



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 599**

(51) Int. Cl.:

A61J 1/00 (2006.01)

A61L 2/26 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01916185 .0**

(96) Fecha de presentación : **15.03.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1265579**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.12.2002**

(54) Título: **Recipiente para solución intravenosa de linezolid.**

(30) Prioridad: **22.03.2000 US 191383 P**

(73) Titular/es: **Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.**
7000 Portage Road
Kalamazoo, Michigan 49001, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(72) Inventor/es: **Sims, Sandra, M.;**
Wade, Daniel, C.;
Valvani, Shri, C. y
Bowman, Phil, B.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Recipiente para solución intravenosa de linezolid.

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La invención se refiere al uso de poliolefinas como el material de recipientes IV que está en contacto con agentes 10 antibacterianos de oxazolidinona farmacéuticamente útiles durante y después de la esterilización por calor húmedo.

2. Descripción de la técnica relacionada

Las oxazolidinonas las conocen bien los especialistas en la técnica como agentes antibacterianos Gram positivos, véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos 5.688.792, 5.529.998, 5.547.950, 5.627.181, 5.700.799, 15 5.843.967, 5.792.765, 5.684.023, 5.861.413, 5.827.857, 5.869.659, 5.698.574, 5.968.962 y 5.981.528.

Se conocen diversos recipientes para contener soluciones acuosas para administrarlas por vía IV a un paciente. Los 20 recipientes para solución IV más habituales son botellas de vidrio y plástico y bolsas de plástico.

La Patente de Estados Unidos 4.803.102 describe recipientes para soluciones IV donde el material en contacto con la solución acuosa a administrar por vía IV está hecho principalmente de poliolefina(s).

Sumario de la invención

Se describe un recipiente para solución acuosa IV de un agente de oxazolidinona Gram-positivo en el que el 25 material de la superficie de contacto recipiente-solución está hecho de al menos un 50% de poliolefina.

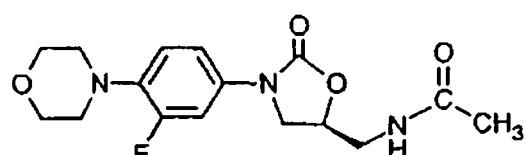
Se describe también un procedimiento para evitar la pérdida de un agente de oxazolidinona Gram-positivo durante 30 y después de la esterilización terminal por calor húmedo en una solución acuosa IV para esterilizarla terminalmente por calor húmedo que comprende:

- (1) poner la solución acuosa IV en un recipiente a esterilizar donde el material de la superficie de contacto recipiente-solución está hecho de al menos un 50% poliolefina y
- (2) esterilizar por calor húmedo la solución del recipiente.

Descripción detallada de la invención

Las oxazolidinonas son una nueva clase de agentes antibacterianos Gram-positivos que conocen los especialistas 40 en la técnica, véase, por ejemplo el documento US 5.688.792. (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, conocida como linezolid, el compuesto del Ejemplo 5 de la Patente de Estados Unidos 5.688.792 se conoce y tiene la siguiente fórmula química:

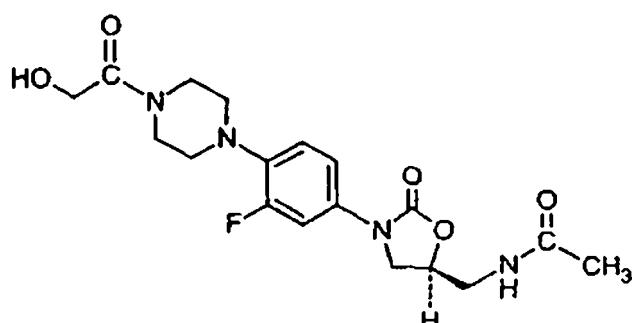
45



50

(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hidroxiacetil)-1-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]acetamida, conocida como eperezolid, el compuesto del Ejemplo 8 de la Patente de Estados Unidos 5.837.870 se conoce y tiene la siguiente 55 fórmula química:

60



65

ES 2 307 599 T3

Linezolid y eperezolid pueden producirse por los procedimientos indicados en las Patente de Estados Unidos 5.688.791 y 5.837.870 así como el de la Publicación Internacional WO99/24393. Se produce preferiblemente por el procedimiento de la Patente de Estados Unidos 5.837.870.

5 Se prefiere que el linezolid producido se use en la forma cristalina II, que tiene las características indicadas en el Cuadro A. Una vez que se ha sintetizado el linezolid, se prepara la forma cristalina II empezando con linezolid de alta pureza enantiomérica. Se prefiere que linezolid sea más del 98% enantioméricamente puro, más preferiblemente que linezolid sea más del 99% puro y aún más preferiblemente que linezolid sea el 99,5% puro. El linezolid con una pureza enantiomérica mayor del 98% para usarlo para formar la forma cristalina II puede estar en solución o ser un sólido. El material de partida de linezolid, sólido o en solución, se mezcla con un disolvente seleccionado entre el grupo constituido por compuestos de la fórmula: agua, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, R₁-OH donde R₁ es alquilo C₁-C₆; R₁-CO-R₂ donde R₂ es alquilo C₁-C₆ y R₁ es como se ha definido anteriormente; fenilo sustituido con 1 a 3 R₁ donde R₁ es como se ha definido anteriormente; R₁-CO-O-R₂ donde R₁ es alquilo C₁-C₆ y R₁ es como se ha definido anteriormente; R₁-O-R₂ donde R₁ es alquilo C₁-C₆ y R₁ es como se ha definido anteriormente. Se prefiere que el disolvente se seleccione entre el grupo constituido por agua, acetato de etilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, xileno, éter dietílico, o metil-t-butil éter. Es más preferible que el disolvente sea acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, propanol, o isopropanol. Es aún más preferido que el disolvente sea acetato de etilo. La mezcla de linezolid en el disolvente se agita a una temperatura por debajo de 80°C hasta que se forman cristales de Forma II y los cristales de otras formas sólidas, tales como Forma I, desaparecen. Se prefiere disolver el linezolid en acetato de etilo a una temperatura cerca del punto de ebullición del disolvente. Esta mezcla se enfriá a una temperatura de aproximadamente 70°C. La mezcla puede sembrarse con cristales de Forma II para facilitar la cristalización. Se prefiere que el producto sólido se enfrié y se agite a una temperatura entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 60°C hasta que los sólidos estén constituidos únicamente por cristales de Forma II. Es más preferible mantener la suspensión a una 10 temperatura de aproximadamente 55°C. Se prefiere mezclar el linezolid y el disolvente durante al menos 10 min, es más preferible mezclar el linezolid y el disolvente durante al menos 20 min y es aún más preferible mezclar el linezolid y el disolvente durante al menos 30 min. El tiempo y la temperatura variarán dependiendo del disolvente seleccionado. Con acetato de etilo, se prefiere mezclar durante no menos de 60 minutos. La suspensión cristalina puede refrigerarse adicionalmente para mejorar el rendimiento, y el producto sólido de Forma II puede aislarse. La mezcla 15 puede enfriarse y agitarse adicionalmente. Otras medidas que pueden usarse para facilitar la cristalización incluyen, aunque sin limitación, refrigeración, concentración de la solución por evaporación o destilación, o por adición de otros disolventes. Los cristales se aíslan por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

20

25

30

35 Los especialistas en la técnica saben bien que las oxazolidinonas son útiles como agentes antibacterianos especialmente contra organismos Gram-positivos. La Patente de Estados Unidos 5.688.792 describe que las oxazolidinonas pueden administrarse por vía IV. La formulación preferida para solución IV de linezolid es:

| | | |
|----|---------------------------------------|----------------|
| 40 | Linezolid | 2,0 mg/ml |
| | Citrato Sódico Dihidrato (USP) | 1,64 mg/ml |
| | Ácido Cítrico Anhidro (USP) | 0,85 mg/ml |
| 45 | Dextrosa Monohidrato (USP) | 50,24 mg/ml |
| | Ácido Clorhídrico (10%) c.s. a pH 4,8 | (pH 4,6 a 5,0) |
| | Hidróxido Sódico (10%) c.s. a pH 4,8 | (pH 4,6 a 5,0) |
| 50 | Agua para Inyección (USP) | c.s. ad 1,0 ml |

La solución IV de linezolid se formula calentando agua para inyección de aproximadamente 50 a aproximadamente 65°C. Después se añaden el citrato sódico, ácido cítrico y dextrosa y se agita hasta que se disuelven. Se añade una suspensión acuosa de linezolid a la mezcla anterior y se agita hasta que se disuelve. La mezcla se enfriá a 25°C con agitación. El pH se mide y se ajusta si fuera necesario. Por último, la mezcla se lleva a su volumen, si fuera necesario, con agua para inyección. La mezcla se filtra, se llenan recipientes de infusión, se sobreenvuelve y se esteriliza terminalmente por calor húmedo.

60 La solución acuosa para administración IV puede ponerse en el recipiente que se selecciona entre el grupo constituido por una bolsa, una botella, un vial, un gran volumen parenteral, un pequeño volumen parenteral, una jeringuilla precargada y un casete. Debe observarse que un vial es una botella. Sin embargo, los especialistas en la técnica usan el término "botella" para referirse a botellas más grandes y "viales" para referirse a botellas más pequeñas. Se prefiere que el recipiente sea una bolsa, una botella, un vial o una jeringuilla precargada. Es más preferible que el recipiente sea una bolsa o una botella. Es aún más preferible que el recipiente sea una bolsa. La forma y/o tamaño del recipiente no es importante. Se prefiere que el recipiente sea una bolsa suficiente para contener de 25 a 2.000 ml de solución IV. Se prefiere poner la mezcla de linezolid en bolsas en cantidades de 100, 200 o 300 ml de solución, aunque sin embargo son aceptables volúmenes mayores o menores.

ES 2 307 599 T3

Los especialistas en la técnica saben bien que los agentes farmacéuticos administrados por vía IV deben ser estériles. Aunque hay numerosos procedimientos para esterilizar una solución IV, se prefiere esterilizar terminalmente por calor húmedo o con vapor las soluciones IV de oxazolidinonas incluyendo las de linezolid. Cuando se usa la expresión “esterilizar por calor húmedo” terminalmente, se refiere a e incluye esterilización con vapor.

5 Cuando se esteriliza terminalmente por calor húmedo una solución IV, la solución se pone en el recipiente en el que (1) se almacenará y después se transfiere al recipiente desde el que se administrará finalmente, o (2) se almacena y 10 después se administra finalmente desde el mismo recipiente para suministrar la solución IV al paciente. Por lo tanto, es imprescindible que el ingrediente farmacéuticamente activo (oxazolidinona, linezolid) no reaccione con el recipiente en el que se va a esterilizar terminalmente por calor húmedo y se almacene/almacene-administre.

15 Se ha descubierto que cuando la superficie de contacto recipiente-solución está hecha de al menos un 50% de poliolefina hay una pérdida mucho menos significativa de linezolid durante y después de la esterilización terminal por calor húmedo. Lo esencial es que el material de la superficie de contacto recipiente-solución sea principalmente una poliolefina; el resto del recipiente puede estar hecho de poliolefina u otros materiales. La superficie de contacto recipiente-solución está hecha del 50 a aproximadamente el 100% de poliolefina. Es más preferible que la superficie de contacto recipiente-solución esté hecha de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 90% de poliolefina. Es más preferible que la superficie de contacto recipiente-solución esté hecha de aproximadamente el 80% de poliolefina. Es aún más preferible que la superficie de contacto recipiente-solución esté hecha de poliolefina.

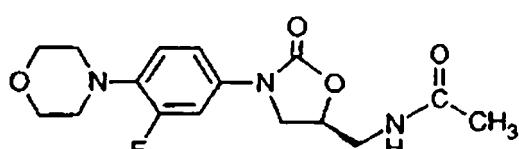
20 Las poliolefinas incluyen, por ejemplo, polietileno, polipropileno, polibutenos, polisoprenos y polipentenos y copolímeros y mezclas de los mismos. Es preferible que la poliolefina se seleccione entre el grupo constituido por polietileno y polipropileno. Es más preferible que la poliolefina sea polipropileno o una mezcla de polipropileno y polietileno.

25 *Definiciones y convenciones*

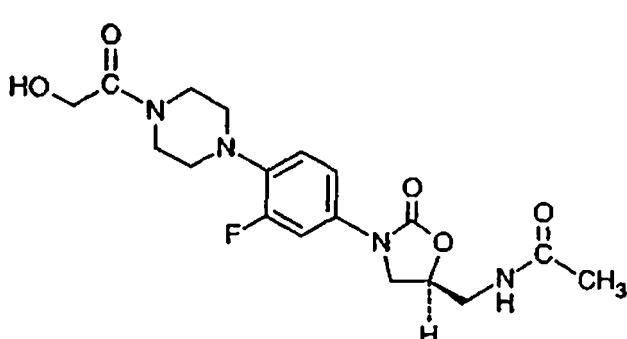
30 Las definiciones y explicaciones dadas a continuación son para los términos usados en todo este documento incluyendo tanto la memoria descriptiva como las reivindicaciones.

35 *Definiciones*

40 Linezolid se refiere a (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, que es el compuesto de fórmula:



45 Eperezolid se refiere a (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hidroxiacetil)-1-piperazinil]fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, que es el compuesto de fórmula:



50 Todas las temperaturas están en grados centígrados.

55 Las poliolefinas (como se define en Whittington's Dictionary of Plastics, James F. Carley, Ed., Technomic Publishing Co. Lancaster, PA, 1993) se refieren a cualquiera del amplio género de termoplásticos, polímeros de olefinas sencillas tales como etileno, propileno, butenos, isoprenos, y pentenos y copolímeros y modificaciones de los mismos.

60 IV se refiere a intravenoso.

“Esterilizar con calor” y “esterilizar por calor húmedo” se refiere a e incluye esterilización con vapor.

ES 2 307 599 T3

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y a la fabricación de productos químico farmacéuticos desde un punto de vista físico/químico respecto a composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

5

Ejemplos

Sin mayor elaboración, se cree que un especialista en la técnica, usando la descripción anterior, puede llevar a la práctica la presente invención en toda su extensión. Los siguientes ejemplos detallados describen cómo preparar los diversos compuestos y/o realizar los diversos procedimientos de la invención y deben considerarse como meramente ilustrativos, y no como limitaciones de la descripción anterior de ninguna manera. Los especialistas en la técnica reconocerán fácilmente las variaciones apropiadas de los procedimientos tanto como reactantes y como condiciones de reacción y técnicas.

15

Ejemplo 1

Solución IV de Linezolid (1 ml)

20 La composición de la solución IV de Linezolid es la siguiente:

| | | |
|----|--------------------------|--------------|
| | Linezolid | 2,0 mg |
| 25 | Dextrosa, USP | 50,24 mg |
| | Citrato sódico, USP | 1,64 mg |
| | Ácido cítrico, USP | 0,85 mg |
| 30 | Agua para inyección, USP | c.s. ad 1 ml |

La solución IV de linezolid se formula calentando agua para inyección a 60°C. Después, se añaden el citrato sódico, ácido cítrico y dextrosa y se agita hasta que se disuelven. Se añade una suspensión acuosa de linezolid a la mezcla anterior y se agita hasta que se disuelve. La mezcla se enfriá a 25°C con agitación. El pH se mide y se ajusta si fuera necesario. Por último, la mezcla se lleva a su volumen, si fuera necesario con agua para inyección. La mezcla se filtra, se llenan recipientes para infusión, se sobreenvuelve y se esteriza terminalmente por calor húmedo.

35

Ejemplo 2

Solución IV de Linezolid (300 ml)

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 y realizando variaciones no críticas pero usando 300 veces la cantidad de cada ingrediente, se preparan 600 mg de linezolid, la solución IV del título.

45

Cuadro A

Linezolid, (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]acetamida, cristal de “Forma II” tiene el espectro de difracción de rayos X en polvo de:

| | Espaciado d (Å) | Ángulo Dos-Theta (°C) | Intensidad Relativa (%) |
|----|-----------------|-----------------------|-------------------------|
| 55 | 12,44 | 7,10 | 2 |
| | 9,26 | 9,54 | 9 |
| 60 | 6,37 | 13,88 | 6 |
| | 6,22 | 14,23 | 24 |
| | 5,48 | 16,18 | 3 |
| 65 | 5,28 | 16,79 | 100 |

ES 2 307 599 T3

| | | | |
|----|------|-------|----|
| | 5,01 | 17,69 | 2 |
| 5 | 4,57 | 19,41 | 4 |
| | 4,50 | 19,69 | 2 |
| | 4,45 | 19,93 | 6 |
| 10 | 4,11 | 21,61 | 15 |
| | 3,97 | 22,39 | 23 |
| | 3,89 | 22,84 | 4 |
| 15 | 3,78 | 23,52 | 7 |
| | 3,68 | 24,16 | 1 |
| | 3,52 | 25,28 | 13 |
| 20 | 3,34 | 26,66 | 1 |
| | 3,30 | 27,01 | 3 |
| | 3,21 | 27,77 | 1 |

²⁵ y un espectro infrarrojo (IR) (aceite mineral mezclado) de 3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852 y 758 cm⁻¹.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un recipiente que contiene una solución acuosa IV de un agente de oxazolidinona Gram-positivo, en el que la superficie del recipiente que entra en contacto con la solución está hecha de al menos un 50% de poliolefina.
- 10 2. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre una bolsa, una botella, un vial, un gran volumen parenteral, un pequeño volumen parenteral, una jeringuilla precargada y un casete.
- 15 3. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha superficie está hecha de un 80% de poliolefina.
- 20 4. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 3 en el que dicha superficie está hecha de poliolefina.
- 25 5. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que dicha superficie está hecha del 70% al 90% de poliolefina.
- 30 6. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la poliolefina se selecciona entre polietileno, polipropileno, polibutenos, polisoprenos, polipentenos, y copolímeros y mezclas de los mismos.
- 35 7. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la poliolefina es polietileno.
- 40 8. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la poliolefina es polipropileno.
- 45 9. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de oxazolidinona es linezolid.
- 50 10. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se ha esterilizado terminalmente por calor húmedo.
- 55 11. Un recipiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una sobreenvoltura.
- 60 12. Un procedimiento para evitar la pérdida de un agente de oxazolidinona Gram-positivo en una solución acuosa IV durante y después de la esterilización terminal por calor húmedo, comprendiendo dicho procedimiento poner la solución acuosa IV en un recipiente para proporcionar un recipiente como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, antes de la esterilización terminal por calor húmedo.

40

45

50

55

60

65