

本
生
公
申
請
日
期

案 號	101175
類 別	A613/00

A4
C4

541175

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	蘭卓利(LINEZOLID)靜脈溶液用之容器
	英 文	CONTAINER FOR LINEZOLID INTRAVENOUS SOLUTION
二、發明人 創作	姓 名	1.珊卓 M. 辛斯 SANDRA M. SIMS 2.丹尼爾 C. 瓦德 DANIEL C. WADE 3.希 C. 瓦凡尼 SHRI C. VALVANI 4.菲爾 B. 包曼 PHIL B. BOWMAN
	國 籍	1.-4.均美國
三、申請人	住、居所	1.美國密西根州波特巨市威司福路9922號 2.美國密西根州波特巨市漢頓街6218號 3.美國密西根州卡拉馬遜市藍杉街5695號 4.美國密西根州卡拉馬遜市多瑞頓路6456號
	姓 名 (名稱)	美商法瑪西亞-普強公司 PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號
	代 表 姓 名	詹姆士 D. 達恩利 二世 JAMES D. DARNLEY, JR.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權

美國 2000年03月22日 60/191,383 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明背景

1. 發明範圍

本發明係關於使用聚烯烴作為在濕熱滅菌法進行時及後，與醫藥上有用抗細菌呋唑烷酮藥劑接觸之IV容器中之材質的用途。

2. 相關技藝說明

熟悉本技藝者皆熟知呋唑烷酮可作為格蘭氏陽性抗細菌劑，見，例如，美國專利第5,688,792號，第5,529,998號，第5,547,950號，第5,627,181號，第5,700,799號，第5,843,967號，第5,792,765號，第5,684,023號，第5,861,413號，第5,827,857號，第5,869,659號，第5,698,574號，第5,968,962號及第5,981,528號。

已知有各種容器可容納欲以IV注射方式投予患者之水溶液。最常見之IV溶液容器為玻璃及塑膠瓶與塑膠袋。

美國專利第4,803,102號揭示IV溶液用之容器，其中與該欲經IV投予之水溶液接觸之材質主要由聚烯烴(群)製成。

發明簡述

本發明係關於一種格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑之IV水溶液用之容器，其該容器-溶液接觸表面材質係由至少50%聚烯烴製成。

本發明亦揭示一種在欲經濕熱末端滅菌之IV水溶液中使用濕熱進行末端滅菌作用時及其後，防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其包括：

(1) 將該IV水溶液放在欲被消毒之容器內，其中該容器-

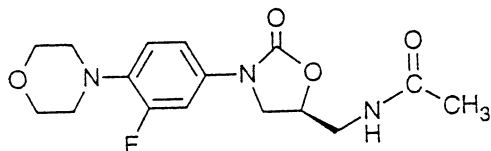
五、發明說明(2)

溶液接觸表面材質係由至少50%聚烯烴製成，及

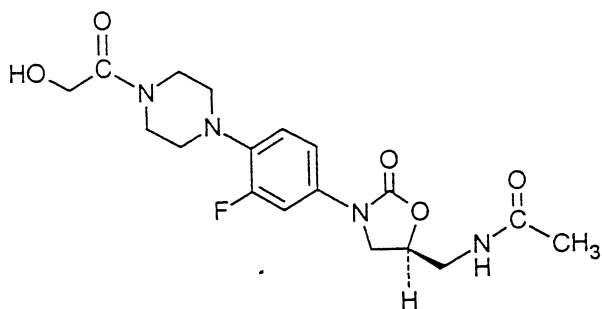
(2)以濕熱消毒該容器-溶液。

發明詳述

呋唑烷酮為一種新種類之格蘭氏陽性抗細菌藥劑，其為熟悉本技藝者所知，見例如，美國專利US 5,688,792。通稱為蘭卓利之(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-氧基-5-呋唑烷基]甲基]乙醯胺(美國專利US 5,688,792之實例5化合物)係已知，且其具有以下化學式：



通稱為艾波瑞卓利(eperezolid)之(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羥基乙醯基)-1-六氫吡啶基]-苯基]-2-氧基-5-呋唑烷基]甲基]乙醯胺(美國專利US 5,837,870之實例8化合物)係已知，且其具有以下化學式：



可經由美國專利第5,688,791號與第5,837,870號以及國際利公告WO99/24393中所說明之方法製備蘭卓利及艾波瑞卓利。較佳經由美國專利US 5,837,870之方法製成。

五、發明說明(3)

所製成該蘭卓利較佳以結晶型II被使用，該結晶型II具有表A中說明之特性。一旦合成蘭卓利時，經由使用具高鏡像異構性純度之蘭卓利開始反應以製備結晶型II。該蘭卓利較佳具超過98%鏡像異構性純度，更佳具超過99%純度，且還更佳具99.5%純度。使用以形成結晶型II之具大於98%鏡像異構性純度之該蘭卓利可以呈溶液或固體型式。使該蘭卓利起始物質(固體或溶液)與一種選自包括以下各化合物之溶劑混合：水；乙腈；氯仿；二氯甲烷； R_1-OH ，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基； R_1-CO-R_2 ，其中 R_2 為 C_1-C_6 烷基，且 R_1 如上述定義；經1至3個 R_1 取代之苯基，其中 R_1 如上述定義； $R_1-CO-O-R_2$ ，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基，且 R_1 如上述定義； R_1-O-R_2 ，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基，且 R_1 如上述定義。該溶劑較佳為選自包括水，醋酸乙酯，甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，乙腈，丙酮，甲基乙基酮，氯仿，二氯甲烷，甲苯，二甲苯，二乙醚，或甲基-第三-丁醚。該溶劑更佳為醋酸乙酯，丙酮，乙腈，丙醇，或異丙酮。該溶劑最佳為醋酸乙酯。於 $80^{\circ}C$ 以下之溫度攪動該蘭卓利之溶劑混合物，直到形成型II結晶及其它固體型式結晶(例如，型I)消失為止。較佳於接近該溶劑沸點之溫度下使該蘭卓利溶解在醋酸乙酯中。使該混合物冷卻至約 $70^{\circ}C$ 。可以添加型II結晶至該混合物內以促進結晶作用。較佳使該固體產物冷卻，並於約 $45^{\circ}C$ 與 $60^{\circ}C$ 間之溫度下攪動，直到該固體只含式II結晶為止。最佳維持該漿體於約 $55^{\circ}C$ 下。較佳混合該蘭卓利與溶劑至少10分鐘，又更

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

佳混合該蘭卓利與溶劑至少20分鐘，且最佳混合該蘭卓利與溶劑至少30分鐘。該時間與溫度根據所選擇該溶劑而異。使用醋酸乙酯時，較佳混合時間不小於60分鐘。可進一步冷卻該結晶狀漿體以改良產率，且可離析該固體型II產物。可進一步冷卻該混合物並攪動。可使用其它方法以促進結晶作用，其包括(但不限於)冷卻，經由蒸發或蒸餾，或經由添加其它溶劑以濃縮該溶液。可經由熟悉本技藝者已知之程序離析該結晶。

熟悉本技藝者熟知該喹唑烷酮可作為抗細菌劑，尤其抗格蘭氏陽性微生物。美國專利US 5,688,792揭示可經由IV投予喹唑烷酮。蘭卓利IV溶液之較佳調配物為：

蘭卓利	2.0毫克/毫升
檸檬酸鈉二水合物(USP)	1.64毫克/毫升
無水檸檬酸(USP)	0.85毫克/毫升
右旋糖單水合物(USP)	50.24毫克/毫升
鹽酸(10%)足量至pH 4.8(pH 4.6至5.0)	
氫氧化鈉(10%)足量至pH 4.8(pH 4.6至5.0)	

該蘭卓利IV溶液之調配方法為使注射用水加熱自約50至約65°C。接著添加檸檬酸鈉，檸檬酸及右旋糖，並攪拌直到溶解為止。添加蘭卓利之水性漿體至該混合物內並攪拌直到溶解為止。使該混合物冷卻至25°C，同時攪拌。測定該pH值，且若需要調整。最後若需要，添加注射用水使該混合物達至規定體積。過濾該混合物，裝入注射容器內，自上面包裝，並經末端濕熱滅菌。

五、發明說明(5)

可以將IV給藥用之水溶液放在一種選自包括袋子，瓶子，小瓶，大容積腸道外注射器，小容積腸道外注射器，預填注射器及卡式盒之容器內。然而，熟悉本技藝者使用該名辭“瓶子”係意指較大瓶子，而“小瓶”係意指較小瓶子。該容器較佳為袋子，瓶子，小瓶或預填注射器。該容器更佳為袋子或瓶子。該容器最佳為袋子。該容器之形狀及/或尺寸並不重要。該容器較佳為足以容納25至2,000毫升IV溶液之袋子。該蘭卓利混合物較佳以100，200或300毫升溶液量放在袋子內，然而亦可接受較小或較大容積。

熟悉本技藝者熟知該經IV投予之藥劑必需無菌。雖然有很多消毒IV溶液之方法，但是較佳以末端濕熱或蒸汽方法使含此等蘭卓利之呋唑烷酮IV溶液經滅菌。當使用該名辭末端“濕熱滅菌”時，其係意指包括蒸汽滅菌。

當以末端濕熱使該IV溶液經滅菌時，必需將該溶液放在該容器內，其中(1)該溶液經貯存，然後移至最後才進行投予之容器內，或(2)貯存，然後最後自該相同容器投予，以交付該IV溶液給患者。因此，該醫藥上有效成份(呋唑烷酮，蘭卓利)必需不會與該容器(其中該有效成份欲經末端濕熱滅菌並貯存/貯存-投予)起反應。

項發現當該容器-溶液接觸表面由至少50%聚烯烴製成時，在進行末端濕熱滅菌時及其後，蘭卓利之損失量明顯少了很多。重要的是，該容器-溶液接觸表面材質主要為一種聚烯烴；該容器之剩餘物可以由聚烯烴或其它材質製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

成。該容器-溶液接觸表面較佳由約50至約100%聚烯烴製成。該容器-溶液接觸表面更佳由約70至約90%聚烯烴製成。該容器-溶液接觸表面更佳由約80%聚烯烴製成。該容器-溶液接觸表面又更佳由聚烯烴製成。

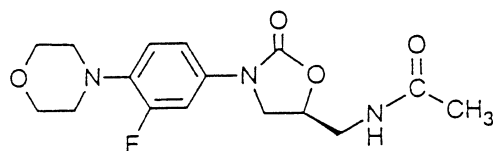
聚烯烴包括，例如，聚乙烯，聚丙烯，聚丁烯，聚異戊間二烯，聚成烯與共聚物及其混合物。該聚烯烴較佳選自包括聚乙烯及聚丙烯。該聚烯烴更佳為聚丙烯或聚丙烯及聚乙烯之混合物。

定義及規則

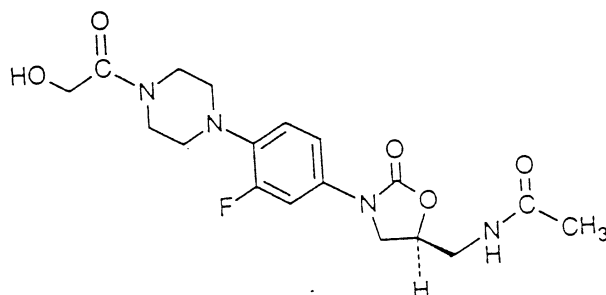
以下定義及解釋為本全部文件(其包括專利說明及申請專利範圍)從頭至尾所使用之名辭說明。

定義

蘭卓利係指下式(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-氧基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺化合物：



艾波瑞卓利係指下式(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羥基乙醯基)-1-六氫吡咩基]-苯基]-2-氧基-5-噁唑烷基]甲基]乙醯胺化合物：



五、發明說明（ 7 ）

全部溫度係以攝氏表示。

聚烯烴（如 Whittington's Dictionary of Plastics, James F. Carley, Ed., Technomic Publishing Co., Lancaster, PA, 1993）中所定義）係指熱塑性塑膠之最大種類，單純烯烴（例如，乙烯，丙烯，丁烯，異戊間二烯，戊烯及其共聚物與修飾物）之聚合物。

IV 係指靜脈的。

“熱滅菌”及“濕熱滅菌”係指（並包括）蒸汽滅菌。

“醫藥上可接受”係指自藥理學/毒物學的觀點而言，可為患者接受之性質及/或物質，及自關於組合物，調配物，安定性，患者接受性及生物可利用性之物理/化學觀點而言，可為製藥化學家接受之性質及/或物質。

實例

不需要詳細說明，咸信熟悉本技藝者使用前述說明即可很完善地實踐本發明。以下詳細實例描述各種化合物之製法及/或進行本發明各種方法之步驟，且僅被視為例證說明用，而無論如何並非對於前述揭示內容之限制。熟悉本技藝者自該程序很快瞭解該反應物，反應條件及技術可以有適合變異。

實例 1 蘭卓利 IV 溶液 (1 毫升)

該蘭卓利 IV 溶液之組合物如下：

蘭卓利	2.0 毫克
右旋糖，USP	50.24 毫克
檸檬酸鈉，USP	1.64 毫克

五、發明說明(8)

檸檬酸，USP 0.85毫升

注射用水，USP 至足量1毫升

使注射用水經加熱至60°以調配該蘭卓利IV溶液。接著添加該檸檬酸鈉，檸檬酸及右旋糖，並攪動直到溶解為止。添加蘭卓利水性漿體至前述混合物內，並攪動直到溶解為止。使該混合物冷卻至25°C，並同時攪拌。測定該pH，且若需要進行調整。最後若需要使用注射用水使該混合物達至所欲體積。過濾該混合物，裝入注射容器內，自上面包裝並經末端濕熱滅菌。

實例2 蘭卓利IV溶液(300毫升)

遵照實例1之通用程序，不需要重大變異，但是使用300倍之各成份數量，600毫克蘭卓利，製成該標題IV溶液。

圖表A

蘭卓利，(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-2-氧基-5-呋唑烷基]甲基]乙醯胺，結晶“II型”之粉末X-射線繞射光譜如下：

<u>d-間隔(Å)</u>	<u>雙-θ角度(°)</u>	<u>相對強度(%)</u>
12.44	7.10	2
9.26	9.54	9
6.37	13.88	6
6.22	14.23	24
5.48	16.18	3
5.28	16.79	100

五、發明說明 (9)

5.01	17.69	2
4.57	19.41	4
4.50	19.69	2
4.45	19.93	6
4.11	21.61	15
3.97	22.39	23
3.89	22.84	4
3.78	23.52	7
3.68	24.16	1
3.52	25.28	13
3.34	26.66	1
3.30	27.01	3
3.21	27.77	1

且紅外線(IR)光譜(礦物油森林腐殖土)為3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852及758厘米⁻¹。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

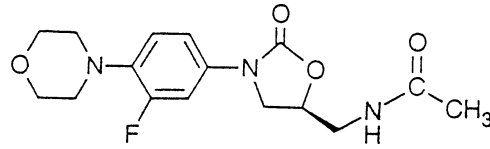
裝

訂

編

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 蘭卓利(LINEZOLID)靜脈溶液用之容器)

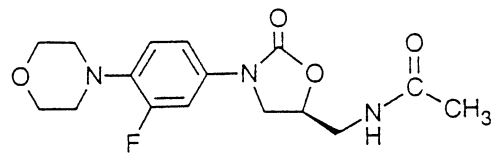
本發明係關於一種格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑，例如下式蘭卓利化合物：



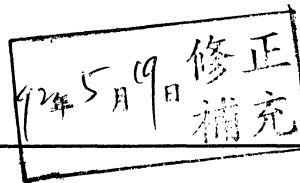
之IV水溶液用之容器，其容器-溶液接觸表面材質為一種聚烯烴。

英文發明摘要 (發明之名稱： CONTAINER FOR LINEZOLID INTRAVENOUS SOLUTION)

The present invention is a container for an IV aqueous solution of a Gram-positive oxazolidinone agent, such as linezolid a the compound of formula:



which comprises having the container-solution contact surface material be a polyolefin.



六、申請專利範圍

1. 一種格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑之IV水溶液用之容器，其容器-溶液接觸表面材質係由至少50%聚烯烴製成。
2. 根據申請專利範圍第1項之IV水溶液用之容器，其中該容器係為選自包括袋子，瓶子，小瓶，大容積腸道外注射物，小容積腸道外注射物，預填注射器及卡式盒。
3. 根據申請專利範圍第2項之IV水溶液用之容器，其中該容器為袋子，瓶子，小瓶及預填注射器。
4. 根據申請專利範圍第1項之IV水溶液用之容器，其中該容器-溶液接觸表面係由聚烯烴製成，或主要由聚烯烴製成。
5. 根據申請專利範圍第4項之IV水溶液用之容器，其中該容器-溶液接觸表面係由約50至約100%聚烯烴製成。
6. 根據申請專利範圍第5項之IV水溶液用之容器，其中該容器-溶液接觸表面係由約70至約90%聚烯烴製成。
7. 根據申請專利範圍第6項之IV水溶液用之容器，其中該容器-溶液接觸表面係由約80%聚烯烴製成。
8. 根據申請專利範圍第1項之IV水溶液用之容器，其中該容器-溶液接觸表面係由聚烯烴製成。
9. 根據申請專利範圍第1項之IV水溶液用之容器，其中該聚烯烴係為選自包括聚乙烯，聚丙烯，聚丁烯，聚異戊間二烯與聚戊烯及其共聚物與混合物。
10. 根據申請專利範圍第9項之IV水溶液用之容器，其中該聚烯烴係為選自包括聚乙烯及聚丙烯。
11. 根據申請專利範圍第10項之IV水溶液用之容器，其中

六、申請專利範圍

該聚烯烴為聚丙烯。

12. 根據申請專利範圍第1項之IV水溶液用之容器，其中格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑係為選自包括蘭卓利(linezolid)及艾波瑞卓利(eperezolid)。
13. 根據申請專利範圍第12項之IV水溶液用之容器，其中該格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑為蘭卓利。
14. 一種在欲經濕熱末端滅菌之IV水溶液中進行末端滅菌時及其後防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其包括：
 - (1) 將該IV水溶液放在欲經滅菌之容器內，其中該容器-溶液接觸表面材質係由至少50%聚烯烴製成，及
 - (2) 使該容器-溶液經濕熱滅菌。
15. 根據申請專利範圍第14項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該容器係為選自包括袋子，瓶子，小瓶，大容積腸道外注射器，小容積腸道外注射器，預填注射器及卡式盒。
16. 根據申請專利範圍第15項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該容器為袋子，瓶子，小瓶及預填注射器。
17. 根據申請專利範圍第14項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該容器-溶液接觸表面係由聚烯烴製成，或主要由聚烯烴製成。
18. 根據申請專利範圍第17項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該容器-溶液接觸表面係由約50至約100%聚烯烴製成。

六、申請專利範圍

19. 根據申請專利範圍第18項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該容器-溶液接觸表面係由約70至約90%聚烯烴製成。
20. 根據申請專利範圍第19項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該容器-溶液接觸表面係由約80%聚烯烴製成。
21. 根據申請專利範圍第14項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該容器-溶液接觸表面係由聚烯烴製成。
22. 根據申請專利範圍第14項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該聚烯烴係為選自包括聚乙烯，聚丙烯，聚丁烯，聚異戊間二烯與聚戊烯及其共聚物與混合物。
23. 根據申請專利範圍第22項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該聚烯烴係為選自包括聚乙烯及聚丙烯。
24. 根據申請專利範圍第23項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該聚烯烴為聚丙烯。
25. 根據申請專利範圍第14項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑係為選自包括蘭卓利及艾波瑞卓利。
26. 根據申請專利範圍第25項之防止格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑損失之方法，其中該格蘭氏陽性呋唑烷酮藥劑為蘭卓利。