



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77654 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/422  
A61K 9/20  
A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) ПРЕСОВАНА ТАБЛЕТКА ЛІНЕЗОЛІДУ

1	2
(21) 2002108322	стеарат магнію 5,04-6,16
(22) 15.03.2001	Opadry White YS-1-18202-A 11,2-22,4
(24) 15.01.2007	карнаубський віск 0-0,0224.
(86) PCT/US01/05812, 15.03.2001	4. Пресована таблетка за п. 1, що містить, мг:
(31) 60/190,969	лінезолід 400
(32) 22.03.2000	кукурудзяний крохмаль 40
(33) US	мікрокристалічну целюлозу 78,4
(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.	гідроксипропілцелюлозу 8
(72) Лін Гомер, US, Ямамото Кен, US	натрієвий гліколят крохмалю 28
(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ, US	стеарат магнію 5,6.
(56) US, A, 5 994 348, 30.11.1999	5. Пресована таблетка за п. 1, що містить, мг:
WO, A, 00/01378, 13.01.2000	лінезолід 600
WO, A, 00/73301, 07.12.2000	кукурудзяний крохмаль 54-66
US, A, 3 993 767, 23.11.1976	мікрокристалічну целюлозу 105,84-129,36
(57) 1. Пресована таблетка, що містить, мг:	гідроксипропілцелюлозу 10,8-13,2
лінезолід 400	натрієвий гліколят крохмалю 37,8-46,2
кукурудзяний крохмаль 36-44	стеарат магнію 7,56-9,24.
мікрокристалічну целюлозу 70,5-86,2	6. Пресована таблетка за п. 1, що містить, мг:
гідроксипропілцелюлозу 7,2-8,8	лінезолід 600
натрієвий гліколят крохмалю 25,2-30,8	кукурудзяний крохмаль 54-66
стеарат магнію 5,04-6,16.	мікрокристалічну целюлозу 105,84-129,36
або	гідроксипропілцелюлозу 10,8-13,2
лінезолід 600	натрієвий гліколят крохмалю 37,8-46,2
кукурудзяний крохмаль 54-66	стеарат магнію 7,56-9,24
мікрокристалічну целюлозу 105,84-129,36	Opadry White YS-1-18202-A 16,8-33,6
гідроксипропілцелюлозу 10,8-13,2	карнаубський віск 0-0,0336.
натрієвий гліколят крохмалю 37,8-46,2	7. Пресована таблетка за п. 1, що містить, мг:
стеарат магнію 7,56-9,24.	лінезолід 600
2. Пресована таблетка за п. 1, що містить, мг:	кукурудзяний крохмаль 60
лінезолід 400	мікрокристалічну целюлозу 117,6
кукурудзяний крохмаль 36-44	гідроксипропілцелюлозу 12,00
мікрокристалічну целюлозу 70,5-86,2	натрієвий гліколят крохмалю 42
гідроксипропілцелюлозу 7,2-8,8	стеарат магнію 8,4.
натрієвий гліколят крохмалю 25,2-30,8	8. Спосіб забезпечення рівня лінезоліду в крові в
стеарат магнію 5,04-6,16.	результаті перорального введення, медично екві-
3. Пресована таблетка за п. 2, що містить, мг:	валентного рівню в крові, що одержується після
лінезолід 400	внутрішньовенового введення лінезоліду, що вклю-
кукурудзяний крохмаль 36-44	чає введення пресованої таблетки за будь-яким з
мікрокристалічну целюлозу 70,5-86,2	пп. 1-7.
гідроксипропілцелюлозу 7,2-8,8	9. Спосіб за п. 8, в якому таблетка додатково має
натрієвий гліколят крохмалю 25,2-30,8.	плівкове покриття.

(13) C2  
(11) 77654  
(19) UA

Даний винахід передбачає нову технологію приготування таблеток, яка забезпечує високе лікарське навантаження і не включає застосування лактози.

Оксазолідинони добре відомі фахівцям в даній області як грампозитивні, антибактеріальні агенти, див., наприклад, патенти США 5688792, 5529998, 5547950, 5627181, 5700799, 5843967, 5792765, 5634023, 5861413, 5827857, 5869659, 5698574, 5968962 і 5981528.

Різні технології приготування таблеток, що містять крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу і інші інгредієнти, дуже добре відомі фахівцям в даній області. Однак вельми непростою задачею є забезпечення високого лікарського навантаження і рівня вмісту в крові, подібного рівню, що одержується шляхом внутрішньовенного введення.

Пропонується пресована таблетка, що містить наступні інгредієнти:

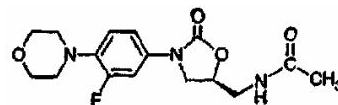
- антибактеріальний оксазолідинон,
- крохмаль,
- мікрокристалічну целюлозу,
- зв'язуюче, вибране з групи, що складається з гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, повідону і пасти з кукурудзяного крохмалю,
- розщеплювачі, вибрані з групи, що складається з натрієвого гліколяту крохмалю, кроскармелози натрію, кросповідону і низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, а також
- змащувачий агент, вибраний з групи, що складається зі стеаринової кислоти, металевих солей стеаринової кислоти, гідрованої олії і тальку.

Також описується спосіб забезпечення в крові рівня антибактеріального оксазолідинону внаслідок перорального введення, медично еквівалентного рівню в крові, що одержується шляхом внутрішньовенного введення такого ж антибактеріального оксазолідинону, що включає введення пресованої таблетки, що має наступний склад:

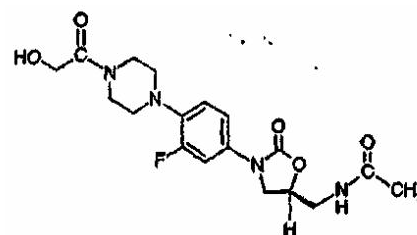
- антибактеріальний оксазолідинон,
- крохмаль,
- мікрокристалічна целюлоза,
- зв'язуюче, вибране з групи, що складається з гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, повідону і пасти з кукурудзяного крохмалю,
- гідроксипропілцелюлоза,
- розщеплювачі, вибрані з групи, що складається з натрієвого гліколяту крохмалю, кроскармелози натрію, кросповідону і низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, а також
- змащувачий агент, вибраний з групи, що складається зі стеаринової кислоти, металевих солей стеаринової кислоти, гідрованої олії і тальку.

Оксазолідинони являють собою новий клас грампозитивних, антибактеріальних агентів, відомих фахівцям в даній області, див., наприклад, патент США 5688792. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]-ацетамід, відомий під назвою «лінезолід», сполу-

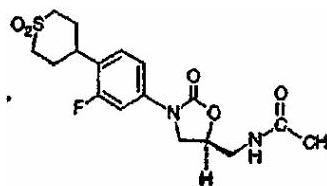
ка, описана в прикладі 5 патенту США 5688792, має наступну хімічну структурну формулу:



(S)-N-[[3-[3-фтор-4-[4-(гідроксіяцетил)-1-піперазиніл]-феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]-ацетамід, відомий під назвою «еперезолід», сполука, описана в прикладі 8 патенту США 5837870, має наступну хімічну структурну формулу:



(S)-N-[[3-[3-фтор-4-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід S,S-діоксид, сполука, описана в прикладі 51 патенту США 5968962, має наступну хімічну структурну формулу:



Лінезолід і еперезолід можуть бути одержані способами, описаними в патентах США 5688791 і 5837870, а також в Міжнародній публікації W099/24393. Переважно, їх одержують способом, описаним в патенті США 5837870. (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід S,S-діоксид може бути одержаний способом, описаним в патенті США 5968962, або способом, описаним в заявці США, №60/118150; переважно, його одержують способом, описаним в заявці США, №60/118150.

У тому випадку, коли антибактеріальний оксазолідинон являє собою лінезолід, переважно застосування одержаного лінезоліду в кристалічній формі II, що має характеристики, приведені на СХЕМІ А. Після синтезу лінезоліду з використанням вихідного лінезоліду високої енантіомерної чистоти одержують кристалічну форму II. Переважно, лінезолід має енантіомерну чистоту понад 98%, більш переважно, понад 99%, і ще більш переважно, і має чистоту, що становить 99,5%. Лінезолід, що має енантіомерну чистоту понад 98%, що застосовується для одержання кристалічної форми II, може являти собою розчин або тверду речовину. Вихідний лінезолід, твердий або у вигляді розчину, змішують з розчинником, вибраним з групи, що складається із сполук, що мають наступний склад: вода, ацетонітрил, хлороформ,

метиленхлорид, R<sub>1</sub>-ОН, де R<sub>1</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл; R<sub>1</sub>-CO-R<sub>2</sub>, де R<sub>2</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, а R<sub>1</sub> має вищезгадане значення; феніл, заміщений 1-3 R<sub>1</sub>, де R<sub>1</sub> має вищезгадане значення; R<sub>1</sub>-CO-O-R<sub>2</sub>, де R<sub>1</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, а R<sub>2</sub> має вищезгадане значення; R<sub>1</sub>-O-R<sub>2</sub>, де R<sub>1</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, а R<sub>2</sub> має вищезгадане значення. Розчинник переважно вибраний з групи, що складається з води, етилацетату, метанолу, етанолу, пропанолу, ізопропанолу, бутанолу, ацетонітрилу, ацетону, метилетилкетону, хлороформу, метиленхлориду, толуолу, ксилолу, діетилового ефіру або метилтрет-бутилового ефіру. Більш переважно, розчинник являє собою етилацетат, ацетон, ацетонітрил, пропанол або ізопропанол. Найбільш переважно, розчинник являє собою етилацетат. Суміш лінезоліду в розчиннику перемішують при температурі нижче 30° до утворення кристалів форми II і зникнення кристалів інших твердих форм, таких як форма I. Лінезолід переважно розчиняють в етилацетаті при температурі, близькій до точки кипіння розчинника. Одержану суміш охолоджують до температури близько 70°. Суміш може бути затравлена кристалами форми II для посилення кристалізації. Твердий продукт переважно охолоджують і перемішують при температурі, що складає від приблизно 45° до приблизно 60°, доти, поки тверді речовини не будуть складатися тільки з кристалів форми II. Найбільш переважно, температуру зависі підтримують на рівні приблизно 55°. Лінезолід і розчинник переважно змішують протягом, щонайменше, 10 хвилин, ще більш переважно, лінезолід і розчинник змішують, щонайменше, протягом 20 хвилин, і, найбільш переважно, лінезолід і розчинник змішують, щонайменше, протягом 30 хвилин. Час і температуру варіюють в залежності від вибраного розчинника. При використанні етилацетату змішування переважно продовжується не менше 60 хвилин. Кристалічна завись потім може бути піддана охолодженню для підвищення виходу і може бути виділений твердий продукт форми II. Суміш може бути піддана додатковому охолодженню і перемішуванню. Інші заходи, які можуть бути зроблені для посилення кристалізації, включають, але не обмежуються ними, охолодження, концентрування розчину упарюванням або дистиляцією, або додавання інших розчинників. Кристали виділяють методами, відомими фахівцям в даній області.

Переважною твердою лікарською формою для перорального застосування є таблетка. Склад таблеток відповідно до даного винаходу може варіюватися, однак він має наступні істотні ознаки:

- антибактеріальний оксазолідинон,
- крохмаль,
- мікрокристалічна целюлоза,
- зв'язуюче, вибране з групи, що складається з гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, повідону і пасти з кукурудзяного крохмалю,
- розщеплювачі, вибрані з групи, що складається з натрієвого гліколяту крохмалю, кроскармелози натрію, кросповідону і низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, а також
- змащувачі, вибраний з групи, що складається зі стеаринової кислоти, металевих

солей стеаринової кислоти, гідрованої олії і тальку.

Антибактеріальний оксазолідинон переважно вибраний з групи, що складається з лінезоліду, еперезоліду і (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід S,S-діоксиду. Більш переважно, антибактеріальний оксазолідинон являє собою лінезолід. Лінезолід переважно має кристалічну форму II. Крохмаль переважно являє собою кукурудзяний крохмаль. Зв'язуючим переважно є гідроксипропілцелюлоза, а розщеплювачем - натрієвий гліколят крохмалю. Змащувачем агентом переважно є стеарат магнію. Таблетку переважно покривають плівкою. Також переважно, таблетка має інтервал твердості, від приблизно 18 до приблизно 30 одиниць Strong Cobb; більш переважно, таблетка має інтервал твердості, від приблизно 20 до приблизно 25 одиниць Strong Cobb.

При використанні лінезоліду як антибактеріального агента його кількість переважно становить 400 або 600мг, більш переважно, 600мг. Якщо кількість лінезоліду становить 400мг, то переважним є наступний склад:

Лінезолід	400,0мг
Кукурудзяний крохмаль	36,0-44,0мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	14,4-17,6мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньогранулярна)	5,32-6,52мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	1,9-2,3мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	56,1-68,6мг
Натрієвий гліколят крохмалю	25,2-30,8мг
Стеарат магнію	5,04-6,16мг

Більш переважно, 400-мг таблетка має покриття і наступний склад:

Лінезолід	400,0мг
Кукурудзяний крохмаль	36,0-44,0мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	14,4-17,6мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньогранулярна)	5,32-6,52мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	1,9-2,3мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	56,1-68,6мг
Натрієвий гліколят крохмалю	25,2-30,8мг
Стеарат магнію	5,04-6,16мг
Opadry White YS-1 -18202-A	11,2-22,4мг
Карнаубський віск	0-0,0224мг

Ще більш переважно, 400мг таблетка має наступний склад:

Лінезолід	400,0мг
Кукурудзяний крохмаль	40,0мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	16,0мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньогранулярна)	5,92мг

Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	2,08мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	62,4мг
Натрієвий гліколят крохмалю	28,0мг
Стеарат магнію	5,6мг

Найбільш переважно, 400мг таблетка має покриття і наступний склад:

Лінезолід	400,0мг
Кукурудзяний крохмаль	40,0мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	16,0мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньогранулярна)	5,92мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	2,08мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	62,4мг
Натрієвий гліколят крохмалю	28,0мг
Стеарат магнію	5,6мг
Opadry White YS-1-18202-A	16,8мг
Карнаубський віск	0,0224мг

Якщо кількість лінезоліду становить 600мг, то таблетка має наступний переважний склад:

Лінезолід	600,0мг
Кукурудзяний крохмаль	54-66мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	21,6-26,4мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньогранулярна)	7,98-9,78мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	2,82-3,42мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	8,4,24-102,96мг
Натрієвий гліколят крохмалю	37,8-46,2мг
Стеарат магнію	7,56-9,24мг

Більш переважно, 600мг таблетка лінезоліду має покриття і наступний склад:

Лінезолід	600,0мг
Кукурудзяний крохмаль	54-66мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	21,6-26,4мг
Гідроксипропілцелюлоза(внутрішньогранулярна)	7,98-9,78мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	2,82-3,42мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	84,24-102,96мг
Натрієвий гліколят крохмалю	37,8-46,2мг
Стеарат магнію	7,56-9,24мг
Opadry White YS-1-18202-A	16,8-33,6мг
Карнаубський віск	0-0,0336мг

Також переважно, 600мг таблетка лінезоліду має наступний склад:

Лінезолід	600,0мг
Кукурудзяний крохмаль	60,0мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	24,0мг

Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньогранулярна)	8,88мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	3,12мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	93,6мг
Натрієвий гліколят крохмалю	42,0мг
Стеарат магнію	8,4мг

Найбільш переважно, 600мг таблетка лінезоліду має покриття і наступний склад:

Лінезолід	600,0мг
Кукурудзяний крохмаль	60,0мг
Мікрокристалічна целюлоза (внутрішньогранулярна)	24,0мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньогранулярна)	8,88мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин)	3,12мг
Мікрокристалічна целюлоза (мікгранулярна)	93,6мг
Натрієвий гліколят крохмалю	42,0мг
Стеарат магнію	8,4мг
Opadry White YS-1-18202-A	25,2мг
Карнаубський віск	0,0336мг

Вищенаведені склади таблеток одержують способами, добре відомими фахівцям в даній області. Склади таблеток відповідно до даного винаходу переважно одержують таким чином. Зв'язуючий розчин одержують, додаючи частину гідроксипропілцелюлози до очищеної води і перемішуючи у відповідній ємності до розчинення. Гранулювання здійснюють, додаючи антибактеріальний оксазолідинон, кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу (внутрішньогранулярна, 24,0мг), а також гідроксипропілцелюлозу, що залишилася, в мішалку з високим зусиллям зсуву і перемішуючи до потрібної міри. Потім при перемішуванні додають зв'язуючий розчин і, при необхідності, також при перемішуванні додають додаткову достатню кількість води для одержання грануляту. Одержаний гранулят піддають мокрому просіюванню із застосуванням відповідного обладнання, наприклад, Comil, як добре відомо фахівцям в даній області. Після гранулювання гранулят сушать, застосовуючи відповідне обладнання, таке як сушарка з псевдозрідженим шаром. Після сушіння грануляту його піддають сухому просіюванню, застосовуючи відповідне обладнання, таке як Comil. Підлягаючий змазуванню матеріал, одержаний змішуванням мікрокристалічної целюлози (мікгранулярна, 93,6мг) і натрієвого гліколяту крохмалю, змішують з підданим сухому просіюванню гранулятом у відповідному змішувачі, такому як V-подібний змішувач дифузійного (такого, що обертається) типу, до потрібної міри. Потім видаляють частину перемішеного матеріалу і об'єднують його зі стеаратом магнію. Суміш стеарату магнію повертають назад в змішувач, такий як V-подібний змішувач дифузійного (такого, що обертається) типу, і перемішують до потрібної міри. Нарешті змазану порошок суміш збирають у відповідні ємності.

Альтернативно, не застосовують ніякого зв'язуючого розчину. Вся гідроксипропілцелюлоза мо-

же бути додана у вигляді порошку. У такому випадку антибактеріальний оксазолідинон, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу і гідроксипропілцелюлозу об'єднують, перемішують, а потім до них додають воду. Застосування зв'язуючого розчину є переважним.

Пресовані таблетки одержують, застосовуючи відповідну ротаційну пресувальну машину і пресувальне оснащення. Змазану порошкову суміш пресують в таблетки потрібної маси, твердості, розміру і форми.

На таблетки переважно наносять покриття і віск. Opadry White YS-1-18202-A і очищену воду змішують, одержуючи суспензію для покриттів. Суміш для покриттів необхідно безперервно перемішувати доти, поки в ній не зникнуть грудки і Opadry не виявиться в суспензії. Перед використанням суспензію для нанесення плівкових покриттів необхідно процідити через відповідне сито. Потрібну кількість таблеток вміщують в перфоровані чани для нанесення покриттів відповідного розміру (такі як чан для нанесення покриттів Accela-Cota або Glatt), обладнані перегородками, пульверизаторами і насосною системою. Відповідну кількість водного розчину для нанесення плівкових покриттів розбризкують на рухомі таблетки доти, поки на них не буде нанесено рівномірне покриття. Завершивши нанесення покриттів, відважують відповідну кількість карнаубського воску і додають в шар таблеток для полірування таблеток з плівковим покриттям.

Як відомо фахівцям в даній області, на таблетках переважно наноситься ідентифікуюча їх інформація.

Технологічна схема виробничого процесу представлена на схемі В.

Даний винахід також передбачає спосіб забезпечення в крові рівня антибактеріального оксазолідинону внаслідок перорального введення, медично еквівалентного рівню в крові, що одержується після внутрішньовенного введення такого ж антибактеріального оксазолідинону, що включає введення пресованої таблетки, що має наступний склад:

- антибактеріальний оксазолідинон,
- крохмаль,
- мікрокристалічна целюлоза,
- зв'язуюче, вибране з групи, що складається з гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, повідону і пасти з кукурудзяного крохмалю,
- розщеплювачі, вибрані з групи, що складається з натрієвого гліколяту крохмалю, кроскармелози натрію, кросповідону і низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, а також
- змащуючий агент, вибраний з групи, що складається зі стеаринової кислоти, металевих солей стеаринової кислоти, гідрованої олії і тальку.

Всі переважні варіанти вищеописаних таблеток і композицій є переважними для способу забезпечення в крові рівнів антибактеріального оксазолідинону при пероральному введенні, медично еквівалентного рівню в крові антибактеріального оксазолідинону при внутрішньовенному його введенні.

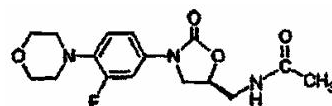
Фахівцям в даній області добре відомо, як застосовувати таблетки оксазолідинону відповідно до даного винаходу. Див., наприклад, патенти США 5688792, 5547950 і 5968962.

Визначення і умовні позначення

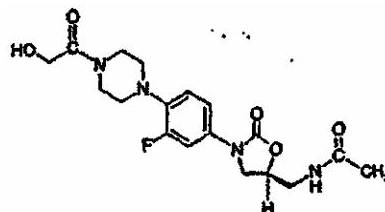
Нижченаведені визначення і роз'яснення стосуються термінів, що застосовуються у всіх частинах даного документа, включаючи як опис, так і формулу винаходу.

Визначення

Лінезолід, що відноситься до (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетаміду, являє собою сполуку формули:



Еперезолід, що відноситься до (S)-N-[[3-[3-фтор-4-[4-(гідроксіяцетил)-1-піперазиніл]-феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]-метил]ацетаміду, являє собою сполуку формули:



Всі температури наведені в градусах за Цельсієм.

Ф.США означає Фармакопея США.

НФ означає Національний фармакопейний.

Термін «фармацевтично прийнятний» означає такі властивості і/або речовини, які прийнятні для пацієнта з фармакологічної/токсикологічної точки зору, а також для фармацевта-виробника з фізичної/хімічної точки зору відносно складу, рецептури, стабільності, прийнятності для пацієнта і біодоступності.

При використанні пар розчинників співвідношення розчинників, що застосовуються, представлене у вигляді об./об.

При вказівці розчинності твердої речовини в розчиннику відношення твердої речовини до розчинника представлене у вигляді мас/об.

Opadry White означає продукт для нанесення покриттів на таблетки Colorcon. Код продукту YS-1-18202-A означає конкретний склад для нанесення покриттів на таблетки.

Приклади

Без подальших роз'яснень передбачається, що фахівець в даній області зможе здійснити даний винахід в самому повному його об'ємі на основі попереднього опису. Нижченаведені докладні приклади описують одержання різних сполук і/або здійснення різних способів відповідно до даного винаходу і повинні розглядатися як чисто ілюстративні, а не такі, що обмежують яким-небудь чином попередній опис. Фахівці в даній області з легкістю виявлять відповідні варіанти методів, що стосу-

ються як реагентів, так і умов взаємодії і технологічного оснащення.

Приклад 1: Технологія одержання таблеток лінезоліду (400мг)

Інгредієнти	Кількість
Лінезолід	400,0мг
Кукурудзяний крохмаль, НФ	40,0мг
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	16,0мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньо-гранулярна), НФ	5,92мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин), НФ	2,08мг
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	62,4мг
Натрієвий гліколят крохмалю, НФ	28,0мг
Стеарат магнію, НФ	5,6мг

Очищена вода, Ф. США 22,0% від маси таблеток без покриття

Фаза плівкового покриття	
Opadry White YS-1-18202-A	16,8мг
Очищена вода, Ф.США	129,2мг
Полірувальна Фаза	
Карнаубський віск, НФ	0,0224мг

Зв'язуючий розчин одержують, додаючи частину гідроксипропілцелюлози до очищеної води і перемішуючи у відповідній ємності до розчинення. Гранулювання здійснюють, вміщуючи антибактеріальний оксазолідинон, кукурудзяний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу (внутрішньо-гранулярна, 24,0мг) і гідроксипропілцелюлозу, що залишилася, в мішалку з високим зусиллям зсуву і перемішуючи до потрібного стану. Потім при перемішуванні додають зв'язуючий розчин і, у разі необхідності, при перемішуванні додають додаткову достатню кількість води, одержуючи гранулят. Гранулят піддають мокрому просіюванню, застосовуючи відповідне обладнання, наприклад, Comil, як добре відомо фахівцям в даній області. Після гранулювання гранулят сушать, застосовуючи відповідне обладнання, таке як сушарка з псевдозрідженням шаром. Після сушіння грануляту його просівають через сито, застосовуючи відповідне обладнання, таке як Comil. Підлягаючий змазуванню матеріал одержують, змішуючи мікрокристалічну целюлозу (міжгранулярна, 93,6мг) і натрієву гліколят крохмалю з просіяним сухим способом гранулятом у відповідному змішувачі, такому як V-подібний змішувач дифузійного (такого, що обертається) типу до потрібної міри. Потім забирають частину змішаного матеріалу і об'єднують зі стеаратом магнію. Додають суміш стеарату магнію назад в змішувач, такий як V-подібний змішувач дифузійного (такого, що обертається) типу, і перемішують до потрібної міри. Нарешті змазану порошкову суміш збирають у відповідні ємності.

Пресовані таблетки одержують, застосовуючи відповідну ротаційну пресувальну машину і пресувальне оснащення. Змазану порошкову суміш пресують в таблетки потрібної маси, твердості, розміру і форми.

На таблетки переважно наносять покриття і віск. Opadry White YS-1-18202-A і очищену воду змішують, одержуючи суспензію для покриттів. Суміш для покриттів необхідно безперервно пере-

мішувати доти, поки в ній не зникнуть грудки і Opadry не виявиться в суспензії. Перед використанням суспензію для нанесення плівкових покриттів необхідно процідити через відповідне сито. Потрібну кількість таблеток вміщують в перфоровані чани для нанесення покриттів відповідного розміру (такі як чан для нанесення покриттів Accela-Cota або Glatt), обладнані перегородками, пульверизаторами і насосною системою. Відповідну кількість водного розчину для нанесення плівкових покриттів розбризкують на рухомі таблетки доти, поки на них не буде нанесене рівномірне покриття. Завершивши нанесення покриттів, відважують відповідну кількість карнаубського воску і додають в шар таблеток для полірування таблеток з плівковим покриттям.

Як відомо фахівцям в даній області, на таблетках переважно наноситься ідентифікуюча їх інформація.

Технологічна схема виробничого процесу представлена на схемі В.

Приклад 2: Технологія одержання таблеток лінезоліду (600мг)

Інгредієнти	Кількість
Лінезолід	600,0мг
Кукурудзяний крохмаль, НФ	60,0мг
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	24,0мг
Гідроксипропілцелюлоза (внутрішньо-гранулярна), НФ	8,88мг
Гідроксипропілцелюлоза (зв'язуючий розчин), НФ	3,12мг
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	93,6мг
Натрієвий гліколят крохмалю, НФ	42,0мг
Стеарат магнію, НФ	8,4мг

Очищена вода, Ф.США 22,0% від маси таблеток без покриття 25,2мг

Фаза плівкового покриття	
Opadry White YS-1-18202-A	
Очищена вода, Ф.США	193,9мг
Полірувальна фаза	
Карнаубський віск, НФ	0,0336мг

Повторюючи загальну методику ПРИКЛАДУ 1 і роблячи незначні зміни, але використовуючи вищезгадані кількості інгредієнтів, одержують таблетки лінезоліду, 600мг.

Схема А

Лінезолід, (S)-N-[[3-[3-фтор-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід, кристалічної форми II має наступний порошковий рентгенівський дифракційний спектр:

d-Період (А)	Кут два-тета (*)	Відносна інтенсивність (%)
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

	13		77654		14	
4,50	19,69	2		3,30	27,01	3
4,45	19,93	6		3,21	27,77	1
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				

а також інфрачервоний (ІЧ) спектр (мил мінерального масла): 3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852 і 758см<sup>-1</sup>.

#### СХЕМА В

Технологічна схема одержання таблеток лінезоліду

