



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년05월22일  
(11) 등록번호 10-0831857  
(24) 등록일자 2008년05월16일

(51) Int. Cl.

A61J 1/05 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7012472

(22) 출원일자 2002년09월19일

심사청구일자 2006년03월14일

번역문제출일자 2002년09월19일

(65) 공개번호 10-2002-0093850

(43) 공개일자 2002년12월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/005810

국제출원일자 2001년03월15일

(87) 국제공개번호 WO 2001/70170

국제공개일자 2001년09월27일

(30) 우선권주장

60/191,383 2000년03월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US04803102 A1

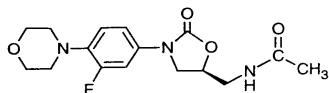
전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 손영희

(54) 리네졸리드 정맥내 투여 용액용 용기

(57) 요약

본 발명은 용기-용액 접촉 표면 물질이 폴리올레핀인 하기 화학식의 화합물인 리네졸리드와 같은 그램 양성 옥사졸리디논제의 정맥내 투여 수용액용 용기에 관한 것이다.



(72) 발명자

**발바니, 쉬리, 씨.**

미국49009미시간주칼라마주블루스프루스레인5695

**바우만, 필, 비.**

미국49009미시간주칼라마주토링톤로드6456

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 콜롬비아, 그루지야

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

50 % 내지 100 %의 폴리올레핀으로 제조된 용기-용액 접촉 표면, 및  
상기 용기-용액 접촉 표면과 접촉하는 옥사졸리디논계 수용액  
을 포함하는, 옥사졸리디논계의 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 용기가 대용량 비경구용 투여기, 소용량 비경구용 투여기 및 카세트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

제1항에 있어서, 용기가 백인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 용기가 병인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 용기가 바이알인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 용기가 프리필드 (prefilled) 주사기인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

제1항, 제2항 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 용기-용액 접촉 표면이 70 내지 90 %의 폴리올레핀으로 제조된 것인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 11

제1항, 제2항 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 용기-용액 접촉 표면이 80 %의 폴리올레핀으로 제조된 것인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 12

제1항, 제2항 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 용기-용액 접촉 표면이 100 %의 폴리올레핀으로 제조된 것인 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 청구항 13

제1항, 제2항 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리올레핀이 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리부텐, 폴리이소프렌 및 폴리펜텐, 및 이들의 공중합체 및 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 정맥내 투여 수용액용 용기.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 폴리올레핀이 폴리에틸렌인 정맥내 투여 수용액용 용기.

#### 청구항 15

제13항에 있어서, 폴리올레핀이 폴리프로필렌인 정맥내 투여 수용액용 용기.

#### 청구항 16

제1항, 제2항 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 옥사졸리디논제가 리네졸리드인 정맥내 투여 수용액용 용기.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

(1) 용기-용액 접촉 표면 물질이 50 % 내지 100 %의 폴리올레핀으로 제조된 멸균시킬 용기 내에 그램-양성 옥사졸리디논제의 정맥내 투여 수용액을 넣는 단계, 및

(2) 상기 용액이 포함된 용기를 습열 멸균시키는 단계

를 포함하는, 습열로 최종 멸균시키는 도중 및 멸균시킨 이후에 정맥내 투여 수용액 내의 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 용기가 백, 병, 바이알, 대용량 비경구용 투여기, 소용량 비경구용 투여기, 프리필드 주사기 및 카세트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 용기가 백, 병, 바이알 또는 프리필드 주사기인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 용기가 백인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

제21항에 있어서, 용기-용액 접촉 표면이 70 내지 90 %의 폴리올레핀으로 제조된 것인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 용기-용액 접촉 표면이 80 %의 폴리올레핀으로 제조된 것인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 26

제21항에 있어서, 용기-용액 접촉 표면이 100 %의 폴리올레핀으로 제조된 것인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손

실을 방지하는 방법.

#### 청구항 27

제18항에 있어서, 폴리올레핀이 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리부텐, 폴리이소프렌 및 폴리헥센, 및 이들의 공중합체 및 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 폴리올레핀이 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 폴리올레핀이 폴리프로필렌인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 30

제18항에 있어서, 그램 양성 옥사졸리디논제가 리네졸리드인 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법.

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

제1항, 제2항 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 습열로 최종 멸균된 것인 정맥내 투여 수용액용 용기.

#### 청구항 33

제1항, 제2항 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 오버 랩 (over wrap)을 추가로 포함하는 정맥내 투여 수용액용 용기.

### 명세서

<1> 관련 특허 출원의 상호 참조

<2> 없음

### 기술 분야

<3> 본 발명은 습열 멸균 도중 및 이후 약학적으로 유용한 옥사졸리디논 항균제와 접촉하는 정맥내 투여 용기 중 물질로서의 폴리올레핀의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

<4> 옥사졸리디논은 그램 양성 항균제로서 당업자에게 공지되어 있다 (예를 들어 미국 특허 제5,688,792, 5,529,998, 5,547,950, 5,627,181, 5,700,799, 5,843,967, 5,792,765, 5,684,023, 5,861,413, 5,827,857, 5,869,659, 5,698,574, 5,968,962 및 5,981,528호 참조).

<5> 환자에게 정맥내 투여할 수용액을 저장하기 위한 다양한 용기가 공지되어 있다. 가장 일반적인 정맥내 투여 용액 용기는 유리, 플라스틱 병 및 플라스틱 백 (bag)이다.

<6> 미국 특허 제4,803,102호는 정맥내 투여되는 수용액과 접촉하는 물질이 주로 폴리올레핀(들)로 제조되는 정맥내 투여 용액용 용기를 개시하고 있다.

<7> 발명의 요약

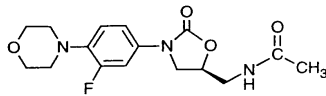
<8> 본 발명은 용기-용액 접촉 표면 물질이 50 % 이상의 폴리올레핀으로 제조된 그램 양성 옥사졸리디논제의 정맥내 투여 수용액용 용기를 개시한다.

<9> 본 발명은 또한,

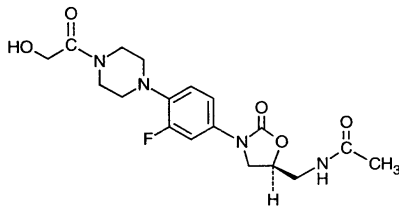
- <10> (1) 용기-용액 접촉 표면 물질이 50 % 이상의 폴리올레핀으로 제조된 멸균시킬 용기 내에 정맥내 투여 수용액을 넣고,
- <11> (2) 용기-용액을 습열 멸균시키는 것을 포함하는,
- <12> 습열로 최종 멸균시키는 도중 및 멸균시킨 이후 습열로 최종 멸균시킬 정맥내 투여 수용액 내의 그램 양성 옥사졸리디논제의 손실을 방지하는 방법을 개시한다.

### 발명의 상세한 설명

- <13> 옥사졸리디논은 당업자에게 공지된 새로운 부류의 그램 양성 항균제이다 (예를 들어 미국 특허 5,688,792호 참조). 리네졸리드로 공지된 미국 특허 제5,688,792호의 실시예 5의 화합물인 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드가 공지되어 있으며, 하기의 화학식으로 나타내어진다.



- <14>
- <15> 에페레졸리드로 공지된 미국 특허 제5,837,870호의 실시예 8의 화합물인 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-(히드록시아세틸)-1-피페라지닐]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드가 공지되어 있으며, 하기의 화학식으로 나타내어진다.



- <16>
- <17> 리네졸리드 및 에페레졸리드는 미국 특허 제5,688,791호 및 제5,837,870호뿐만 아니라 W099/24393호에 개시된 방법으로 제조할 수 있으며, 바람직하게는 미국 특허 제5,837,870호에 따른 방법으로 제조된다.
- <18> 제조된 리네졸리드는 차트 A에 나타난 바와 같은 특징을 갖는 결정 형태 II로 사용되는 것이 바람직하다. 리네졸리드가 합성되면, 높은 에난티오머성 순도를 갖는 리네졸리드로 출발하여 결정 형태 II가 제조된다. 리네졸리드의 에난티오머성 순도는 98 % 이상인 것이 바람직하며, 리네졸리드의 순도가 99 % 이상인 것이 보다 바람직하고, 99.5 % 이상인 것이 더욱 바람직하다. 결정 형태 II를 형성하기 위해 사용되는 에난티오머성 순도가 98 %보다 높은 리네졸리드는 용액 또는 고체일 수 있다. 고체 또는 용액인 리네졸리드 출발 물질은 물, 아세토니트릴, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드,  $R_1$ -OH ( $R_1$ 은  $C_1$ - $C_6$  알킬임),  $R_1$ -CO- $R_2$  ( $R_1$ 은 상기 정의한 바와 같고  $R_2$ 는  $C_1$ - $C_6$  알킬임), 한 개 내지 세 개의  $R_1$ 으로 치환된 페닐 ( $R_1$ 은 상기 정의한 바와 같음),  $R_1$ -CO-O- $R_2$  ( $R_1$ 은  $C_1$ - $C_6$  알킬이고,  $R_2$ 는 상기 정의한 바와 같음),  $R_1$ -O- $R_2$  ( $R_1$ 은  $C_1$ - $C_6$  알킬이고,  $R_2$ 는 상기 정의한 바와 같음)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매와 혼합된다. 용매는 물, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 아세토니트릴, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 크실렌, 디에틸 에테르 또는 메틸-t-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 바람직하며, 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴, 프로판올 또는 이소프로판올인 것이 더욱 바람직하고, 이중 에틸 아세테이트가 가장 바람직하다. 용매 중 리네졸리드의 혼합물은 형태 II의 결정이 형성되고 다른 고체 형태, 예컨대 형태 I의 결정이 사라질 때까지 80 °C 미만의 온도에서 교반된다. 리네졸리드를 에틸 아세테이트 중에 용매의 비점 부근의 온도에서 용해시키는 것이 바람직하다. 혼합물은 약 70 °C의 온도로 냉각된다. 결정화를 촉진하기 위해 형태 II의 결정을 혼합물에 접종할 수 있다. 고체가 형태 II의 결정으로만 이루어질 때까지 고체 생성물을 냉각시키고 약 45 내지 약 60 °C의 온도에서 교반시키는 것이 바람직하다. 슬러리를 약 55 °C의 온도로 유지하는 것이 가장 바람직하다. 리네졸리드와 용매를 10 분 이상 혼합시키는 것이 바람직하며, 20 분 이상 혼합시키는 것이 더욱 바람직하고, 30 분 이상 혼합하는 것이 가장 바람직하다. 시간 및 온도는 선택된 용매에 따라 달라진다. 에틸 아세테이트의 경우 60 분 이상 혼합하는 것이 바람직하다. 결정성 슬러리를 더 냉각시켜 수율을 개선시킬 수 있으며, 고체 형태 II의 생성물을 분리할 수 있다. 혼합물을 더 냉각하고 교반할 수 있다. 결정화를 촉진

시키는데 사용될 수 있는 다른 방법으로는 냉각, 증발 또는 증류에 의한 용액의 농축, 또는 다른 용매의 완전 첨가가 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 결정은 당업자에게 공지된 방법으로 단리된다.

<19> 옥사졸리디논은 항균제로서 특히 그람 양성 미생물에 대해 유용하다는 것이 당업자에게 공지되어 있다. 미국 특허 5,688,792호는 옥사졸리디논이 정맥내 투여될 수 있음을 개시하고 있다. 리네졸리드 정맥내 투여 용액의 바람직한 제형은 다음과 같다.

<20>	리네졸리드	2.0 mg/mL
	시트르산 나트륨 2수화물 (USP)	1.64 mg/mL
	시트르산 무수물 (USP)	0.85 mg/mL
	텍스트로스 1수화물 (USP)	50.24 mg/mL
	염산 (10 %)	pH 4.8 (pH 4.6 내지 5.0)으로 맞추기 위한 적당량
	수산화나트륨 (10 %)	pH 4.8 (pH 4.6 내지 5.0)으로 맞추기 위한 적당량
	주사용수 (USP)	1.0 mL로 맞추기 위한 적당량

<21> 리네졸리드 정맥내 투여 용액은 주사용수를 약 50 내지 약 65 °C로 가열하여 제형된다. 이어서 시트르산 나트륨, 시트르산 및 텍스트로스를 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 리네졸리드의 수성 슬러리를 이전 혼합물에 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 혼합물을 교반하에 25 °C로 냉각시킨다. pH를 측정하고 필요에 따라 조절한다. 마지막으로 필요에 따라 주사용수로 혼합물의 부피를 맞춘다. 혼합물을 여과하고 주입 용기로 충전하고 오버 랩(over wrap) 밀봉한 후 최종 습열 멸균한다.

<22> 정맥내 투여용 수용액은 백, 병, 바이알, 대용량 비경구용 투여기, 소용량 비경구용 투여기, 프리필드(prefilled) 주사기 및 카세트에 이루어진 군으로부터 선택된 용기에 넣을 수 있다. 바이알은 병의 일종이다. 그러나, 당업자는 "병"을 큰 병을 지칭하기 위해 사용하고, "바이알"은 작은 병을 지칭하기 위해 사용한다. 용기는 백, 병, 바이알 또는 프리필드 주사기인 것이 바람직하고, 백 또는 병인 것이 더욱 바람직하며, 백인 것이 가장 바람직하다. 용기의 형상 및(또는) 크기는 중요하지 않다. 용기는 25 내지 2,000 mL의 정맥내 투여 용액을 담기에 충분한 백인 것이 바람직하다. 리네졸리드 혼합물을 백에 100, 200 또는 300 mL의 양의 용액으로 넣는 것이 바람직하지만, 더 작거나 더 큰 부피도 허용 가능하다.

<23> 정맥내 투여되는 약학 제제는 반드시 멸균되어야 한다는 것이 당업자에게 공지되어 있다. 정맥내 투여 용액을 멸균시키기 위한 많은 방법이 있지만, 리네졸리드의 정맥내 투여 용액을 포함하여 옥사졸리디논의 정맥내 투여 용액을 최종 습열 멸균 또는 스팀 멸균하는 것이 바람직하다. 최종 "습열 멸균"이라는 표현이 사용되는 경우, 스팀 멸균을 지칭하거나 이를 포함한다.

<24> 정맥내 투여 용액을 최종적으로 습열 멸균하는 경우, 용액은 용기 내에 놓이며, (1) 저장된 후 용기로 옮겨져서 이로부터 궁극적으로 투여되거나, (2) 저장된 후 이 용기로부터 궁극적으로 투여되어 환자에게 정맥내 투여 용액을 전달한다. 따라서, 약학적 활성 성분(옥사졸리디논, 리네졸리드)는 최종 습열 멸균되고 저장/저장후 투여되는 용기와 반응하지 않아야 한다.

<25> 용기-용액 접촉 표면을 50 % 이상의 폴리올레핀으로 제조하는 경우 최종 습열 멸균 도중 및 이후에 리네졸리드의 손실을 상당히 감소시킬 수 있다는 것이 발견되었다. 용기-용액 접촉 표면 물질이 주로 폴리올레핀이어야 하는 것은 필수적이며, 용기의 나머지는 폴리올레핀 또는 다른 물질로 제조할 수 있다. 용기-용액 접촉 표면은 약 50 내지 약 100 %의 폴리올레핀으로 제조되는 것이 바람직하며, 약 70 내지 약 90 %의 폴리올레핀으로 제조되는 것이 보다 바람직하고 약 80 %의 폴리올레핀으로 제조되는 것이 더욱 바람직하고, 폴리올레핀으로 제조하는 것이 더더욱 바람직하다.

<26> 폴리올레핀은 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리부텐, 폴리이소프렌 및 폴리펜텐과 이들의 공중합체 및 혼합물을 포함한다. 폴리올레핀은 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 바람직하고, 폴리올레핀은 폴리프로필렌이거나 폴리프로필렌과 폴리에틸렌의 혼합물인 것이 더욱 바람직하다.

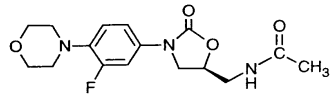
<27> 정의 및 종래 기술

<28> 하기의 정의 및 설명은 명세서와 청구의 범위를 포함한 전체에 걸쳐 사용된 용어에 대한 것이다.

<29> 정의

<30> 리네졸리드는 하기 화학식으로 나타내지는 화합물인 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥

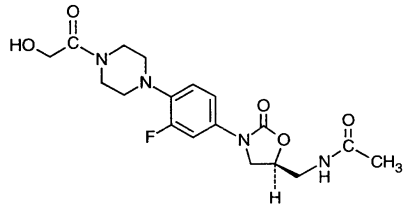
사졸리디닐]메틸]아세트아미드를 지칭한다.



<31>

<32>

에페레졸리드는 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물인 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-[4-(히드록시아세틸)-1-피페라지닐]-페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드를 지칭한다.



<33>

<34>

모든 온도는 섭씨이다.

<35>

폴리올레핀 (문헌 [Whittington's Dictionary of Plastics, James F. Carley, Ed., Technomic Publishing Co., Lancaster, PA, 1993]에 정의된 바와 동일함)은 열가소성 수지의 임의의 큰 부류, 단순 올레핀, 예컨대 에틸렌, 프로필렌, 부텐, 이소프렌 및 펜텐의 중합체, 및 이들의 공중합체 및 변성체를 지칭한다.

<36>

IV는 정맥내 투여를 지칭한다.

<37>

"가열 멸균" 및 "습열 멸균"은 스팀 멸균을 지칭 및 포함한다.

<38>

"약학적으로 허용 가능한"은 약학적/독성학적 관점으로부터 환자에게 허용 가능하고, 조성, 제형, 안정성, 환자 수용성 및 생체 이용률에 관한 물리적/화학적 관점으로부터 제약 화학자에게 허용 가능한 특성 및(또는) 물질을 지칭한다.

## 실시예

<39>

더 이상의 설명이 없이도, 상술한 설명으로 당업자는 본 발명을 충분히 실행할 수 있을 것으로 생각된다. 하기의 상세한 실시예는 본 발명의 다양한 화합물을 제조하는 방법 및(또는) 다양한 방법을 수행하는 방법을 기술하지만, 이들은 단지 예시하기 위한 것으로서, 어떠한 경우에도 상술한 설명을 제한하지 않는다. 당업자는 반응물뿐만 아니라 반응 조건 및 기술에 있어서 공정으로부터 적절한 변경을 가할 수 있음을 즉시 인식할 것이다.

<40>

실시예 1 리네졸리드 정맥내 투여 용액 (1 mL)

<41>

리네졸리드 정맥내 투여 용액의 조성은 다음과 같다.

<42>

리네졸리드 2.0 mg

<43>

텍스트로스 (USP) 50.24 mg

<44>

시트르산 나트륨 (USP) 1.64 mg

<45>

시트르산 (USP) 0.85 mg

<46>

주사용수 (USP) 1.0 mL로 맞추기 위한 적당량

<47>

주사용수를 60 °C로 가열하여 리네졸리드 정맥내 투여 용액을 제조하였다. 이어서 시트르산 나트륨, 시트르산 및 텍스트로스를 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 리네졸리드의 수성 슬러리를 이전 혼합물에 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 혼합물을 교반하에 25 °C로 냉각시켰다. pH를 측정하고 필요에 따라 조절하였다. 끝으로 필요에 따라 주사용수를 가하여 혼합물을 부피에 맞췄다. 혼합물을 여과하고 주입 용기로 충전하고 오버랩 밀봉한 후 최종 습열 멸균하였다.

<48>

실시예 2 리네졸리드 정맥내 투여 용액 (300 mL)

<49>

실시예 1의 일반적 방법에 따르고 중요하지 않은 변형을 가하되 각각의 양을 300배로 하고 600 mg의 리네졸리드를 사용하여 표제의 정맥내 투여 용액을 제조하였다.



<50> 차트 A

<51> 리네졸리드, 즉 (S)-N-[[3-[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드 결정 "형태 II"는 다음과 같은 분말 X-선 회절 스펙트럼과 적외선 (IR) 스펙트럼을 갖는다.

<52> 분말 X-선 회절 스펙트럼:

<53>

층간 거리(Å)	2 $\theta$ 각 (°)	상대 세기 (%)
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
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

<54> 적외선 스펙트럼 (미네랄 오일 반죽): 3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852 및 758  $\text{cm}^{-1}$ .