



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020522A A2

HR P20020522A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 H 1/00**
C 07 H 17/08

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 14.06.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/33845

Datum podnošenja međunarodne prijave 15.12.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/44262

Datum međunarodne objave 21.06.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/171,221
60/171,839

(32) Datum podnošenja prve prijave: 16.12.1999.
22.12.1999.

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

(71) Podnositelj prijave:

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

(72) Izumitelji:

Edi Schwartz, Remez 70, Rechovot, IL
Ilya Avrutov, Beery Street 50, 42842 Bat Hefer, IL
Igor Lifshitz, Shipnoza 9/11, Petach Tiqva, IL
Ronen Borochovit, Apt. 50, 5 Mordechai Gur Street, Netanya, IL
Basem Masarwa, P.O.Box 3857, 40400 Taibe, IL

(74) Punomoćnik:

Damir MIJATOVIĆ, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **POSTUPCI ZA PREPARACIJU POLIMORFA KLARITROMICINA I NOVI POLIMORF IV**

(57) Sažetak: Predmetni izum odnosi se na postupke za pretvaranje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II koji uključuju razmuljivanje klaritromicina forme 0 s vodom. Predmetni izum također se odnosi na postupke za preparaciju klaritromicina forme II pretvaranjem eritromicina A u klaritromicin i nakon toga pretvaranje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II razmuljivanjem. Predmetni izum odnosi se dalje na novi polimorf klaritromicina forme IV, postupak za njegovu preparaciju, farmaceutske kompozicije koje uključuju spoj i postupke za upotrebu spoja kao terapijskog sredstva.

HR P20020522A A2

OPIS IZUMA

Reference srodnih prijava

- 5 Predmetna prijava poziva se na privremenu prijavu U. S. Provisional Application No. 60/171,839 predanu 22. 12. 1999. i 60/171,221 predanu 16. 12. 1999.

Područje izuma

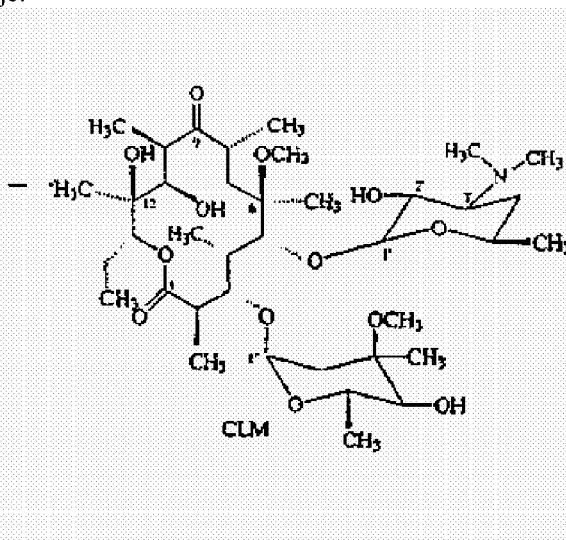
- 10 Izum se odnosi na postupke za pripremu polimorfne forme II klaritromicina putem razmuljivanja polimorfne forme 0 klaritromicina u vodi. Izum se također odnosi na postupke za pripremu polimorfne forme IV klaritromicina.

- Razmuljivanjem u vodi može se klaritromicin forme 0 prevesti u klaritromicin forme II. U različitim uvjetima može nastati novi polimorfni oblik klaritromicina označen forma IV. Izum se odnosi na upotrebu tako nastalih polimorfa klaritromicina u farmaceutskim kompozicijama; i na postupke za njihovu upotrebu.

Pozadina izuma

- 20 6-O-metil eritromicin A (klaritromicin) je polusintetički makrolidni antibiotik srodan eritromicinu A. Klaritromicin pokazuje odličnu antibakterijsku aktivnost protiv gram pozitivnih bakterija, nekih gram negativnih bakterija, anaerobnih bakterija mikoplazme i klamidije. Stabilan je u kiselim uvjetima i efikasan kada se daje oralno. Klaritromicin je korisna terapija za infekcije gornjeg dišnog trakta kod odraslih i djece. Klaritromicin je stabilan u kiselim uvjetima i efikasan kada se daje oralno.

- 25 Kemijska struktura klaritromicina je:



- Kako je naznačeno u U. S. Patent No. 5,945,405, identificirano je nekoliko kristalnih oblika klaritromicina i/ili solvata klaritromicina, "forma 0", "forma I" i "forma II". Kristalni oblik klaritromicina tipično je određen rendgenskim difraktogramima praha. Različiti kristalni oblici klaritromicina mogu imati različitu toplinsku stabilnost, cijenu preparacije, svojstva otapanja i bioraspoloživost.

- Objavljeno je da različiti postupci preparacije klaritromicina opisani u patentnoj literaturi dovode do različitih oblika klaritromicina. Pročišćavanje sirovog klaritromicina objavljeno je da prevodi jedan oblik klaritromicina u drugi. Na primjer, postupci u kojima se spoj pročišti prekrizacijom iz etanola, objavljeno je da dovode do inicijalnog stvaranja solvata forme 0 (vidi U. S. Patent No. 5,945,405) ili do inicijalnog stvaranja forme I (vidi U. S. Patent No. 5,858,986). Solvat forme 0 može se upotrijebiti kao terapijsko sredstvo, kako je opisano U.S. Patent No.5, 945,405. Patent 405 iznosi da se solvat forme 0 može prevesti u nesolvatnu formu I uklanjanjem otapala sušenjem na temperaturi od oko 0°C do oko 50°C. Za drugi oblik, forma II, objavljen je da je relativno termodinamički stabilan u usporedbi s formom I. Klaritromicin koji je trenutačno na tržištu u Sjedinjenim Državama pod nazivom Biaxin® formuliran je s formom II.

- Opisano je nekoliko postupaka za pretvaranje klaritromicina forme 0 ili forme I u formu II. Jedna takva metoda, kako je opisano u U.S. Patent No. 4,945,405 i U.S. Patent No.5,858,986, je zagrijavanje forme 0 u vakuumu na temperaturi od između oko 70°C i 110°C. Prema predmetnom patentu, solvat forme 0 prvo prelazi u formu I klaritromicina i onda u formu II. Ovaj postupak je opisan u U.S. Patent No. 4,945,405 i U.S. Patent No. 5,858,986. Međutim, ovaj korak sušenja u vakuumu za pretvaranje forme 0 u formu II je skup s obzirom na energiju i upotrijebljeni materijal. Objavljeno

je da klaritromicin forme II nastaje kada forma I kristalizira iz različitih otapala, uključujući etanol i vodu. (US 5, 844, 105).

Sažetak izuma

Izum se odnosi na postupke za pripremu polimorfni oblika klaritromicina putem razmuljivanja klaritromicina forme 0 u vodi. Razmuljivanjem u vodi klaritromicin forme 0 može se prevesti u klari tromi čin forme II.

Novi polimorfni oblik klaritromicina, označen forma IV, može nastati pod drugačijim uvjetima. Takvi uvjeti uključuju, na primjer, taloženje iz vodenog etanola kod neutralizacije soli klaritromicina s mravljom kiselinom pomoću natrijevog hidroksida pri niskoj temperaturi.

Izum se odnosi na upotrebu tako nastalih polimorfa klaritromicina u farmaceutskim kompozicijama; i na postupke za njihovo korištenje.

Predmetni izum odnosi se na postupak za prevođenje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II koji uključuje razmuljivanje klaritromicina forme 0 u vodi. Predmetni izum također se odnosi na postupke za preparaciju klaritromicina forme II prevođenjem eritromicina A u klaritromicin i nakon toga prevođenjem klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II razmuljivanjem.

Dodatno, predmetni izum odnosi se na novi polimorf klaritromicina, to je klaritromicin forme IV, postupak za njegovu preparaciju, farmaceutske kompozicije koje uključuju formu IV i postupke za upotrebu forme IV kao terapeutskog sredstva.

Klaritromicin forme IV može se karakterizirati rendgenskim difraktogramom praha koji pokazuje karakteristične maksimume na 7.6 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 i 19.3 ± 0.2 .

Kratki opis crteža

Slika 1 pokazuje rendgenski difrakcijski spektar praha klaritromicin 6-O-metileritromicina A forme IV.

Kratki opis izuma

Otkrili smo da klaritromicin forme 0 prolazi transformaciju u formu II jednostavno razmuljivanjem forme 0 klaritromicina s vodom.

Predmetni postupak za pretvaranje klaritromicina forme 0 u formu II je jednostavniji i manje skup nego prethodno opisani postupci za pretvaranje forme 0 u formu II koje, na primjer, zahtijevaju produženo zagrijavanje na visokoj temperaturi.

Novi polimorf klaritromicina koji označavamo "Forma IV" nastaje pod drukčijim uvjetima. Naš forma IV klaritromicin može se koristiti kao prethodno poznati oblici klaritromicina. Može se formulirati u farmaceutske kompozicije koje uključuju terapijski efikasnu količinu klaritromicina forme IV i jedan ili više farmaceutski prihvatljiv nosač. Te farmaceutske kompozicije mogu se davati kao terapijski efikasan antibiotik. Svaki od ovih aspekata predmetnog izuma je dalje opisano detaljnije dolje.

Izrazi "6-O-metileritromicin A" i "klaritromicin" koriste se ovdje naizmjenično i namijenjeni su da uključuju klaritromicin u bilo kojem kristaliničnom obliku ili njihove smjese kao i amorfne krutine, sirupe ili polukrutine koji obuhvaćaju 6-O-metileritromicin A u bilo kojem stanju čistoće, ako nije drukčije naznačeno ili kao što zahtijeva kontekst.

Izraz "Forma 0" ovdje se koristi da označava kristalnu formu 0 ili solvat forme 0 6-O-metileritromicina A. Solvat forme 0 karakteriziran je položajima kuta 2-theta u rendgenskom difraktogramu praha na 4.6 ± 0.2 , 6.5 ± 0.2 , 7.6 ± 0.2 , 9.2 ± 0.2 , 10.2 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 , 12.5 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 17.0 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 i 19.5 ± 0.2 . Ovaj difraktogram može ponešto varirati ovisno o otapalu. Na primjer, etanolat forme 0 može biti karakteriziran položajima kuta 2-theta na 4.7 ± 0.2 , 6.6 ± 0.2 , 7.7 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 10.4 ± 0.2 , 11.1 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 i 24.0 ± 0.2 .

Izraz "Forma I" ovdje se koristi da označava kristalnu formu I klaritromicina. Forma I karakterizirana je položajima kuta 2-theta u rendgenskom difraktogramu praha na 5.2 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 10.2 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 14.2 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 15.7 ± 0.2 i 16.4 ± 0.2 . Forma I također je karakterizirana egzotermnim prijelazom na 132.2°C pomoću diferencijalne skenirajuće

kalorimetrije i endotermnim maksimumima na 223.4 °C i 283.3 °C nakon čega slijedi egzotermni maksimum na 306.9°C.

Izraz "Forma II" ovdje se koristi da označava kristalnu formu I klaritromicina. Forma II karakterizirana je položajima kuta 2-theta u rendgenskom difraktogramu praha na 8.5 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 11.5 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 12.4 ± 0.2 , 13.7 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 15.2 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 16.9 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 i 20.5 ± 0.2 . Forma II također je karakterizirana talištem na 223.4°C i endotermnim maksimumom na 283.3°C određenim diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom.

10 Nastajanje klaritromicina forme II

Predmetni izum odnosi se na postupke za pretvaranje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II koji uključuju razmuljivanje klaritromicina forme 0 s vodom. Predmetni izum također se odnosi na postupak za preparaciju klaritromicina forme II iz eritromicina A koji uključuje razmuljivanje klaritromicina forme 0 u vodi. U jednoj izvedbi ovaj postupak uključuje prvo pretvaranje eritromicina A u klaritromicin i nakon toga razmuljivanje klaritromicina forme 0 s vodom da nastane klaritromicin forme II.

Postoji nekoliko postupaka kojima može nastati klaritromicin iz eritromicina A kao što je opisano dalje dolje. U nekima od ovih postupaka početni oblik klaritromicina koji nastaje je forma 0. U drugim postupcima početni oblik klaritromicina koji nastaje nije forma 0, već prije n1ka druga forma koja se poslije pretvori u formu 0.

Kako je ovdje upotrijebljeno, izrazi "razmuljivanje" i "razmuljeno" su namijenjeni da uključuju miješanje čestica u tekućini, preferirano vodi.

U predmetnom izumu dobije se mokra krutina klaritromicina, na primjer obrađivanjem klaritromicina etanolom, filtriranjem i ispiranjem taloga etanolom. Mokra krutina se razmulji s vodom, preferirano na temperaturi okoline, oko jedan sat. Korak razmuljivanja može uključivati miješanje klaritromicina i vode .

Nakon što se klaritromicin forme 0 pretvori u klaritromicin forme II razmuljivanjem nastali kristalinični klaritromicin forme II može se onda izolirati, preferirano filtriranjem, i osušiti u peći, preferirano peći s vakuumom, na temperaturi od između oko temperature okoline i oko 70°C, preferirano od oko 40°C do oko 60°C, još više preferirano oko 50°C. Preferirano, sušenje se provodi u vakuumu.

U koraku razmuljivanja bilo koje izvedbe koje uključuju ovdje opisano pretvaranje forme 0 u formu II, klaritromicin forme 0 se razmulji u oko 2 do oko 25 ml vode po gramu klaritromicina forme 0. Više preferirano, klaritromicin forme 0 se razmulji u oko 3 do oko 10 ml po gramu klaritromicina forme 0. Najviše preferirano, klaritromicin forme 0 se razmulji u oko 5 ml vode po gramu klaritromicina forme 0.

Za svrhu ove specifikacije temperatura okoline je od oko 20°C do oko 25°C.

Izraz "obrađivanje" kako je ovdje upotrijebljeno odnosi se na resuspendiranje, otapanje, ispiranje, miješanje, kristaliziranje ili prekrystaliziranje klari tromicina u nekom od gore opisanih otapala.

Kao što je gore naznačeno, postupci za pripremanje klaritromicina forme II prema predmetnom izumu mogu uključivati prvo pretvaranje eritromicina A u klaritromicin prije razmuljivanja klaritromicina forme 0 s vodom da nastane klaritromicin forme II. Ovo pretvaranje eritromicina A u klaritromicin može se provesti bilo kojim postupkom koji koriste stručnjaci u području. Općenito, klaritromicin se priprema metiliranjem 6-hidroksi skupine eritromicina A. Međutim, u procesu pretvaranja je neophodno da se zaštiti različite skupine, naročito hidroksilne skupine na položajima eritromicina A koje su potencijalno reaktivne sa sred-stvima za alkiliranje, prije alkiliranja 6-hidroksi skupine. Primjeri postupaka za preparaciju klaritromicina opisani su, na primjer, in U. S. Patent Nos. 4, 331, 803, 4,670,549, 4,672,109, 4,990,602,5 ,858,986, 5,844,105 i 5,945,405 koji su ovdje svaki uključeni putem reference u svojoj potpunosti. Kao primjer, U. S. Patent Nos. 4,990,602 i 5,858,986 opisuju postupak za preparaciju klaritromicina iz eritromicina A tako da se zaštiti 9-okso skupina supstituiranom oksimskom skupinom, zaštite se C-2' i C-4" hidroksilne skupine, metilira se C-6 hidroksilna skupina i deoksimira i uklone zaštitne skupine. Različiti drugi postupci za pretvaranje eritromicina A u klaritromicin koji postoje ili postupci koji mogu biti zamišljeni u budućnosti mogu se također primijeniti.

Klaritromicin forme IV nastao razmuljivanjem forme 0

Predmetni izum se također odnosi na klaritromicin forme II prepariranjem razmuljivanjem klaritromicina forme 0 u vodi i farmaceutске kompozicije koje uključuju klaritromicin forme II prepariran razmuljivanjem klaritromicina forme 0 u vodi.

Farmaceutске kompozicije prema ovoj izvedbi uključuju terapijski efikasnu količinu klaritromicina forme II prepariranog razmuljivanjem forme 0 u vodi ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i jednog ili više farmaceutski prihvatljivog nosača. Takve kompozicije mogu se davati kako je predloženo dolje s obzirom na kompozicije koje sadrže klaritromicin forme IV.

Klaritromicin forme IV

Jedan aspekt predmetnog izuma pruža novi polimorf klaritromicina označen forma IV ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol. Ovaj novi oblik klaritromicina ima rendgenski difraktogram praha s karakterističnim maksimumima na 7.6 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 i 19.3 ± 0.2 stupnjeva dva theta. Slika 1 prikazuje rendgenski difraktogram spoja klaritromicina forme IV unutar dometa predmetnog izuma.

Farmaceutске kompozicije koje uključuju klaritromicin forme IV

Drugi aspekt predmetnog izuma pruža farmaceutске kompozicije koje uključuju terapijski efikasnu količinu klaritromicina forme IV ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača.

Izraz "klaritromicin forme IV" kako je ovdje upotrijebljen namijenjen je da uključuje klaritromicin forme IV kao i krutine, sirupe ili polukrutine koje obuhvaćaju klaritromicin forme IV u bilo kojem stanju čistoće ako nije drukčije naznačeno.

Farmaceutске kompozicije predmetnog izuma daju se ljudima i drugim životinjama bilo kojim prihvatljivim putem unutar razumne medicinske procjene, kao što je oralno, rektalno, parenteralno, intracisternalno, intravaginalno, intraperitonealno, topički (kao što su prašci, mazila ili kapljice), bukalno (pod jezik) ili kao oralni ili nazalni sprej. Preferirano, farmaceutске kompozicije predmetnog izuma formuliraju se za oralno davanje u čvrstom, ili . tekućem obliku, za parenteralne injekcije ili za rektalno davanje.

Izraz "parenteralno" davanje kako je ovdje upotrijebljen odnosi se na načine davanja koji uključuju intravenozne, intramuskularne, intraperitonealne, intrasternalne, subkutane i intraartikularne injekcije i infuzije.

Farmaceutске kompozicije predmetnog izuma za parenteralne injekcije uključuju na primjer farmaceutski prihvatljive sterilne vodene ili nevodene otopine, disperzije, suspenzije ili emulzije kao i sterilne praškove za rekonstituciju u sterilne otopine za injekcije neposredno prije upotrebe. Primjeri prikladnih vodenih i nevodnih nosača, sredstava za razrjeđivanje, otapala ili prenosni ka uključuju vodu, etanol, poliole (kao što je glicerol, propilen glikol, polietilen glikol i slično) i njihove pogodne smjese, biljna ulja (kao što je maslinovo ulje) i organske estere za injekcije kao što je etil oleat. Ispravna fluidnost može se postići, na primjer, upotrebom materijala za presvlačenje kao što je lecitin, održavanjem potrebne veličine čestica u slučaju disperzija i upotrebom sredstava za smanjenje površinske napetosti.

Farmaceutске kompozicije predmetnog izuma mogu također sadržavati jedan ili više dodataka kao što su konzervansi, sredstva za vlaženje, sredstva za emulgiranje i sredstva za dispergiranje. Sprečavanje djelovanja mikroorganizama može se osigurati uvođenjem raznih antibakterijskih i antifungalnih sredstava, na primjer, parabena, klorbutanola, fenol sorbične kiseline i slično. Također može biti poželjno da su unutar farmaceutске kompozicije uključiti jedno ili više izotoničnih sredstava kao što su šećeri, natrijev klorid i slično. Produžena apsorpcija farmaceutске forme za injekcije može se postići uvođenjem sredstava koja odgađaju apsorpciju kao što je aluminijev monostearat i želatina.

U nekim slučajevima, kako bi se produžilo djelovanje klaritromicina forme IV, poželjno je da se uspori apsorpcija klaritromicina forme IV iz subkutane ili intramuskularne injekcije. Ovo se može postići na primjer upotrebom tekuće suspenzije kristalinične ili amorfnе tvari koja je slabo topljiva u vodi. Brzina apsorpcije klaritromicina forme IV onda ovisi o njegovoj brzini otapanja koja, opet, može ovisiti o veličini kristala i obliku kristala. Alternativno, usporena apsorpcija parenteralno davane forme klaritromicina forme IV može se postići otapanjem ili suspendiranjem klaritromicina forme IV u uljnom prenosnom sredstvu.

Depo oblici za injekcije prave se stvaranjem mikrokapsuliranih matrica klaritromicina forme IV u biodegradabilnim polimerima kao što je polilaktid - poliglikolid. Ovisno o omjeru lijeka prema polimeru i prirodi upotrijebljenog određenog polimera, može se kontrolirati brzina otpuštanja klaritromicina forme IV. Primjeri drugih biodegradabilnih

polimera uključuju poli (ortoestere) i poli (anhidride). Depo formulacije za injekcije također se prepariraju zatvaranjem klaritromicina forme IV u liposome ili mikroemulzije koje su kompatibilne s tjelesnim tkivima.

5 Formulacije za injekcije mogu se sterilizirati, na primjer, filtriranjem kroz filter koji zadržava bakterije, ili uključivanjem sredstava za sterilizaciju u formu sterilne čvrste kompozicije koja se može otopiti ili dispergirati u sterilnoj vodi ili drugom sterilnom mediju za injekcije neposredno prije upotrebe.

Čvrste forme za oralno davanje uključuju kapsule, tablete, pilule, praškove i granule. U takvim formama, za doziranje klaritromicin forme IV se miješa s najmanje jednim inertnim farmaceutski prihvatljivim ekscipijentom ili nosačem; 10 takvi farmaceutski prihvatljivi ekscipijenti ili nosači uključuju natrijev citrat i ili dikalcijev fosfat i/ili

- a) punila ili dodatke što je škrob, laktoza, sukroza, glukoza, manitol i silicijeva kiselina,
- b) veziva kao što je, na primjer, karboksimetilceluloza, alginati, želatina, polivinilpirolidon, sukroza i akacija,
- c) sredstva za ovlaživanje kao što je glicerol,
- d) sredstva za razgrađivanje kao što je agar-agar, kalcijev karbonat, krumpirov ili tapioka škrob, alginska kiselina, neki 15 silikati i natrijev karbonat,
- e) sredstva za usporavanje kao što je parafin,
- f) sredstva za ubrzavanje apsorpcije kao što su kvarterni amonijevi spojevi,
- g) sredstva za vlaženje kao što je, na primjer, cetilni alkohol i glicerol monostearat,
- h) sredstva za apsorpciju kao što je kaolin i bentonitna glina, i
- 20 i) sredstva za podmazivanje kao što je talk, kalcijev stearat, magnezijev stearat, čvrsti polietilen glikoli, natrijev lauril sulfat i njihove smjese.

U slučaju kapsula, tableta i pilula, forme doziranja mogu također obuhvaćati pufere.

25 Čvrste kompozicije sličnog tipa mogu se također upotrijebiti kao punila u mekanim i tvrdim želatinskim kapsulama korištenjem takvih ekscipijenata kao što je laktoza ili mliječni šećer kao i polietilen glikoli velike molekulske težine i slično.

Čvrste forme doziranja tablete, dražeje, kapsule, pilule i granule mogu se preparirati s presvlakama i ljuskama kao što su 30 enterični omotači i drugi omotači dobro poznati u struci farmaceutskog formuliranja. Mogu izborno sadržavati sredstva za zamućivanje i mogu također biti takvog sastava da otpuštaju klaritromicin forme IV samo ili preferirano u određenom dijelu probavnog sistema, izborno na usporen način. Primjeri kompozicija za ugrađivanje koje se mogu upotrijebiti uključuju polimerne tvari i voskove.

35 Aktivne tvari mogu također biti u mikrokapsularnom obliku, ako je prikladno, s jednim ili više ekscipijenata, kao što su gore navedeni ekscipijenti.

Tekuće forme doziranja za oralno davanje uključuju farmaceutski prihvatljive emulzije, otopine, suspenzije, sirupi i eliksiri. Kao dodatak klaritromicinu forme IV, tekuće forme doziranja mogu sadržavati inertna sredstva za razrjeđivanje 40 koja se uobičajeno upotrebljava u struci kao što je, na primjer, voda ili drug: otapala, sredstva za otapanje i sredstva za emulgiranje kao što je cetilni alkohol, izopropilni alkohol, cetil karbonat, cetil acetat, benzilni alkohol, benzil benzoat, propilen glicol, 1,3-butilen glikol, dimetil formamid, ulja (određenije, sjemenke pamuka, kikirikija, kukuruza, klica, maslinovo, ricinusovo i ulje sezama), glicerol, tetrahidrofurfuril alkohol, polietilen glikol; i sorbitan esteri masnih kiselina te njihove smjese.

45 Oralne kompozicije prema predmetnom izumom moć također uključivati jedno ili više pomoćnih sredstava kao što su sredstva za vlaženje, sredstva za emulgiranje i sredstva za suspendiranje, sredstva za zaslađivanje, arome i miris.

Suspenzije dodatno uz aktivne spojeve mogu sadržavati sredstva za suspendiranje kao, na primjer, etoksilirane izostearil 50 alkohole, polioksietilen sorbitol i sorbitan estere, mikrokristaliničnu celulozu, aluminijev metahidroksid, bentonit, agar-agar i tragakant te njihove smjese.

Kompozicije za rektalno ili vaginalno davanje su preferirano supozitoriji koji se mogu prirediti miješanjem spojeva predmetnog izuma s prikladnim neiritirajućim ekscipijentima ili nosačima kao što je kakao maslac, polietilen glikol ili 55 vosak za supozitorije koji su čvrsti na sobnoj temperaturi ali tekući na tjelesnoj temperaturi pa se, prema tome, tope u rektumu ili vagini i oslobađaju klaritromicin forme IV.

Spojevi predmetnog izuma mogu se također davati u obliku liposoma. Kao što je poznato u struci, liposomi se općenito 60 izvode iz fosfolipida ili drugih lipidnih supstanci. Liposomi nastaju iz mono ili multi lamelarnih hidriranih tekućih kristala koji su dispergirani u vodenoj sredini. Može se upotrijebiti bilo koji netoksični fiziološki prihvatljiv lipid koji se može metabolizirati i koji je sposoban da tvori liposome. Predmetne kompozicije u obliku liposoma mogu uz spoj predmetnog izuma sadržavati dodatno stabilizatore, konzervanse, ekscipijente i slično. Preferirani lipidi su fosfolipidi i

fosfatidilkolini (lecitini), prirodni kao i sintetički. Postupci za stvaranje liposoma poznati su u struci. Vidi, na primjer, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p. 33 et seq.

Forme doziranja za topičko davanje spoja predmetnog izuma uključuju praškove, sprejeve, masti i sredstva za inhaliranje. Klaritromicin forme IV miješa se u sterilnim uvjetima s farmaceutski prihvatljivim nosačem i bilo kojim potrebnim konzervansima, puferima ili propelantima koji mogu biti potrebni. Oftalmičke formulacije, masti za oči, praškovi i otopine se također razmatraju unutar dometa predmetnog izuma.

Postupci za upotrebu klaritromicina forme IV kao terapijskog sredstva 6-O-metileritromicini su korisni kao antibakterijska sredstva. Klaritromicin je naročito djelotvoran u liječenju infekcija, posebno putem oralnog davanja i prema tome je korisno antibakterijsko sredstvo.

U skladu s tim, jedan aspekt predmetnog izuma pruža postupke za primjenu klaritromicina forme IV ili farmaceutski prihvatljive soli kao terapijskog sredstva.

Specifično, jedna izvedba predmetnog izuma je postupak za liječenje bakterijskih infekcija kod sisavaca kojima treba takvo liječenje što uključuje davanje sisavcu terapijski efikasne količine klaritromicina forme IV.

Stvarne razine doziranja klaritromicina forme IV u farmaceutskim kompozicijama predmetnog izuma mogu se varirati tako da se dobije količina klaritromicina forme IV koja je efikasna da postigne željenu terapijsku reakciju za određenog pacijenta, kompoziciju i način davanja. Izabrana razina doziranja ovisit će o različitim faktorima kao što je aktivnost određenog spoja, način davanja, ozbiljnost stanja koje se liječi, veličina pacijenta i stanje i prethodna povijest bolesti pacijenta koji se liječi. Međutim, u stručnost u području spada da se započne doziranje klaritromicina forme IV na razinama nižim nego što je potrebno za postizanje željenog terapijskog efekta i da se postepeno povisi doziranje dok se ne postigne željeni efekt. Tako odgovarajuću terapijski efikasnu količinu može odrediti liječnik, veterinar ili drugi profesionalac u zdravstvu koji ima iskusno u određivanju odgovarajućih doza za liječenje.

Postupci za pripremanje klaritromicina forme IV

Druga izvedba predmetnog izuma pruža postupke za pripremu klaritromicina forme IV koji uključuju pretvaranje eritromicina A u klaritromicin forme IV.

Kao što je gore opisano, eritromicin A se pretvara u klaritromicin općenito metiliranjem 6-hidroksi skupine na eritromicinu A. U procesu pretvaranja potrebno je da se zaštite različite skupine, naročito hidroksilne skupine na 2' i 4" položajima eritromicina A. Kao primjer, prijave U. S. Patent Nos. 4,990,602 i 5,858,986 opisuju kao postupak za preparaciju klaritromicina iz eritromicina A oksimacijom C-9 karbonila, zaštitu C-2' i C-4" hidroksilnih skupina, metiliranje C-6 hidroksi skupine te deoksimaciju i uklanjanje zaštitnih skupina.

U postupku pretvaranja eritromicina A u klaritromicin forme IV, eritromicin A se prvo pretvara u oksimski oblik eritromicina A koji ima zaštitne skupine na 2' i/ili 4" položaju, kao što je 6-O-metil-2',4"-bis(trimetilsilil)eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksim. Oksim se priredi postupcima koji su općenito poznati u struci. 6-O-metil-2',4"-bis(trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksim je primjer oksimskog oblika eritromicina A koji ima 2-metoksi-prop-2-il substituent na oksimu i sililne zaštitne skupine na položajima 2' i 4". Oksim se, na primjer, može supstituirati alkoksialkilnim skupinama različitim od 2-metoksiprop-2-il te 2' i/ili 4" položaji mogu biti supstituirani, na primjer, zaštitnim skupinama, kao što sililne skupine osim trimetilsilila. Primjeri prikladnih zaštitnih skupina na položajima 2' i 4" uključuju, na primjer, tri supstituirane sililne, acilne, alkil karbonilne, alkoksikarbonilne, niži alkenil monokarbonilne skupine, niže alkoksikarbonilne skupine, alkilkarbonilne ili arilkarbonilne skupine ili druge skupine poznate u struci, uključujući one na primjer opisane u U.S. 5,837,829. Oksim se može zaštititi skupinama poznatim u struci kao što su one iznesene u U.S. 4,990,602 ili 5,837,829 koje su ovdje uključene putem referenci.

Kao što je gore naznačeno, zaštitne skupine štite različite položaje od potencijalnog reagiranja s alkilirajućim sredstvima za vrijeme alkiliranja 6-hidroksi skupine kada s metilira položaj 6. Iako pretvaranje eritromicina A u zaštićeni oksim, kao što je 6-O-metil-2',4"-bis(trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksim, može postići bilo kojim postupcima poznatim stručnjacima u području, u preferiranom postupku eritromicin A se prvo oksimira i nakon toga se zaštitne skupine dodaju na položaje 2' i 4".

Prikladni postupci za oksimiranje i dodavanje zaštitnih skupina pokazani su u U.S. Patent Nos. 5,858,986 i 4,990,602 koji podučavaju o općenitim postupcima za oksimiranje koji se mogu upotrijebiti u skladu s predmetnim izumom, kao što je reagiranje eritromicina A sa supstituiranim hidroksilaminom R'ONH₂, ili reakcija eritromicina A s hidroksilaminom hidrokloridom u prisutnosti baze ili hidroksilaminom u prisutnosti kiseline, nakon čega slijedi reakcija s R'X, gdje R' je alkoksialkil. U.S. Patent No. 5,858,986 i 4,990,602 dalje opisuju prikladne postupke za zaštitu dvije hidroksilne skupine (tj. na položajima 2' i 4") sililnim skupinama. Hidroksilne skupine mogu se zaštititi simultano ili u različitim koracima.

Uklanjanje zaštitnih skupina i deoksimiranje 6-O-metil-2',4" bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il) oksima (ili drugog zaštićenog oksima) se onda postiže obrađivanjem kiselinom i sredstvom za deoksimiranje da se dobije klaritromicin. Primjeri prikladnih sredstava za deoksimiranje za upotrebu s predmetnim izumom uključuju anorganske spojeve sumpornog dioksida kao što je natrijev hidrogensulfid, natrij piro-sulfat, natrij tiosulfat, natrij sulfid, natrij hidrosulfid, natrij metabisulfid, natrij bisulfid, natrij ditionat, kalijev hidrogen sulfid, kalij tiosulfat, kalij metabisulfid i slično. Naročito preferirana sredstva za deoksimiranje su natrij metabisulfid i natrij bisulfid i slično. Uklanjanje zaštite može se provesti prije deoksimiranja ili se uklanjanje zaštite i deoksimiranje može postići u jednom koraku ("one - pot" sinteza) obrađivanjem s kiselinom, kao što je mravlja kiselina, i sredstvom za deoksimiranje.

Smjesa 6-O-metil-2',4" bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksima, kiseline, sredstva za deoksimiranje i vodene otopine, preferirano vodene otopine etanola, miješa se uz refluks kroz vrijeme dovoljno da se pretežno završi reakcija. Smjesa se onda ohladi do oko 0°C i doda se otopina natrij hidroksida (koncentracije od oko 20 % do oko 48%, preferirano oko 48%) na ovoj temperaturi dok pH reakcijske smjese postane veći od 8, preferirano veći od 10, i najviše preferirano oko 10 do oko 11. Kristalni klaritromicin se onda izolira, preferirano filtriranjem. Mokra supstanca se onda prenese u reakcijsku posudu i dodaje se voda na temperaturi oko temperature okoline oko jedan sat uz miješanje. Krutina se onda filtrira, ispere vodom i osuši u sušioniku da se dobije klaritromicin forme IV. Sušenje u sušioniku preferirano se odvija na temperaturi od oko temperature okoline i oko 50°C, preferirano od oko 40°C do oko 50 °C, više preferirano oko 50°C. Preferirano, sušenje se odvija u sušioniku s vakuumom.

Sljedeći primjeri priloženi su da omogućе stručnjaku u području da primjenjuje izum i samo ilustriraju izum. Primjeri se ne bi trebali uzeti kao ograničenje za domet izuma kako je definirano u patentnim zahtjevima.

Primjer 1

Klaritromicin (5g, proba ~ 95%) je otopljen u 60 mililitara etanola uz refluks. Otopina je onda ohlađena do oko 10°C i talog je filtriran i ispran s 5 mililitara hladnog etanola. Dobiveno je 6 grama mokre krutine za koju je rendgenska difrakcijska analiza pokazala (PXRD) da je klaritromicin kristalne forme 0. Tako dobiveni produkt je razmuljen uz miješanje u 25 mililitara vode pri temperaturi okoline oko 1 sat i čvrsta tvar je onda filtrirana. Rendgenska difrakcijska analiza praha učinjena je na mokrom produktu i za produkt je utvrđeno da je polimorf II. Produkt je osušen na temperaturi od oko 50°C u vakuumu. Konačni produkt bio je 4.5 grama čistog klaritromicina (proba iznad 98%) polimorfne forme II.

Primjer 2

U smjesu 6-O-metil-2',4" bis (trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksima (40 g), etanola (120 ml), vode (120 ml) i natrijevog metabisulfita (40.8 g), dodana je mravlja kiselina (2.3 ml) smjesa zagrijana do refluksa. Miješanje uz refluks nastavljeno je 4 sata. Smjesa je ohlađena do oko 0°C. Dodana je otopina (47%) pri ovoj temperaturi dok nije postignut pH reakcijske smjese oko 11. Talog koji je nastao filtriran je, ispran dvaput s 160 ml vode. Mokra tvar je prebačena u reakcijsku posadu i dodano je 4 volumena vode na sobnoj temperaturi. te miješano oko 1 sat. Krutina je filtrirana, isprana vodom (130 ml) i osušena u vakuumu na temperaturi od 50°C da se dobije 26 grama klaritromicina forme IV.

Primjer 2 pokazuje jednu izvedbu predmetnog izuma koja uključuje postupak za preparaciju 6-O-metileritromicina A forme IV. Bit će očito onima u struci da se temeljeno na ovom izlaganju mogu upotrijebiti slični postupci u kojima se koriste druga sredstva za deoksimiranje, kiseline itd. i/ili se upotrebljavaju druge količine od onih prikazanih u primjeru, ovisno o faktorima kao što je raspoloživost produkata ili ograničenja proizvodnje ili financijska ograničenja, tako dugo dok je dobiveni produkt 6-O-metileritromicin A forme IV. Slično, bit će očito onima u struci da se može dodati korake gore reprezentativnom postupku, kao što su dodatni koraci pročišćavanja, tako dugo dok je dobiveni produkt 6-O-metileritromicin A forme IV.

Primjer 1 pokazuje pojedinu izvedbu predmetnog izuma koja uključuje postupak za preparaciju 6-O-metileritromicina A forme IV. Bit će očito onima u struci da se temeljeno na ovom izlaganju mogu upotrijebiti slični postupci u kojima se variraju parametri postupka prema onima u primjerima, na primjer ako se upotrijebe različite količine, temperature, tehnike izoliranja itd. tako dugo dok je dobiveni produkt klaritromicin forme II.

Predmetni izum pruža postupke za pretvaranje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II razmuljivanjem u vodi, farmaceutske kompozicije koje uključuju klaritromicin forme II prepariran razmuljivanjem forme 0, klaritromicin forme IV, farmaceutske kompozicije koje uključuju klaritromicin forme IV, postupke za liječenje primjenom klaritromicina forme IV i postupke za preparaciju klaritromicina forme IV. Iako je predmetni izum opisan s obzirom na neke izvedbe kao primjer, ima puno drugih varijacija gore opisanih izvedbi koje će biti očite stručnjacima u području, čak i kada

elementi ili koraci nisu izričito označeni kao primjer. Razumije se da su ove modifikacije unutar dosega predmetnog izuma.

5 PATENTNI ZAHTEJEVI

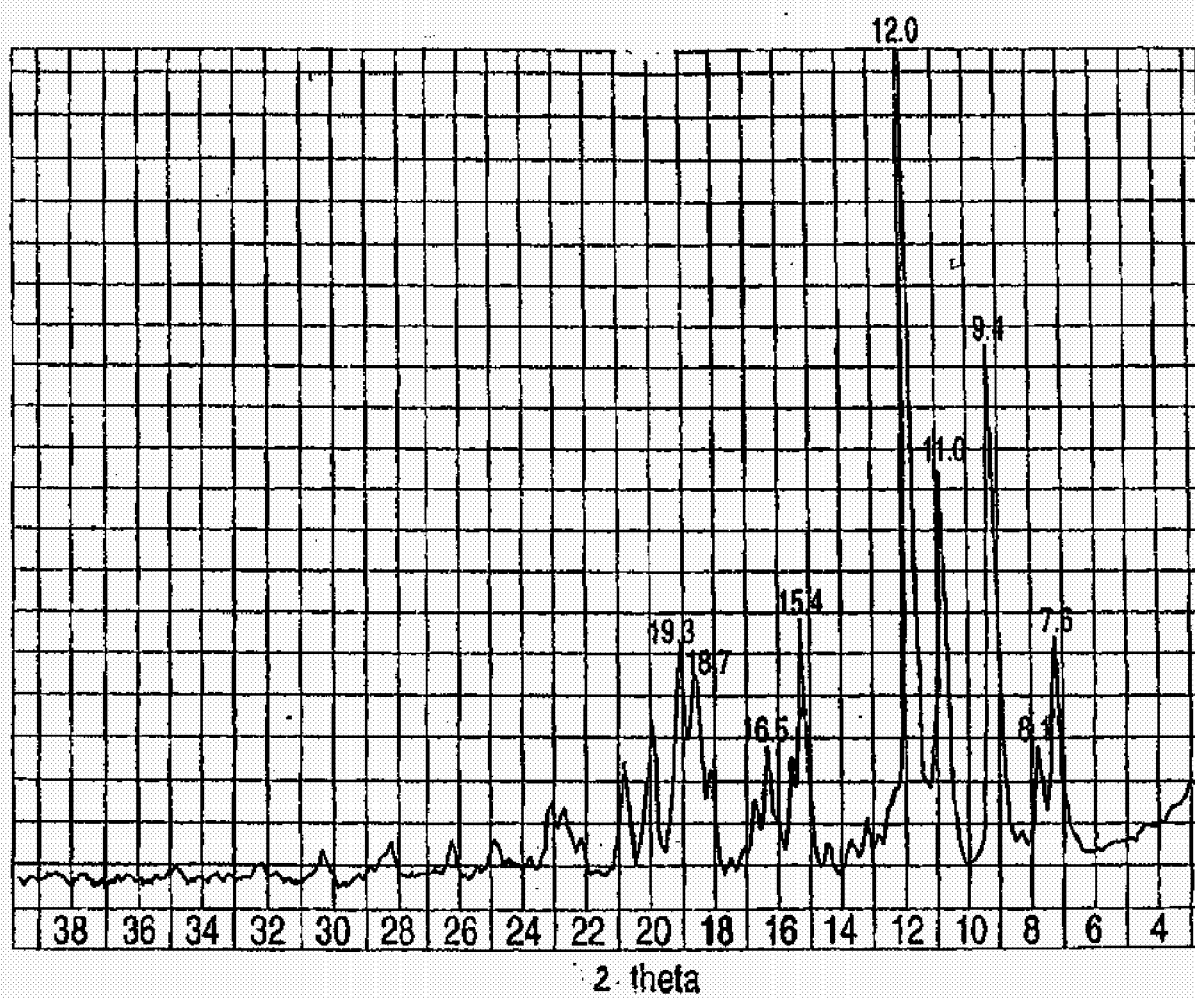
1. Postupak za pretvaranje polimorfne forme 0 klaritromicina u polimorfnu formu II klaritromicina **naznačen time** da obuhvaća razmuljivanje krutine koja obuhvaća klaritromicin forme 0 u vodi.
2. Postupak za pretvaranje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II **naznačen time** da obuhvaća razmuljivanje klaritromicina forme 0 s vodom.
3. Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da se klaritromicin forme 0 razmulji u oko 2 do oko 25 ml vode po gramu klaritromicina forme 0.
4. Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da se klaritromicin forme 0 razmulji u oko 3 do oko 10 ml vode po gramu klaritromicina forme 0.
5. Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da se razmuljivanje odvija na temperaturi oko temperature okoline.
6. Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da dalje obuhvaća sušenje klaritromicina forme II koji nastaje razmuljivanjem klaritromicina forme 0 s vodom.
7. Postupak prema zahtjevu 6 **naznačen time** da se sušenje odvija u vakuumu.
8. Postupak za preparaciju klaritromicina forme II **naznačen time** da obuhvaća pretvaranje eritromicina A u klaritromicin forme 0; i razmuljivanje klaritromicina forme 0 s vodom da nastane klaritromicin forme II.
9. Postupak prema zahtjevu 8 **naznačen time** da se klaritromicin forme 0 razmulji u oko 2 do oko 25 ml vode po gramu klaritromicina forme 0.
10. Postupak prema zahtjevu 8 **naznačen time** da se klaritromicin forme 0 razmulji u oko 3 do oko 10 ml vode po gramu klaritromicina forme 0.
11. Postupak prema zahtjevu 8 **naznačen time** da se razmuljivanje odvija na temperaturi oko temperature okoline.
12. Postupak prema zahtjevu 8 **naznačen time** da dalje obuhvaća sušenje klaritromicina forme II koji nastaje razmuljivanjem klaritromicina forme 0 s vodom.
13. Postupak prema zahtjevu 12 **naznačen time** da se sušenje odvija u vakuumu.
14. Klaritromicin forme II **naznačen time** da je nastao razmuljivanjem klaritromicina forme 0 s vodom.
15. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća terapijski efikasnu količinu klaritromicina forme II nastalog razmuljivanjem klaritromicina forme 0 s vodom i najmanje jedan farmaceutski prihvatljiv nosač.
16. Klaritromicin forme IV **naznačen time** da je karakteriziran maksimumima u rendgenskoj difrakciji praha na vrijednostima dva theta od 7.6 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 i 19.3 ± 0.2 .
17. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da obuhvaća terapijski efikasnu količinu klaritromicina forme IV i najmanje jedan farmaceutski prihvatljiv nosač.
18. Farmaceutska kompozicija prema zahtjevu 15 **naznačena time** da je kompozicija prilagođena za davanje sisavcu postupkom izabranim od oralnog, rektalnog, parenteralnog, intracisternalnog, intravaginalnog, intraperitonealnog, topičkog, bukalnog i nazalnog davanja.
19. Farmaceutska kompozicija prema zahtjevu 17 **naznačena time** da je kompozicija u obliku praška.
20. Farmaceutska kompozicija prema zahtjevu 17 **naznačena time** da je kompozicija u obliku suspenzije.
21. Farmaceutska kompozicija prema zahtjevu 17 **naznačena time** da je kompozicija u obliku masti.
22. Postupak za liječenje bakterijske infekcije kod sisavca kojemu to treba **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcu terapijski efikasne količine klaritromicina forme IV.
23. Postupak prema zahtjevu 22 **naznačen time** da se klaritromicin forme IV daje navedenom sisavcu putem postupka izabranog iz grupe koja se sastoji od oralnog, rektalnog, parenteralnog, intracisternalnog, intravaginalnog, intraperitonealnog, topičkog, bukalnog i nazalnog davanja.
24. Postupak za preparaciju klaritromicina forme IV **naznačen time** da obuhvaća
 - pretvaranje eritromicina A u 6-O-metil eritromicin A oksim koji ima jednu ili više oksimskih zaštitnih skupina i zaštitne skupine na 2' i 4" položajima;
 - miješanje 6-O-metil eritromicin A oksima s vodenim etanolom, sredstvom za deoksimiziranje i mravljom kiselinom uz miješanje uz refluks kroz vrijeme dovoljno da se reakcija završi;
 - hlađenje smjese na oko 0°C; i
 - dodavanje otopine natrijevog hidroksida do postizanja pH oko 10 do oko 11.
25. Postupak prema zahtjevu 24 **naznačen time** da je sredstvo za deoksimiziranje natrijev metabisulfit.
26. Postupak prema zahtjevu 24 **naznačen time** da dalje obuhvaća izoliranje kristalnog klaritromicina nakon dodavanja otopine natrijevog hidroksida.
27. Postupak prema zahtjevu 26 **naznačen time** da dalje obuhvaća filtriranje i ispiranje navedenog klaritromicina.
28. Postupak prema zahtjevu 27 **naznačen time** da dalje obuhvaća sušenje navedenog klaritromicina da se dobije klaritromicin forme IV.
29. Postupak za preparaciju klaritromicina forme IV **naznačen time** da obuhvaća
 - (a) pretvaranje eritromicina A u oksim eritromicina A koji ima zaštitnu skupinu na oksimu i zaštitnu skupinu na jednom ili oba položaja 2' i 4";

- (b) miješanje oksima s vodenim etanolom, sredstvom za deoksimiziranje i mravljom kiselinom;
 (c) zagrijavanje smjese nastale u koraku (b) do temperature refluksa;
 (d) hlađenje smjese iz koraka (c) na oko 0°C;
 (e) dodavanje otopine natrijevog hidroksida do postizanja pH smjese oko 10 do oko 11;
 5 (f) izoliranje kristaliničnog klaritromicina iz smjese koraka (e);
 (g) prebacivanje klaritromicina iz koraka (f) u reakcijsku posudu i obrađivanje smjese vodom na temperaturi oko temperature okoline;
 (h) filtriranje i ispiranje klaritromicina iz koraka (g), i
 (i) sušenje klaritromicina iz koraka (h) da se dobije klaritromicin forme IV.
- 10 30. Postupak prema zahtjevu 29 **naznačen time** da je sredstvo za deoksimiranje natrijev metabisulfit.
 31. Postupak prema zahtjevu 29 **naznačen time** da se sušenje iz koraka (i) odvija na temperaturi od oko temperature okoline do oko 50°.
32. Postupak prema zahtjevu 29 **naznačen time** da se sušenje iz koraka (i) odvija u sušioniku s vakuumom.
 33. Postupak za preparaciju klaritromicina forme IV **naznačen time** da obuhvaća
- 15 (a) pretvaranje eritromicina A u 6-O-metil-2',4"-bis(trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksim;
 (b) miješanje 6-O-metil-2',4"-bis(trimetilsilil)-eritromicin A 9-O-(2-metoksiprop-2-il)oksima s vodenim etanolom, sredstvom za deoksimiziranje i mravljom kiselinom;
 (c) zagrijavanje smjese nastale u koraku (b) do temperature refluksa;
 (d) hlađenje smjese iz koraka (c) na oko 0°C;
 20 (e) dodavanje otopine natrijevog hidroksida do postizanja pH smjese oko 10 do oko 11;
 (f) izoliranje kristaliničnog klaritromicina iz smjese koraka (e);
 (g) prebacivanje klaritromicina iz koraka (f) u reakcijsku posudu i obrađivanje smjese vodom na temperaturi oko temperature okoline;
 (h) filtriranje i ispiranje klaritromicina iz koraka (g), i
 25 (i) sušenje klaritromicina iz koraka (h) da se dobije klaritromicin forme IV.
34. Postupak prema zahtjevu 33 **naznačen time** da je sredstvo za deoksimiranje natrijev metabisulfit.
 35. Postupak prema zahtjevu 33 **naznačen time** da se sušenje iz koraka (i) odvija na temperaturi od oko temperature okoline do oko 50°.
36. Postupak prema zahtjevu 33 **naznačen time** da se sušenje iz koraka (i) odvija u sušioniku s vakuumom.
 37. Postupak za preparaciju klaritromicina forme IV **naznačen time** da obuhvaća
- pretvaranje eritromicina A u 6-O-metil eritromicin A oksim koji ima jednu ili više oksimskih zaštitnih skupina i zaštitne skupine na 2' i 4" položajima;
 - miješanje 6-O-metil eritromicin A oksima s vodenim etanolom, sredstvom za deoksimiziranje i mravljom kiselinom uz miješanje uz refluks kroz vrijeme dovoljno da se reakcija završi;
 - 35 - hlađenje smjese na oko 0°C; i
 - povisivanje pH na više od 8.
38. Postupak prema zahtjevu 37 **naznačen time** da je sredstvo za deoksimiranje natrijev metabisulfit.
 39. Postupak prema zahtjevu 37 **naznačen time** da je vodena otopina preferirano vodena otopina etanola.
 40. Postupak prema zahtjevu 37 ili 39 **naznačen time** da se pH povisi na više od 10.
 40 41. Postupak prema zahtjevu 37 ili 39 **naznačen time** da se pH povisi na između oko 10 i oko 11.
 42. Postupak prema zahtjevu 37 **naznačen time** da dalje obuhvaća izoliranje kristalnog klaritromicina nakon dodavanja otopine natrijevog hidroksida.
 43. Postupak prema zahtjevu 42 **naznače time** da dalje obuhvaća filtriranje i ispiranje navedenog klaritromicina.
 44. Postupak prema zahtjevu 43 **naznačen time** da dalje obuhvaća sušenje navedenog klaritromicina da se dobije klaritromicin forme IV.
- 45

SAŽETAK

- 50 Predmetni izum odnosi se na postupke za pretvaranje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II koji uključuju razmuljivanje klaritromicina forme 0 s vodom. Predmetni izum također se odnosi na postupke za preparaciju klaritromicina forme II pretvaranjem eritromicina A u klaritromicin i nakon toga pretvaranje klaritromicina forme 0 u klaritromicin forme II razmuljivanjem. Predmetni izum odnosi se dalje na novi polimorf klaritromicina forme IV, postupak za njegovu preparaciju, farmaceutske kompozicije koje uključuju spoj i postupke za upotrebu spoja kao
- 55 terapeutskog sredstva.

KLARITROMICIN FORMA IV



Slika 1