkem při asi 140 °C. Chlorid fexofenadinu Formy XV je rovněž charakterizován FTIR spektrem, jak je znázorněno na Obr. 21. FTIR spektra Formy XIV (Obr. 20) a XV (Obr. 21) jsou podobná, ale některé rozdíly existují. Na FTIR spektru Formy XIV jsou pozorovány píky při asi 634,3 a asi 699,5, ale chybí na FTIR spektru Formy XV. Pík při 845,3 je pozorován na FTIR spektru Formy XV. U Formy XIV je patrné rozštěpení píků při 1335, 1359 a 1725 cm^{-1} . Další rozdíly jsou také v oblasti 2481-2522 cm^{-1} .

Tento vynález rovněž poskytuje způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XV zahrnující kroky rozpuštění chloridu fexofenadinu v ethanolu, odstranění ethanolu za vzniku zbytku, přidání směsi toluenu a ethanolu ke zbytku za tvorby precipitátu, oddělení precipitátu, přidání precipitátu k ethylacetátu za vzniku solvátu a oddělení solvátu.

Způsob přípravy Formy XV je identický se způsobem přípravy Formy XIII v Příkladu 32, s výjimkou posledního kroku sušení, který je vynechán a místo něj se precipitát míchá v ethylacetátu. Solvát krystalizuje z ethylacetátu. Po vytvoření solvátu se solvát oddělí technikami dobře známými v oboru, jako je například filtrace a výhodně se suší přes noc při teplotě asi 60 °C až 70 °C. Jednoduchým způsobem přípravy Formy XV je rozetření chloridu fexofenadinu Formy XII v ethylacetátu.

Odborníci v oboru si jistě jsou vědomi, že polymorfní formy podle tohoto vynálezu se mohou selektivně získat z chloridu fexofenadinu obecně krystalizací z různých rekrystalizačních rozpouštědlových systémů. Výchozí

látkou může být bezvodý chlorid fexofenadinu nebo jakýkoliv hydrát nebo solvát nižšího alkoholu chloridu fexofenadinu. Použití dalších solvátů, jako například solvátu ethylacetátu podle tohoto vynálezu se nepovažuje za překážku účinnosti procesu. Výchozí chlorid fexofenadinu může být také v amorfni nebo jakékoliv krystalické formě. Pokud je výchozí látka nepříjemně znečištěna, může se proces využít i jako způsob čištění. Způsoby podle tohoto vynálezu se mohou rovněž provádět jako poslední krok ve způsobech diskutovaných v patentových dokumentech US 5 578 610, 5 589 487, 5 581 011, 5 663 412, 5 750 703, 5 994 549, 5 618 940, 5 631 375, 5 644 061, 5 650 516, 5 652 370, 5 654 433, 5 663 353, 5 675 009, 5 375 693 a 6 147 216 k přípravě nových polymorfních forem podle tohoto vynálezu.

Způsoby podle tohoto vynálezu mohou vycházet z volné báze fexofenadinu a převést tuto volnou bázi na chloridovou formu. Příklady a literatura poskytují dostatečný návod pro tuto konverzi. Používaný roztok kyseliny chlorovodíkové může být vodný nebo nevodný. Výhodná koncentrace vodné kyseliny chlorovodíkové je 12M nebo v hmotnostních procentech asi 38 %. Výhodně se kyselina chlorovodíková používá v mírném přebytku od asi 1,01 do asi 1,20 ekvivalentu molu volné báze. Volná báze se může regenerovat ze soli působením zředěného vodného roztoku vhodné báze, jako například zředěného vodného roztoku hydroxidu sodného, uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu amonného nebo sodného.

Mnoho způsobů podle tohoto vynálezu zahrnuje krystalizaci z určitého rozpouštědla. Odborníci v oboru si jistě uvědomí, že podmínky krystalizace se mohou měnit bez toho, aby ovlivnily vzniklou polymorfní formu. Například, pokud se míchá chlorid fexofenadinu nebo volná báze v rozpouštědle za účelem vytvoření roztoku, může být nezbytné zahřívání směsi, aby se výchozí látka úplně rozpustila. Pokud zahřívání směs nevyčechá, může se směs zředit nebo zfiltrvat. K filtraci se používá papír, skelné vlákno nebo jiný membránový materiál nebo čechící činidlo, jako například celit. V závislosti na použitém vybavení a koncentraci a teplotě roztoku může být třeba předečechat filtrační zařízení, aby se zabránilo předčasné krystalizaci.

Podmínky se mohou měnit také tak, aby se vyvolala precipitace. Výhodným způsobem vyvolání precipitace je snížení rozpustnosti v daném rozpouštědle. Rozpustnost v rozpouštědle se může snížit například ochlazením rozpouštědla.

V jednom uspořádání podle tohoto vynálezu se k roztoku přidává protirozpouštědlo, aby se snížila rozpustnost určité látky v rozpouštědle a tím se vyvolala precipitace. V jiném uspořádání se protirozpouštědlo přidává k olejovému zbytku nebo ke gumovité látce, kdy nízká rozpustnost dané látky v protirozpouštědle má za následek precipitaci této látky.

Dalším prostředkem urychlení krystalizace je naočkování povrchu krystalizační nádoby krystalem produktu nebo škrábání povrchu krystalizační nádoby skleněnou tyčinkou.

Jindy se krystalizace může objevit spontánně bez jakékoli iniciace. Vše, co je nezbytné v rozsahu tohoto vynálezu je vytvořit precipitát nebo krystal.

Jako antihistaminikum je fexofenadin účinný při zmírňování symptomů způsobených vzduchem šířenými nebo kontaktními induktory uvolňování histaminu. Takovými látkami jsou například pyl, spory, zvířecí srst, průmyslové chemikálie, prach a roztoči. Symptomy, od kterých může odpomáhat fexofenadin zahrnují bronchiální spazmus, kýčání, podráždění nosu, ucpaní nosu, slzení, červenání, vyrážku, kopřivku a svrab.

Formy chloridu fexofenadinu V, VI a VIII až XV jsou vhodné pro dodání fexofenadinu do gastrointestinálního traktu, sliznic, krevního řečiště a zanícených tkání pacientů trpících záněty způsobenými histaminem. Mohou se formulovat v široké škále směsí pro aplikaci lidem a zvířatům.

Farmaceutické směsi podle tohoto vynálezu obsahují chlorid fexofenadinu Formy V, Formy VI a Formy VIII až XV, volitelně ve směsi s dalšími formami nebo s amorfním fexofenadinem a/nebo s účinnými látkami, jako je například pseudoefedrin. S pseudoefedrinem se mohou libovolně míchat. Kromě účinných složek mohou farmaceutické směsi podle

tohoto vynálezu obsahovat jeden nebo více základů. Základy se do směsí přidávají z různých důvodů.

Plniva zvyšují objem pevných farmaceutických směsí a mohou usnadnit vytvoření farmaceutické dávkovací formy obsahující tyto směsi jak pro pacienta, tak pro poskytovatele péče. Plniva pro pevné směsi zahrnují například mikrokrytalickou celulózu (např. Avicel[®], miokrocelulózu, laktózu, škrob, předželatinizovaný škrob, uhličitan vápenatý, síran vápenatý, cukr, dextráty, dextriny, dextrózy, dihydráty dihydrogenfosforečnanu vápenatého, hydrogenfosforečnan vápenatý, kaolin, uhličitan hořečnatý, oxid hořečnatý, maltodextrin, mannitol, polymetakryláty (např. Eudragit[®]), chlorid hořečnatý, práškovou celulózu, chlorid sodný, sorbitol a talek.

Pevné farmaceutické směsi, které jsou stlačeny do dávkovací formy například tablety mohou obsahovat základy, jejichž funkcí může být například udržení aktivní složky a dalších excipientů pohromadě po stlačení. Pojiva pro pevné farmaceutické směsi zahrnují klovatinu, kyselinu alginovou, karbomer (např. carbopol), sodná sůl karboxymethylcelulózy, dextrin, ethylcelulóza, želatina, hydrogenované rostlinné oleje, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu (např. Klucel[®]), hydroxypropylmethylcelulózu (např. Methocel[®]), kapalnou glukózu, křemičitan hlinitohořečnatý, maltodextrin, methylcelulózu, polymetakryláty, povidon (např. Kollidon[®], Plasdon[®]), předželatinizovaný škrob, kyselinu alginovou a škrob.

Rozpustnost stlačené pevné farmaceutické směsi v žaludku pacienta se může zvýšit přidáním dezintegračního činidla ke směsi. Dezintegrátorem může být kyselina alginová, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl karboxymethylcelulózy (např. Ac-Di-Sol[®], Primellose[®]), koloidní oxid křemičitý, kroskarmelóza sodná, krosopovidon (např. Kollidon[®], Polyplasdon[®]), křemičitan hlinitohořečnatý, methylcelulózu, mikrokrytalická celulóza, polyakrilin draselný, prášková celulóza, předželatinizovaný škrob, alginát sodný, sodná sůl škrobglykolátu (např. Explotab[®]) a škrob.

Pro zvýšení tekutosti (sykosti) nestlačených pevných směsí a pro zlepšení přesnosti jejich dávkování se mohou ke směsím přidat kluzná činidla. Excipienty, které mohou fungovat jako kluzná činidla jsou koloidní oxid křemičitý, trisilikát hořečnatý, prášková celulóza, škrob, talek a dihydrogenfosforečnan vápenatý.

Pokud se dávkovací forma jako například tableta vyrábí stlačením práškové směsi, vystavuje se tato směs tlaku z lisu. Některé excipienty a účinné složky mají tendenci ulpívat na povrchu lisu, což může mít za následek ztráty produktu a nestejnoměrnosti povrchu. Ke snížení přilnavosti a usnadnění uvolnění produktu z forem a lisů se přidávají lubrikanty. Lubrikanty zahrnují stearát hořečnatý, stearát vápenatý, glycerylmonostearát, glycerylpalmitostearát, hydrogenovaný ricinový olej, hydrogenovaný rostlinný olej, minerální olej, polyethylenglykol, benzoát sodný, laurylsulfát sodný, kyselinu stearovou, talek a stearát zinečnatý.

Příchutě a ochucovače tvoří dávkovací formu stravitelnější pro pacienta. Obecné příchutě a ochucovače pro farmaceutické produkty, které se mohou použít pro směsi podle tohoto vynálezu zahrnují maltol, vanilin, ethylvanilin, mentol, kyselinu citronovou, kyselinu fumarovou, ethylmaltol a kyselinu vinnou.

Pevné a kapalné směsi se rovněž mohou barvit s použitím jakýchkoliv farmaceuticky vhodných barviv tak, aby se zlepšil jejich vzhled a/nebo se usnadnila pacientova identifikace produktu na úrovni dávkovací jednotky.

U kapalných farmaceutických směsí podle tohoto vynálezu se chlorid fexofenadinu Formy V, Forem VI a Forem VII až XV a jakékoliv další pevné excipienty rozpustí nebo suspendují v kapalném nosiči, jako je například voda, rostlinný olej, alkohol, polyethylenglykol, propylenglykol nebo glycerin.

Kapalné farmaceutické směsi mohou obsahovat emulgátory, aby mohly jednotně dispergovat po celé směsi účinnou složku nebo jiný excipient, který

není rozpustný v kapalném nosiči. Emulgátory, které mohou být prospěšné v kapalných směsích podle tohoto vynálezu zahrnují například želatínu, vaječný žloutek, kasein, cholesterol, klovatinu, tragant, pektin, methylcelulózu, cetostearylalkohol a cetylalkohol.

Kapalné farmaceutické směsi podle tohoto vynálezu mohou rovněž obsahovat činidla upravující viskozitu, která mohou vylepšit pocit v ústech z produktu a/nebo potáhnout vnitřek zažívacího traktu. Tato činidla zahrnují klovatinu, bentonit kyseliny alginové, karbomer, sodnou nebo vápenatou sůl karboxymethylcelulózy, cetostearylalkohol, methylcelulózu, ethylcelulózu, želatinovou (pryskyřičnou) klovatinu, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, maltodextrin, polyvinylalkohol, povidon, propylenkarbonát, propylenglykolalginát, alginát sodný, sodná sůl glykolátu škrobu, škrobový tragant a xantogenanová klovatina.

Sladidla, jako jsou například sorbitol, sacharin, sacharin sodný, sacharóza, aspartam, fruktóza, manitol a inverzní cukr, se mohou přidat tak, aby se vylepšila chuť.

Aby se vylepšila skladovací stabilita mohou se přidat na úrovni bezpečné pro příjem potravy konzervační a chelační činidla, jako jsou například alkohol, benzoát sodný, butylovaný hydroxytoluen, butylovaný hydroxyanisol a kyselina ethylendiamintetraoctová.

Kapalné směsi podle tohoto vynálezu mohou rovněž obsahovat pufr, jako například kyselinu glukonovou, mléčnou, citronovou nebo octovou a glukonát sodný, mléčnan sodný, citrnan sodný nebo octan sodný.

Volba excipientů a množství použitých látek se může stanovit ihned na základě zkušeností a standardních procedur fungujících v oboru.

Pevné směsi podle tohoto vynálezu zahrnují prášky, granule, agregované a stlačené směsi. Dávky zahrnují dávky vhodné pro orální, bukální, rektální, parenterální (včetně subkutánní, intramuskulární a

intravenózní) aplikaci, aplikaci inhalací a oftalmickou aplikaci. I když nejvhodnější způsob aplikace v kterémkoliv z daných případů bude záviset na povaze a závažnosti léčených příznaků, přesto je nejvýhodnějším způsobem aplikace aplikace orální. Dávky mohou být pohodlně prezentovány v jednotkách a připravovány jakýmkoliv způsobem dobře známým ve farmaceutickém oboru.

Dávkovací formy zahrnují pevné dávkovací formy, jako jsou například tablety, prášky, tobolky, čípky, sáčky, pastilky a zdravotní bonbóny i kapalné sirupy, suspenze a tinktury.

Dávkovací formou podle tohoto vynálezu je tobolka obsahující směs, výhodně práškovou nebo granulovanou pevnou směs podle tohoto vynálezu, přičemž tobolka může být jak tvrdá, tak měkká. Samotná tobolka může být vyrobena z želatiny a volitelně může obsahovat plastifikátor, jako je například glycerin nebo sorbitol a zakalovací činidlo nebo barvivo.

Účinná složka a excipienty se mohou formulovat do směsí a dávkových forem způsoby známými v oboru.

Směsi pro tablety nebo tobolky se mohou připravit granulací za vlhka. Při granulaci za vlhka se některé nebo všechny účinné složky a excipienty smísí a poté dále míchají v přítomnosti kapaliny, typicky vody, což způsobí, že se prášky shlukují do granulí. Granulát se prosívá a/nebo mele, suší a poté znovu prosívá a/nebo mele na požadovanou velikost částic. Poté se z granulátu dělají tablety nebo se před tabletováním přidají další excipienty, jako jsou kluzná činidla a lubrikanty.

Směs pro přípravu tablet se může připravit konvenčně smícháním za sucha. Například smíchaná směs účinných látek a excipientů se může stlačit do pilulky nebo tabulky a poté rozmělnit do kompaktních granulí. Kompaktní granule se mohou následně slisovat do tablet.

Jako alternativa ke granulaci za sucha se smíšená směs může slisovat přímo do lisovaných dávkovacích forem s použitím přímých tlakových

technik. Přímá komprese produkuje uniformější tablety bez granulí. Excipienty zvláště vhodné pro výrobu tablet přímou kompresí zahrnují mikrokrystallickou celulózu, sušenou laktózu ve spreji, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého a koloidní oxid křemičitý. Správné použití těchto i dalších excipientů při výrobě tablet přímou kompresí je známé odborníkům v oboru, zvláště těm, kteří se zabývají výrobou tablet přímou kompresí.

Plnění tobolek podle tohoto vynálezu může zahrnovat kteroukoliv z výše zmíněných směsí a granulátů, které byly popsány ve spojení s plněním tablet, jenom nejsou podrobovány poslednímu kroku plnění tablet.

Dávkovací formy tobolky, tablety a zdravotní bonbony výhodně obsahují dávku od asi 30 do asi 180 mg chloridu fexofenadinu. Jiné dávkování se může podávat také v závislosti na potřebě.

V dalším se popisuje nástrojové vybavení použité v tomto vynálezu k charakteristice nových polymorfních forem. PXRD profily se získaly postupy známými v oboru s použitím rentgenového práškového difraktometru Scintag, variabilního goniometru, rentgenové trubice s Cu cílovou anodou (Cu záření $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) a detektoru pevného stavu. Použil se standardní kulatý hliníkový držák na vzorky s kulatým základním křemenným platem. Data se snímala v rozmezí od 2 do 40 stupňů dvě-theta kontinuálně rychlostí snímání 3 stupně/min.

Některé vzorky se snímaly na zařízení Philips XRD, Goniometer Model 1050/70 s měděnou trubicí a tvarovanou grafitovou monochromatikou. Použily se stejné parametry snímání.

K získání FTIR spekter jsme použili spektrometr Perkin-Elmer Spectrum One FTIR používající techniku difuzní reflektance. Spektrum se zaznamenávalo od $4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$. Šestnáct měření se provedlo při rozlišení $4,0 \text{ cm}^{-1}$.

DSC termogram se získával s použitím zařízení DSC Mettler 821 Star. Rozmezí teplot měření bylo 30-350 °C při rychlosti 10 °C/min. Hmotnost vzorku byla 2-5 mg. Vzorek se čistil plynným dusíkem průtokovou rychlostí 40 ml/min. Používaly se standardní 40 µl hliníkové tyglíky s víčky s třemi malými otvory.

DTG Profil pro TGA analýzu se získával na zařízení Shimadzu DTG-50 s rychlostí ohřevu 10 °C/min, průtokem dusíku 20 ml/min, hmotností vzorku 7-15 mg a hliníkovou pánvičkou.

PŘÍKLADY

Příklad 1

Příprava amorfního chloridu fexofenadinu

Volná báze fexofenadinu (8,5 g) se rozpustila v THF (850 ml). Roztok se probublával plynným HCl. Poté se odpařoval THF a přebytek HCl až se dosáhlo malého objemu (70 ml). Poté se přidal cyklohexan (230 ml) a vytvořila se svrchní vrstva a olejová vrstva. Svrchní vrstva se dekantovala a olejová vrstva se odpařila do sucha. Výsledná pěna se rozetřela s cyklohexanem a zfiltrovala se. Vlhký produkt se vysušil při 50 °C přes noc.

Příklad 2

Příprava amorfního chloridu fexofenadinu

Chlorid fexofenadinu (2 gramy) se rozpustil v methanolu (5 ml) a poté se odpařil do sucha. Suchý materiál se rozetřel s cyklohexanem (15 ml) a zfiltroval se. Vlhký produkt se vysušil při 50 °C přes noc.

Příklad 3

Příprava amorfního chloridu fexofenadinu

Chlorid fexofenadinu se rozpustil v methanolu (25 ml) za tvorby roztoku. Methanol se poté odpařil ve vakuu za vzniku amorfního fexofenadinu.

Příklad 4

Příprava amorfního chloridu fexofenadinu

Chlorid fexofenadinu se rozpustil v methanolu (25 ml) za vzniku roztoku. Methanol se poté odpařil ve vakuu za vzniku amorfního fexofenadinu.

Příklad 5

Příprava amorfního chloridu fexofenadinu

Chlorid fexofenadinu se rozpustil v izopropanolu (25 ml) za tvorby roztoku. Methanol se poté odpařil ve vakuu za vzniku amorfního fexofenadinu.

Příklad 6Příprava amorfního chloridu fexofenadinu

Chlorid fexofenadinu se rozpustil v acetonu (25 ml) za tvorby roztoku. Methanol se poté odpařil ve vakuu za vzniku amorfního fexofenadinu.

Příklad 7Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy V

Chlorid fexofenadinu (10 g) se suspendoval ve směsi 5:1 voda:ethanol (100 ml) a směs se zahřívala dokud se nerozpustila. Roztok se ponechal zchladnout a krystaly se zfiltrovaly.

Příklad 8Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy V

Chlorid fexofenadinu (10 g) se přidal ke směsi 3:10 methanol:voda (130 ml) a směs se zahřívala dokud se nerozpustila. Roztok se ponechal zchladnout a krystaly se zfiltrovaly.

Příklad 10Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy V

Chlorid fexofenadinu (10 g) se přidal ke směsi 3:10 izopropanol:voda (130 ml) a směs se zahřívala dokud se nerozpustila. Roztok se ponechal zchladnout a krystaly se zfiltrovaly.

Příklad 11Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy VI

Chlorid fexofenadinu (10 g) se přidal ke směsi 3:10 1-propanol:voda (130 ml) a směs se zahřívala dokud se nerozpustila. Roztok se ponechal zchladnout a krystaly se zfiltrovaly.

Příklad 12Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy VI

Chlorid fexofenadinu (10 g) se suspendoval v THF. Přidal se jeden ekvivalent koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vytvořil se čirý roztok.

Poté se přidala voda a vytvořil se precipitát. Po 16 hodinách se suspenze zfiltrovala.

Příklad 13

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy VIII

Volná báze fexofenadinu (5,1 g) se rozpustila ve 20 ml 0,5 N vodného roztoku NaOH a směs se zahřívala na 75-80 °C s použitím lázně s horkou vodou za stálého míchání. K horkému roztoku se po částech přidal vodný roztok 1 N HCl (15 ml). Výsledná směs se míchala přes noc bez zahřívání a poté se ochladila v lázni s ledovou vodou a vysušila se při pokojové teplotě.

Příklad 14

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy IX

Chlorid fexofenadinu (5 g) se rozpustil ve vařícím acetonu (5 ml) za stálého míchání. Poté se přidal cyklohexan (10 ml) a objevil se viskózní precipitát. Poté se přidal aceton (2,5 ml). Vzorek se míchal přes noc při pokojové teplotě. Vysrážené krystaly se zfiltrovaly a vysušily se při 65 °C ve vakuu.

Příklad 15

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy IX

Volná báze fexofenadinu (5 g) se suspendovala ve vroucím acetonu. (10 ml). Přidal se koncentrovaný vodný roztok HCl (1,2 ml). Výsledný roztok se přidal po kapkách za míchání k cyklohexanu (50 ml). Vzorek se míchal přes noc. Krystaly se zfiltrovaly a vysušily se při 65 °C ve vakuu.

Příklad 16

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy IX

Volná báze fexofenadinu (5 g) se suspendovala ve vroucím acetonu. (5 ml). Přidal se koncentrovaný vodný roztok HCl (1,2 ml). Výsledný roztok se přidal po kapkách za míchání k tercbutylmethyletheru (50 ml). Roztok se míchal několik hodin a poté se krystaly zfiltrovaly a vysušily se při 65 °C ve vakuu.

Příklad 17**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy X**

Chlorid fexofenadinu (5 g) se rozpustil v minimálním množství methanolu (10 ml). Methanol se poté úplně odpařil za vzniku pevné látky. Pevná látka se jímala ve směsi toluenu (28 ml) a methanolu (2 ml) a ponechala se ustát po několik hodin. Po této době se vytvořil precipitát. Po několika hodinách se precipitát zfiltraval za vzniku chloridu fexofenadinu Formy X jako vlhkého vzorku. Část vlhkého chloridu fexofenadinu Formy X se také vysušila ve vakuu při 65 °C. Následná PXRD analýza jak vlhkého tak suchého vzorku prokázala, že šlo o novou formu chloridu fexofenadinu označenou jako Forma X.

Příklad 18**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy X**

Chlorid fexofenadinu (5 g) se rozpustil v minimálním množství methanolu (10 ml). Methanol se poté úplně odpařil za vzniku pevné látky. Pevná látka se jímala ve směsi xylenu (28 ml) a methanolu (2 ml) a ponechala se ustát po několik hodin. Po této době se vytvořil precipitát. Po několika hodinách se precipitát zfiltraval za vzniku chloridu fexofenadinu Formy X jako vlhkého vzorku. Část vlhkého chloridu fexofenadinu Formy X se také vysušila ve vakuu při 65 °C. Následná PXRD analýza jak vlhkého tak suchého vzorku prokázala, že šlo o novou formu chloridu fexofenadinu označenou jako Forma X.

Příklad 19**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy X**

Chlorid fexofenadinu (5 g) se rozpustil v minimálním množství methanolu (10 ml). Methanol se poté úplně odpařil za vzniku pevné látky. Pevná látka se jímala ve směsi heptanu (28 ml) a methanolu (2 ml) a ponechala se ustát po několik hodin. Po této době se vytvořil precipitát. Po několika hodinách se precipitát zfiltraval za vzniku chloridu fexofenadinu Formy X jako vlhkého vzorku. Část vlhkého chloridu fexofenadinu Formy X se také vysušila ve vakuu při 65 °C. Následná PXRD analýza jak vlhkého tak

suchého vzorku prokázala, že šlo o novou formu chloridu fexofenadinu označenou jako Forma X.

Příklad 20

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy X

Chlorid fexofenadinu (7,5 g) se rozpustil v methanolu (15 ml) za vzniku roztoku. K roztoku se přidal dichlormethan (25 ml) a následně cyklohexan (60 ml). Rozpouštědla se částečně odpařila. Roztok se poté míchal přes noc, což vedlo k tvorbě precipitátu. Precipitát se zfiltraval za vzniku vlhkého vzorku chloridu fexofenadinu Formy X. Část vlhkého chloridu fexofenadinu Formy X se také vysušila ve vakuu při 65 °C. Následná PXRD analýza jak vlhkého tak suchého vzorku prokázala, že šlo o novou formu chloridu fexofenadinu označenou jako Forma X.

Příklad 21

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy X

Chlorid fexofenadinu (7,5 g) se rozpustil v methanolu (15 ml). K roztoku se přidal dichlormethan (30 ml) a následně heptan (30 ml). Rozpouštědla se částečně odpařila a roztok se poté míchal přes noc, což vedlo k tvorbě precipitátu. Precipitát se zfiltraval za vzniku vlhkého vzorku chloridu fexofenadinu Formy X. Část vlhkého chloridu fexofenadinu Formy X se také vysušila ve vakuu při 65 °C. Následná PXRD analýza jak vlhkého tak suchého vzorku prokázala, že šlo o novou formu chloridu fexofenadinu označenou jako Forma X.

Příklad 22

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy X

Chlorid fexofenadinu (5 g) se rozpustil v methanolu (5 ml) za vzniku roztoku. K roztoku se přidal za intenzivního míchání cyklohexan (50 ml). Roztok se ponechal stát dva dny, což vedlo k tvorbě krystalů precipitátu. Krystaly se poté zfiltrovaly. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako Forma X.

Příklad 23Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XI

Chlorid fexofenadinu (5 g) se rozpustil v methanolu (5 ml). Přidáním roztoku k toluenu (50 ml) za intenzivního míchání se tvořil precipitát. Po dvou dnech se precipitát zfiltraval a vysušil se ve vakuové pícce při 65 °C. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako Forma XI.

Příklad 24Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XII

Chlorid fexofenadinu (8 g) se rozpustil za zahřívání v absolutním ethanolu (50 ml). Roztok se odpařil na rotační odparce do sucha při teplotě lázně 50 °C. Přidala se směs toluenu (44 ml) a ethanolu (4 ml) a směs se míchala přes noc. Ochladila se v ledové lázni, zfiltravala se a promyla se toluenem. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu Formy XII.

Příklad 25Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XII

Chlorid fexofenadinu (15 g) se rozpustil ve 105 ml ethanolu ve 250 ml baňce s oválným dnem za míchání a mírného zahřívání. Ethanol se odpařoval vodním aspirátorem 1,5 hodiny při teplotě lázně 44 °C a poté membránovým čerpadlem ½ hodiny a poté olejovým čerpadlem další ½ hodiny. Výsledná látka se seškrábala z baňky a rozdělila se na 5 g a 10 g části. 5 g část se suspendovala ve směsi toluen (28 ml) a ethanol (2,25 ml) v olejové lázni při 50 °C. Po 2 hodinách krystalizovala. Systém se ponechal míchat přes noc. Příští den se ochladil na pokojovou teplotu, zfiltraval se a vysušil se při pokojové teplotě. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu Formy XII.

Příklad 26**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XII**

10 gramová část z předchozího příkladu se suspendovala ve směsi 4,5 ml ethanolu a 56 ml toluenu a míchal se přes noc při pokojové teplotě. Látka, která vykrystalizovala, se zfiltrovala, suspendovala se v heptanu v olejové lázni při 50 °C po dobu 5-7 hodin a poté se ponechala přes noc bez zahřívání. Pevná látka se zfiltrovala a sušila se 2 hodiny při 64 °C. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu Formy XII.

Příklad 27**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XII**

Chlorid fexofenadinu (10 g) se magneticky míchal v 70 ml ethanolu ve 100 ml baňce s oválným dnem v olejové lázni při 50 °C dokud se nerozpustil. Baňka se napojila na vodní aspirátor po dobu 1 hodiny a poté na olejové čerpadlo přes noc. Příští den se přidalo za míchání 55 ml toluenu a 6 ml ethanolu a směs se ponechala míchat přes noc a poté se zfiltrovala. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu Formy XII.

Příklad 28**Příprava Směsi Chloridu Fexofenadinu Formy XII a XIII**

Chlorid fexofenadinu Formy XII (připravený způsobem podle příkladu 25) se sušil při 65 °C 2 hodiny za vzniku směsi Formy XII a Formy XIII. Následná PXRD analýza potvrdila existenci směsi.

Příklad 29**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XIII**

Chlorid fexofenadinu Formy XII (připravený způsobem podle příkladu 25) se vysušil za vzniku chloridu fexofenadinu Formy XIII. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu Formy XIII.

Příklad 30**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XIII**

Chlorid fexofenadinu Formy XII (připravený způsobem podle příkladu 25) se sušil při 64 °C za vzniku směsi Formy XII a Formy XIII. Následná PXRD analýza potvrdila existenci směsi.

Příklad 31**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XIII**

Chlorid fexofenadinu Formy XII se sušil 2 hodiny při 53 °C za vzniku směsi Formy XII a Formy XIII. Následná PXRD analýza potvrdila existenci směsi.

Směs chloridu fexofenadinu Formy XII a Formy XIII (připravená předchozím způsobem) se sušila 2 hodiny při 63 °C při 133-266 Pa za vzniku chloridu fexofenadinu Formy XIII. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu Formy XIII.

Příklad 32**Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy XIII**

Chlorid fexofenadinu (20 g) se rozpustil v ethanolu (140 ml) v 250 ml baňce s oválným dnem za mírného zahřívání. Ethanol se oddestiloval nejdříve vodním aspirátorem a poté olejovou pumpou při teplotě olejové lázně 45 °C. Za stálého míchání se přidal toluen (110 ml) a ethanol (12 ml). Po 2 hodinách se objevil precipitát. Zfiltroval se po 7 hodinách. Část precipitátu (3 g) se sušila při 63 °C 24 hodin ve vakuu z olejového čerpadla. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu Formy XIII.

Příklad 33**Příprava Chloridu Fexofenadinu solvátu ethylacetátu Formy XIV**

Chlorid fexofenadinu (20 g) se rozpustil v methanolu (44 ml) ve 250 ml baňce za stálého míchání. Methanol se odpařil v olejové lázni při teplotě 44 °C ve vakuu. Nejprve s vodním aspirátorem 45 minut, poté s membránovým čerpadlem 15 minut a poté s olejovým čerpadlem 3 hodiny. Poté se přidala

směs toluenu (112 ml) a methanolu (9 ml) a směs se míchala několik hodin. Zfiltrovala se a ponechala se vyschnout při pokojové teplotě přes víkend. Poté se 3 g suché látky suspendovaly v ethylacetátu, ve kterém se rozpustily. Roztok se míchal 2 hodiny v ledové lázni. Vytvořený precipitát se zfiltroval a sušil se 2-3 hodiny při 64 °C. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu solvát ethylacetátu Formy XIV.

Příklad 34

Příprava Chloridu Fexofenadinu solvátu ethylacetátu Formy XV

Chlorid fexofenadinu (20 g) se rozpustil v ethanolu (140 ml) ve 250 ml baňce s oválným dnem za mírného zahřívání. Ethanol se oddestiloval nejdříve vodním aspirátorem a poté olejovou pumpou při teplotě olejové lázně 45 °C. Za stálého míchání se přidal toluen (110 ml) a ethanol (12 ml). Po 2 hodinách se objevil precipitát. Zfiltroval se po 7 hodinách. Zfiltrovaná látka (3 g) se míchala s ethylacetátem (15 ml), zfiltrovala se a vysušila se přes noc olejovým vakuovým čerpadlem při 63 °C. Následná PXRD analýza potvrdila, že produkt byl novou formou chloridu fexofenadinu označenou jako chlorid fexofenadinu solvát ethylacetátu Formy XV.

Příklad 35

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy II

Chlorid fexofenadinu Formy V se zahříval na 40 °C přes noc za vzniku chloridu fexofenadinu Formy II.

Příklad 36

Příprava Chloridu Fexofenadinu Formy II

Chlorid fexofenadinu Formy VI se zahříval na 40 °C přes noc za vzniku chloridu fexofenadinu Formy II.

Příklad 37

Příprava chloridu fexofenadinu

Volná báze fexofenadinu (6,5 g, 12,1 mol) se vložila do 100 ml Erlenmeyerovy baňky s míchadlem. Baňka se vložila do lázně s horkou vodou

a přidal se roztok 2,2 ml 36% HCl (25,3 mmol) v THF (10 ml). Vše se rozpustilo. Po částech se přidávala voda. Po 10 ml vody se směs zakalila a po dalších 15 ml se získala olejová emulze. Ta se ponechala míchat přes noc při pokojové teplotě. Příští den směs byla granulovaná. Přidalo se dalších 25 ml vody a směs se míchala nejprve při pokojové teplotě a poté se ochladila v ledové lázni. Zfiltrovala se a promyla se malým množstvím vody a vložila se ještě vlhká do láhve.

Takto popsany vynález s ohledem na zvláště výhodná uspořádání a ilustrovaný na příkladech nijak neomezuje modifikace a uspořádání vynálezu vycházející z ducha a rozsahu zveřejněného vynálezu.

Patentové nároky

1. Způsob přípravy amorfního chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že zahrnuje tyto kroky:*
 - a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v THF;
 - b) odstranění části THF z roztoku;
 - c) přidání C₅ až C₁₂ nasyceného uhlovodíku ke zbylému THF za tvorby svrchní a spodní vrstvy, kdy spodní vrstva je olejová;
 - d) oddělení svrchní vrstvy od vrstvy spodní a
 - e) vysušení spodní vrstvy za vzniku amorfního chloridu fexofenadinu.
2. Způsob podle nároku 1 *vyznačující se tím, že nasycený uhlovodík je cyklohexan.*
3. Způsob podle nároku 1 *vyznačující se tím, že objem THF po odstranění je zanedbatelný ve srovnání s objemem méně polárního organického rozpouštědla.*
4. Způsob podle nároku 1 *vyznačující se tím, že THF se odstraní odpařením.*
5. Způsob podle nároku 1 *vyznačující se tím, že spodní vrstva se vysuší odpařením.*
6. Způsob přípravy amorfního chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že zahrnuje tyto kroky:*
 - a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v organickém rozpouštědle; a
 - b) odstranění rozpouštědla za vzniku amorfního chloridu fexofenadinu.

7. Způsob podle nároku 6 *vyznačující se tím, že* organické rozpouštědlo je zvoleno ze skupiny ester, alkohol a keton.
8. Způsob podle nároku 7 *vyznačující se tím, že* alkohol je zvolen ze skupiny methanol, ethanol a izopropanol.
9. Způsob podle nároku 6 *vyznačující se tím, že* keton je aceton.
10. Způsob podle nároku 6 *vyznačující se tím, že* rozpouštědlo se odstraní odpařením.
11. Chlorid Fexofenadinu Formy V.
12. Chlorid Fexofenadinu podle nároku 11 *vyznačující se tím, že* je charakterizován obsahem vody od asi 30 do asi 56 %.
13. Chlorid Fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 15,9; 16,8; 17,2; 20,9; 21,5; 21,8 $\pm$ 0,2 stupně dvě theta.
14. Chlorid Fexofenadinu podle nároku 13 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 7,2; 7,9; 8,6; 11,0; 13,7; 14,8; 15,6; 16,9; 17,2; 17,9; 18,4; 18,7; 19,9; 20,4; 20,9; 21,2; 21,5; 21,8; 22,1; 23,1; 23,8; 24,6; 25,8 $\pm$ 0,2 stupně dvě theta.
15. Chlorid fexofenadinu Formy V podle nároku 14 *vyznačující se tím, že* produkuje PXRD profil takový, jak je zobrazen na Obr. 1.
16. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy V *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
 - a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu ve směsi vody a alkoholu voleného ze skupiny methanol, izopropanol, ethanol a 1-butanol;
 - b) precipitace chloridu fexofenadinu z roztoku; a

c) oddělení precipitátu.

17. Způsob podle nároku 16 *vyznačující se tím, že* poměr vody ku alkoholu je asi 2:1.
18. Chlorid fexofenadinu Formy VI.
19. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 15,7; 16,1; 17,0; 17,3; 18,6; 18,8 $\pm$ 0,2 stupně dvě theta.
20. Chlorid fexofenadinu podle nároku 19 *vyznačující se tím, že* produkuje PXRD profil s píky při asi 7,2; 7,9; 8,6; 11,0; 11,3; 13,3; 13,7; 14,8; 15,6; 16,1; 16,9; 17,0; 17,2; 17,3; 17,9; 18,4; 18,6; 18,7; 19,9; 20,4; 20,9; 21,2; 21,5; 21,8; 22,1; 23,1; 23,8; 24,6; 25,4; 26,8; 27,7; 28,7; 29,7 $\pm$ 0,2 stupně dvě theta.
21. Chlorid fexofenadinu podle nároku 20 *vyznačující se tím, že* produkuje PXRD profil takový, jak je zobrazen na Obr. 2.
22. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy VI *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
 - a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu ve směsi vody a 1-propanolu;
 - b) precipitace chloridu fexofenadinu z roztoku; a
 - c) oddělení precipitátu.
23. Způsob podle nároku 22 *vyznačující se tím, že* poměr vody ku 1-propanolu je od asi 2:1 do asi 4:1.
24. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy VI *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
 - a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v THF;
 - b) přidání vody k roztoku za tvorby precipitátu; a

- c) oddělení precipitátu.
25. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy II *vyznačující se tím, že* zahrnuje zahřívání chloridu fexofenadinu zvoleného ze skupiny Forma V a Forma VI na teplotu od asi 40 °C do asi 80 °C.
26. Způsob podle nároku 25 *vyznačující se tím, že* teplota je asi 40 °C.
27. Chlorid fexofenadinu Formy VIII.
28. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 8,5; 11,0; 11,4; 13,4; 13,8; 17,1; 20,0; 21,5 ± 0,2 stupně dvě theta.
29. Chlorid fexofenadinu podle nároku 28 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil takový, jak je zobrazen na Obr. 3.
30. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má DSC termogram s endotermickými píky při asi 84 °C a při asi 142 °C.
31. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má DTG profil takový, jak je zobrazen na Obr. 5.
32. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy VIII *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
- a) přípravu roztoku volné báze fexofenadinu v bázičím vodném rozpouštědle;
 - b) přidání kyseliny chlorovodíkové k roztoku za tvorby precipitátu; a
 - c) oddělení precipitátu.

33. Způsob podle nároku 32 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje krok sušení precipitátu.
34. Chlorid fexofenadinu Formy IX.
35. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* je charakterizován PXRD profilem s píky při asi 4,7; 9,3; 17,4; 18,2; 19,4; 19,6; 21,6 a $24,0 \pm 0,2$ stupně dvě theta.
36. Chlorid fexofenadinu podle nároku 35 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil takový, jak je zobrazen na Obr. 6.
37. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má DSC endotermický pík při asi 139 °C.
38. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy IX *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
 - a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v acetonu;
 - b) přidání roztoku k protirozpouštědlu zvolenému ze skupiny cyklohexan a MTBE za tvorby precipitátu; a
 - c) oddělení precipitátu.
39. Způsob podle nároku 38 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje krok sušení precipitátu.
40. MTBE solvát chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* je charakterizován DTG profilem s endotermami při asi 100 °C a při asi 125 °C.
41. Solvát cyklohexanu chloridu fexofenadinu.
42. Solvát podle nároku 47 *vyznačující se tím, že* je charakterizován DTG profilem s endotermami při asi 99 °C až asi 110 °C a při asi 140 °C až asi 150 °C.

43. Chlorid fexofenadinu Formy X.
44. Chlorid fexofenadinu podle nároku 43 *vyznačující se tím, že* má obsah vody asi 1,5 až 8,5 %.
45. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 4,2; 8,0; 9,3; 14,2; 16,0; 16,8; 17,6; 18,8; 20,0; 20,6; 21,7; 22,9; 23,8; 24,2 a $25,4 \pm 0,2$ stupně dvě theta.
46. Chlorid fexofenadinu podle nároku 45 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil takový, jak je zobrazen na Obr. 9.
47. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* je charakterizován DTG profilem s maximem endotermie při asi 100 °C a vedlejší endotermou při asi 138 °C.
48. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy X *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
- a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu a volitelné přidání dichlormethanu k tomuto roztoku;
 - b) přidání C₅ – C₁₂ nasyceného uhlovodíku za tvorby precipitátu;
a
 - c) oddělení precipitátu.
49. Způsob podle nároku 48 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje sušení precipitátu.
50. Způsob podle nároku 48 *vyznačující se tím, že* nasycený uhlovodík se volí ze skupiny cyklohexan a heptan.
51. Způsob podle nároku 48 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje krok sušení precipitátu.

52. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy X *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
- a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu;
 - b) odstranění methanolu za vzniku zbytku;
 - c) přidání směsi methanolu a protirozpouštědla ke zbytku za tvorby precipitátu; a
 - d) oddělení precipitátu.
53. Způsob podle nároku 52 *vyznačující se tím, že* protirozpouštědlem je monoaromatický uhlovodík.
54. Způsob podle nároku 53 *vyznačující se tím, že* monoaromatický uhlovodík je volen ze skupiny toluen a xylen.
55. Způsob podle nároku 52 *vyznačující se tím, že* protirozpouštědlem je $C_5 - C_{12}$ nasycený uhlovodík.
56. Způsob podle nároku 55 *vyznačující se tím, že* protirozpouštědlem je heptan.
57. Způsob podle nároku 52 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje sušení precipitátu.
58. Chlorid fexofenadinu Formy XI.
59. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 8,7; 14,5; 14,9; 16,6; 17,2; 18,3; 19,5; 21,2; 22,1 a $23,3 \pm 0,2$ stupně dvě theta.
60. Chlorid fexofenadinu podle nároku 59 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil takový, jak je zobrazen na Obr. 10.
61. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XI *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:

- a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v methanolu;
 - b) přidání roztoku k toluenu za tvorby precipitátu; a
 - c) oddělení precipitátu.
62. Způsob podle nároku 61 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje sušení precipitátu.
63. Chlorid fexofenadinu Formy XII.
64. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* produkuje PXRD profil s píky při asi 5,2; 7,9; 8,1; 12,1; 18,5; 19,0 ± 0,2 stupně dvě theta.
65. Chlorid fexofenadinu podle nároku 64 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 5,2; 7,9; 8,1; 12,1; 13,3; 14,4; 14,7; 16,6; 18,5; 19,0; 19,5; 19,8; 21,7; 22,14; 24,2; 24,6; 26,7 ± 0,2 stupně dvě theta.
66. Chlorid fexofenadinu podle nároku 65 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil takový, jak je zobrazen na Obr. 11.
67. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má FTIR spektrum s píky při asi 731, 845, 963, 986, 999, 1072, 1301, 1412, a 3313 cm⁻¹.
68. Chlorid fexofenadinu podle nároku 67 *vyznačující se tím, že* je dále charakterizován FTIR spektrem s píky při asi 581, 640, 705, 748, 1165, 1337, 1367, 1448, 1468, 1700, 2679, 2934 a 3312 cm⁻¹.
69. Chlorid fexofenadinu podle nároku 68 *vyznačující se tím, že* je charakterizován FTIR spektrem zobrazeným na Obr. 12.

70. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XI *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
- a) přípravu roztoku chloridu fexofenadinu v ethanolu;
 - b) odstranění ethanolu za vzniku zbytku;
 - c) přidání směsi ethanolu a toluenu ke zbytku za tvorby precipitátu; a
 - d) oddělení precipitátu.
71. Způsob podle nároku 70 *vyznačující se tím, že* ethanol se odstraní odpařením.
72. Způsob podle nároku 70 *vyznačující se tím, že* směs je v poměru od asi 8:1 do asi 16:1 toluenu ku ethanolu.
73. Způsob podle nároku 70 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje sušení precipitátu.
74. Chlorid fexofenadinu Formy XIII.
75. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* je charakterizován PXRD profilem s píky při asi 5,58; 6,8; 16,0; 16,3 ± 0,2 stupně dvě theta.
76. Chlorid fexofenadinu podle nároku 75 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 5,5; 6,8; 10,7; 11,0; 13,6; 14,2; 14,9; 16,0; 16,3; 18,1; 18,9; 19,5; 20,6; 21,5; 22,0; 23,4; 24,2; 24,9; 26,0 ± 0,2 stupně dvě theta.
77. Chlorid fexofenadinu podle nároku 76 *vyznačující se tím, že* je charakterizován PXRD profilem zobrazeným na Obr. 13.
78. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má DSC termogram s endotermickým píkem při asi 185-195 °C.

79. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má FTIR spektrum s píky při asi 1249, 1365, 1719, a 3366 cm^{-1} .
80. Chlorid fexofenadinu podle nároku 79 *vyznačující se tím, že* má FTIR spektrum s píky při asi 639, 705, 746, 855, 963, 995, 1069, 1159, 1249, 1365, 1449, 1474, 1719, 2653, 2681, 2949, 3067, 3261, a 3366 cm^{-1} .
81. Chlorid fexofenadinu podle nároku 80 *vyznačující se tím, že* má FTIR spektrum zobrazené na Obr. 15.
82. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XII zahříváním chloridu fexofenadinu Formy XII po dobu dostatečnou pro získání Formy XIII.
83. Způsob podle nároku 82 *vyznačující se tím, že* chlorid fexofenadinu Formy XII se zahřívá na teplotu nejméně asi 80 °C.
84. Způsob podle nároku 82 *vyznačující se tím, že* se zastaví před úplnou transformací na chlorid fexofenadinu Formy XIII, takže se získá směs Formy XII a Formy XIII.
85. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu.
86. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XIV.
87. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 5,4; 5,7; 10,9; 11,4; 11,6 $\pm$ 0,2 stupně dvě theta.
88. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu podle nároku 87 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil zobrazený na Obr. 16.

89. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má DSC termogram s endotermickým píkem při asi 100 °C.
90. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má FTIR spektrum s píky při asi 634,3; 699,5; 1335; 1359 a 1725 cm^{-1} , kdy píky při 1335; 1359 a 1725 jsou rozštěpené.
91. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu podle nároku 90 *vyznačující se tím, že* má FTIR spektrum zobrazené na Obr. 20.
92. Způsob přípravy solvátu ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XIV *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
- a) rozpuštění chloridu fexofenadinu v methanolu;
 - b) odstranění methanolu za vzniku zbytku;
 - c) přidání směsi methanolu a toluenu ke zbytku za tvorby precipitátu;
 - d) oddělení precipitátu;
 - e) přidání precipitátu k ethylacetátu za vzniku solvátu; a
 - f) oddělení solvátu.
93. Způsob podle nároku 92 *vyznačující se tím, že* methanol se odstraní odpařením.
94. Způsob podle nároku 92 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje krok sušení solvátu.
95. Způsob podle nároku 92 *vyznačující se tím, že* poměr toluenu k methanolu ve směsi je asi 8:1 až asi 14:1.
96. Způsob přípravy solvátu ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XIV *vyznačující se tím, že* zahrnuje roztírání chloridu fexofenadinu Formy X v ethylacetátu.

97. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XV.
98. Chlorid fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má PXRD profil s píky při asi 5,4; 5,8; 16,4; 16,9; 18,4 $\pm$ 0,2 stupně dvě theta.
99. Chlorid fexofenadinu podle nároku 98 *vyznačující se tím, že* má PXRD profil zobrazený na Obr. 18.
100. Chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má DSC termogram s endotermickým píkem při asi 140 °C.
101. Solvát ethylacetátu chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* má FTIR spektrum zobrazené na Obr. 21.
102. Způsob přípravy solvátu ethylacetátu chloridu fexofenadinu Formy XV *vyznačující se tím, že* zahrnuje tyto kroky:
- a) rozpuštění chloridu fexofenadinu v ethanolu;
 - b) odstranění ethanolu za vzniku zbytku;
 - c) přidání směsi ethanolu a toluenu ke zbytku za tvorby precipitátu;
 - d) oddělení precipitátu;
 - e) přidání precipitátu k ethylacetátu za vzniku solvátu; a
 - f) oddělení solvátu.
103. Způsob podle nároku 102 *vyznačující se tím, že* ethanol se odstraní odpařením.
104. Způsob podle nároku 102 *vyznačující se tím, že* dále zahrnuje sušení solvátu.
105. Způsob podle nároku 102 *vyznačující se tím, že* poměr toluenu k ethanolu ve směsi je 8:1 až 14:1.

106. Způsob přípravy chloridu fexofenadinu Formy XV *vyznačující se tím, že* zahrnuje roztírání chloridu fexofenadinu Formy XII v ethylacetátu.
107. Farmaceutická směs *vyznačující se tím, že* obsahuje:
- a) chlorid fexofenadinu zvolený ze skupiny Forma V, Forma VI, Forma VIII, Forma IX, MTBE solvát Formy IX, cyklohexan solvát Formy IX, Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIV a Forma XV; a
 - b) farmaceuticky přijatelný základ.
108. Farmaceutická dávkovací forma *vyznačující se tím, že* obsahuje farmaceutickou směs podle nároku 107.
109. Farmaceutická dávkovací forma podle nároku 108 *vyznačující se tím, že* dávkovací formou je tobolka nebo tableta.
110. Dávkovací jednotka farmaceutické dávkovací formy podle nároku 108 *vyznačující se tím, že* obsahuje asi 30 až asi 180 mg chloridu fexofenadinu.
111. Způsob inhibice vazby mezi receptorem H_1 a histaminem u savců *vyznačující se tím, že* zahrnuje aplikaci farmaceutické směsi podle nároku 107 těmto savcům.
112. Způsob podle nároku 111 *vyznačující se tím, že* savci mají symptomy zahrnuté ve skupině kontrakce průdušek, vazodilatace, nadměrné zahlenění jako následek zánětů a svědění.
113. Způsob zmírnění symptomů alergické rýmy u pacientů citlivých na alergickou rýmu nebo s akutními příznaky alergické rýmy *vyznačující se tím, že* zahrnuje aplikaci farmaceutické směsi podle nároku 107 pacientům.

114. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy V a farmaceuticky přijatelný základ.
115. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy VI a farmaceuticky přijatelný základ.
116. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy VII a farmaceuticky přijatelný základ.
117. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy VIII a farmaceuticky přijatelný základ.
118. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy X a farmaceuticky přijatelný základ.
119. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy XI a farmaceuticky přijatelný základ.
120. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy XII a farmaceuticky přijatelný základ.
121. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy XIII a farmaceuticky přijatelný základ.

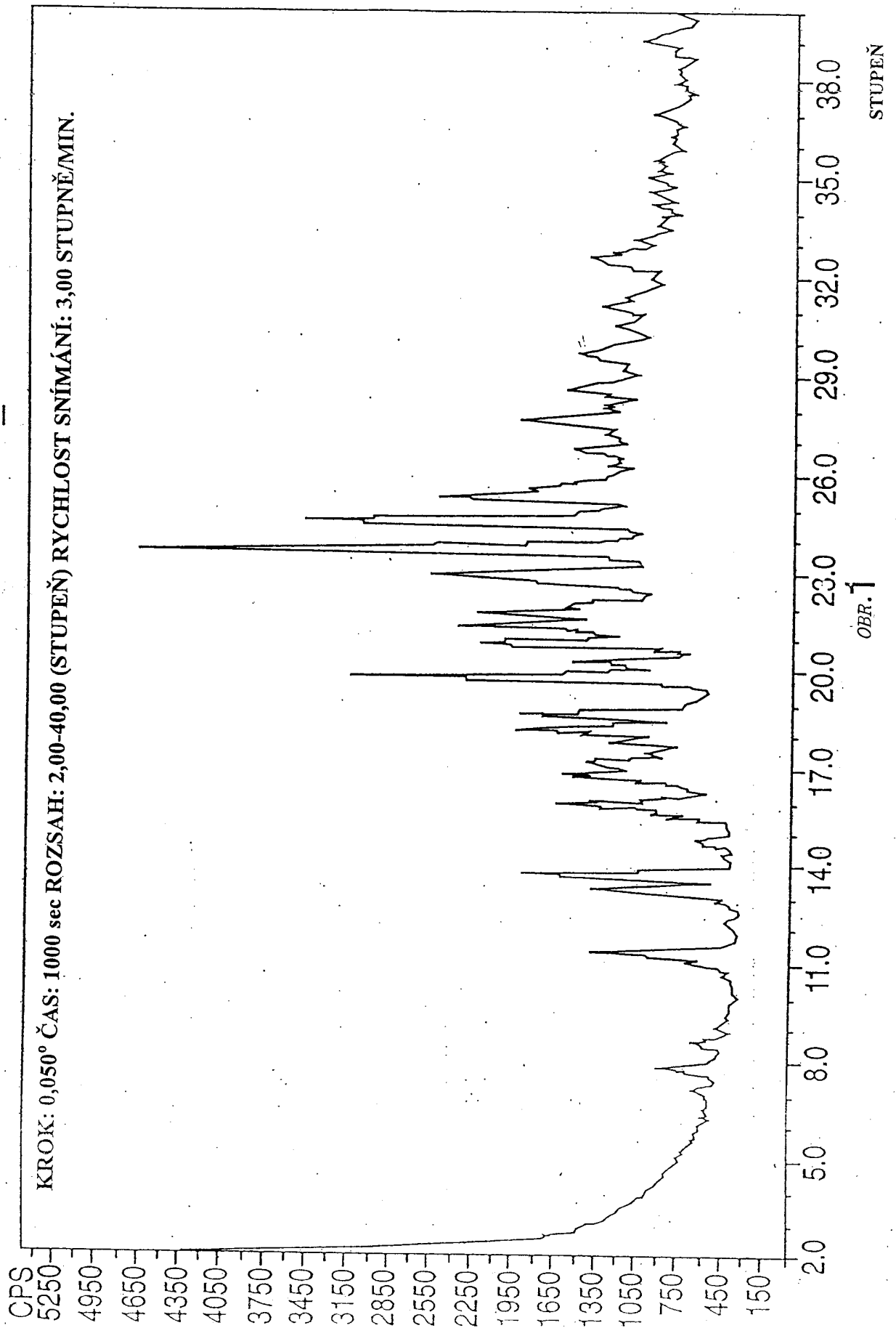
122. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy XIV a farmaceuticky přijatelný základ.
123. Farmaceutická směs chloridu fexofenadinu *vyznačující se tím, že* obsahuje chlorid fexofenadinu Formy XV a farmaceuticky přijatelný základ.

18.05.04

7V 2003-3019

1/22

CHLORID FEXOFENADINU V

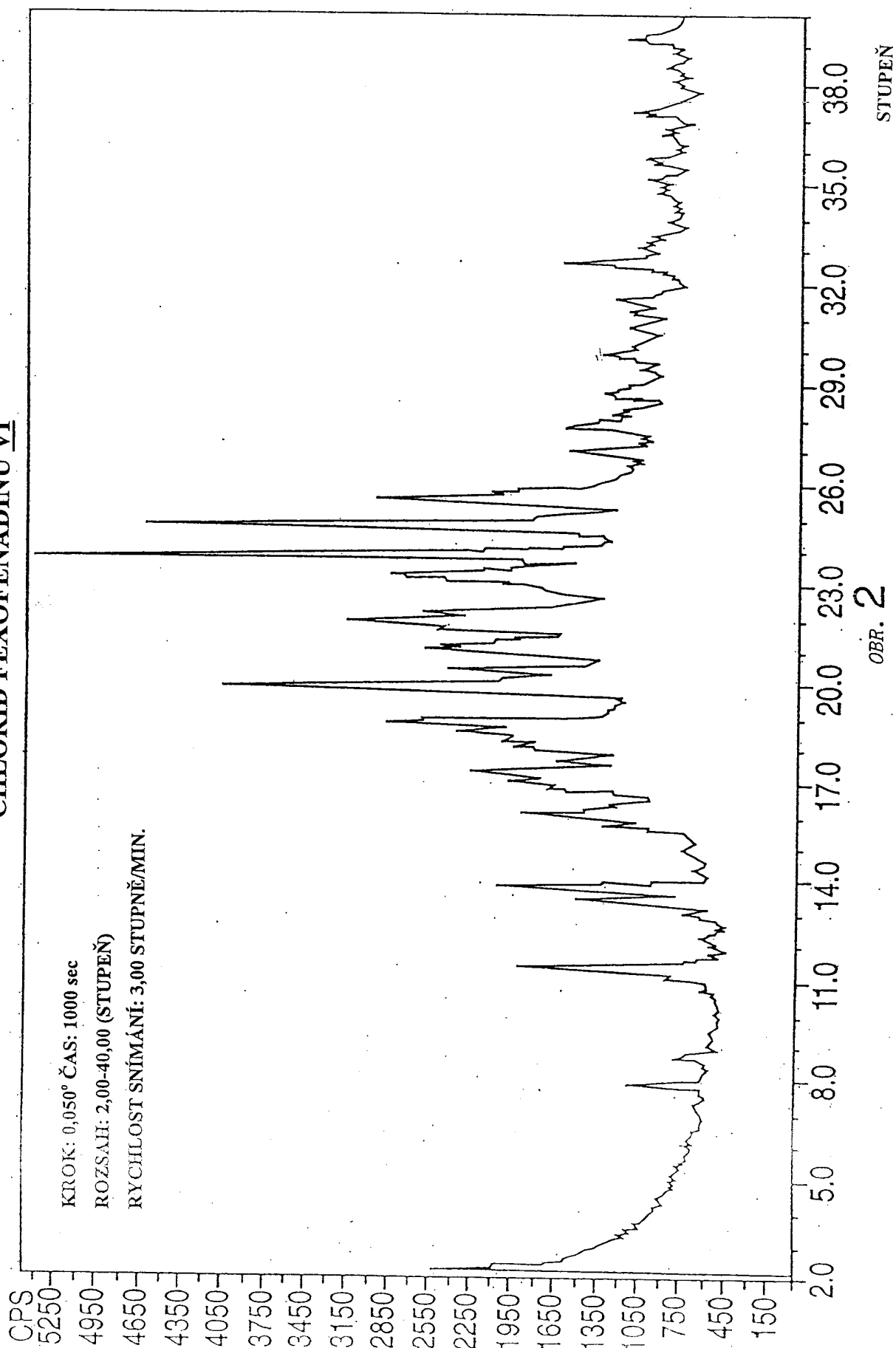


18.05.04

7V 2003-2019

2/22

CHLORID FEXOFENADINU VI

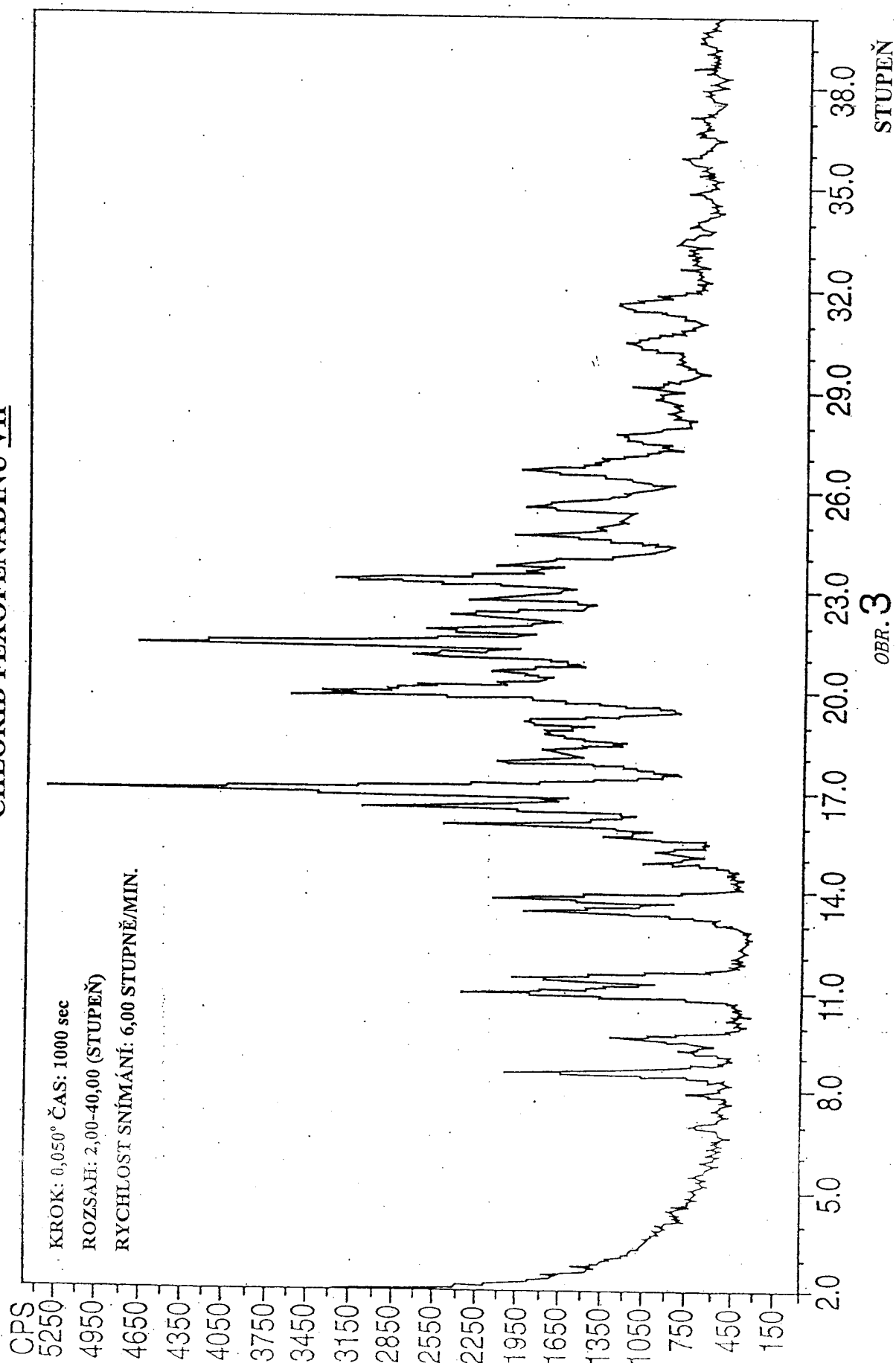


18.05.04

PV 2003-3019

3/22

CHLORID FEXOFENADINU VII

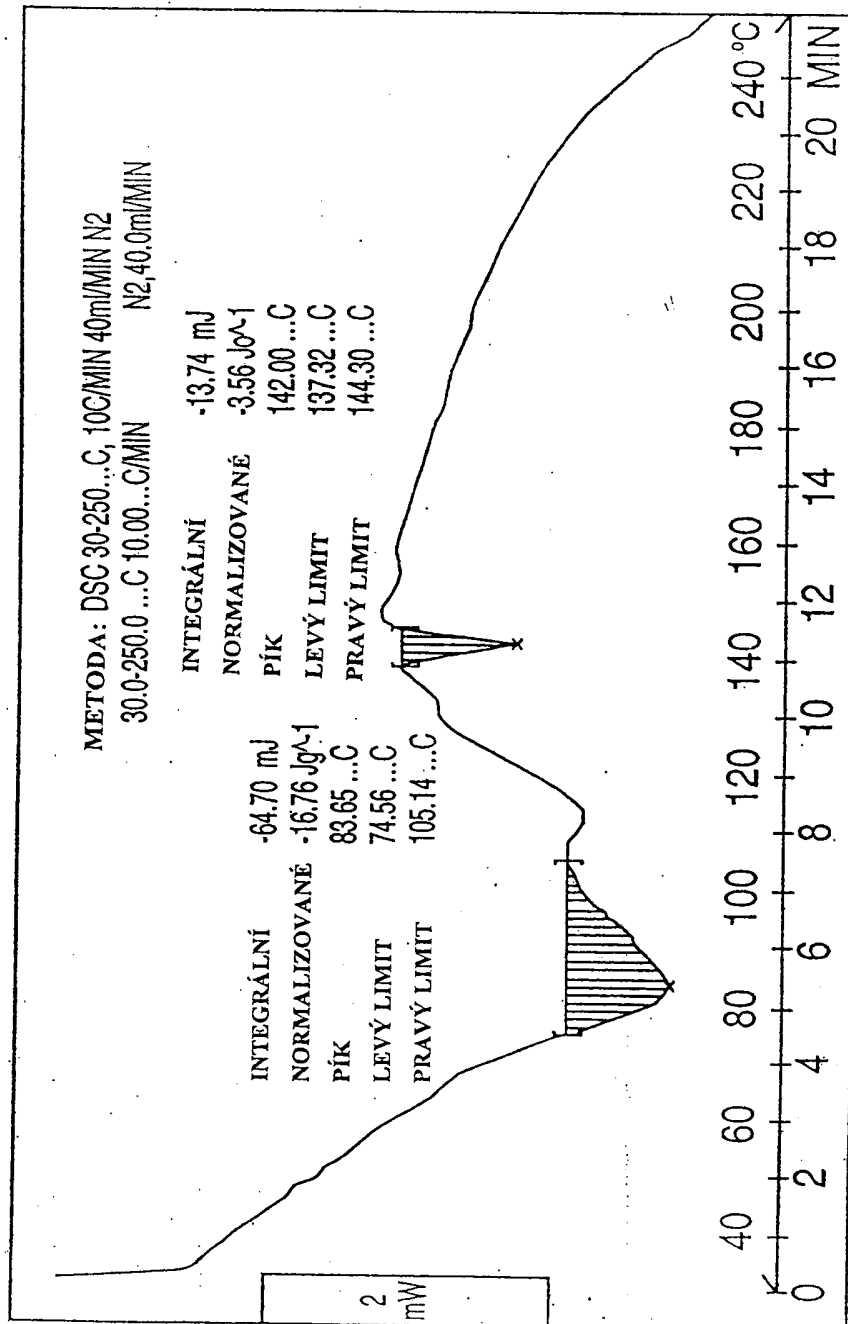


18.05.04

7/1 2003-3018

4/22

CHLORID FEXOFENADINU VIII



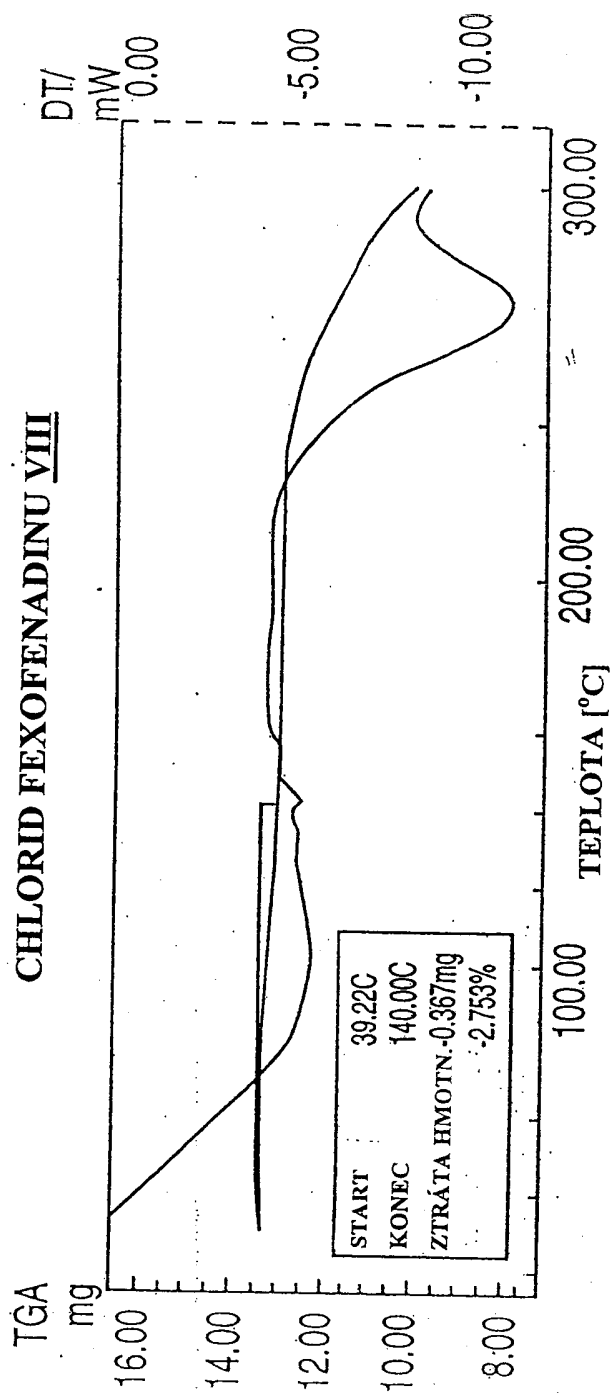
DSC TEMOGRAM FEXOFENADINU FORMY VIII

OBR. 4

18.05.04

7/1 2003-3019

5/22



TGA FEXOFEENADINU FORMY VIII

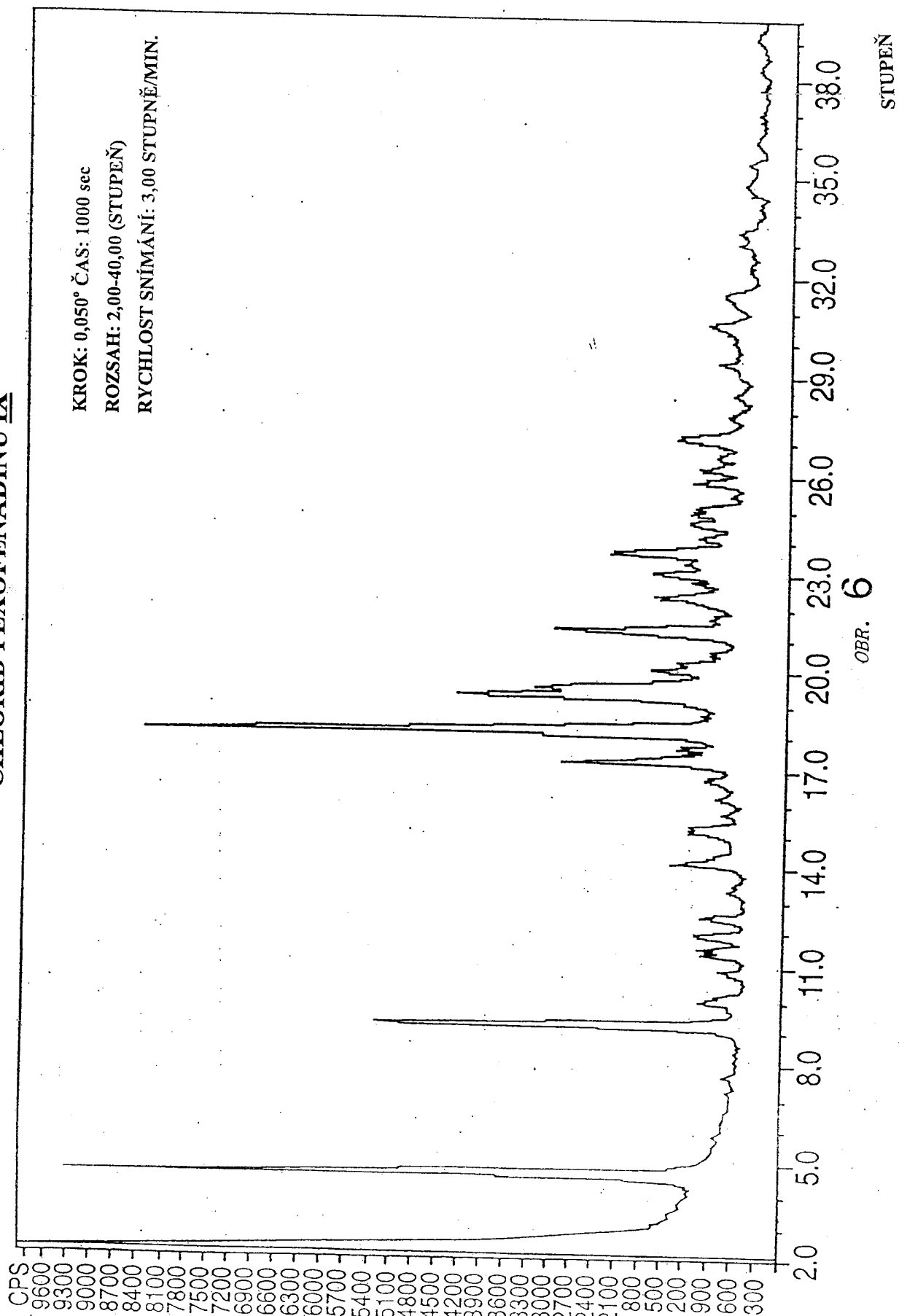
OBR. 5

18.05.04

70 2003-3018

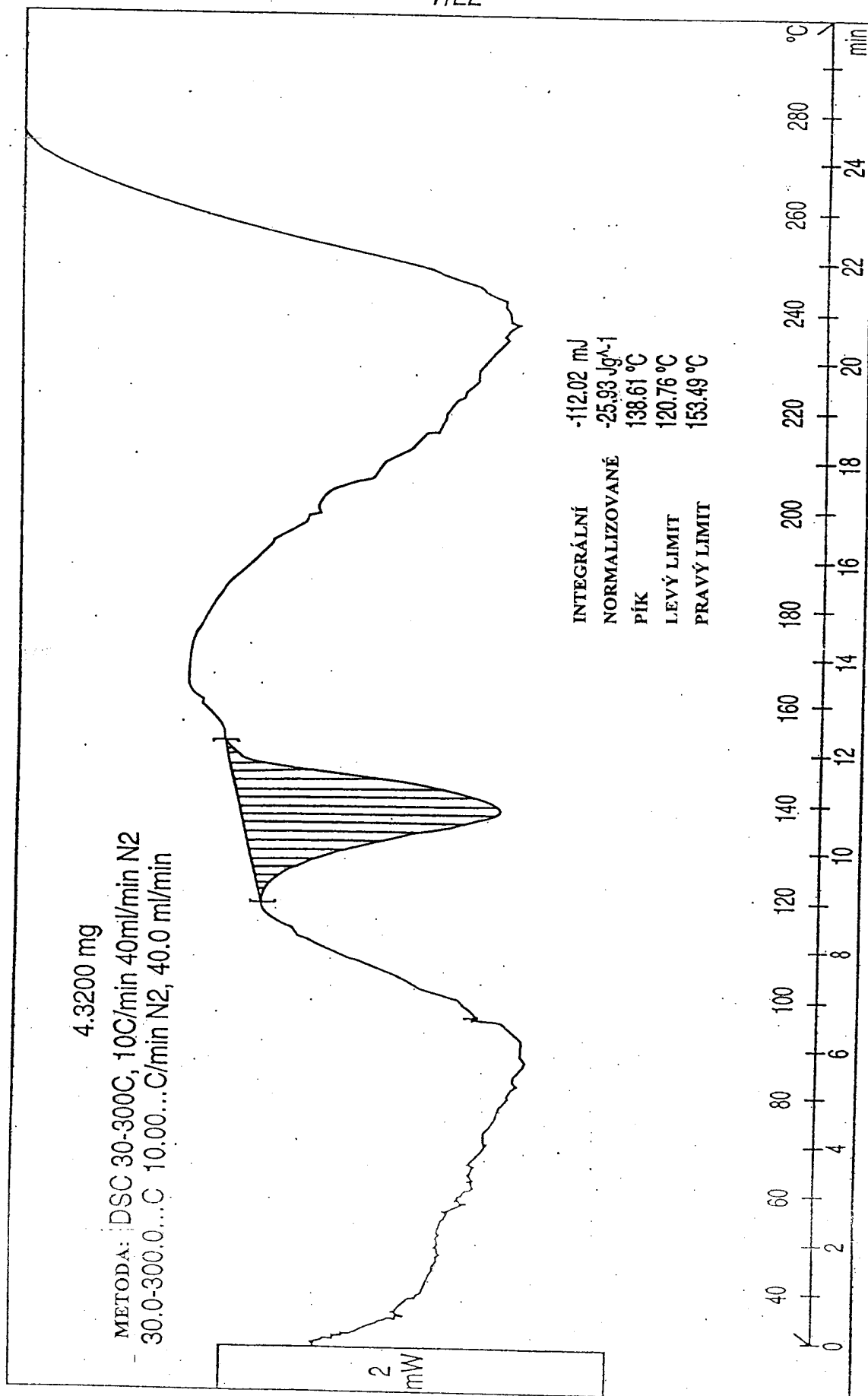
6/22

CHLORID FEXOFENADINU IX



CHLORID FEXOFENADINU FORMY IX

4.3200 mg
METODA: DSC 30-300C, 10C/min 40ml/min N2
30.0-300.0...C 10.00...C/min N2, 40.0 ml/min



7/22

18.05.04

9/1 2003-301P

OBR. 7

18.05.04

7/2003 - 3019

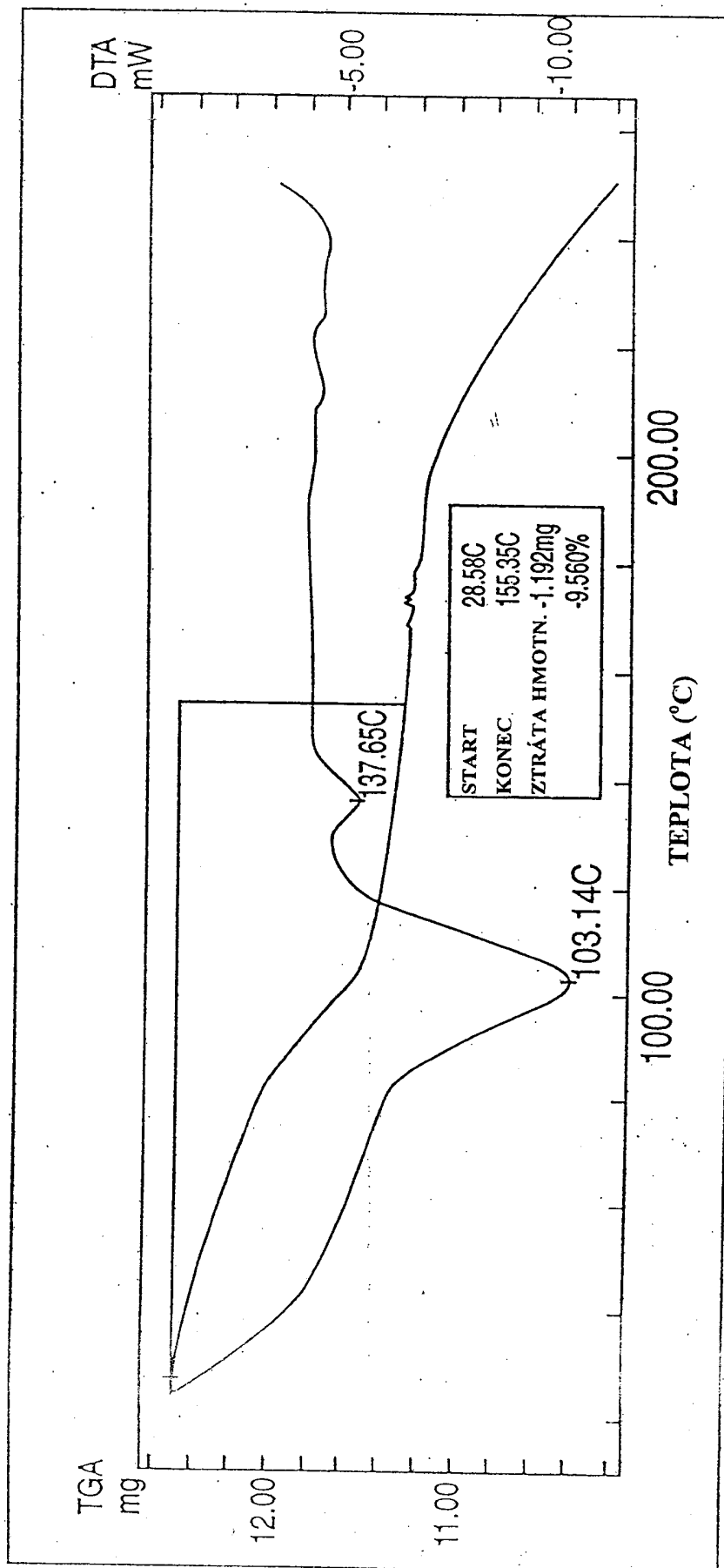
8/22

VÝSLEDEK DTG-50 TERMÁLNÍ ANALÝZY

(TEPLOTNÍ PROGRAM)

ZMĚNA TEPLoty	TEPLOTNÍ PRODLEVA	ČAS PRODLEVY
(°C/min)	(°C)	(min)
10:00	200,0	0

CHLORID FEXOFEENADINU FORMY X

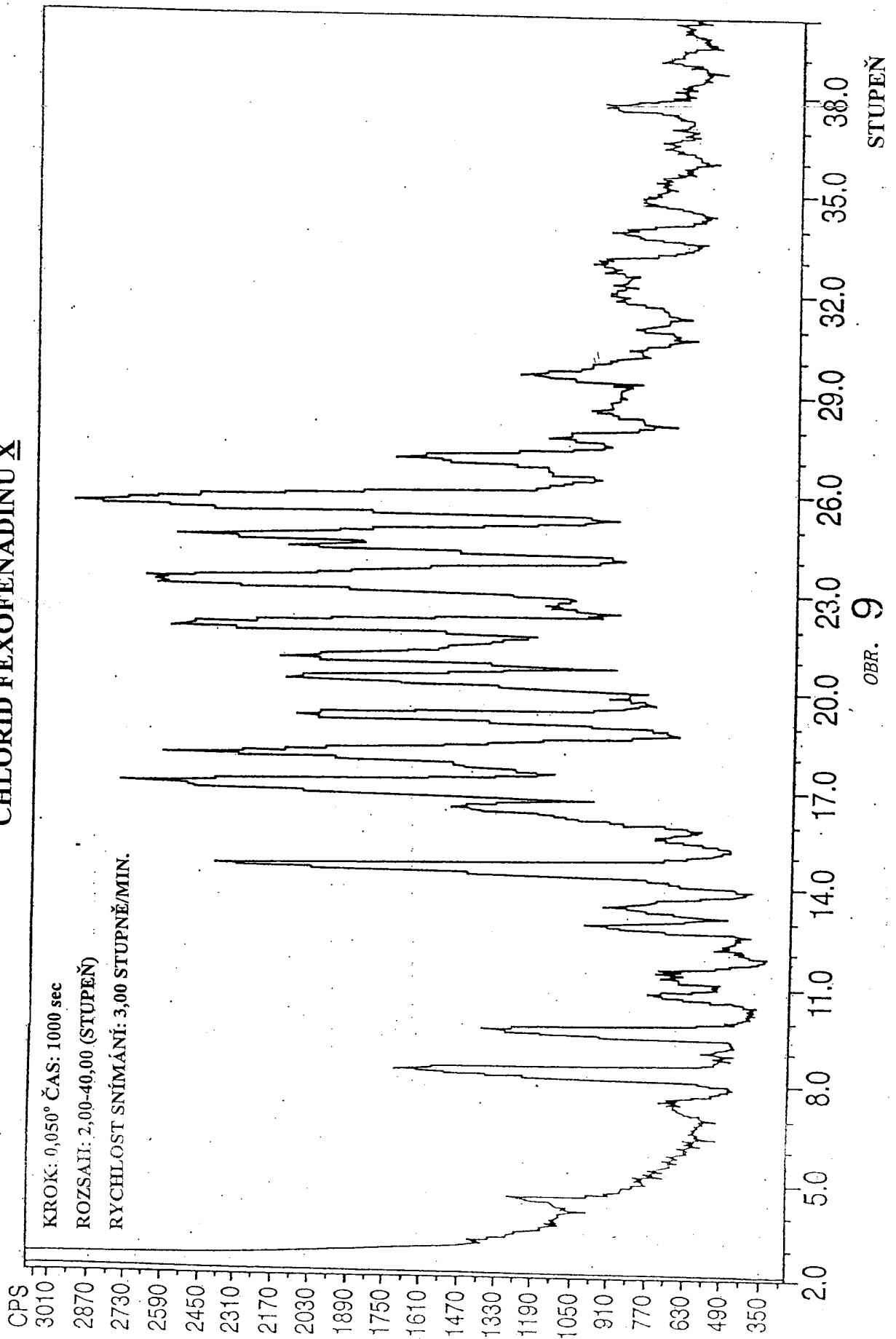


18.05.04

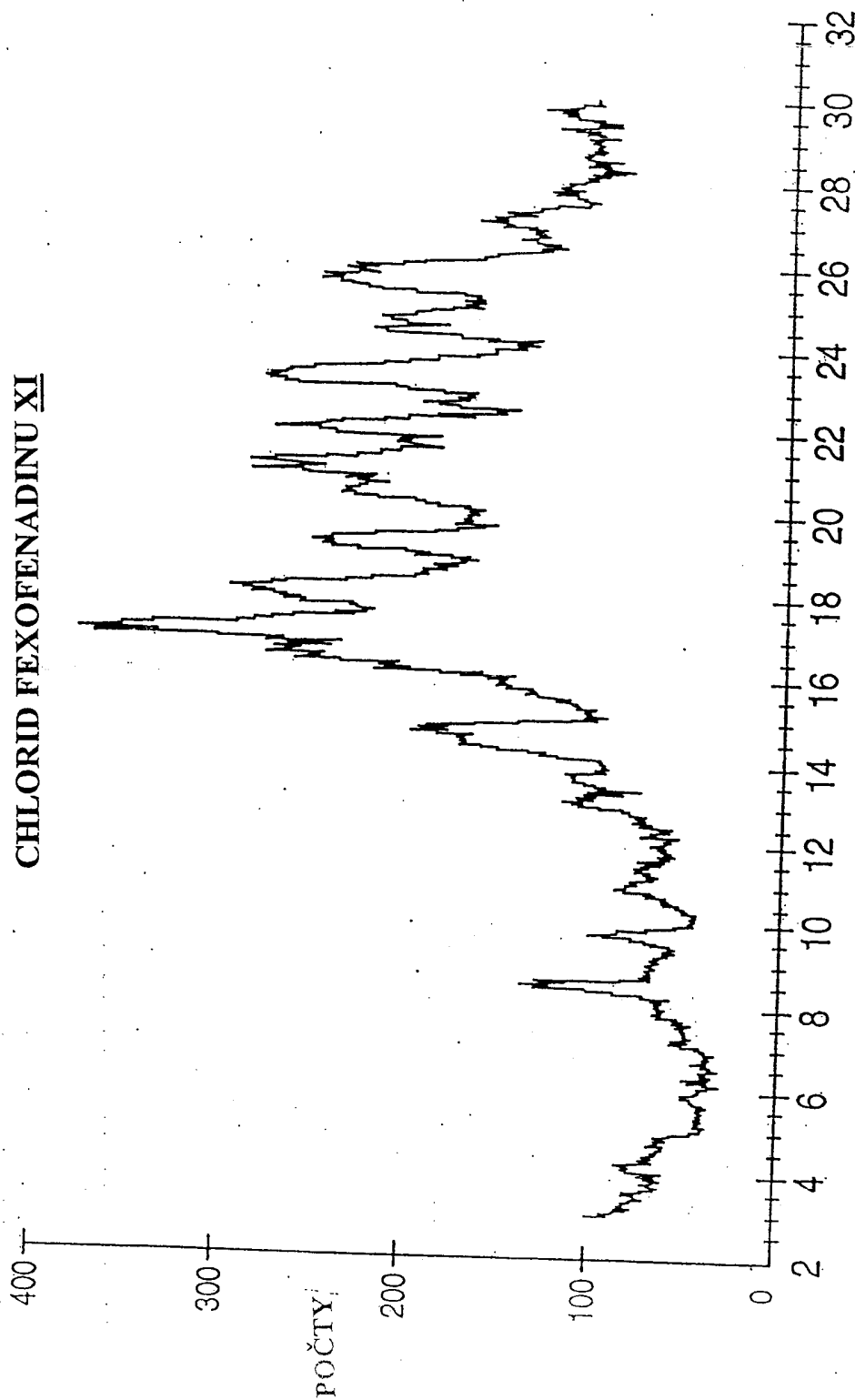
7/2003-2019

9/22

CHLORID FEXOFEENADINU X



CHLORID FEXOFENADINU XI



DVĚ-THETA

DVĚ-THETA MIN	3,00	VSTUPNÍ ŠTĚRBINA (mm)	0,2
DVĚ-THETA MAX	30,00	VÝSTUPNÍ ŠTĚRBINA (mm)	1
KROK	0,05	KV	40
ČAS (SEC)	0,50	ma	28

OBR. 10

10/22

18.05.04

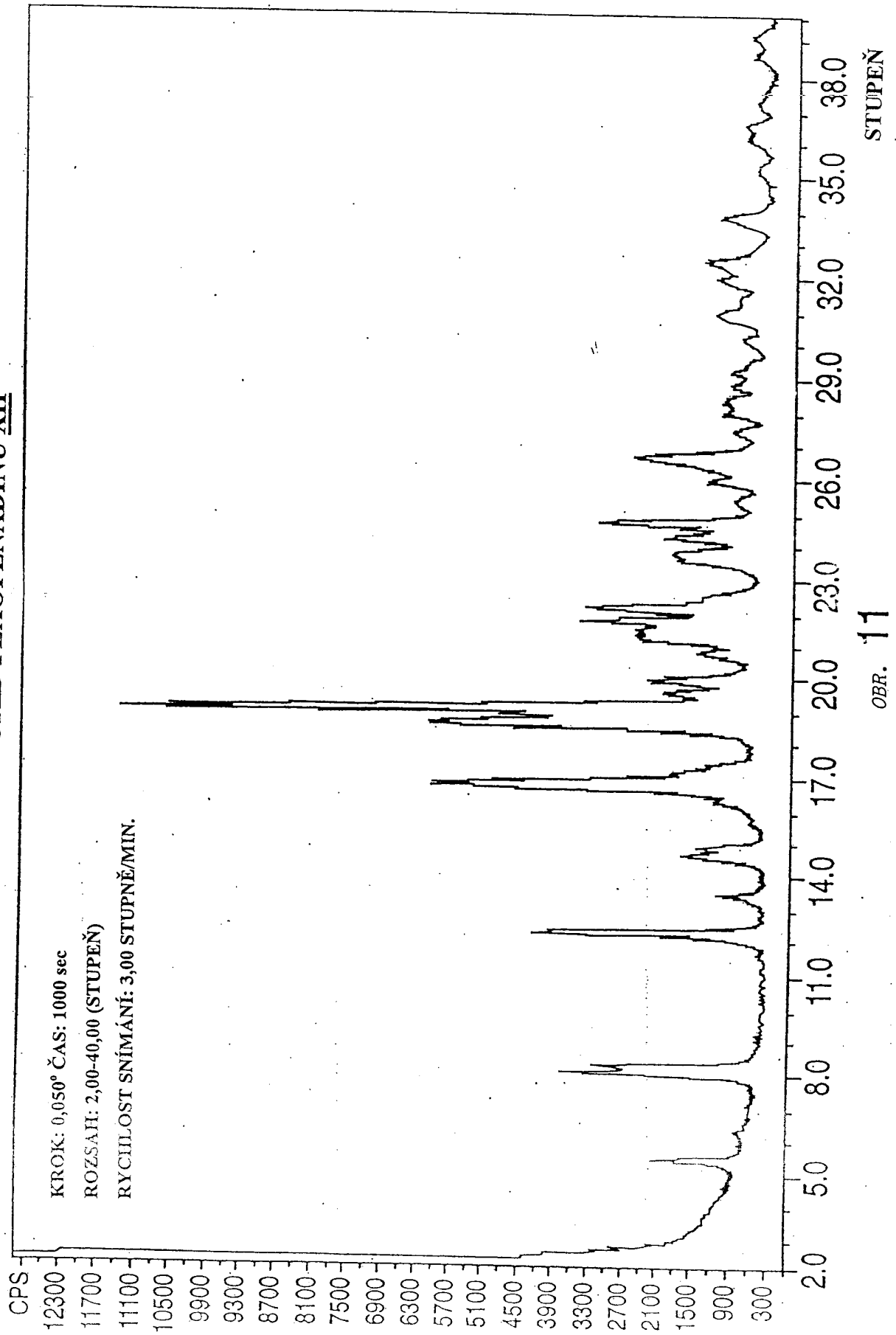
Pl 2003-2014

18.05.04

7/ 2003-2018

11/22

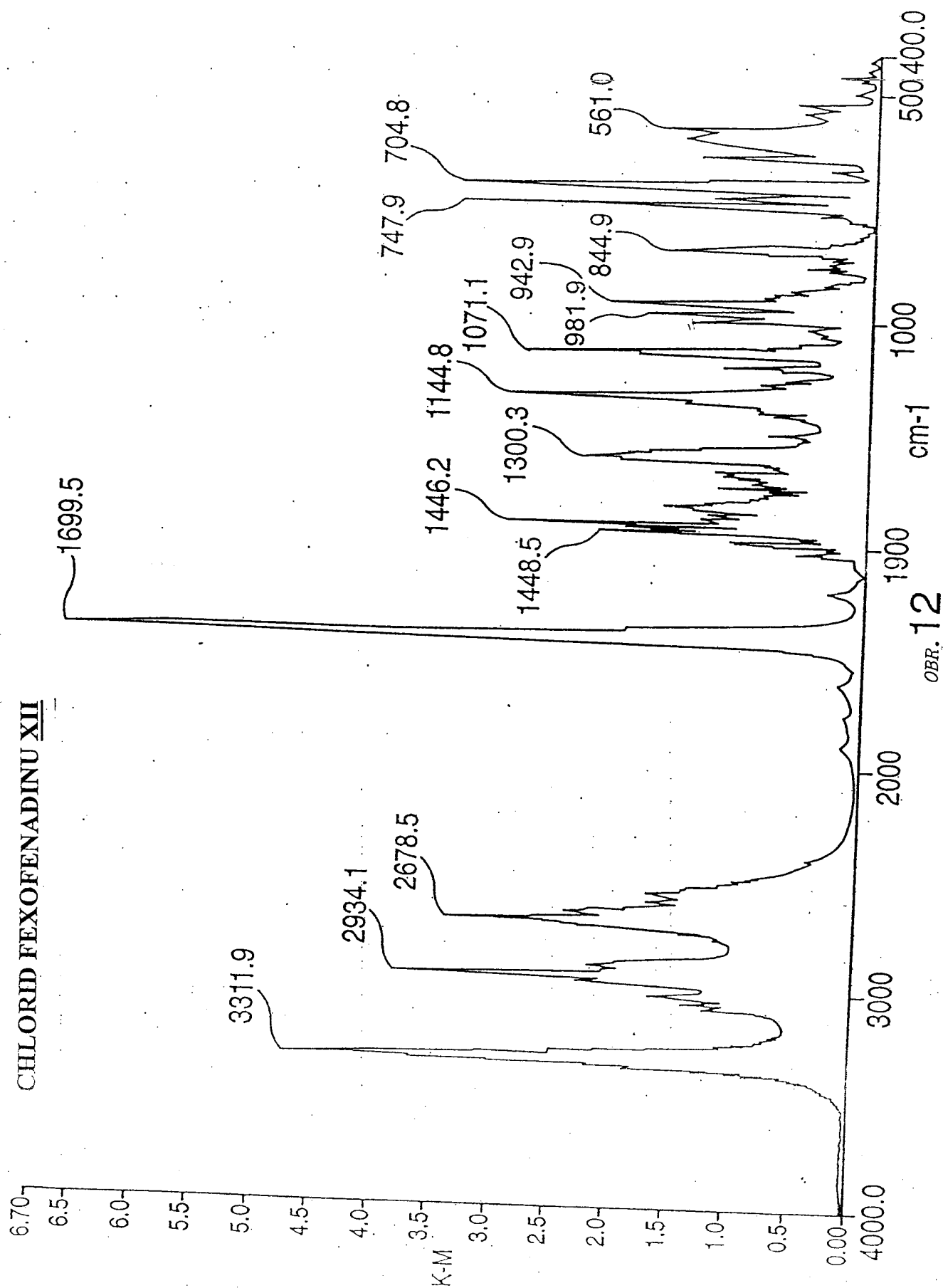
CHLORID FEXOFENADINU XII



18.05.04

702003-2014

12/22

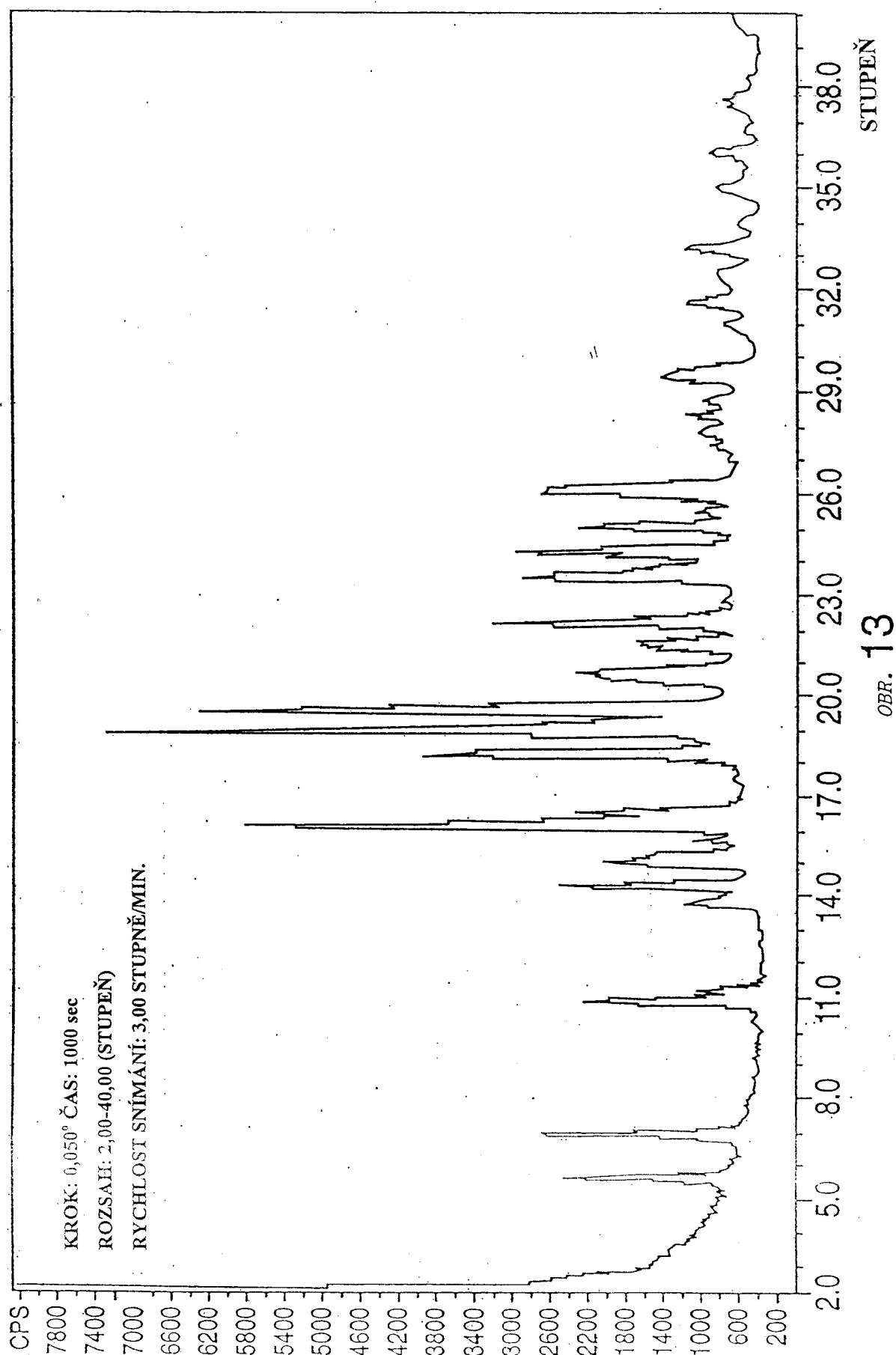


18.05.04

7/ 2003-3018

13/22

CHLORID FEXOFENADINU XIII

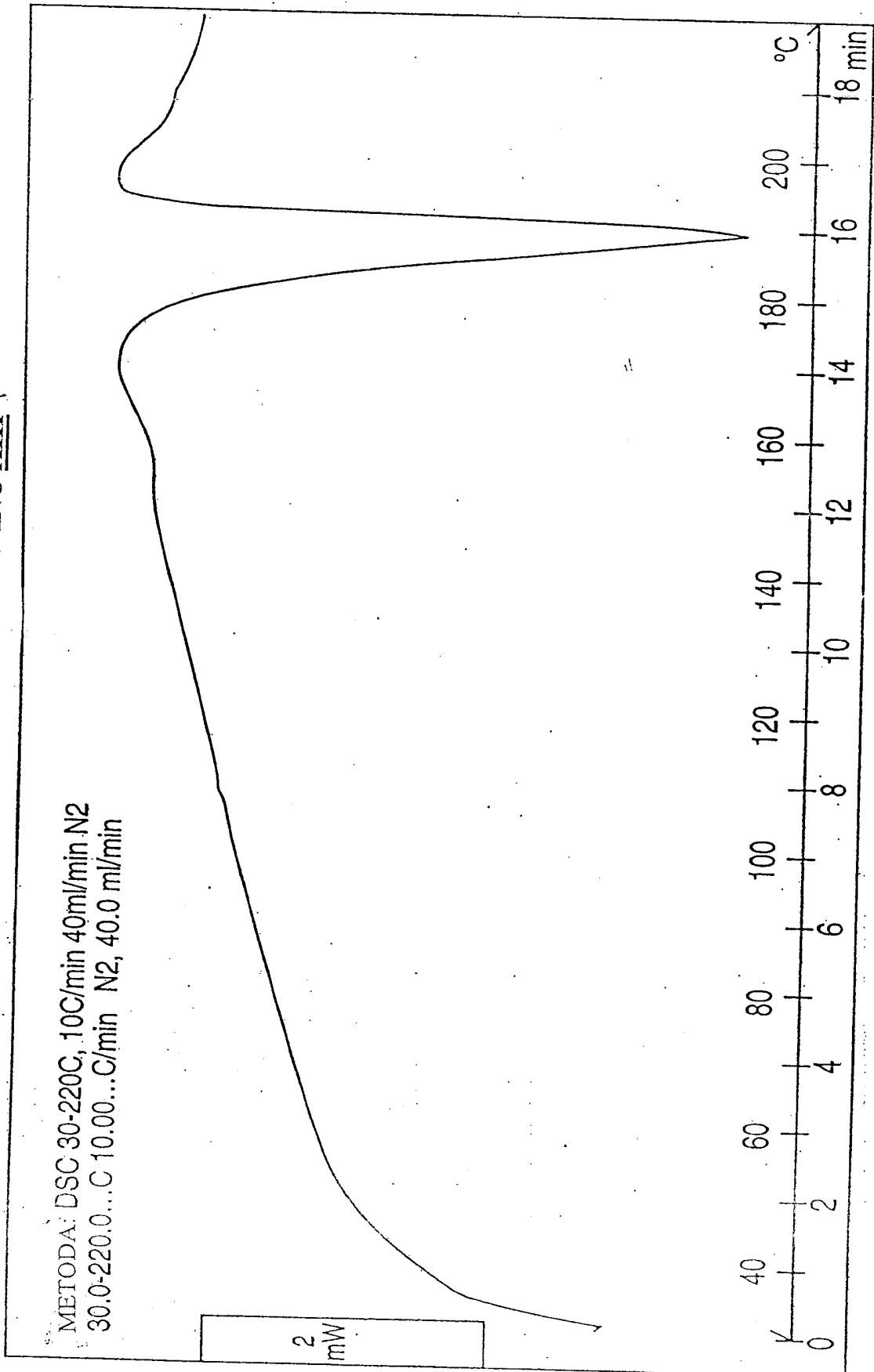


18.05.04

7V 2003-3018

14/22

CHLORID FEXOFENADINU XIII

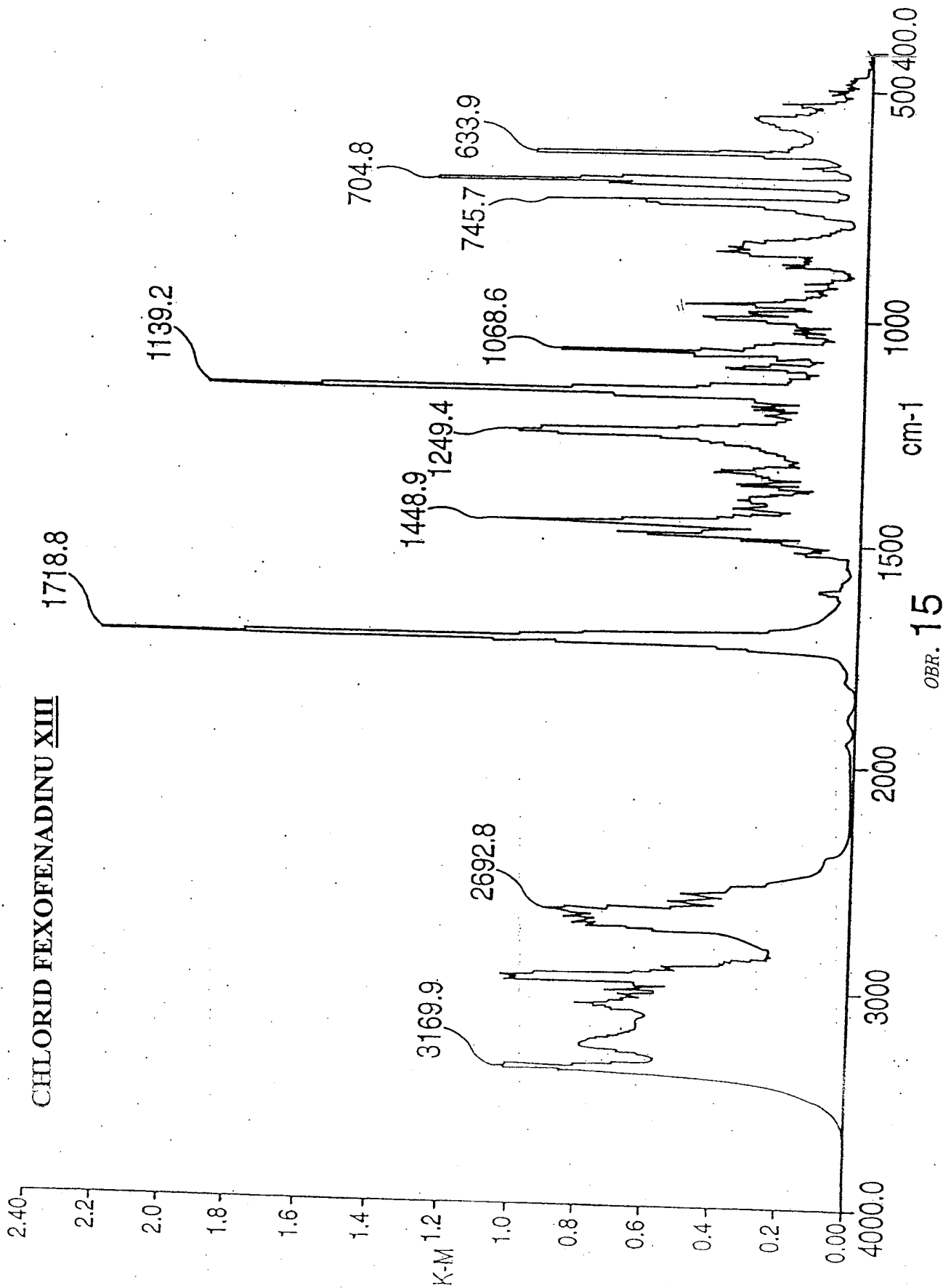


OBR. 14

18.05.04

7/1 2003 - 3018

15/22

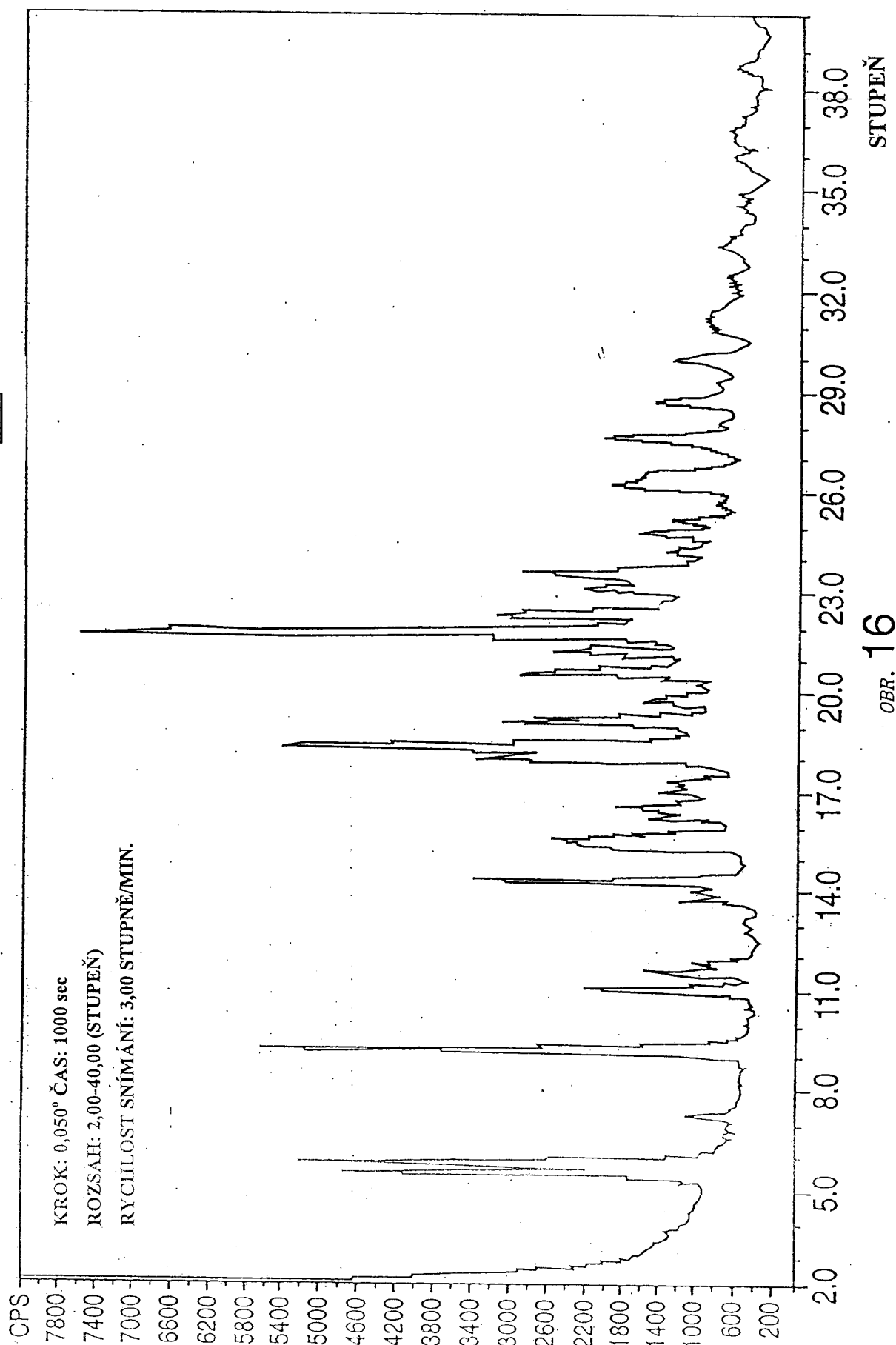


18.05.04

70 2003-2018

16/22

CHLORID FEXOFENADINU XIV



18.05.04

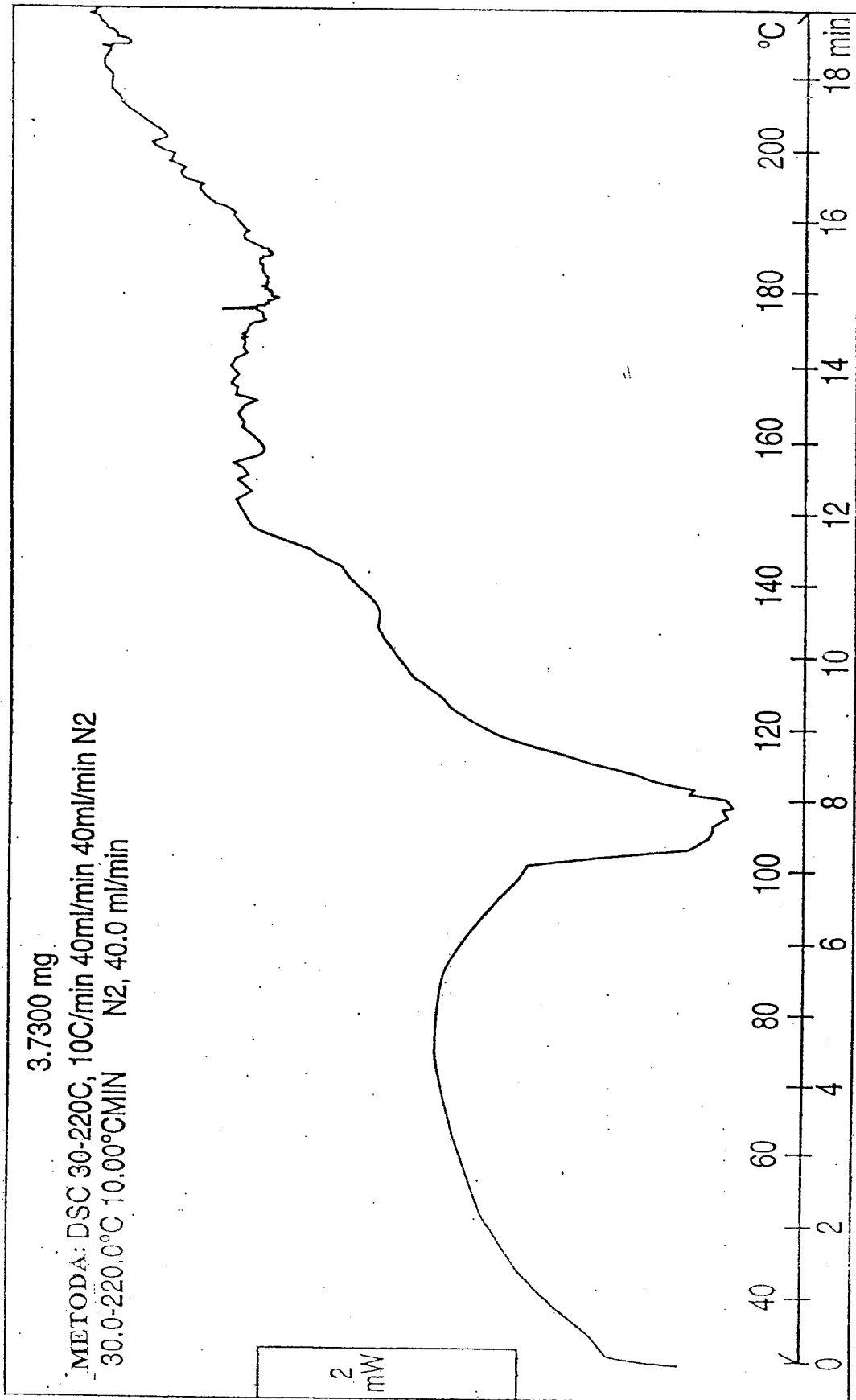
21.2003-3018

17/22

CHLORID FEXOFENADINU XIV

3.7300 mg

METODA: DSC 30-220C, 10C/min 40ml/min N2
30.0-220.0°C 10.00°C/MIN N2, 40.0 ml/min



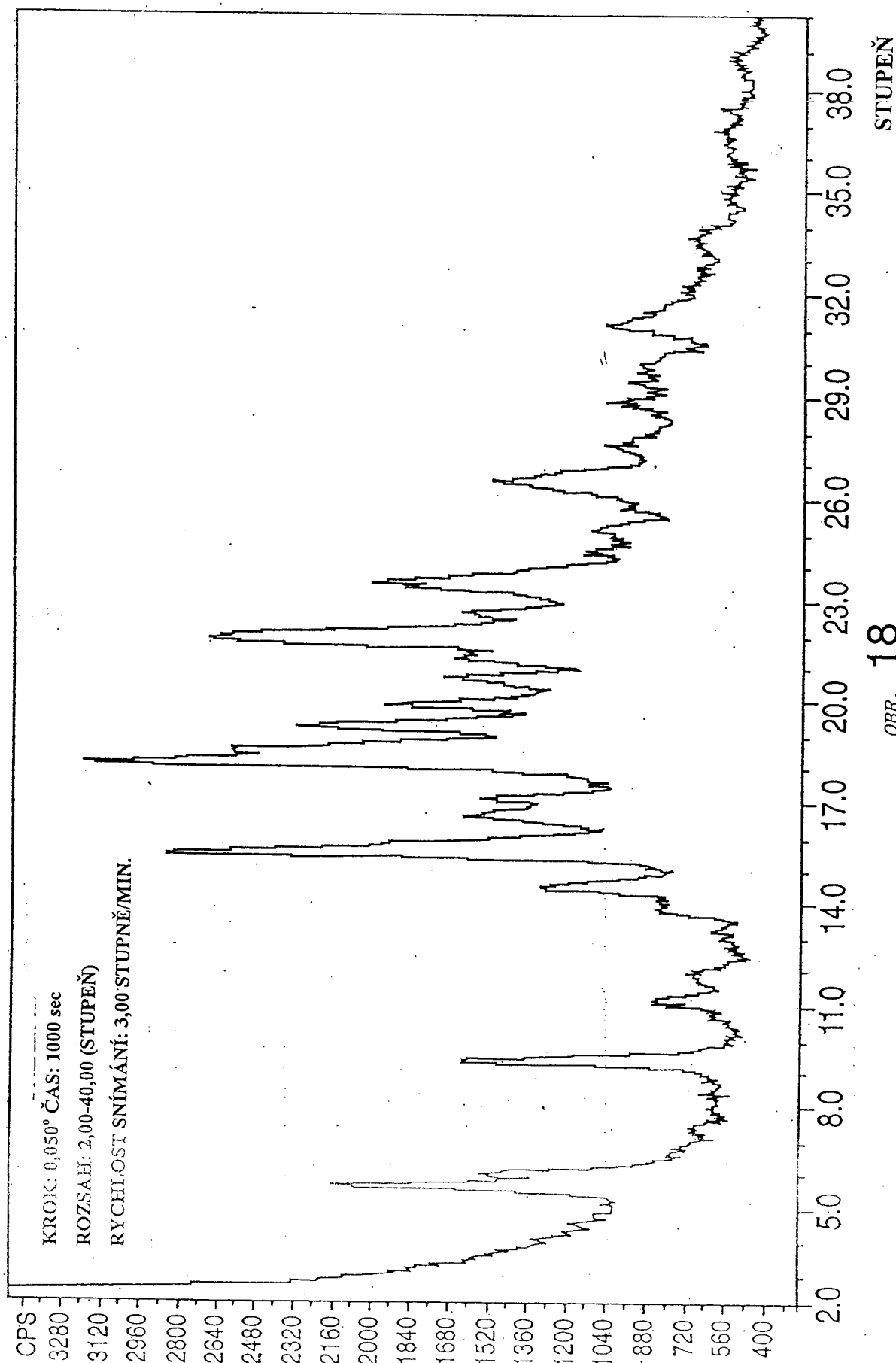
OBR. 17

18.05.04

702003-2018

18/22

CHLORID FEXOFENADINU XV

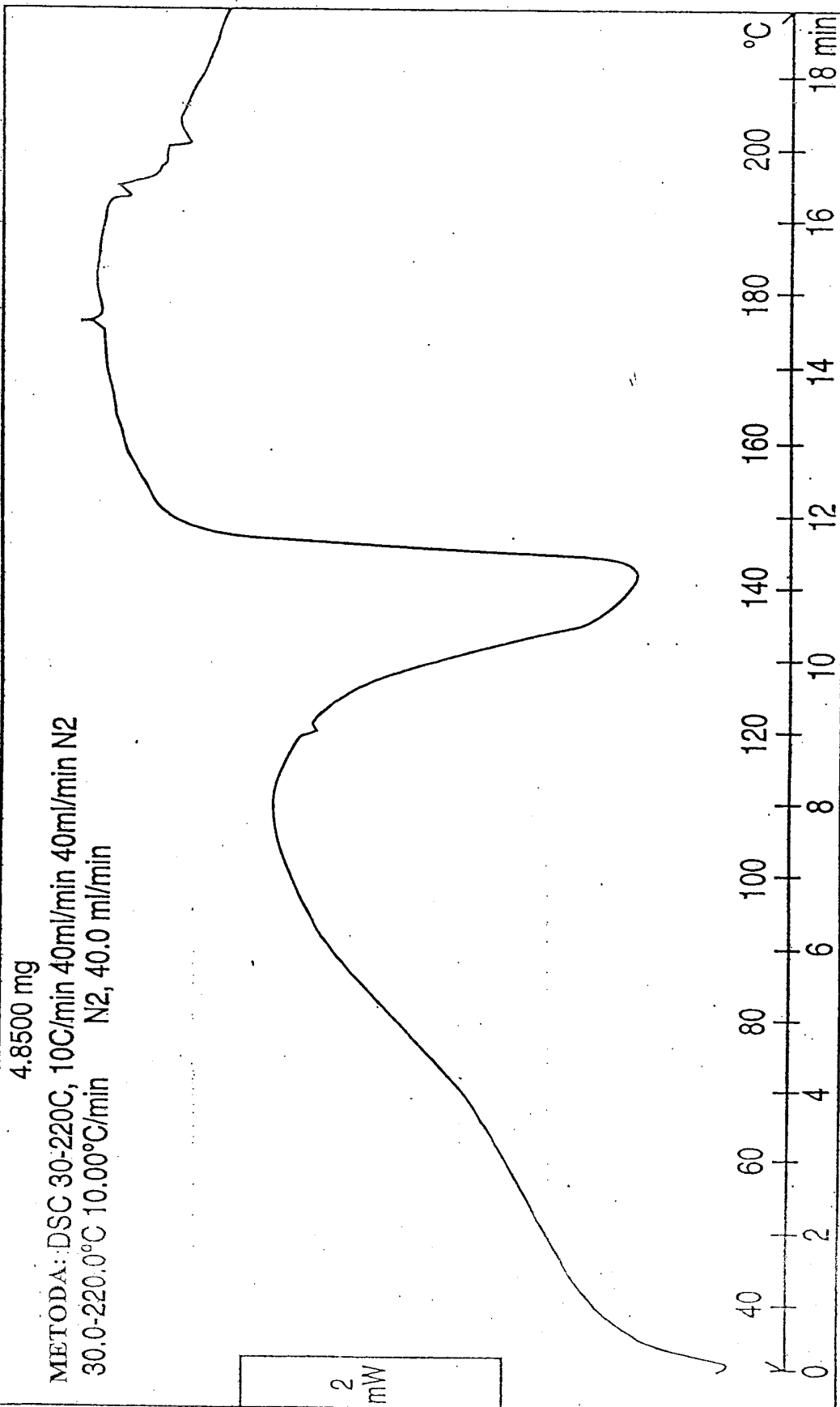


18.05.04

7/12003-2018

19/22

CHLORID FEXOFENADINU XV

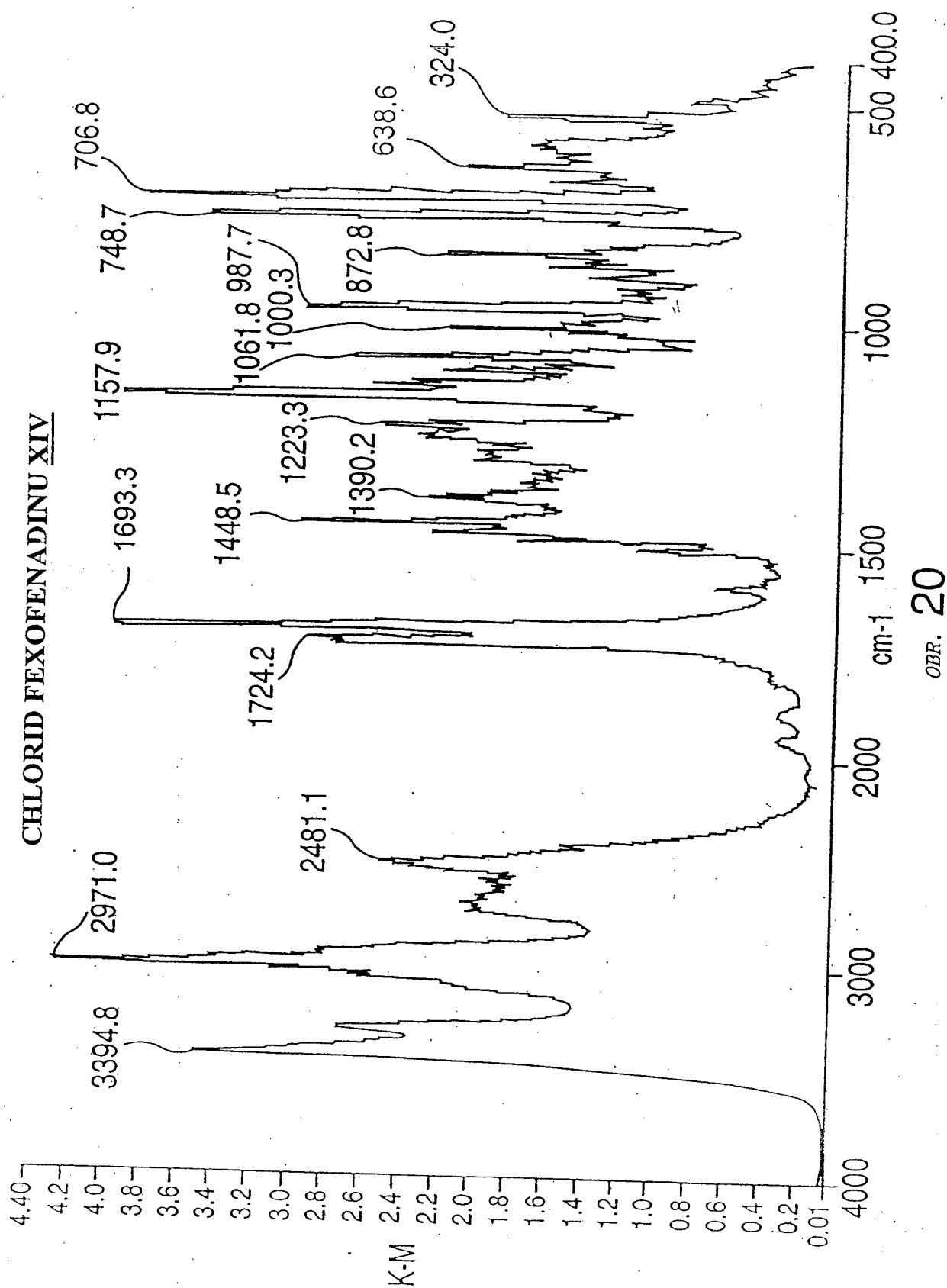


OBR. 19

18.05.04

7/12003-2018

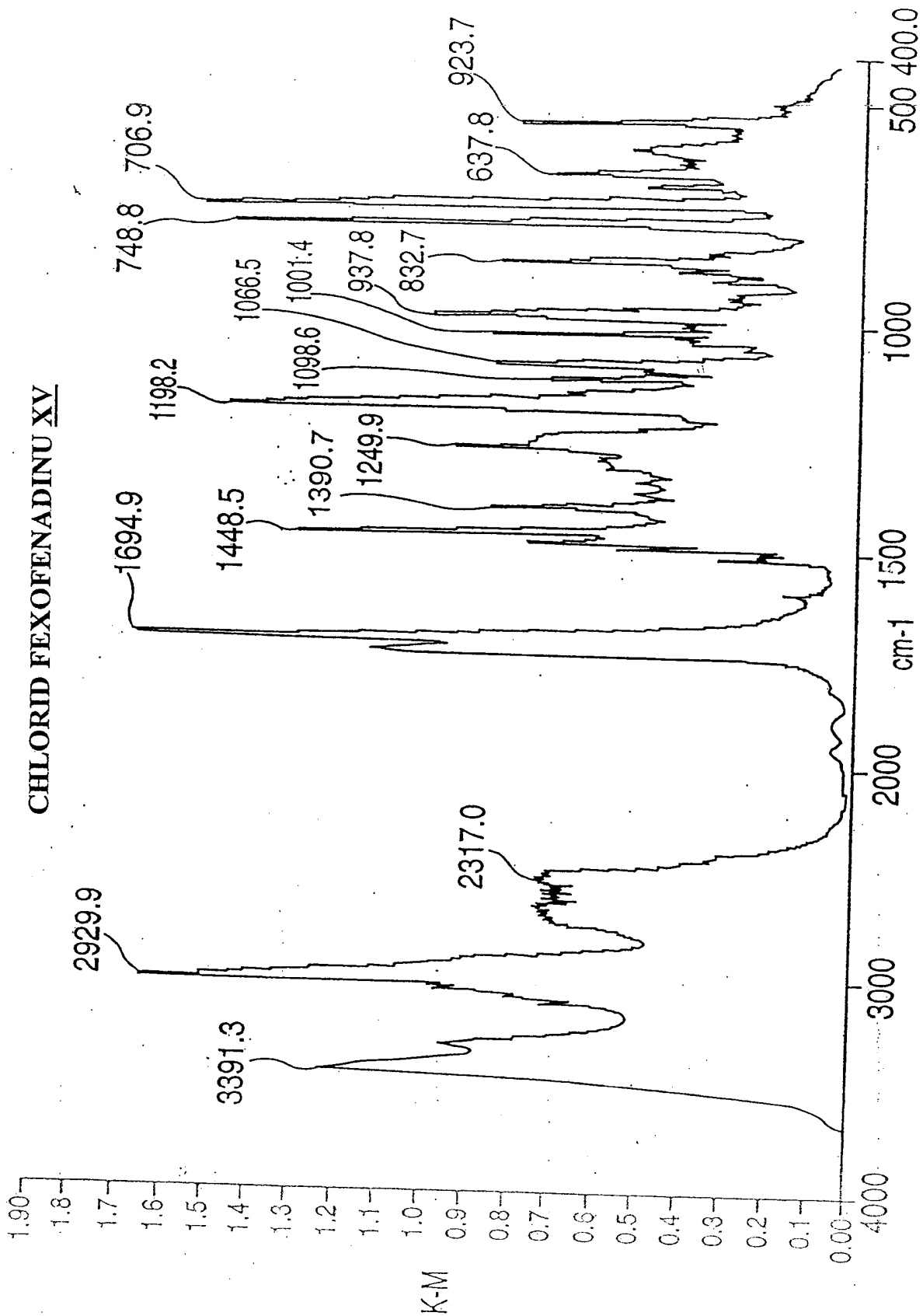
20/22



18.05.04

PV 2003-2019

21/22



OBR. 21

18.05.04

71 2003-3019

22/22

AMORFNÍ CHLORID FEXOFENADINU

