

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61J 1/05

A61L 2/04



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01806460.4

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211058C

[22] 申请日 2001.3.15 [21] 申请号 01806460.4

[30] 优先权

[32] 2000.3.22 [33] US [31] 60/191,383

[86] 国际申请 PCT/US2001/005810 2001.3.15

[87] 国际公布 WO2001/070170 英 2001.9.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.12

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 S·M·西姆斯 D·C·韦德

S·C·瓦尔瓦尼 P·B·鲍曼

审查员 孙春梅

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

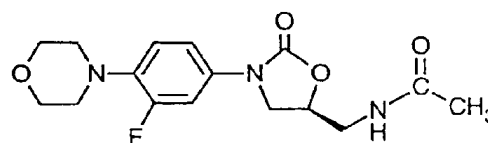
代理人 郭建新

权利要求书 4 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 噁唑烷酮静脉注射液的容器和防止  
噁唑烷酮剂损失的方法

[57] 摘要

本发明是一种贮存革兰氏阳性噁唑烷酮剂，如化学式如下的吗啉噁酮的静脉注射水溶液的容器，该容器包含由聚烯烃制成的容器-溶液接触面材料。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种革兰氏阳性噁唑烷酮试剂静脉注射水溶液的容器，该容器包括由至少 50 % 聚烯烃制成的容器 - 溶液接触面。

2. 如权利要求 1 所述的静脉注射水溶液的容器，其中该容器选自袋子、瓶子、小药瓶、大体积的肠胃外预装注射器、小体积的肠胃外预装注射器和盒子中的一种。

3. 如权利要求 2 所述的静脉注射水溶液的容器，其中该容器是袋子、瓶子、小药瓶、大体积的肠胃外预装注射器和小体积的肠胃外预装注射器中的一种。

4. 如权利要求 2 所述的静脉注射水溶液的容器，其中该容器是袋子。

5. 如权利要求 2 所述的静脉注射水溶液的容器，其中该容器是瓶子。

6. 如权利要求 2 所述的静脉注射水溶液的容器，其中该容器是小药瓶。

7. 如权利要求 2 所述的静脉注射水溶液的容器，其中该容器是大体积的肠胃外预装注射器或小体积的肠胃外预装注射器。

8. 如权利要求 1 所述的静脉注射水溶液的容器，其中容器 - 溶液接触面由 70 ~ 90 % 的聚烯烃制成。

9. 如权利要求 8 所述的静脉注射水溶液的容器，其中容器 - 溶液

接触面由 80 % 的聚烯烃制成。

10. 如权利要求 1 所述的静脉注射水溶液的容器，其中容器 - 溶液接触面由聚烯烃制成。

11. 如权利要求 1 所述的静脉注射水溶液的容器，其中聚烯烃选自聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚戊烯及所述聚合物的混合物。

12. 如权利要求 11 所述的静脉注射水溶液的容器，其中聚烯烃选自聚乙烯和聚丙烯。

13. 如权利要求 12 所述的静脉注射水溶液的容器，其中聚烯烃是聚丙烯。

14. 如权利要求 1 所述的静脉注射水溶液的容器，其中革兰氏阳性噁唑烷酮剂选自吗啉噁酮和埃普利佐利。

15. 如权利要求 14 所述的静脉注射水溶液的容器，其中革兰氏阳性噁唑烷酮剂是吗啉噁酮。

16. 一种用湿热最终杀菌过程中和杀菌后防止在被最终湿热灭菌的静脉注射水溶液革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，该方法包括：

(1) 将静脉注射水溶液放在将要杀菌的容器中，其中该容器的容器 - 溶液接触面由至少 50 % 的聚烯烃制成，和

(2) 用湿热对容器及溶液进行杀菌。

17. 如权利要求 16 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中容器选自袋子、瓶子、小药瓶、大体积的肠胃外预装注射器、小

体积的肠胃外预装注射器和盒子中的一种。

18. 如权利要求 17 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中容器是袋子、瓶子、小药瓶、大体积的肠胃外预装注射器和小体积的肠胃外预装注射器中的一种。

19. 如权利要求 18 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中容器是袋子。

20. 如权利要求 16 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中容器 - 溶液的接触面由 70 ~ 90 % 的聚烯烃制成。

21. 如权利要求 20 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中容器 - 溶液的接触面由 80 % 的聚烯烃制成。

22. 如权利要求 16 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中容器 - 溶液的接触面由聚烯烃制成。

23. 如权利要求 16 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中聚烯烃选自聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚戊烯及所述聚合物的混合物。

24. 如权利要求 23 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中聚烯烃选自聚乙烯和聚丙烯。

25. 如权利要求 24 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中聚烯烃是聚丙烯。

26. 如权利要求 16 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，

其中革兰氏阳性噁唑烷酮剂选自吗啉噁酮和埃普利佐利。

27. 如权利要求 26 所述的防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，其中革兰氏阳性噁唑烷酮剂是吗啉噁酮。

## 噁唑烷酮静脉注射液的容器 和防止噁唑烷酮剂损失的方法

### 相关申请的交叉参考

无。

### 发明背景

#### 1. 发明领域

本发明涉及聚烯烃作为湿热杀菌时及杀菌后与药学中有用的噁唑烷酮抗菌剂接触的静脉注射容器的材料的应用。

#### 2. 相关技术说明

噁唑烷酮作为革兰氏阳性抗菌剂，是本领域技术人员熟知的，参见，如美国专利 5,688,792、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 和 5,981,528。

已知多种容器用来盛装向病人静脉注射给药的水溶液。最通用的静脉注射液容器是玻璃瓶、塑料瓶和塑料袋。

美国专利 4,803,102 公开了静脉注射液的容器，该容器中与静脉注射给药的水溶液接触的材料主要由聚烯烃制成。

### 发明概述

本发明公开了一种革兰氏阳性噁唑烷酮剂的静脉注射水溶液的容器，该容器包括由至少 50% 聚烯烃制成的容器-溶液接触面材料。

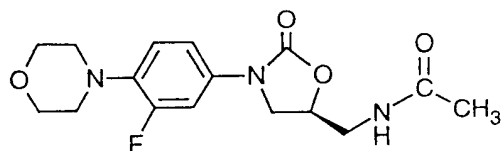
本发明还公开了一种在需要最终湿热杀菌的静脉注射水溶液中最終湿热杀菌时和杀菌后防止革兰氏阳性噁唑烷酮剂损失的方法，该方法包括：

(1) 将静脉注射水溶液放在将要杀菌的容器中，该容器-溶液接触面材料由至少 50% 聚烯烃制成，和

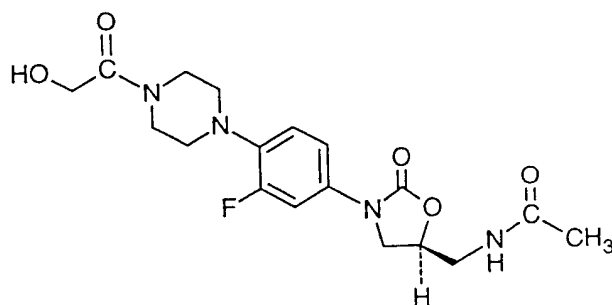
(2) 对容器及溶液进行湿热杀菌。

### 发明详述

噁唑烷酮是本领域技术人员已知的一种新型革兰氏阳性抗菌剂，参见例如 US5,688,792。(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺，被称为吗啉噁酮 (linezolid)，即 US5,688,792 中实施例 5 的化合物是已知的，并具有如下的化学式：



(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺，被称为埃普利佐利 (eperezolid)，即 US5,837,870 中实施例 8 的化合物是已知的，并具有如下化学式：



吗啉噁酮和埃普利佐利可以通过美国专利 5,688,791 和 5,837,870 中所阐述的方法生产，也可以按照 W099/24393 所阐述的方法生产。优选通过美国专利 5,837,870 的方法生产。

优选生产的吗啉噁酮以 II 型结晶形式使用，它具有图表 A 所列的特征。合成吗啉噁酮后，从高对映体纯度的吗啉噁酮制备 II 型晶体。优选吗啉噁酮具有大于 98% 的对映体纯度，更优选吗啉噁酮具有大于 99% 的对映体纯度，甚至更优选吗啉噁酮具有大于 99.5% 的对映体纯度。用于形成 II 型晶体的对映体纯度高于 98% 的吗啉噁酮可在溶液中或是固体形式。固态或溶液的吗啉噁酮原料与选自水、乙腈、氯仿、二氯甲烷、其中  $R_1$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基的  $R_1-OH$ 、其中  $R_2$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基， $R_1$  同上的  $R_1-CO-R_2$ 、其中  $R_1$  同上的一到三个  $R_1$  取代的苯、其中  $R_2$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基， $R_1$  同上的  $R_1-CO-O-R_2$ 、其中  $R_2$  为  $C_1 \sim C_6$  烷基， $R_1$  同上的  $R_1-O-R_2$  的溶剂混合。优选溶剂选自水、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙腈、丙酮、甲乙酮、氯仿、二氯甲烷、甲苯、二甲

苯、二乙醚或甲基叔丁基醚。更优选溶剂是乙酸乙酯、丙酮、乙腈、丙醇或异丙醇。最优选溶剂是乙酸乙酯。在低于 80℃ 的温度下搅拌吗啉啞酮在溶剂中的混合物，直到生成 II 型晶体，并且其它的固态晶体如 I 型晶体消失为止。优选将吗啉啞酮在接近于溶剂沸点的温度下溶解于乙酸乙酯中。混合物冷却至大约 70℃。可在混合物中加入 II 型晶体作为晶种以促进结晶。优选将固态产物冷却并在约 45 ~ 约 60℃ 下不断搅拌，直到固体仅由 II 型晶体组成。最优选将浆液保持在约 55℃ 的温度。优选至少将吗啉啞酮与溶剂混合 10 分钟，更优选将吗啉啞酮与溶液混合至少 20 分钟，最优选将吗啉啞酮与溶液混合至少 30 分钟。时间和温度随着选择不同的溶剂而不同。选择乙酸乙酯时优选混合时间不低于 60 分钟。晶体浆料可进一步冷却以提高产率，II 型固体产物可被分离。可进一步冷却并搅拌混合物。其它可以用于促进结晶的措施包括但不限于：冷却、通过蒸发或蒸馏将溶液浓缩或通过加入其它溶剂。晶体可以用本领域技术人员已知的方法分离。

本领域技术人员已知，啞唑烷酮可用作抗菌剂，特别是抗革兰氏阳性菌。美国专利 5,688,792 公开了能够静脉注射给药的啞唑烷酮。优选的吗啉啞酮静脉注射液的配方是：

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| 吗啉啞酮                                    | 2.0mg/mL   |
| 柠檬酸钠二水合物 (USP)                          | 1.64mg/mL  |
| 无水柠檬酸 (USP)                             | 0.85mg/mL  |
| 葡萄糖一水合物 (USP)                           | 50.24mg/mL |
| 盐酸 (10%) 适量，调节 pH 至 4.8 (pH4.6 ~ 5.0)   |            |
| 氢氧化钠 (10%) 适量，调节 pH 至 4.8 (pH4.6 ~ 5.0) |            |
| 注射用水 (USP)                              | 适量加至 1.0mL |

吗啉啞酮静脉注射液通过如下步骤配制：将注射用水加热至约 50 ~ 约 65°；接着，将柠檬酸钠、柠檬酸和葡萄糖加入，搅拌至溶解；将吗啉啞酮的水性浆料加入前述的混合物中搅拌至溶解；搅拌下将混合物冷却至 25℃；测 pH 值，如果需要则进行调节；最后，有必要的话可用注射用水调整体积。混合物过滤后注入灌輸容器中，包好并且



最终用湿热杀菌。

静脉注射给药用的水溶液可以放在选自下列的容器中：袋子、瓶子、小药瓶、大体积的肠胃外预装注射器、小体积的肠胃外预装注射器和盒子。应认识到小药瓶也是瓶子。但是，本领域技术人员使用术语“瓶子”来指大瓶子，而“小药瓶”指较小的瓶子。优选容器是袋子、瓶子、小药瓶或预装的注射器。更优选容器是袋子或瓶子。最优选容器是袋子。容器的形状和/或尺寸并不重要。优选容器是足够贮存25~2000mL 静脉注射液的袋子。优选吗啉噁酮混合物以100、200或300mL 溶液的量装在袋子中，但是更小或更大的体积也是可以的。

本领域技术人员众所周知，静脉注射给药的药剂必须消毒。尽管有许多方法可以对静脉注射溶液杀菌，但优选最终用湿热或蒸汽对噁唑烷酮的静脉注射液，包括吗啉噁酮的静脉注射液杀菌。当使用术语最终“湿热杀菌”时，是指并包括蒸汽杀菌。

当最终对静脉注射液湿热杀菌时，溶液放在容器中，（1）该容器将用来贮存此溶液，然后将该溶液转移到溶液将被最终注射的容器中，或者（2）溶液贮存在该容器中，并最终从同一容器中将静脉注射液注射给病人。因此，药学活性成分（噁唑烷酮、吗啉噁酮）和容器间必须不发生反应，在所述容器中药学活性成分被最终湿热杀菌和贮存/贮存—给药。

已发现，当容器—溶液接触面由至少50%的聚烯烃制成时，在最终湿热杀菌时和杀菌后吗啉噁酮的损失量显著减少。重要的是容器—溶液接触面材料主要是聚烯烃；容器的其余部分可由聚烯烃或其它材料制成。优选容器—溶液接触面由约50~约100%的聚烯烃制成，更优选容器—溶液接触面由约70~约90%的聚烯烃制成，更更优选容器—溶液接触面由约80%的聚烯烃制成。甚至更优选容器—溶液接触面由聚烯烃制成。

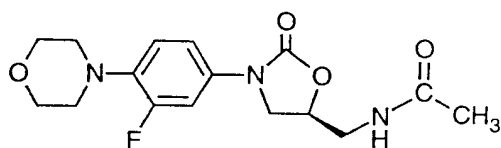
聚烯烃包括，例如，聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚戊烯、其共聚物和混合物。优选聚烯烃选自聚乙烯和聚丙烯。更优选聚烯烃是聚丙烯或聚丙烯和聚乙烯的混合物。

### 定义和惯例

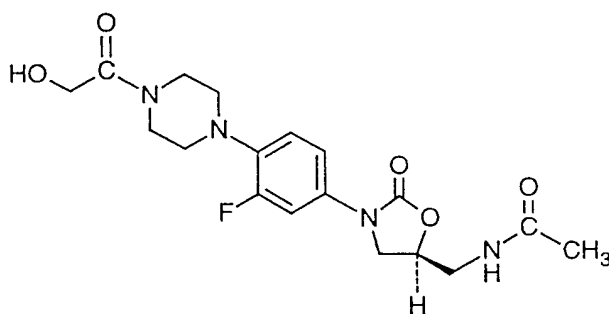
下文将对整篇文件包括说明书和权利要求书中所使用的术语给出定义和解释。

#### 定义

吗啉噁酮指 (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺, 化学式为:



埃普利佐利指 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺, 其化学式如下:



所有温度均为摄氏度。

聚烯烃 (惠廷顿塑料词典, James F. Carely 编著, Technomic 出版公司, Lancaster, PA, 1993 所定义的) 是指最大类的热塑性塑料, 即简单烯烃如乙烯、丙烯、丁烯、异戊二烯和戊烯的聚合物和共聚物及其变体中的任一物质。

IV 是指静脉内的。

热杀菌和湿热杀菌是指并包括蒸汽杀菌。

药学可接受的是指在组成、配方、稳定性、病人可接受性和生物利用度方面, 从药理学或毒物学的观点出发病人可接受的和从物理/化学的观点制备药物化学家可接受的那些性质和/或物质。

#### 实施例

无须进一步阐述, 利用前边的描述, 相信本领域技术人员可以充

分地实施本发明。下边所述的例子将详细阐述如何制备各种混合物和/或实施本发明的各种方法，并且应该指出，这些实施只是例证性的，并不以任何方式构成对前述说明的限制。本领域技术人员可以从这些程序中迅速认识到关于反应物、反应条件和技术的变化。

实施例 1 吗啉噁酮静脉注射溶液（1mL）：

吗啉噁酮静脉注射液的组成如下：

|          |         |
|----------|---------|
| 吗啉噁酮     | 2.0mg   |
| 葡萄糖，USP  | 50.24mg |
| 柠檬酸钠，USP | 1.64mg  |
| 柠檬酸，USP  | 0.85mg  |
| 注射用水，USP | 足量至 1mL |

通过下列步骤配制吗啉噁酮静脉注射溶液：将注射用水加热到 60℃；接着加入柠檬酸钠、柠檬酸和葡萄糖，搅拌至溶解；再将吗啉噁酮的含水浆料加入到前面混合物中搅拌至溶解；搅拌下将混合物冷却至 25℃；测试 pH 值，如果需要则调节 pH 值；最后，如果需要可用注射用水将混合物稀释到一定体积。过滤混合物，放入灌输容器中，封好并最终用湿热杀菌。

实施例 2 吗啉噁酮静脉注射溶液（300mL）：

按照实施例 1 的一般步骤制备标题的静脉注射溶液，无根本之不同，但每种成分的用量为 300 倍，吗啉噁酮为 600mg。

图表 A

吗啉噁酮，即 (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺，“II 型”晶体具有如下的粉末 X 射线衍射谱：

| <u>d-间距 (Å)</u> | <u>二次-θ角 (°)</u> | <u>相对强度 (%)</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             |
| 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               |

在红外光谱 (IR) (矿物油研糊) 上有如下峰：3364、1748、1675、1537、1517、1445、1410、1401、1358、1329、1287、1274、1253、1237、1221、1145、1130、1123、1116、1078、1066、1049、907、852 和  $758\text{cm}^{-1}$ 。