



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040546A A2

HR P20040546A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 413/04**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 15.06.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US02/38182

Datum podnošenja međunarodne prijave 27.11.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/045329

Datum međunarodne objave 05.06.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/334,316
60/354,939
10/262,965
10/263,192

(32) Datum podnošenja prve prijave: 29.11.2001.
11.02.2002.
03.10.2002.
03.10.2002.

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

(71) Podnositelj prijave: **Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Basel Street 5, P.O. Box 3190, 49131 Petah-Tiqva, IL**

(72) Izumitelji: **Neomi Gershon, 11 Nachshon Street, 44447 Kfar Saba, IL**
Valerie Niddam-Hildesheim, 9 Keren Hayessod, P.O. Box 1343, 40500 Even-Yeouda, IL
Eduard Schwartz, Carmel St. 68, 76305 Rehovot, IL

(74) Punomoćnik: **Damir MIJATOVIĆ, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPCI ZA PROČIŠĆAVANJE LEVOFLOKSACINA**

(57) Sažetak: Levofloksacin je pročišćen otapanjem levofloksacina u polarnom otapalu na povišenoj temperaturi i kristaliziranjem pročišćenog levofloksacina. Preferirano, dodaje se antioksidans da se poveća čistoća.

HR P20040546A A2

OPIS IZUMA**Reference srodnih prijava**

- 5 Ova prijava je prijava djelomično u nastavku na patentnu prijavu serijskog broja 10/262,965, predano 3.10.2002., koja se poziva na privremene prijave serijskog broja 60/326,958, predano 3.10.2001., 60/334,316, predano 29.11.2001. i 60/354,939, predano 11.2.2002., i patentnu prijavu serijskog broja 10/263,192, predano 3.10.2002. Cjelokupni sadržaj svake od ovih prijava uključen je ovdje putem reference.

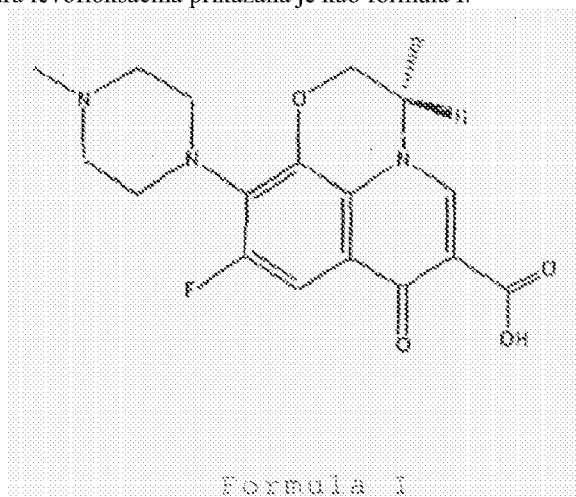
10 **Područje izuma**

Predmetni izum odnosi se na postupke za pročišćavanje levofloksacina. U preferiranoj izvedbi levofloksacin se priprema s antioksidansima.

15 **Pozadina izuma**

Levofloksacin je sintetički antibiotik širokog spektra. Levofloksacin je S-enantiomer racemata, ofloksacina, fluorokinolonskog antimikrobnog sredstva. Antibakterijska aktivnost ofloksacina prisutna je primarno kod S-enantiomera. Mehanizam djelovanja levofloksacina i drugih fluorokinolonskih antimikrobnih sredstava uključuje 20 inhibiciju DNA giraze (bakterijska topoizomeraza II), enzima potrebnog za replikaciju DNA, popravljjanje pogrešaka transkripcije i rekombinaciju. Levofloksacin je na raspolaganju kao LEVAQUIN[®] koji se može davati oralno ili se može davati intravenozno.

Levofloksacin je kiralni fluorinirani karboksikinolon. Njegov kemijski naziv je (S)-9-fluor-2,3-dihidro-3-metil-10-(4- 25 -metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-6-karboksilna kiselina hemihidrat (CAS Registry No. 100986-85-4). Kemijska struktura levofloksacina prikazana je kao formula I.



30 U.S. Patent No. 4,382,892 usmjeren je na pirido[1,2,3-de][1,4]benzoksazinske derivate I postupke za njihovu pripremu.

U.S. Patent No. 5,053,407 usmjeren je na optički aktivne piridobenzoksazinske derivate, postupke za njihovu pripremu i 35 intermedijere korisne postupke za pripremu takvih derivata.

U.S. Patent No. 5,051,505 usmjeren je na postupke za pripremu piperazinil kinolonskih derivata. Postupak obuhvaća 35 reakciju dihalokinolona s piperazinskim derivatima i tetraalkil amonijevim halidima u prisutnosti polarnog otapala kao što je acetonitril, dimetil formamid, piridin, sulfolan i dimetil sulfoksid.

U.S. Patent No. 5,155,223 usmjeren je na preparaciju kinolinkarboksilnih kiselina.

40 U.S. Patent No. 5,545,737 iznosi selektivnu proizvodnju levofloksacin hemihidrata ili monohidrata kontroliranjem sadržaja vode vodenog otapala u kojem se levofloksacin otopi za vrijeme kristalizacije. Arutla et al., Arzneimittelforschung (October 1998) 48(10): 1024-7, tvrdi da racemična smjesa loksacina ima antioksidativno svojstvo.

45 Jedan nedostatak postupaka za pročišćavanje levofloksacina u prethodnim radovima je da često ne postižu zadovoljavajuće iskorištenje. Na primjer, tipična su iskorištenja 45-65%. Ostaje potreba za novim postupcima za

pročišćavanje levofloksacina, naročito pročišćene preparacije imaju smanjene nečistoće, kao što je anti-levofloksacin, desmetil levofloksacin, N-oksid levofloksacin, des fluor-levofloksacin i/ili dekarboksi-levofloksacin.

Sažetak izuma

5

Predmetni izum pruža nove postupke za pročišćavanje levofloksacina. Levofloksacin se otopi u polarnom otapalu, preferirano izabranom iz skupine koja se sastoji od niza DMSO, metil etil keton, acetonitril, alkohol (preferirano butanol), keton, njihove smjese i njihove vodene smjese, pri povišenoj temperaturi i kristalizira da nastane levofloksacin. U jednoj izvedbi, otapalo je bezvodno. U drugoj izvedbi, dodaje se antioksidans što dovodi do nastajanja čistijeg levofloksacin produkta.

10

Detaljan opis izuma

Sirove i polusirove preparacije levofloksacina može se prirediti, postupcima poznatim u struci.

15

Alternativno, sirovi levofloksacin može se prirediti, na primjer, na sljedeći način: Reakcijska posuda volumena 1 litre opremljena mehaničkom miješalicom, hladilom i termometrom, zagrijana na 80°C, napuni se s 87.5 g (0.31 mol) (S)-(-)-9,10-difluor-3-metil-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksilnom kiselinom, 61.3 mL DMSO i 86.3 mL (0.77 mol) N-metilpiperazina. Razmuljena smjesa se miješa brzinom od 250 rpm (okretaja u minuti) u atmosferi dušika na 80°C do potpune reakcije (praćenje pomoću HPLC). Onda se razmuljena smjesa ohladi do 75°C dokapa se smjesa izopropanola (675 mL) i vode (25 mL) na ovoj temperaturi kroz 2 sata. Razmuljena smjesa se onda ohladi do 5°C kroz 4 sata, održava na ovoj temperaturi 2 sata i filtrira u vakuumu na ovoj temperaturi. Krutina se onda ispere s 175 mL izopropanola (2 ispiranja) i osuši u vakuumu da se dobije sirovi levofloksacin.

20

U jednoj izvedbi predmetnog izuma, pročišćava se sirovi levofloksacin. Kako se ovdje koristi, "pročišćeni levofloksacin" je relativni izraz koji znači više čist. Kako se ovdje koristi, "sirovi levofloksacin" odnosi se na levofloksacin koji nije prošao pročišćavajući korak kristalizacije. Sirova preparacije levofloksacina miješa se sa prikladnim otapalom da nastane smjesa koja je tipično suspenzija. Temperatura smjese se onda povisi da se pojača otapanje levofloksacina u otapalu. Tipično, povišena temperatura je u rasponu od oko 80°C do oko 110°C. Preferirano, smjesa se zagrijava uz refluks. Preferirano, kada se levofloksacin otopi u otapalu, smjesa se filtrira dok je vruća. Pročišćeni levofloksacin se onda taloži, preferirano polaganim hlađenjem, i preferirano sakuplja. Pročišćeni levofloksacin preferirano ima čistoću oko 99% ili više, više preferirano oko 99.5% ili više.

25

30

Polarna otapala su općenito prikladna. Preferirano, otapalo je DMSO, metil etil keton, butanol, acetonitril, njihove smjese ili njihove vodene smjese. Kako se ovdje koristi, izraz "polarno otapalo" je namijenjen kao relativni pojam da označava relativno više polarno nego drugo otapalo.

35

Otapalo može biti bezvodno ili može sadržavati malu količinu vode. Otapalo preferirano sadrži vodu kada se koristi antioksidans topljiv u vodi, kao što je natrij metabisulfit. Količina vode treba biti manje od oko 20% (v/v) i preferirano oko 10% (v/v) ili manje. Veće količine vode imaju tendenciju da smanje iskorištenje. n-BuOH : H₂O (9:1) i acetonitril : H₂O (99:1) su primjeri prikladnih otapala koja sadrže vodu. Acetonitril i acetonitril : H₂O (99:1) su najviše preferirana otapala za pročišćavanje levofloksacina.

40

U drugoj izvedbi, antioksidans se dodaje u smjesu prije taloženja. Antioksidans može biti bilo koji onaj koji sprečava nastajanje N-oksida levofloksacina, naročito za vrijeme kristalizacije. Primjeri uključuju askorbinsku kiselinu, natrij askorbat, kalcij askorbat, askorbinski palmitat, butilirani hidroksianizol, butilirani hidroksitoluen, 2,4,5-trihidroksi butirofenon, 4-hidroksimetil-2,6-di-terc-butil fenol, eritorbnu kiselinu, gajak gumu (guaiac), propil galat, tiodipropionsku kiselinu, dilauril tiodipropionat, te rc-butilhidrokinon, tokoferole (kao što je vitamin E) i njihove farmaceutski prihvatljive soli i njihove smjese. Preferirano, antioksidans uključuje natrij metabisulfit ili askorbinsku kiselinu.

50

Antioksidans, ako se koristi, može se dodati u različitim trenucima postupka pročišćavanja. Na primjer, u jednoj izvedbi, antioksidans se umiješa s levofloksacinom prije ili za vrijeme koraka kristalizacije ili prije koraka otapanja. U drugoj izvedbi, antioksidans se umiješa uz (S)-(-)-9,10-difluor-3-metil-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoksazin-6-karboksilnu kiselinu, prekursor levofloksacina, prije njegovog pretvaranja u levofloksacin pri povišenoj temperaturi.

55

Količina antioksidansa, kada je prisutan, je preferirano oko 0.2% do oko 5 % težinski, više preferirano oko 0.2% do oko 1 %.

60

Funkcija i prednosti ovih i drugih izvedbi predmetnog izuma potpunije će se razumjeti iz dolje danih primjera. Sljedeći primjeri su namijenjeni da ilustriraju prednosti predmetnog izuma, ali ne daju primjer cjelokupnog dometa izuma.

PRIMJERI

Sljedeća tablica 1 daje sažetak rezultata eksperimenata opisanih dolje u odjeljku Primjeri. Postotak svake komponente u tablici 1 određen je pomoću HPLC primjenom postupka temeljenog na postupku farmakopeje European Pharmacopea za tvari srodne loksacinu.

Tablica 1: Pročišćavanje za vrijeme kristalizacije

Pr.	Sistem otapala	Profil Nečistoća							
		Sirovo				Pročišćeno			
		Levo	Neč. D Anti	Neč. E desme	Neč. F N- oksid	Levo	Neč. D Anti	Neč. E desme	Neč. F N- oksid
1	n-Bu-OH	99.44	ND	0.11	0.19	99.60	ND	0.09	0.19
2	n-BuOH Asc. acid (2.4%)	99.58	ND	0.11	0.21	99.78	ND	0.08	ND
3	n-BuOH/H ₂ O Na ₂ S ₂ O ₅ (0.6%)	99.58	ND	0.11	0.21	99.85	ND	0.08	ND
4	ACN	99.44	ND	0.11	0.19	99.67	ND	0.04	0.15
5	ACN:H ₂ O	99.64	0.08	0.09	<0.03	99.85	ND	0.06	<0.03
6	ACN:H ₂ O Na ₂ S ₂ O ₅ (0.2%)	99.77	0.03	0.05	<0.03	99-93	ND	<0.03	ND
7	ACN Na ₂ S ₂ O ₅ (0.5%)	99.58	ND	0.11	0.21	99.70	ND	0.06	0.1
8	DMSO:H ₂ O	99.44	ND	0.11	0.19	99.75	ND	0.06	0.13
9	MEK	99.44	ND	0.11	0.19	99.58	ND	ND	0.26
10	ACN:H ₂ O (90:10) Na ₂ S ₂ O ₅ (0.5%)	99.58	ND	0.11	0.21	99.69	ND	0.08	ND
11	ACN:H ₂ O (95:5) Na ₂ S ₂ O ₅ (0.5%)	99.58	ND	0.11	0.21	99.74	ND	0.06	ND
12	ACN:H ₂ O (95:5) Na ₂ S ₂ O ₅ (0.25%)	99.58	ND	0.11	0.21	99.81	ND	0.08	ND
13	DMSO Asc, Acid (0.6%)	99.80	ND	0.03	0.02	-	-	-	-
14	DMSO Na ₂ S ₂ O ₅ (°-5 eq.)	99.77	0.04	0.10	<0.03	-	-	-	-

ND = Nije opaženo.

Primjer 1

n-BuOH

1g sirovog levofloksacina stavljeno je u suspenziju u 7 ml n-BuOH. Smjesa je zagrijana do temperature refluksa do potpunog otapanja supstance. Onda je otopina hlađena do RT kroz period od 2.5 sati. Talog je filtriran u vakuumu, ispran n-BuOH i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 810 mg (81%) pročišćenog levofloksacin hemihidrata.

Primjer 2

n-BuOH/askorbinska kiselina

1.5 g sirovog levofloksacina i 36 mg askorbinske kiseline stavljeno je u suspenziju u 9.5 ml n-BuOH u inertnoj atmosferi. Smjesa je zagrijana do temperature refluksa i provedeno je vruće filtriranje. Otopina je onda uparena do suhog i dodan je n-BuOH (10 ml). Smjesa je zagrijana do refluksa do potpunog otapanja i onda ohlađena do RT kroz period od 1.5 sati. Talog je filtriran u vakuumu, ispran n-BuOH (4 ml) i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 840 mg (56%) pročišćenog levofloksacin hemihidrata.

Primjer 3

n-BuOH:H₂O (9:1)/metabisulfit

1.5 g sirovog levofloksacina i 10 mg natrij metabisulfita stavljeno je u suspenziju u 6 ml smjese n-BuOH:H₂O (9:1) u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijana do temperature refluksa do potpunog otapanja supstance. Onda je otopina hlađena do RT kroz period od 1.5 sati. Talog je filtriran u vakuumu, ispran smjesom n-BuOH:H₂O (9:1) (4 ml) i osušen na 60°C

u vakuumskoj peći da se dobije 1.2 g(81 %) pročišćenog levofloksacin hemihidrat. Pročišćeni levofloksacin hemihidrat nije sadržavao gotovo ništa N-oksida levofloksacina.

Primjer 4

ACN

1.5 g sirovog levofloksacina stavljeno je u suspenziju u 10.5 ml ACN. Smjesa je zagrijavana do temperature refluksa do potpunog otapanja supstance. Onda je otopina hladena do 0°C kroz period od 20 minuta. Talog je filtriran u vakuumu, ispran s ACN (1.5 ml) i osušen na 30 °C u vakuumskoj peći da se dobije 1.15 g (77%) pročišćenog levofloksacina (hemihidrat/monohidrat smjesa). Pročišćeni levofloksacin sadržavao je otprilike pola količine desmetil levofloksacina u odnosu na sirovi uzorak.

Primjer 5ACN:H₂O (99 : 1)

25 g vlažnog sirovog levofloksacina (oko 22.17 g suhog levofloksacina) stavljeno je u suspenziju u 225 mL smjese ACN:H₂O (99 : 1) u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijavana do temperature refluksa kroz 1 sat i onda još vruća filtrirana u vakuumu kroz Hyflow. Onda je otopina ponovno zagrijana do refluksa i ohlađena do 0°C kroz period od 1 sata. Talog je filtriran u vakuumu, ispran smjesom ACN : H₂O (2×12 mL) i osušen u vakuumskoj peći da se dobije 18.6 g (84%) pročišćenog levofloksacin hemihidrata. Pročišćeni levofloksacin hemihidrat sadržavao je otprilike jednu trećinu manje desmetil levofloksacina nego sirovi uzorak.

Primjer 6ACN:H₂O (99:1)/metabisulfit

8 g vlažnog sirovog levofloksacina (oko 5.6 g suhog levofloksacina) i 14 mg natrij metabisulfita stavljeno je u suspenziju u 39 ml smjese ACN : H₂O (99:1) u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijavana do temperature refluksa kroz 1 sat, dodano je 0.65 g Hyflo i zagrijavanje uz refluks je nastavljeno dodatnih pola sata. Smjesa je filtrirana u vakuumu dok je još bila vruća. Onda se otopina ohladi do 3°C kroz period 30 minuta. Talog je filtriran u vakuumu, ispran smjesom ACN : H₂O (99:1) (5 ml) i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 1.77 g (31%) pročišćenog levofloksacina. Tehnički problemi za vrijeme vrućeg filtriranja smanjili su iskorištenje.

Primjer 7

ACN / metabisulfat

1.5 g sirovog levofloksacina 8 mg natrij metabisulfita stavljeno je u suspenziju u 10.5 ml ACN u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijavana do temperature refluksa i provedeno je vruće filtriranje. Onda je otopina opet zagrijana do temperature refluksa do potpunog otapanja tvari. Otopina se onda hladi do 0°C kroz period od 30 minuta. Talog je filtriran u vakuumu i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 1.04 g (69%) pročišćenog levofloksacina. Pročišćeni levofloksacin sadržavao je otprilike pola količine N-oksida levofloksacina u odnosu na sirovi uzorak.

Primjer 8DMSO / H₂O

1g sirovog levofloksacina stavljeno je u suspenziju u 1.5 ml DMSO. Smjesa je zagrijavana do 108°C do potpunog otapanja tvari. Onda je H₂O (7.5 ml) dodavana kroz 10 minuta i smjesa je ohlađena do RT. Talog je filtriran u vakuumu, ispran s 1 ml smjese DMSO:H₂O 1:5 i osušen na 60°C u peći s protokom zraka da se dobije 840 mg (84%) pročišćenog levofloksacin hemihidrata.

Primjer 9

MEK

1.5 g sirovog levofloksacina stavljeno je u suspenziju u 15 ml MEK. Smjesa je zagrijana do temperature refluksa do potpunog otapanja supstance. Onda je otopina hladena do -5°C kroz period od 3 sata. Talog je filtriran u vakuumu, ispran s 1.5 ml MEK i osušen na 30°C u vakuumskoj peći da se dobije 840 mg (84%) pročišćenog levofloksacin hemihidrata.

Primjer 10ACN:H₂O (9:1) / metabisulfit

1.5 g sirovog levofloksacina i 8 mg natrij metabisulfita stavljeno je u suspenziju u 10.5 ml smjese ACN:H₂O 9:1 u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijana do temperature refluksa do potpunog otapanja supstance. Onda je otopina hladena

do RT kroz period od 30 minuta. Talog je filtriran u vakuumu, ispran smjesom ACN:H₂O 9:1 (4 ml) i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 1.16 g (77%) čistog levofloksacina.

Primjer 11

5 ACN:H₂O (95:5) / metabisulfit (8 mg)

1.5 g sirovog levofloksacina i 8 mg natrij metabisulfita stavljeno je u suspenziju u 10.5 ml smjese ACN:H₂O 95:5 u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijavana do temperature refluksa i provedeno je vruće filtriranje. Otopina je opet zagrijana do temperature refluksa i onda ohlađena do 3°C kroz 30 minuta. Talog je filtriran u vakuumu i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 500 mg (33%) čistog levofloksacina.

Primjer 12

ACN:H₂O (95:5) / metabisulfit (4 mg)

15 1.5 g sirovog levofloksacina i 4 mg natrij metabisulfita stavljeno je u suspenziju u 15 ml smjese ACN:H₂O 95:5 u atmosferi dušika. Smjesa je zagrijana do temperature refluksa do potpunog otapanja supstance. Onda je otopina hlađena do 3°C kroz period od 2 sata. Talog je filtriran u vakuumu i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 1.3 g (86.7%) čistog levofloksacina.

Primjer 13

20 DMSO / askorbinska kislina

U tikvicu s tri grla opremljenu hladilom stavljeno je, u suspenziju u 3.5 ml DMSO na 80°C u atmosferi dušika, 5g (17.8 mmol) (S)-(-)-9,10-difluor-3-metil-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksilne kiseline, 4.46 g (44.6 mmol), 31 mg (0.17 mmol) askorbinske kiseline. Reakcijska smjesa je zagrijavana na ovoj temperaturi (4 h 30) do potpunog završetka reakcije. Onda je otopina ohlađena do 70°C i dokapana je IPA (40 ml). Smjesa je ohlađena do 0°C kroz 1 sat i onda miješana na ovoj temperaturi 30 minuta. Talog je filtriran u vakuumu, ispran s IPA (10 ml) i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 5.63 g (87.6%) čistog levofloksacina.

Primjer 14

30 DMSO / metabisulfit

U tikvicu s tri grla opremljenu hladilom stavljeno je, u suspenziju u 7 ml DMSO na 80°C u atmosferi dušika, 10 g (35.5 mmol) (S)-(-)-9,10-difluor-3-metil-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksilne kiseline, 9.0 g (90 mmol), 34 mg (0.17 mmol) natrij metabisulfita. Reakcijska smjesa je zagrijavana na ovoj temperaturi (5h 30) do potpunog završetka reakcije. Onda je otopina ohlađena do 70°C i dokapana je IPA (40 ml). Smjesa je ohlađena do 0°C kroz 1 sat i onda miješana na ovoj temperaturi 30 minuta. Talog je filtriran u vakuumu, ispran s IPA (10 ml) i osušen na 60°C u vakuumskoj peći da se dobije 11.8 g (92.4%) čistog levofloksacina.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za preparaciju levofloksacina čistoće oko 99% ili više **naznačen time** da obuhvaća: otapanje levofloksacina u polarnom otapalu pri povišenoj temperaturi; i
- 45 kristaliziranje pročišćenog levofloksacina.
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da je čistoća pročišćenog levofloksacina oko 99.5% težinski ili više.
3. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da je povišena temperatura u rasponu od oko 80°C do oko 110°C.
- 50 4. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da povišena temperatura je temperatura refluksa otopine.
5. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da se polarno otapalo izabere iz skupine koja se sastoji od niza dimetil sulfoksid, metiletil keton, acetonitril, butanol, njihove smjese i njihove vodene smjese.
6. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da je otapalo acetonitril.
7. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da je otapalo smjesa acetonitrila i vode gdje je količina vode
- 55 u otapalu oko 10% ili manje.
8. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da je količina desmetil levofloksacina u pročišćenom levofloksacinu najmanje za jednu trećinu manja nego količina u polaznom levofloksacinu.
9. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da dalje obuhvaća dodavanje antioksidansa prije koraka kristalizacije.
- 60 10. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da se antioksidans izabere iz skupine koja se sastoji od niza askorbinska kislina, natrij askorbat, kalcij askorbat, askorbinski palmitat, butilirani hidroksianizol, butilirani hidroksitoluen, 2,4,5-trihidroksibutirofenon, 4-hidroksimetil-2,6-di-terc-butilfenol, eritorbna kislina, gvajak guma,

propil galat, tiodipropionska kiselina, dilauril tiodipropionat, terc-butilhidrokinon, tokoferoli i njihove farmaceutski prihvatljive soli i smjese.

11. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da je antioksidans natrij metabisulfit.
12. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da je antioksidans askorbinska kiselina.
- 5 13. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da je količina N-oksid levofloksacina u pročišćenom levofloksacinu najmanje za jednu trećinu manja nego količina u polaznom levofloksacinu.
14. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da je količina N-oksid levofloksacina pročišćenom levofloksacinu oko 0.1% ili manje.
15. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da je čistoća pročišćenog levofloksacina oko 99.5% težinski ili više.
- 10 16. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da dalje obuhvaća korak određivanja da li polazni levofloksacin sadrži količinu N-oksid levofloksacina koja se ne može zamijetiti pomoću HPLC.
17. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da je otapalo acetonitril i gdje je pročišćeni levofloksacin temeljno čisti levofloksacin hemihidrat.
- 15 18. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da i gdje je pročišćeni levofloksacin temeljno čisti levofloksacin hemihidrat.
19. Postupak za preparaciju levofloksacin hemihidrata čistoće oko 99% ili više **naznačen time** da obuhvaća: otapanje levofloksacina u polarnom otapalu pri povišenoj temperaturi; i kristaliziranje levofloksacin hemihidrata.
- 20 20. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da je povišena temperatura u rasponu od 80°C do oko 110°C.
21. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da povišena temperatura je temperatura refluksa otopine.
22. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da se otapalo izabere iz skupine koja se sastoji od niza acetonitril, dimetilsulfoksid:H₂O, metiletil keton, butanol i njihove smjese.
- 25 23. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da je otapalo dimetil sulfoksid : H₂O u omjeru oko 1:5.
24. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da je otapalo metiletil keton.
25. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da je otapalo n-butanol.
26. Postupak prema patentnom zahtjevu 19 **naznačen time** da je otapalo acetonitril.
27. Produkt **naznačen time** da je dobiven postupkom prema patentnom zahtjevu 1.
- 30 28. Produkt **naznačen time** da je dobiven postupkom prema patentnom zahtjevu 9.
29. Produkt **naznačen time** da je dobiven postupkom prema patentnom zahtjevu 19.
30. Postupak za preparaciju levofloksacina čistoće oko 99% ili više **naznačen time** da obuhvaća: otapanje levofloksacina u polarnom otapalu; dodavanje antioksidansa; i
- 35 kristaliziranje pročišćenog levofloksacina, gdje se korak dodavanja odvija prije ili nakon koraka otapanja a prije koraka kristalizacije.
31. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da je antioksidans u rasponu od oko 0.2% do oko 5% težinski levofloksacina.
32. Postupak prema patentnom zahtjevu 9 **naznačen time** da se antioksidans dodaje u levofloksacin prije koraka otapanja.
- 40 33. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 **naznačen time** da dalje obuhvaća dodavanje antioksidansa za vrijeme koraka kristalizacije.
34. Postupak za preparaciju levofloksacina čistoće oko 99% ili više **naznačen time** da obuhvaća prevođenje (S)-(-)-9,10-difluor-3-metil-7-okso-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoksazin-6-karboksilne kiseline u levofloksacin pri povišenoj temperaturi u prisutnosti antioksidansa.
- 45 35. Postupak prema patentnom zahtjevu 34 **naznačen time** da je čistoća levofloksacina oko 99.5% težinski ili više.
36. Postupak prema patentnom zahtjevu 34 **naznačen time** da je količina N-oksid levofloksacina u levofloksacinu oko 0.1% ili manje.
37. Postupak za preparaciju levofloksacin hemihidrata **naznačen time** da obuhvaća: otapanje levofloksacina u otapalu koje se izabere iz skupine koja se sastoji od niza acetonitril, acetonitril:H₂O, dimetil sulfoksid:H₂O, metil etil keton, butanol, butanol:H₂O i njihove smjese; i kristaliziranje levofloksacin hemihidrata,
- 50 38. Postupak prema patentnom zahtjevu 37 **naznačen time** da se otapalo bitno sastoji od smjese butanol:H₂O u omjeru oko 9:1 ili acetonitril : H₂O u omjeru oko 99:1.
- 55 39. Postupak prema patentnom zahtjevu 38 **naznačen time** da se otapalo bitno sastoji od smjese acetonitril:H₂O u omjeru oko 99:1.
40. Postupak prema patentnom zahtjevu 37 **naznačen time** da je temperatura otapala povišena do temperature više od 80°C i manje od 110°C.
41. Postupak prema patentnom zahtjevu 37 **naznačen time** da korak otapanja obuhvaća zagrijavanje otapala uz refluks.
- 60 42. Postupak prema patentnom zahtjevu 36 **naznačen time** da obuhvaća sušenje kristaliziranog levofloksacin hemihidrata na oko 60°C.

SAŽETAK

Levofloksacin je pročišćen otapanjem levofloksacina u polarnom otapalu na povišenoj temperaturi i kristaliziranjem pročišćenog levofloksacina. Preferirano, dodaje se antioksidans da se poveća čistoća.