

(11) Número de Publicação: **PT 1265579 E**

(51) Classificação Internacional:

A61J 1/00 (2007.10) **A61L 2/26** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.03.15**

(30) Prioridade(s): **2000.03.22 US 191383 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.12.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.07.02**
171/2008

(73) Titular(es):

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC
7000 PORTAGE ROAD KALAMAZOO, MI 49001
US

(72) Inventor(es):

PHIL B. BOWMAN **US**
SANDRA M. SIMS **US**
DANIEL C. WADE **US**
SHRI C. VALVANI **US**

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **RECIPIENTE PARA SOLUÇÃO INTRAVENOSA DE LINEZOLIDA**

(57) Resumo:

RESUMO**"RECIPIENTE PARA SOLUÇÃO INTRAVENOSA DE LINEZOLIDA"**

A presente invenção diz respeito a um recipiente para uma solução intravenosa aquosa de um agente oxazolidinona Gram-positivo, tal como a linezolida, um composto da fórmula (I), que comprehende o facto de o material da superfície de contacto recipiente/solução ser uma poliolefina.

DESCRIÇÃO

"RECIPIENTE PARA SOLUÇÃO INTRAVENOSA DE LINEZOLIDA"

"Recipiente para solução intravenosa de linezolida"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. Campo da invenção

A invenção diz respeito ao uso de poliolefinas como material em recipientes intravenosos em contacto com agentes farmaceuticamente úteis de oxazolidinona durante e após a esterilização por calor húmido.

2. Antecedentes da invenção

As oxazolidinonas são bastante conhecidas dos especialistas da área como agentes antibacterianos gram-positivos. Consulte-se, por exemplo, as Patentes norte-americanas números 5688792, 5529998, 5547950, 5627181, 5700799, 5843967, 5792765, 5684967, 5792765, 5684023, 5861413, 5827857, 5869659, 5698574, 5968962 e 5981528.

São conhecidos vários recipientes para soluções aquosas a serem administradas por via intravenosa a um paciente. Os mais comuns recipientes para soluções intravenosas são as garrafas de vidro e de plástico e os sacos de plástico.

A Patente norte-americana 4803102 descreve recipientes para soluções intravenosas, em que o material em contacto com a

solução aquosa a ser administrada por via intravenosa é essencialmente constituída por poliolefina(s).

RESUMO DA INVENÇÃO

É descrito um recipiente para uma solução intravenosa de um agente gram-positivo de oxazolidinona, que compreende um material em contacto recipiente-solução composto por pelo menos 50% de poliolefina.

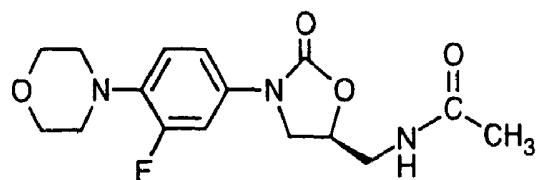
Também se descreve um método para impedir possíveis perdas de agente gram-positivo de oxazolidinona durante e após a esterilização terminal com calor húmido numa solução intravenosa que deverá ser esterilizada com calor húmido através dos seguintes passos:

- (1) colocação da solução intravenosa aquosa num recipiente a ser esterilizado, em que material da superfície de contacto recipiente-solução é composto por, pelo menos, 50% de poliolefina e
- (2) esterilização por calor húmido do recipiente e solução.

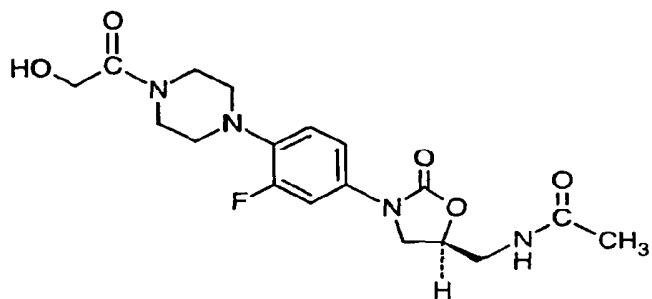
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As oxazolidinonas são uma nova classe de agentes antibacterianos gram-positivos já conhecidos dos especialistas na área (ver, a título de exemplo, a Patente norte-americana 5688792). (S)-N-[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, conhecida por linezolida, o composto do Exemplo 5 da

Patente norte-americana 5688792, é já conhecido e tem a seguinte fórmula química:



(S)-N-[3-[3-fluoro-4-(4-hidroxiacetil)-1-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida, conhecida por eperezolida, é o composto do Exemplo 8 da Patente norte-americana 5837870, e é já conhecida, tendo a seguinte fórmula química:



A linezolida e a eperezolida podem ser produzidas através dos processos descritos nas Patentes norte-americanas 5688791 e 5837870, bem como na Publicação internacional WO99/24393. São preferivelmente produzidas através do processo descrito na Patente norte-americana 5837870.

É preferível que a linezolida produzida seja utilizada na forma cristalina II, que apresenta as características enunciadas na TABELA A. Uma vez sintetizada a linezolida, a

fórmula cristalina II é preparada, começando pela linezolida de elevada pureza enantiomérica.

É preferível que a linezolida apresente uma pureza enantiomérica superior a 98%, é mais preferível que a linezolida apresente uma pureza enantiomérica superior a 99% e é ainda mais preferível que a linezolida apresente uma pureza enantiomérica superior a 99,5%. A linezolida com uma pureza enantiomérica superior a 98% poderá ser utilizada para formar a forma cristalina II, seja ela na forma de solução ou na forma sólida. O material da linezolida, sólido ou em solução, é misturado com um solvente seleccionado do grupo que consiste em compostos da fórmula: água, acetonitrilo, clorofórmio, cloreto de metileno, R_1-OH em que R_1 é um alquilo C_1-C_6 ; R_1-CO-R_2 em que R_2 é um alquilo C_1-C_6 e R_1 é conforme definido adiante; Fenilo substituído por 1 a 3 R_1 , em que R_1 é conforme definido adiante; $R_1-CO-O-R_2$, em que R_1 é um alquilo C_1-C_6 e R_1 é conforme definido adiante; R_1-O-R_2 em que R_1 é um alquilo C_1-C_6 e R_1 é conforme definido adiante. É preferível que o solvente seja seleccionado do grupo que consiste em água, acetato de etilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetonitrilo, acetona, metiletilecetona, clorofórmio, cloreto de metileno, tolueno, xileno, éter dietílico ou éter metil-t-butílico. É mais preferível que o solvente seja acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, propanol ou isopropanol. É ainda mais preferível que o solvente seja acetato de etilo. A mistura de linezolida no solvente é agitada a uma temperatura inferior a 80° até serem formados os cristais da Forma II e até desaparecerem os cristais de outras formas sólidas, como a Forma I. É preferível dissolver a linezolida em

acetato de etilo a uma temperatura próxima do ponto de ebulição do solvente. Esta mistura é arrefecida para uma temperatura de cerca de 70°. A mistura poderá ser enriquecida com cristais da Forma II para facilitar a cristalização. É preferível que o produto sólido seja arrefecido e agitado a uma temperatura entre os 45° e os 60° até que os sólidos consistam apenas em cristais da Forma II. É mais preferível manter o produto a uma temperatura de cerca de 55°. É preferível misturar a linezolida e o solvente durante pelo menos 10 minutos, é mais preferível misturar a linezolida e o solvente durante pelo menos 20 minutos e é ainda mais preferível misturar a linezolida e o solvente durante pelo menos 30 minutos, O tempo e a temperatura irão variar, dependendo do solvente seleccionado. Com o acetato de etilo é preferível não misturar por um período inferior a 60 minutos. O produto cristalino pode ser adicionalmente arrefecido de forma a optimizar o seu rendimento, e o produto sólido da Forma II poderá ser isolado. A mistura poderá ser ainda mais arrefecida e agitada. Poderão ser tomadas outras medidas para facilitar a cristalização, que incluem mas não se limitam, ao arrefecimento, concentração da solução por evaporação ou destilação, ou através da adição de outros solventes. Os cristais são isolados através de métodos já conhecidos na área.

É também do conhecimento dos especialistas da área o facto de as oxazolidinonas são úteis enquanto agentes antibacterianos, especialmente contra os organismos gram-positivos. A Patente norte-americana número 5688792 revela que as oxazolidinonas podem ser administradas por via

intravenosa. A fórmula preferida para a solução intravenosa de linezolida é:

Linezolida 2,0 mg/ml

Citrato de sódio dihidratado (USP) 1,64 mg/ml

Ácido cítrico anidro (USP) 0,85 mg/ml

Dextrose monohidrato (USP) 50,24 mg/ml

Ácido clorídrico (10%) q.s. a pH 4,8 (pH 4,6 a 5,0)

Hidróxido de sódio (10%) q.s. a pH 4,8 (pH 4,6 a 5,0)

Água para soluções injectáveis (USP) q.s. ad 1,0 ml

A solução intravenosa de linezolida é formulada aquecendo água para soluções injectáveis de 50 até cerca de 65°. De seguida, são adicionados citrato de sódio, ácido cítrico e dextrose, sendo estes agitados até serem totalmente dissolvidos. É adicionada uma solução aquosa espessa de linezolida à anterior mistura, sendo agitada até totalmente dissolvida. A mistura é arrefecida a 25°, agitando sempre. O pH é determinado e ajustado, se necessário.

Por fim, é dado volume à mistura, se necessário, com água para soluções injectáveis. A mistura é filtrada, colocada em recipientes de infusão, tapada e esterilizada por calor húmido.

A solução aquosa para administração intravenosa pode ser colocada num recipiente seleccionado de um grupo que consiste em um saco, uma garrafa, um frasco, um produto parentérico de grande volume, um produto parentérico de reduzido volume, uma seringa previamente cheia e uma cassete. Geralmente, um frasco é considerado como sendo uma garrafa. No entanto, os especialistas da área empregam o termo "garrafa" para se referirem a garrafas de grandes dimensões, enquanto que o termo "frasco" é usado no que diz

respeito a garrafas mais pequenas. É preferível que o recipiente seja um saco, uma garrafa, um frasco ou uma seringa previamente cheia. É mais preferível que o recipiente seja um saco ou uma garrafa. É ainda mais preferível que o recipiente seja um saco. A forma e/ou dimensões do recipiente são irrelevantes. É preferível que o recipiente seja um saco com a capacidade para guardar 25 a 2000 ml de solução intravenosa. É preferível que a mistura de linezolida seja colocada em sacos em quantidades de 100, 200 ou 300 ml de solução, ainda que sejam aceitáveis volumes maiores ou menores.

É já conhecido dos especialistas da área o facto de os agentes farmacêuticos administrados por via intravenosa terem de ser esterilizados. Apesar de existirem vários métodos de esterilização de uma solução intravenosa, é preferível a esterilização por calor húmido ou por vapor das soluções intravenosas de oxazolidinonas, incluindo as soluções de linezolidas. Quando se emprega o termo "esterilização por calor húmido", referimo-nos a e incluimos a esterilização por vapor.

Quando se esteriliza por calor húmido uma solução intravenosa, a solução é colocada num recipiente em que (1) será guardada e posteriormente transferida para o recipiente em que acabará por ser administrada, ou (2) guardada e finalmente administrada ao paciente através do mesmo recipiente. Assim, é imperativo que o ingrediente activo (oxazolidinona, linezolida) não reaja com o recipiente em que deverá ser esterilizada a calor húmido e guardada ou guardada/administrada.

Concluiu-se que, quando a superfície de contacto recipiente-solução é produzida com pelo menos 50% de

poliolefinas, existe uma perda significativamente menor de linezolida durante e após a esterilização terminal por calor húmido. O essencial é que a superfície de contacto recipiente-solução seja primariamente uma poliolefina; os constituintes remanescentes do recipiente poderão ser poliolefinas ou outros materiais. A superfície de contacto recipiente-solução é constituída por cerca de 50 a cerca de 100% de poliolefina. É mais preferível que a superfície de contacto recipiente-solução seja constituída por cerca de 70 a cerca de 90% de poliolefina. É mais preferível que a superfície de contacto recipiente-solução seja constituída por cerca de 80% de poliolefina. É ainda mais preferível que a superfície de contacto recipiente-solução seja constituída por poliolefina.

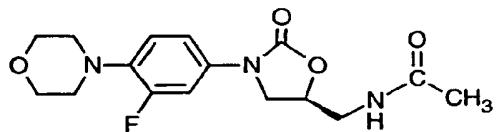
As poliolefinas incluem, por exemplo, polietileno, polipropileno, polibutenos, poli-isoprenos e polipentenos e co-polímeros e misturas derivadas. É preferível que a poliolefina seja seleccionada de um grupo que consiste de polietileno e polipropileno. É mais preferível que a poliolefina seja polipropileno ou uma mistura de polipropileno polietileno.

DEFINIÇÕES E CONVENÇÕES

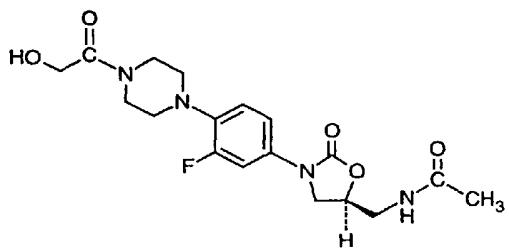
As definições e explicações apresentadas adiante dizem respeito aos termos utilizados no presente documento, incluindo a especificação e as reivindicações.

DEFINIÇÕES

A linezolida refere-se a (S)-N-[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, e é um composto com a fórmula:



A eperezolida refere-se a (S)-N-[3-[3-fluoro-4-(4-hidroxiacetil)-1-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, e é um composto com a fórmula:



Todas as temperaturas são apresentadas em graus Celsius.

As poliolefinas (conforme definidas no *Whittington's Dictionary of Plastics*, James F. Carley, Ed., Technomic Publishing Co., Lancaster, PA 1993) referem-se a qualquer um dos maiores géneros de termoplásticos, polímeros de olefinas simples, tais como o etileno, propileno, butenos, isoprenos e pentenos e co-polímeros e modificações derivadas.

IV refere-se a intravenoso.

Os termos "Esterilização por calor" e "Esterilização por calor húmido" referem-se e incluem a esterilização por vapor.

A expressão "farmaceuticamente aceitável" refere-se àquelas propriedades e/ou substâncias que são aceitáveis para um paciente do ponto de vista farmacológico e toxicológico, bem como para os químicos farmacêuticos, relativamente à composição, formulação, estabilidade, aceitação do paciente e biodisponibilidade.

EXEMPLOS

Sem qualquer outra elaboração, acreditamos que qualquer especialista da área poderá, através da descrição precedente, levar a cabo a presente invenção, na sua máxima extensão. Os seguintes exemplos detalhados descrevem como preparar os vários compostos e/ou realizar os vários processos da invenção e deverão ser tomados como meramente ilustrativos, e nunca como limitações da mesma. Os especialistas da área rapidamente reconhecerão as variações adequadas dos procedimentos, relativamente aos reagentes e às condições e técnicas de reacção.

EXEMPLO 1 Solução intravenosa de linezolida (1 ml)

A composição de uma solução intravenosa de linezolida conforme se descreve:

Linezolida 2,0 mg

Dextrose, USP 50,24 mg

Citrato de sódio, USP 1,64 mg

Ácido cítrico, USP 0,85 mg

Água para soluções injectáveis, USP q.b.p. 1 ml

A solução intravenosa de linezolida é formulada aquecendo água para soluções injectáveis a 60°. De seguida, são adicionados citrato de sódio, ácido cítrico e dextrose, sendo estes agitados até serem totalmente dissolvidos. É adicionada uma solução aquosa espessa de linezolida à anterior mistura, sendo agitada até estar totalmente dissolvida. A mistura é arrefecida a 25°, agitando sempre. O pH é determinado e ajustado, se necessário.

Por fim, é dado volume à mistura, se necessário, com água para soluções injectáveis. A mistura é filtrada, colocada em recipientes de infusão, tapada e esterilizada por calor húmido.

EXEMPLO 2 Solução intravenosa de linezolida (300 ml)

Depois de realizar os procedimentos gerais descritos no EXEMPLO 1 e de realizar variações não-críticas, mas usando 300 vezes a quantidade de cada ingrediente, 600 mg de linezolida, a solução intravenosa é preparada.

TABELA A

Linezolida, (S)-N-[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, a Forma II cristalina, apresentou o seguinte espectro de difracção de raios X:

Espaçamento-d (Å)	Ângulo 2-theta (°)	Intensidade
-------------------	--------------------	-------------

		relativa (%)
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

E um espectro de infravermelhos (IR) ("mull" de óleo mineral) 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 e 758 cm⁻¹.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- US 5688792 A [0002] [0007] [0007] [0010]
- US 5529998 A [0002]
- US 5547950 A [0002]
- US 5627181 A [0002]
- US 5700799 A [0002]
- US 5843967 A [0002]
- US 5792765 A [0002]
- US 5684023 A [0002]
- US 5861413 A [0002]
- US 5827857 A [0002]
- US 5869659 A [0002]
- US 5698574 A [0002]
- US 5968962 A [0002]
- US 5981528 A [0002]
- US 4803102 A [0004]
- US 5837870 A [0007] [0008] [0008]
- US 5688791 A [0008]

- WO 9924393 A [0008]

Literatura não relacionada com patentes citada na descrição

- *Whittington's Dictionary of Plastics.* Technomic Publishing Co, 1993 [0020]

Lisboa, 21.08.2008

REIVINDICAÇÕES

1. Um recipiente que contém uma solução intravenosa de um agente gram-positivo de oxazolidinona, em que a superfície do recipiente em contacto com a solução é constituída por pelo menos 50% de poliolefina.
2. Um recipiente de acordo com a reivindicação 1, que é seleccionado de entre um saco, uma garrafa, um frasco, um recipiente parentérico de grande volume, um recipiente parentérico de pequeno volume, uma seringa pré-cheia e uma cassete.
3. Um recipiente de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a referida superfície é constituída por 80% de poliolefina.
4. Um recipiente de acordo com a reivindicação 3, em que a referida superfície é constituída por poliolefina.
5. Um recipiente de acordo com a reivindicação 1 e 2, em que a referida superfície é constituída por 70 a 90% de poliolefina.
6. Um recipiente de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a poliolefina é seleccionada de entre polietileno, polipropileno, polibutenos, poli-isoprenos, polipentenos e co-polímeros e misturas dos mesmos.
7. Um recipiente de acordo com a reivindicação 6, em que a poliolefina é polietileno.

8. Um recipiente de acordo com a reivindicação 6, em que a poliolefina é polipropileno.
9. Um recipiente de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o agente de oxazolidinona é linezolida.
10. Um recipiente de acordo com qualquer reivindicação precedente, que foi esterilizado por calor húmido.
11. Um recipiente de acordo com qualquer reivindicação precedente, incluindo ainda uma embalagem que o envolve totalmente.
12. Um método para prevenir perdas de agente gram-positivo de oxazolidinona numa solução intravenosa aquosa durante e após a esterilização por calor húmido, sendo que o referido método inclui a colocação da solução intravenosa aquosa num recipiente, de forma a proporcionar um recipiente conforme definido em uma qualquer das reivindicações de 1 a 9, antes da esterilização com calor húmido.

Lisboa, 21.08.2008