

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045736**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.21

(51) Int. Cl. *A61K 9/24* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202193041

(22) Дата подачи заявки
2019.11.06

(54) **МНОГОСЛОЙНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИЛИ НУТРИЦЕВТИЧЕСКАЯ ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИМИДИНА И ВИТАМИН В, ЕЕ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **19382340.8**

(56) EP-A1-0348688
WO-A1-2006126663
CA-A-995133
GB-A-1363398

(32) **2019.05.06**

(33) **EP**

(43) **2022.02.10**

(86) **PCT/EP2019/080413**

(87) **WO 2020/224795 2020.11.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФЕРРЕР ИНТЕРНАСИОНАЛ, С.А.
(ES)

(72) Изобретатель:
Фернандес Моллар Берга, Мартин
Саис Пабло (ES)

(74) Представитель:
Шерстин А.Ю. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной форме для перорального введения, содержащей первый слой, содержащий по меньшей мере одно производное пиримидина или его соль или сольват, и второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящий из витаминов группы В, причем по меньшей мере одно производное пиримидина или его соль или сольват выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина, и их соли или сольвата. Также предложены способы получения многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы. Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению указанной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы для лечения и/или предотвращения периферической нейропатии.

045736
B1

045736
B1

Данная заявка испрашивает приоритет по Европейской патентной заявке EP19382340.8, поданной 6 мая 2019 г.

Область техники

Настоящее изобретение относится к многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват и по меньшей мере один витамин группы В, которая эффективным образом обеспечивает высокие количества производного пиримидина и/или производного пурина, в то же время обеспечивая повышенную химическую стабильность твердой лекарственной формы в отношении влажности и/или кислотных условий. В настоящем изобретении также предложены способы получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к терапевтическим применениям указанных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм, в частности для лечения и/или предотвращения периферической нейропатии.

Уровень техники

Нейропатическую боль вызывают первичные поражения или повреждения центральной или периферической нервной системы. В частности, повреждения периферической нервной системы (ПНС) включают повреждения аксонов, и поэтому для полного восстановления необходимо не просто устранить повреждение, но также требуется восстановление структуры и функции. Однако в отличие от аксонов центральной нервной системы (ЦНС), аксоны ПНС не способны к спонтанной регенерации (Huebner, E.A.; Strittmatter, S.M. *Cell Biology of the Axon* 2009; Springer Berlin Heidelberg; 305-60).

В отношении последнего известно, что в отличие от клеточной репарации в других участках организма человека, повреждение периферических нервов не включает митоз и клеточную пролиферацию (Burnett, M.G.; Zager, E.L. *Neurosurg. Focus* 2004; 16(5):E1). Кроме того, достижения в молекулярной биологии свидетельствуют о том, что ответ периферических нервов на повреждение выходит за пределы участка повреждения и по сути включает нервные клетки в спинном мозге и ганглиях. Таким образом, поврежденный периферический нерв пытается компенсировать утрату функций за счет усиления и перепрограммирования поврежденных путей (Burnett, M.G.; Zager, E.L. *Neurosurg. Focus* 2004; 16(5):E1), хотя фактический механизм полного восстановления все еще остается неизвестным.

Производные пиримидина и/или пурина, в частности нуклеозиды и нуклеотиды пиримидина и/или пурина, являются известными предшественниками нуклеиновых кислот, которые взаимодействуют с мембранными рецепторами и активируют многие внутриклеточные сигнальные пути. Конкретнее, в данной области техники известно, что нуклеотиды пиримидина играют несколько основополагающих ролей в клеточном метаболизме, помимо того, что они являются компонентами ДНК и участвуют в транскрипции и трансляции генома, включая перенос энергии для химического связывания, нейротрансдукции и перенос биохимических радикалов промежуточного метаболизма.

В частности, цитидин и уридин необходимы для синтеза гликолипидов, фосфолипидов и гликопротеинов, которые являются известными компонентами нервных мембран. Было показано, что они играют важные роли в нескольких процессах, таких как мембранный синтез, транскрипция, трансляция, клеточное деление и регенерация периферических нервов.

Было показано, что производные уридина, в частности нуклеотиды уридина, играют важную костимулирующую роль в процессах заживления ран, а также в активации и модуляции факторов роста, что подтверждает первостепенную важность нуклеотидов в процессе регенерации тканей.

Также было доказано, что производные цитидина, в частности нуклеотиды цитидина, являются благоприятными для лечения различных патологий центральной нервной системы, а также нейродегенеративных заболеваний.

При этом известно, что аксоны периферической нервной системы не способны синтезировать нуклеотиды, необходимые для исправления повреждения, в частности нуклеотиды пиримидина. По этой причине введение экзогенных нуклеотидов после повреждения ПНС становится решающим для структурного и функционального восстановления.

Важная роль нуклеотидов пурина как в периферической, так и в центральной нервных системах также привлекает повышенное внимание с тех пор, как в 1972 г. был предложен механизм пуриnergической нейротрансдукции после идентификации аденозин 5'-трифосфата (АТФ) в качестве переносчика в неадренергических, нехолинергических ингибирующих нервах в лентах ободочной кишки морских свинок (Burnstock G. *Pharmacol Rev.* 1972, 24, 509-581). Аденозин и его фосфорилированные нуклеотиды действуют как нейротрансмиттеры или трофические агенты в нервной системе, и аналогичная роль существует у гуанозина и его нуклеотидов.

С другой стороны, было показано, что комплексы витамина В, в частности витамин В₁, витамин В₆ и витамин В₁₂, играют ключевые роли в ряде биологических путей, направленных на поддержание нормальной нейральной функции (Cogan, G.; Mizisin, L.M.; Austin, N.B. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 612; 41-47). Действительно, дефицит некоторых витаминов группы В тесно связан со значительным числом нейропатий, поэтому восполняющее введение этих витаминов становится все более важным для пациентов, у которых были диагностированы такие патологические состояния.

В качестве иллюстрации, биохимические данные позволяют предположить, что восполняющее введение высоких доз метилкобаламина может повышать генную транскрипцию и, таким образом, синтез белка, способствуя тем самым повышенной регенерации периферических нервов (Watanabe; T.E. J Neurol Sci. 1994; 12; 140-143).

Также из-за тяжести нескольких связанных с витамином В₆ нейропатий введение в рацион этого витамина становится принципиально важным, поскольку после всасывания он преобразуется в пиридоксальфосфат (активную форму пиридоксина), который является важным кофактором в многочисленных метаболических реакциях, и поскольку он не синтезируется в организме людей. Дефицит этого витамина вызывает сильное снижение потенциала действия сенсорных нервов (ПДСН) и может приводить к аксональной дегенерации мелких и крупных миелинизированных нервных волокон.

Также известно, что витамин В₁ в значительной степени способствует здоровью ПНС, поскольку он участвует в синтезе нейротрансмиттера ацетилхолина. Тиамин также облегчает передачу нервных импульсов через периферические нервы и известен как играющий важную роль в выработке миелина.

Существует ряд доступных на данный момент составов, содержащих смеси нуклеотидов и витаминов, предназначенных для лечения нервной боли, и все они содержат непосредственные смеси нуклеотидов и витаминов. Однако авторы изобретения обнаружили, что производные пиримидина и/или пурина, в частности нуклеотидные и нуклеозидные ингредиенты, которые обычно содержат значительные количества воды, приводят к деградации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ вследствие того, что они находятся с ними в непосредственном контакте. Также было обнаружено, что кислотные условия оказывают отрицательное влияние на стабильность витаминов. В связи с этим неожиданно было обнаружено, что стабильность композиций, содержащих производные пиримидина и/или пурина или любые их соль или сольват, в частности нуклеотиды или нуклеозиды или любые их соль или сольват, и витамины группы В, можно повысить с помощью настоящего изобретения.

Находящиеся на данный момент в продаже составы содержат ряд консервантов, и даже в таких случаях для них необходимы строгие условия хранения ниже 25°C, и также в их упаковке используется осушитель, например, бутылки из ПЭВП с силикагелевым осушителем.

Авторы изобретения пришли к выводу, что проблемы со стабильностью особенно выражены, когда количество производных пиримидина и/или пурина, в частности нуклеотидов или нуклеозидов пиримидина и/или пурина, повышено. По факту, существующие составы содержат только сниженные количества нуклеотидов, что значительно ограничивает достижение максимальных результатов в контексте восстановления поврежденных нервов, поскольку для этого необходимы большие количества производных пиримидина и/или пурина, в частности нуклеотидов или нуклеозидов пиримидина и/или пурина.

Следовательно, в данной области техники существует растущая потребность в нахождении нового технического решения, которое может преодолеть вышеупомянутые проблемы со стабильностью, связанные с влажностью и/или кислотными условиями, и также обеспечить новые содержащие высокие дозы лекарственные формы производных пиримидина и/или пурина или любых их солей или сольватов, содержащие также витамины группы В, которые могут справляться с периферическими нейропатиями более эффективно, в частности новые содержащие высокие дозы лекарственные формы нуклеотидов и витаминов группы В.

Сущность изобретения

В первом аспекте в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В.

Во втором, третьем и четвертом аспектах в изобретении предложены три способа получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, в частности двухслойных или трехслойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения.

В соответствии с пятым аспектом изобретения предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения, которую можно получить способом в соответствии со вторым аспектом изобретения.

В шестом аспекте изобретения предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения, которую можно получить способом в соответствии с третьим аспектом изобретения.

В седьмом аспекте изобретения предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения, которую можно получить способом в соответствии с четвертым аспектом изобретения.

В восьмом аспекте изобретения предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения для производства лекарственного средства или нутрицевтического продукта для лечения и/или предотвращения перифериче-

ской нейропатии, соответственно.

В соответствии с девятым аспектом предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для применения в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.

В десятом аспекте изобретения предложено применение многослойной нутрицевтической твердой лекарственной формы в соответствии с первым аспектом изобретения в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной форме для перорального введения, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват и по меньшей мере один витамин группы В, в частности по меньшей мере одно производное пиримидина и по меньшей мере один витамин группы В, преимуществом которой является обеспечение повышенной химической стабильности в отношении влажности и/или кислотных условий, в частности повышенной химической стабильности витамина В в отношении влажности и/или кислотных условий. В результате для твердых лекарственных форм по данному документу требуется меньше или не требуется консервантов, и в то же время необходимы менее строгие условия хранения по сравнению с уже существующими составами касательно температуры, относительной влажности и условий упаковки.

В контексте данного документа выражение "кислотные условия" может относиться к наличию определенного количества химического соединения в форме кислоты, такого как производное пиримидина или пурина в форме кислоты (например, УМФ или ЦМФ в форме кислоты).

В контексте данного документа выражение "нутрицевтическая твердая лекарственная форма" следует понимать как означающее, что состав в целом полезен для здоровья или инициирует физиологический ответ. Такие составы также могут называться диетическими добавками, также известными как пищевые добавки или питательные добавки, и обычно предназначены для дополнения рациона и обеспечения питательных веществ, которые могут отсутствовать или которые могут не поступать в достаточных количествах с рационом человека.

В первом аспекте в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В.

Производные пиримидина по изобретению включают, но не ограничиваются этим, уридин, сложные эфиры уридина, фосфаты уридина, цитидин, сложные эфиры цитидина, фосфаты цитидина, тимидин, сложные эфиры тимидина и фосфаты тимидина. Производные пурина по изобретению включают, но не ограничиваются этим, аденозин, сложные эфиры аденозина, фосфаты аденозина, гуанозин, сложные эфиры гуанозина, фосфаты гуанозина, инозин (нуклеозид гипоксантина), сложные эфиры инозина, фосфаты инозина, ксантозин, сложные эфиры ксантозина и фосфаты ксантозина.

Фосфатные производные пиримидина (например, фосфаты уридина, фосфаты цитидина, фосфаты тимидина) и фосфатные производные пурина (например, фосфаты аденозина, фосфаты гуанозина, фосфаты инозина и фосфаты ксантозина) также известны в данной области техники как нуклеотиды и состоят из по меньшей мере трех субъединиц, а именно пятиуглеродного сахарного фрагмента, который, как правило, представляет собой рибозу, азотистого основания, которое, как правило, представляет собой пурин или пиримидин, и по меньшей мере одной фосфатной группы. В отношении последней нуклеотиды могут представлять собой моно-, ди- или трифосфатные нуклеотиды в зависимости от числа фосфатных групп, присутствующих в молекуле.

Конкретные примеры фосфатов уридина включают, но не ограничиваются этим, монофосфаты уридина, в частности уридин 5'-монофосфат (УМФ); уридиндифосфат (УДФ) и уридинтрифосфат (УТФ). Конкретные примеры фосфатов цитидина включают, но не ограничиваются этим, монофосфаты цитидина, в частности цитидин 5'-монофосфат (ЦМФ); цитидиндифосфат (ЦДФ) и цитидинтрифосфат (ЦТФ). Конкретные примеры фосфатов тимидина включают, но не ограничиваются этим, монофосфаты тимидина, в частности тимидин 5'-монофосфат (ТМФ); тимидиндифосфат (ТДФ) и тимидинтрифосфат (ТТФ). Примеры фосфатных производных пурина по изобретению включают, но не ограничиваются этим, аденозин 5'-монофосфат (АМФ); аденозиндифосфат (АДФ), аденозинтрифосфат (АТФ), гуанозин 5'-монофосфат (ГМФ); гуанозиндифосфат (ГДФ); гуанозинтрифосфат (ГТФ); инозин 5'-монофосфат (ИМФ); инозиндифосфат (ИДФ); инозинтрифосфат (ИТФ); ксантозин 5'-монофосфат (КМФ); ксантозиндифосфат (КДФ) и ксантозинтрифосфат (КТФ).

Производные пиримидина и пурина уридин, цитидин, тимидин, аденозин, гуанозин, инозин и ксантозин, с другой стороны, известны в данной области техники как нуклеозиды и состоят из по меньшей мере двух субъединиц, а именно пятиуглеродного сахарного фрагмента, который, как правило, представляет собой рибозу, и азотистого основания, которое, как правило, представляет собой пурин или

пиримидин.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват выбраны из группы, состоящей из уридина, сложных эфиров уридина, фосфатов уридина, цитидина, сложных эфиров цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, сложных эфиров тимидина, фосфатов тимидина, аденозина, сложных эфиров аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, сложных эфиров гуанозина, фосфатов гуанозина, инозина, сложных эфиров инозина, фосфатов инозина, ксантозина, сложных эфиров ксантозина, фосфатов ксантозина и любых их соли или сольвата. Более предпочтительно по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина, аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина, инозина, фосфатов инозина, ксантозина, фосфатов ксантозина и любых их соли или сольвата. Еще более предпочтительно по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина, аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина и любых их соли или сольвата. Еще более предпочтительно по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина, аденозина, фосфатов аденозина и любых их соли или сольвата.

Примеры подходящих солей производных пиримидина или солей производных пурина включают, но не ограничиваются этим, соли щелочных металлов (например, соли натрия или калия); соли щелочно-земельных металлов (например, соли кальция, магния или бария); соли основных аминокислот (например, соли аргинина или лизина); соли аммония (например, соли аммония или трициклогексиламмония); соли алканоламинов (например, соли моноэтаноламина, диэтаноламина, триэтаноламина, моноизопропаноламина, диизопропаноламина или триизопропаноламина) или любую их смесь.

В другом предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере одно производное пиримидина выбрано из группы, состоящей из уридина, сложных эфиров уридина, фосфатов уридина, цитидина, сложных эфиров цитидина и фосфатов цитидина. Более предпочтительно по меньшей мере одно производное пиримидина выбрано из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина и фосфатов цитидина.

В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один витамин, присутствующий во втором слое многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению, выбран из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Предпочтительно второй слой многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению содержит витамин В₁₂; более предпочтительно второй слой многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению содержит по меньшей мере два витамина, выбранных из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂. В другом предпочтительном варианте осуществления второй слой многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению содержит витамин В₁ и витамин В₁₂. Еще более предпочтительно второй слой многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению содержит витамины В₁, В₆ и В₁₂.

Витамин В₁, также известный как тиамин, может быть включен в составы по изобретению в любой подходящей форме, такой как гидрохлорид тиамин, нитрат тиамин, пирофосфат тиамин или тиаминмонофосфат хлорид дигидрат. Предпочтительно он присутствует в виде гидрохлорида тиамин или нитрата тиамин. Более предпочтительно витамин В₁ присутствует в виде нитрата тиамин.

Аналогично, витамин В₆ может быть включен в твердые лекарственные формы по изобретению в любой подходящей форме, такой как гидрохлорид пиридоксин или активная форма пиридоксин, т.е. пиридоксальфосфат.

В отношении витамина В₁₂, он может быть включен в твердые лекарственные формы по изобретению в любой подходящей форме, известной в данной области техники, такой как цианокобаламин, гидроксикобаламин или метилкобаламин. Предпочтительно витамин В₁₂ представляет собой цианокобаламин или гидроксикобаламин; более предпочтительно витамин В₁₂ представляет собой цианокобаламин.

В предпочтительном варианте осуществления многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению второй слой содержит витамин В₁₂ в виде цианокобаламина. Более предпочтительно второй слой содержит витамин В₁₂ в виде цианокобаламина и витамин В₆ в виде гидрохлорида пиридоксин. В альтернативном варианте осуществления второй слой

может содержать витамин В₁₂ в виде цианокобаламина и витамин В₁ в виде гидрохлорида тиамин или нитрата тиамин; более предпочтительно второй слой может содержать витамин В₁₂ в виде цианокобаламина и витамин В₁ в виде нитрата тиамин. В предпочтительном варианте осуществления второй слой твердых лекарственных форм по изобретению может содержать витамин В₁₂ в виде цианокобаламина, витамин В₆ в виде гидрохлорида пиридоксин и витамин В₁ в виде гидрохлорида тиамин или нитрата тиамин. Предпочтительно второй слой твердых лекарственных форм по изобретению может содержать витамин В₁₂ в виде цианокобаламина, витамин В₆ в виде гидрохлорида пиридоксин и витамин В₁ в виде нитрата тиамин.

Необязательно, витамины В₁ и В₆ могут быть предоставлены в микроинкапсулированной форме, чтобы обеспечить полную устойчивость к деградации. В контексте настоящего изобретения для специалиста будет очевидно, что коммерчески доступный подходящий микроинкапсулированный витамин В₁ или В₆ без проблем можно включать в многослойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму по изобретению. В качестве иллюстрации, витамины В₁ и В₆ могут быть предоставлены в инкапсулированной форме с капсулами, содержащими мальтодекстрин и моно- и/или диглицериды в пальмового масла, такой как коммерчески доступные микроинкапсулированные продукты "CapsuDar® В₁-33 LP нитрат" или "CapsuDar® В₆-33 LP нитрат", которые содержат мононитрат тиамин или гидрохлорид пиридоксин, соответственно, и мальтодекстрин и моно- и диглицериды из пальмового масла в качестве покрывающих агентов.

В предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий первое производное пиримидина или любые его соль или сольват и второе производное пиримидина или любые его соль или сольват; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В.

В более предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере два производных пиримидина, выбранных из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина или любых их соли или сольвата; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин группы В, выбранный из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂.

В другом предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере два производных пиримидина, выбранных из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина или любых их соли или сольвата; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин группы В, выбранный из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂.

В еще более предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере два производных пиримидина, выбранных из фосфатов уридина, фосфатов цитидина, фосфатов тимидина или любых их соли или сольвата; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин группы В, выбранный из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂.

В еще более предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере два производных пиримидина, выбранных из фосфатов уридина, фосфатов цитидина или любых их соли или сольвата; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин группы В, выбранный из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂.

В еще более предпочтительном варианте осуществления первый слой многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы для перорального введения может содержать по меньшей мере два производных пиримидина, которые могут представлять собой, например, фосфат уридина и соль цитидина; фосфат уридина и соль фосфата цитидина; соль уридина и фосфат цитидина; соль фосфата уридина и фосфат цитидина; фосфат уридина и фосфат цитидина; или соль уридина и соль цитидина; соль фосфата уридина и соль фосфата цитидина. Еще более предпочтительно первый слой многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы для перорального введения может содержать уридинмонофосфат и цитидинмонофосфат, каждый в форме соли (напри-

мер, УМФ·2Na или ЦМФ·2Na) или кислоты.

В другом предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере два производных пиримидина, выбранных из фосфатов уридина, фосфатов цитидина или любых их соли или сольвата; и

второй слой, содержащий витамин В₁₂.

Эта предпочтительная твердая лекарственная форма также может предпочтительно содержать витамин В₁ и/или витамин В₆ во втором слое. В другом предпочтительном варианте осуществления эта твердая лекарственная форма может содержать витамин В₁ и витамин В₁₂.

Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма по изобретению может быть предоставлена в разных формах, таких как многослойная таблетка, которая может представлять собой ламинированную многослойную таблетку (такую как двухслойная или трехслойная таблетка), или концентрическую таблетку (также известную как таблетка в таблетке), или спрессованную таблетку с покрытием; концентрическую слоистую гранулу; или покрытую пленкой таблетку, гранулу или пилюлю. Предпочтительно многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма по изобретению предоставлена в форме ламинированной многослойной таблетки.

С другой стороны, для специалиста также будет очевидно, что многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма не ограничена наличием только двух слоев (т.е. двухслойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формой), но может быть непосредственно адаптирована под число слоев, превышающее два.

В качестве иллюстрации, в соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления в настоящем изобретении предложена многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват;

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В; и

третий слой, содержащий по меньшей мере один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент, соответственно.

В этом типовом варианте осуществления изобретения третий слой может располагаться в положении, смежном с первым слоем или вторым слоем, или, в альтернативном варианте, он может располагаться в положении, смежном с ними обоими.

В контексте данного документа под "фармацевтическим илинутрицевтическим эксципиентом" подразумевается любое вещество, известное в данной области техники, такое как разбавители, связующие вещества, красители, ароматизаторы, поверхностно-активные вещества, лубриканты/глиданты или пластификаторы для фармацевтических илинутрицевтических композиций, соответственно.

Для специалиста также будет очевидно, что любой из слоев, присутствующих в многослойных фармацевтических илинутрицевтических твердых лекарственных формах по изобретению может необязательно содержать по меньшей мере один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент, соответственно, по определению выше.

Примеры подходящих эксципиентов включают, но не ограничиваются этим, подходящие связующие вещества, среди которых предпочтительными являются сухие связующие вещества и которые могут включать порошковую целлюлозу и микрокристаллическую целлюлозу. Подходящими разрыхлителями являются, например, натрия крахмала гликолят, кросповидон, кроскармеллоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и высушенный кукурузный крахмал. Также в качестве подходящего наполнителя можно использовать лактозу (например, безводную лактозу).

Подходящие связующие вещества и носители также могут включать, помимо прочего, порошковую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, двухосновный фосфат кальция, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал и поливинилпирролидон (повидон). Также целесообразно использовать лубриканты, такие как стеариновая кислота, стеарат магния, стеарилфумарат натрия и глицерин дибегенат.

Другие подходящие эксципиенты, которые можно использовать в твердых лекарственных формах по изобретению, включают неограничивающим образом: агенты для регуляции потока, такие как коллоидный диоксид кремния (также известный как коллоидный кремнезем; например, AEROSIL®) или тальк; окрашивающие агенты, включая красители и пигменты, такие как красный или желтый оксид железа или диоксид титана; агенты для регуляции pH, такие как лимонная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, цитрат натрия, двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат натрия и т.д.

В другом варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, в которой первый слой со-

нервов. Благодаря этому факту твердые лекарственные формы по настоящему изобретению также способствуют уменьшению несоблюдения пациентами режима лечения в случаях, когда в связи с тяжестью состояния необходимы большие количества нуклеотидов или нуклеозидов и витаминов В и для которых обычно приписывают прием переменного количества таблеток в сутки.

В предпочтительном варианте осуществления вышеописанные многослойные фармацевтические или нутрицевтические твердые лекарственные формы по изобретению содержат общее количество, составляющее по меньшей мере 200 мг, более предпочтительно общее количество в диапазоне от 200 мг до 450 мг, более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 430 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 300 мг до 420 мг, даже более предпочтительно в диапазоне от 350 мг до 410 мг указанных производного(ых) пиримидина, производного(ых) пурина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пиримидина, производного(ых) пурина и их соли(ей) или сольвата(ов).

В конкретном варианте осуществления вышеописанные многослойные фармацевтические или нутрицевтические твердые лекарственные формы по изобретению могут содержать общее количество, составляющее по меньшей мере 200 мг, более предпочтительно общее количество в диапазоне от 200 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 430 мг, намного более предпочтительно в диапазоне от 300 мг до 420 мг и даже более предпочтительно в диапазоне от 350 мг до 410 мг указанных производного(ых) пиримидина, производного(ых) пурина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пиримидина и их соли(ей) или сольвата(ов).

Также, в соответствии с другим вариантом осуществления вышеописанные многослойные фармацевтические или нутрицевтические твердые лекарственные формы по изобретению могут содержать общее количество, составляющее по меньшей мере 200 мг, более предпочтительно общее количество в диапазоне от 200 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 430 мг, намного более предпочтительно в диапазоне от 300 мг до 420 мг и даже более предпочтительно в диапазоне от 350 мг до 410 мг указанных производного(ых) пурина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пурина и их соли(ей) или сольвата(ов).

В предпочтительном варианте осуществления в соответствии с первым аспектом изобретения многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма является стабильной после хранения при 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, предпочтительно в течение периода по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно в течение периода по меньшей мере 12 месяцев.

В другом предпочтительном варианте осуществления многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма, предложенная в соответствии с первым аспектом изобретения, является стабильной после хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, предпочтительно в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.

В другом предпочтительном варианте осуществления многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения является стабильной после хранения при 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, более предпочтительно при 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 6 месяцев, еще более предпочтительно при 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 12 месяцев, будучи упакованной в блистер из ПВХ/ПВДХ (т.е. поливинилхлорида/поливинилдихлорида) в алюминиевой фольге.

В настоящем изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма с повышенной устойчивостью к влаге и/или кислотным условиям, преимуществом которой является необходимость менее жестких условий хранения, что позволяет, таким образом, хранить продукт при температурах и относительной влажности больших, чем для имеющихся на рынке составов. В связи с этим техническое решение по изобретению обеспечивает превосходные результаты по стабильности даже в случае применения блистеров из ПВХ/ПВДХ в алюминиевой фольге, которые, как известно в данной области техники, частично пропускают влагу.

В контексте данного документа термин "стабильный" относится к относительной потере витамина В в определенных выше условиях проведения анализа стабильности, равной или меньшей 15% в отношении каждого витамина В, присутствующего в композиции; предпочтительно к относительной потере витамина В в условиях проведения анализа стабильности, равной или меньшей 10% в отношении каждого витамина В, присутствующего в композиции. Указанную потерю витамина В можно определить с помощью анализа ВЭЖХ. В предпочтительном варианте осуществления условия проведения анализа стабильности представляют собой 25°C и 60 ОВ в течение по меньшей мере 3 месяцев, и более предпочтительно 25°C и 60 ОВ в течение по меньшей мере 6 месяцев. В другом предпочтительном варианте осуществления условия проведения анализа стабильности представляют собой 40°C и 75 ОВ в течение по

меньшей мере 3 месяцев, и более предпочтительно 40°C и 75 ОВ в течение по меньшей мере 6 месяцев. В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления условия проведения анализа стабильности дополнительно включают упаковку фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению в блистер из алюминия или ПВХ/ПВДХ в алюминиевой фольге; более предпочтительно условия проведения анализа стабильности дополнительно включают упаковку фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению в блистер из ПВХ/ПВДХ в алюминиевой фольге.

Во втором аспекте в изобретении предложен способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения.

В соответствии со вторым аспектом в изобретении предложен способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности; и

(iii) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование другой композиции первого или второго слоя на предыдущем слое или вокруг него с образованием фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы.

В конкретном варианте осуществления в изобретении предложен способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина или любых его соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности; и

(iii) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование другой композиции первого или второго слоя на предыдущем слое или вокруг него с образованием фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы.

Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что прессование на этапе (iii) можно проводить любым обычным способом, известным в данной области техники, например, используя высокоскоростной ротационный пресс или машину для многослойного таблетирования, и также, что вышеуказанный процесс можно легко адаптировать под разные варианты осуществления изобретения, что, таким образом, включает возможность добавления дополнительных слоев для получения многослойной лекарственной формы.

В необязательном варианте осуществления, в котором можно использовать более одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента на слой, просеивание и смешивание полученной в результате смеси на каждом этапе процесса можно проводить последовательно после добавления каждого отдельного эксципиента или группы эксципиентов.

В другом предпочтительном варианте осуществления, в котором предложена трехслойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения, способ в соответствии со вторым аспектом изобретения включает дополнительный этап, на котором обеспечивается третий слой, содержащий по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент, который представляет собой инертный эксципиент. Это означает, что в соответствии с этим конкретным вариантом осуществления способ в соответствии со вторым аспектом изобретения включает следующие этапы:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно,

по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(iii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент; и

(iv) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование композиции третьего слоя на предыдущем слое или вокруг него с последующим прессованием другой композиции первого или второго слоя на композиции третьего слоя или вокруг него.

В третьем аспекте в изобретении предложен другой способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения.

В частности, предложен способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и затем проведения его грануляции в присутствии воды; и

(iii) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование другой композиции первого или второго слоя на одном предыдущем слое или вокруг него с образованием фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы.

Этап (ii) этого процесса может необязательно дополнительно включать смешивание полученного в результате гранулята с по меньшей мере одним подходящим фармацевтическим или нутрицевтическим эксципиентом до гомогенности.

Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что прессование на этапе (iii) можно проводить любым обычным способом, известным в данной области техники, например, используя высокоскоростной ротационный пресс или машину для многослойного таблетирования, и также, что вышеуказанный процесс можно легко адаптировать под разные варианты осуществления изобретения, что, таким образом, включает возможность добавления дополнительных слоев для получения многослойной лекарственной формы.

В необязательном варианте осуществления, в котором можно использовать более одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента на слой, просеивание и смешивание полученной в результате смеси на каждом этапе можно проводить последовательно после добавления каждого отдельного эксципиента или группы эксципиентов.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления, в котором предложена трехслойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения, способ в соответствии с третьим аспектом изобретения включает следующие этапы:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и затем проведения его грануляции в присутствии воды;

(iii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент; и

(iv) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование композиции третьего слоя на предыдущем слое или вокруг него с последующим прессованием другой композиции первого или второго слоя на композиции третьего слоя или вокруг него.

В четвертом аспекте в изобретении предложен другой способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобре-

тения, в котором второй и последующие слои наносят на первый слой методами покрытия.

В соответствии с этим четвертым аспектом в изобретении предложен способ получения многослойных фармацевтических илинутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического илинутрицевтического эксципиента, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевин;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент, причем ингредиенты диспергированы или растворены в воде или органическом растворителе с образованием водных или органических дисперсии или раствора, соответственно; и

(iii) нанесение получаемых в результате дисперсии или раствора с этапа (ii) на сердцевину, полученную на этапе (i), с использованием покрывающих средств.

Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что этап прессования (i) можно проводить любым обычным способом, известным в данной области техники, например, используя ротационную машину для таблетирования. Этап покрытия (iii) также можно проводить, используя стандартные покрывающие средства, известные в данной области техники, такие как установка для нанесения оболочки.

Также для специалиста в данной области техники будет очевидно, что вышеуказанный процесс покрытия можно легко адаптировать под разные варианты осуществления изобретения, что, таким образом, включает возможность добавления дополнительных слоев для получения многослойной лекарственной формы.

В частности, в соответствии с этим четвертым аспектом в изобретении предложен способ получения трехслойных фармацевтических илинутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического илинутрицевтического эксципиента, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевин;

(ii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент; предпочтительно содержащей по меньшей мере один пленкообразующий агент, который более предпочтительно выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилового спирта и частично гидролизованного поливинилового спирта; причем композицию третьего слоя наносят на сердцевину, получаемую на этапе (1), с использованием покрывающих средств;

(iii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент, причем ингредиенты диспергированы или растворены в воде или органическом растворителе с образованием водных или органических дисперсии или раствора, соответственно; и

(iv) нанесение получаемых в результате дисперсии или раствора с этапа (iii) на третий слой, полученный на этапе (ii), с использованием покрывающих средств.

В пятом аспекте изобретения многослойную фармацевтическую илинутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии со вторым аспектом изобретения. В конкретном варианте осуществления двухслойную фармацевтическую илинутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии со вторым аспектом изобретения. В другом варианте осуществления трехслойную фармацевтическую илинутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии со вторым аспектом изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления многослойную фармацевтическую илинутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии со вторым аспектом изобретения. В конкретном варианте осуществления двухслойную фармацевтическую илинутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии со вторым аспектом изобретения. В другом варианте осуществления трехслойную фармацевтическую илинутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии со вто-

рым аспектом изобретения.

В шестом аспекте изобретения многослойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии с третьим аспектом изобретения. В конкретном варианте осуществления двухслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии с третьим аспектом изобретения. В другом варианте осуществления трехслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии с третьим аспектом изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления многослойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии с третьим аспектом изобретения. В конкретном варианте осуществления двухслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии с третьим аспектом изобретения. В другом варианте осуществления трехслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии с третьим аспектом изобретения.

В седьмом аспекте изобретения многослойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии с четвертым аспектом изобретения. В конкретном варианте осуществления двухслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии с четвертым аспектом изобретения. В другом варианте осуществления трехслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения можно получить способом в соответствии с четвертым аспектом изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления многослойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии с четвертым аспектом изобретения. В конкретном варианте осуществления двухслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии с четвертым аспектом изобретения. В другом варианте осуществления трехслойную фармацевтическую или нутрицевтическую твердую лекарственную форму в соответствии с первым аспектом изобретения получают способом в соответствии с четвертым аспектом изобретения.

В восьмом аспекте изобретения предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения для производства лекарственного средства или нутрицевтического продукта для лечения и/или предотвращения периферической нейропатии, соответственно.

Под "периферической нейропатией" понимают состояние, при котором происходит повреждение периферической нервной системы, такое как периферическая полинейропатия, периферическая радикулопатия, каузалгия и симпатическая рефлекторная дистрофия, невралгия после мастэктомии, невралгия и боль после хирургической операции, вульварный вестибулит, фантомная боль в ампутированных конечностях, таламический синдром (центральная постинсультная боль), синдром височно-нижнечелюстного сустава, метатарзалгия (невралгия Мортона) и нейрогенная боль, вызванная компрессией нерва, например, ущемлением межпозвоночного диска или синдромами запястного и предплюсневого каналов.

В девятом аспекте изобретения предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма в соответствии с первым аспектом изобретения для применения в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.

В десятом аспекте изобретения предложено применение многослойной нутрицевтической твердой лекарственной формы в соответствии с первым аспектом изобретения в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения описаны ниже в следующих пунктах:

1. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В.

2. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что:

первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват; и

минированную многослойную таблетку или концентрическую многослойную таблетку.

83. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что твердая лекарственная форма представляет собой концентрическую слоистую гранулу.

84. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, дополнительно содержащая третий слой, содержащий по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент.

85. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что третий слой расположен в положении, смежном с первым слоем или вторым слоем, или расположен в положении, смежном с ними обоими.

86. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент.

87. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что второй слой содержит по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент.

88. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, которая содержит общее количество, составляющее по меньшей мере 200 мг указанного(ых) производного(ых) пиримидина и любых его (их) соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы (форм) каждого из указанных производного(ых) пиримидина и его(их) соли(ей) или сольвата(ов).

89. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, которая содержит общее количество в диапазоне от 200 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 430 мг, намного более предпочтительно в диапазоне от 300 мг до 420 мг и даже более предпочтительно в диапазоне от 350 мг до 410 мг указанных производного(ых) пиримидина, производного(ых) пурина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пиримидина и их соли(ей) или сольвата(ов).

90. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп.1-87, которая содержит общее количество, составляющее по меньшей мере 200 мг указанных производного(ых) пиримидина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пиримидина, производного(ых) пурина и их соли(ей) или сольвата(ов).

91. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, которая содержит общее количество в диапазоне от 200 мг до 450 мг, более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 430 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 300 мг до 420 мг, даже более предпочтительно в диапазоне от 350 мг до 410 мг и даже более предпочтительно 400 мг указанных производного(ых) пиримидина, производного(ых) пурина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пиримидина и их соли(ей) или сольвата(ов).

92. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп.1-87, которая содержит общее количество, составляющее по меньшей мере 200 мг указанных производного(ых) пиримидина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пиримидина, производного(ых) пурина и их соли(ей) или сольвата(ов).

93. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, которая содержит общее количество в диапазоне от 200 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 450 мг, еще более предпочтительно в диапазоне от 250 мг до 430 мг, намного более предпочтительно в диапазоне от 300 мг до 420 мг и даже более предпочтительно в диапазоне от 350 мг до 410 мг указанных производного(ых) пурина и любых их соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей(их) эквивалентной(ых) основной(ых) формы(форм) каждого из указанных производного(ых) пурина и их соли(ей) или сольвата(ов).

94. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма является стабильной после хранения при температуре 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, предпочтительно в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.

95. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма является стабильной после хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, более предпочтительно при 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.

96. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма является стабильной после хранения при температуре 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, предпочтительно при 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно при 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, и еще более предпочтительно при 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.

97. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что указанная твердая лекарственная форма является стабильной после хранения при температуре 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, предпочтительно при 25°C и относительной влажности 60% в течение периода по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно при 25°C и относительной влажности 60% при 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 3 месяца, и еще более предпочтительно при 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 6 месяцев, будучи упакованной в блистер из ПВХ/ПВДХ в алюминиевой фольге.

98. Способ получения многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пп.1-97, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности; и

(iii) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование другой композиции первого или второго слоя на предыдущем слое или вокруг него с образованием фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы.

99. Способ получения многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пп.1-97, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина или любых его соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности; и

(iii) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование другой композиции первого или второго слоя на предыдущем слое или вокруг него с образованием фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы.

100. Способ получения многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пп.1-97, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического или нутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(iii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический эксципиент, который является инертным ингредиентом; и

(iv) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование композиции

третьего слоя на предыдущем слое или вокруг него с последующим прессованием другой композиции первого или второго слоя на композиции третьего слоя или вокруг него.

101. Способ получения многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пп.1-97, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического илинутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического илинутрицевтического эксципиента, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(iii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент, который является инертным ингредиентом; и

(iv) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование композиции третьего слоя на предыдущем слое или вокруг него с последующим прессованием другой композиции первого или второго слоя на композиции третьего слоя или вокруг него.

102. Способ получения многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пп.1-97, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического илинутрицевтического эксципиента, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевин;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент, причем ингредиенты диспергированы или растворены в воде или органическом растворителе с образованием водных или органических дисперсии или раствора, соответственно; и

(iii) нанесение получаемых в результате дисперсии или раствора с этапа (ii) на сердцевину, полученную на этапе (i), с использованием покрывающих средств.

103. Способ получения многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пп.1-97, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина, производного пурина или любых их соли или сольвата и, необязательно, по меньшей мере одного подходящего фармацевтического илинутрицевтического эксципиента, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевин;

(ii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент; предпочтительно содержащей по меньшей мере один пленкообразующий агент, который более предпочтительно выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилового спирта и частично гидролизованного поливинилового спирта; причем композицию третьего слоя наносят на сердцевину, получаемую на этапе (1), с использованием покрывающих средств;

(iii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, один подходящий фармацевтический илинутрицевтический эксципиент, причем ингредиенты диспергированы или растворены в воде или органическом растворителе с образованием водных или органических дисперсии или раствора, соответственно; и

(iv) нанесение получаемых в результате дисперсии или раствора с этапа (iii) на третий слой, полученный на этапе (ii), с использованием покрывающих средств.

104. Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп.1-97, которую можно получить способом по любому из пп.98-103.

105. Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп.1-97, которую получают способом по любому из пп.98-103.

106. Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп.1-97 для применения в производстве лекарственного средства илинутрицевтического продукта для лечения и/или предотвращения периферической нейропатии, соответственно.

107. Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма для применения по п.106, отличающаяся тем, что периферическая нейропатия выбрана из группы, состоящей из периферической полинейропатии, периферической радикулопатии, каузалгии и симпатической рефлекторной дистрофии, невралгии после мастэктомии, невралгии и боли после хирургической операции, Бульварного вестибулита, фантомной боли в ампутированных конечностях, таламического синдрома (центральной постинсультной боли), синдрома височно-нижнечелюстного сустава, метатарзалгии (невралгии Мортона) и нейрогенной боли, вызванной компрессией нерва.

108. Применение многослойнойнутрицевтической твердой лекарственной формы по любому из пп.1-97 в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.

109. Применение по п.108, отличающееся тем, что периферическая нейропатия выбрана из группы, состоящей из периферической полинейропатии, периферической радикулопатии, каузалгии и симпатической рефлекторной дистрофии, невралгии после мастэктомии, невралгии и боли после хирургической операции, Бульварного вестибулита, фантомной боли в ампутированных конечностях, таламического синдрома (центральной постинсультной боли), синдрома височно-нижнечелюстного сустава, метатарзалгии (невралгии Мортона) и нейрогенной боли, вызванной компрессией нерва.

110. Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп.1-97 для применения в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.

111. Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма по п.110, отличающаяся тем, что периферическая нейропатия выбрана из группы, состоящей из периферической полинейропатии, периферической радикулопатии, каузалгии и симпатической рефлекторной дистрофии, невралгии после мастэктомии, невралгии и боли после хирургической операции. Бульварного вестибулита, фантомной боли в ампутированных конечностях, таламического синдрома (центральной постинсультной боли), синдрома височно-нижнечелюстного сустава, метатарзалгии (невралгии Мортона) и нейрогенной боли, вызванной компрессией нерва.

Примеры

Далее настоящее изобретение описано более подробно со ссылкой на следующие примеры, которые никоим образом не следует воспринимать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. Типовые многослойные фармацевтические илинутрицевтические твердые лекарственные формы по изобретению.

Следующие иллюстративные общие твердые лекарственные формы, содержащие по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват и витамины В, можно легко получить, используя способы по изобретению (приведенные в примерах 2 и 7).

	Комбинации	Комбинации	Комбинации	Комбинации
Слой 1	УМФ·2Na ЦМФ·2Na	УМФ·2Na ЦМФ, форма кислоты	УМФ·форма кислоты ЦМФ·2Na	УМФ·форма кислоты ЦМФ, форма кислоты
Слой 2	цианокобаламин Необязательно с: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl	цианокобаламин Необязательно с: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl	цианокобаламин Необязательно с: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl	цианокобаламин Необязательно: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl
	Комбинации	Комбинации	Комбинации	Комбинации
Слой 1	УМФ·2Na ЦМФ·2Na	УМФ·2Na ЦМФ, форма кислоты	УМФ·форма кислоты TMP·2Na	УМФ·форма кислоты TMP·2Na
Слой 2	гидроксикобаламин Необязательно с: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl	гидроксикобаламин Необязательно с: Тиамин HCl Пиридоксин HCl	гидроксикобаламин Необязательно с: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl	гидроксикобаламин Необязательно: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl

	Комбинации	Комбинации	Комбинации	Комбинации
Слой 1	УМФ·2Na АМФ·2Na	УМФ·2Na ИМФ·2Na	АМФ·2Na ЦМФ·2Na	АМФ·2Na ЦМФ, форма кислоты
Слой 2	гидроксикобаламин Необязательно с: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl	гидроксикобаламин Необязательно с: Тиамин HCl Пиридоксин HCl	гидроксикобаламин Необязательно с: Нитрат тиамин Пиридоксин HCl	гидроксикобаламин Необязательно с: Тиамин HCl Пиридоксин HCl

Пример 2. Типовой способ получения двухслойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению в соответствии со вторым аспектом изобретения.

Получение слоя 1: исходные материалы (т.е. УМФ·2Na, ЦМФ·2Na или ЦМФ в форме кислоты, микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния) взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и смешивают в блендере до гомогенности. После этого просеивают стеарат магния, используя сито с мелким размером ячеек, и смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности.

Получение слоя 2: исходные материалы (т.е. витамин В₁, витамин В₆, витамин В₁₂, маннит, оксид железа, микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния) взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и смешивают в блендере до гомогенности. Затем полученную в результате смесь просеивают через сито со средним размером ячеек и снова смешивают. После этого взвешивают стеарат магния в соответствии с формулой партии, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, и затем смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности.

Таблетирование: сначала слой 1 спрессовывают в машине для многослойного таблетирования, а потом на слой 1 загружают слой 2 и после этого спрессовывают до образования двухслойной таблетки в соответствии со следующими иллюстративными значениями массы:

слой 1: 650 мг;
 слой 2: 200 мг;
 общая масса: 850 мг.

Пример 3. Многослойные фармацевтические илинутрицевтические твердые лекарственные формы по изобретению (УМФ·2Na, ЦМФ·2Na/ЦМФ в форме кислоты, нитрат тиамин, пиридоксин HCl, цианокобаламин).

Получали типовые двухслойные таблетки (партии DG186106B1, DG186108B1 и 18631N1101) со следующими композициями и в соответствии со способом, описанным в примере 2.

	DG186106B1	DG186108B1	18631N1101
Слой 1 (общая масса 650 мг)			
	Масса	Масса	Масса
УМФ·2Na	386,487 мг ¹	386,487 мг ¹	393,185 мг ⁴
ЦМФ·2Na	127,994 мг ²	---	130,208 мг ⁵
ЦМФ в форме кислоты	----	103,918 мг ³	---
Микрокристаллическая целлюлоза	122,519 мг	146,595 мг	113,607 мг
Коллоидный диоксид кремния, Аэросил®	6,500 мг	6,500 мг	6,500 мг
Стеарат магния	6,500 мг	6,500 мг	6,500 мг
Слой 2 (общая масса 200 мг)			
	Масса	Масса	Масса
Нитрат тиамина	1,493 мг	1,493 мг	1,493 мг
Пиридоксин HCl	2,042 мг	2,042 мг	---
Цианокобаламин	2,640 мкг	2,640 мкг	2,640 мкг
Маннит	2,637 мг	2,673 мг	2,637 мг
Красный оксид железа E-172	0,250 мг	0,250 мг	0,250 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	189,575 мг	189,539 мг	191,617 мг
Коллоидный диоксид кремния, Аэросил®	2,000 мг	2,000 мг	2,000 мг
Стеарат магния	2,000 мг	2,000 мг	2,000 мг

¹386,487 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

²127,994 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

³103,918 мг в сущности соответствует 100,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

⁴379,747 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

⁵129,441 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

Пример 4. Исследование стабильности многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм по изобретению (УМФ·2Na, ЦМФ·2Na, нитрат тиамина, пиридоксин HCl, цианокобаламин).

Проводили исследование стабильности двух двухслойных твердых лекарственных форм из примера 3 (партия двухслойных таблеток DG186106B1 - УМФ·2Na, ЦМФ·2Na, нитрат тиамина, пиридоксин HCl и цианокобаламин; партия двухслойных таблеток DG186108B1 - УМФ·2Na, ЦМФ в форме кислоты, нитрат тиамина, пиридоксин HCl и цианокобаламин), полученных в соответствии с примером 2, в блистере из ПВХ/ПВДХ в алюминиевой фольге. Результаты можно вкратце изложить следующим образом (результаты анализа в t = 1,5 и 3,0 месяца выражены относительно фактического значения в момент времени t = 0, который в данном случае брали за 100%; % анализа, рассчитанный с помощью ВЭЖХ).

DG186106B1				
ИНГРЕДИЕНТ	Анализ (%) t = 0	Анализ (%) t = 3 месяца		
		25 °C/60 % ОВ		40 °C/75 % ОВ
		Нитрат тиамин	100,0	102,1
Пиридоксин HCl	100,0	98,3	92,3	
Цианокобаламин	100,0	100,3	98,5	

DG186108B1					
ИНГРЕДИЕНТ	Анализ (%) t = 0	Анализ (%) t = 1,5 месяца	Анализ (%) t = 3 месяца	Анализ (%) t = 3 месяца	
		40 °C/75 % ОВ		25 °C/60 % ОВ	40 °C/75 % ОВ
		Нитрат тиамин	100,0	99,5	100,3
Пиридоксин HCl	100,0	105,1	102,6	97,5	
Цианокобаламин	100,0	98,3	94,7	87,5	

Пример 5. Типовой способ получения двухслойных фармацевтических илинутрицевических твердых лекарственных форм по изобретению в соответствии с третьим аспектом изобретения.

Получение слоя 1: исходные материалы (т.е. УМФ·2Na, ЦМФ·2Na или ЦМФ в форме кислоты, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и коллоидный диоксид кремния) взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и смешивают в блендере до гомогенности. После этого просеивают стеарат магния, используя сито с мелким размером ячеек, и смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности.

Получение слоя 2: исходные материалы (т.е. витамин В₁, витамин В₆, витамин В₁₂, маннит, оксид железа, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу) взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и гранулируют в присутствии воды. Коллоидный диоксид кремния вместе с микрокристаллической целлюлозой в количестве, соответствующем 2,7 мас.% по отношению к общему количеству микрокристаллической целлюлозы, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, а затем смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности. После этого также взвешивают стеарат магния, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, потом добавляют на полученную в результате смесь и смешивают до получения гомогенности.

Таблетирование: сначала слой 1 спрессовывают в машине для многослойного таблетирования, а потом на слой 1 загружают слой 2 и спрессовывают до образования двухслойной таблетки в соответствии со следующими иллюстративными значениями массы:

слой 1: 650 мг;

слой 2: 200 мг;

общая масса: 850 мг.

Пример 6. Многослойная фармацевтическая илинутрицевическая твердая лекарственная форма по изобретению (УМФ·2Na, ЦМФ·2Na/ЦМФ в форме кислоты, нитрат тиамин, цианокобаламин).

Получали типовые двухслойные таблетки (партии DG186070A1 и DG186072A1) со следующими композициями и в соответствии со способом, описанным в примере 5.

	Партия DG186070A1	Партия DG186072A1
Слой 1 (общая масса 650 мг)		
	Масса	Масса
УМФ·2Na	386,487 мг ¹	386,487 мг ¹

ЦМФ·2Na	127,994 мг ²	---
ЦМФ в форме кислоты	----	103,386 мг ³
Микрокристаллическая целлюлоза	103,019 мг	127,627 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	19,500 мг	19,500 мг
Коллоидный диоксид кремния, Аэросил®	6,500 мг	6,500 мг
Стеарат магния	6,500 мг	6,500 мг
Слой 2 (общая масса 200 мг)		
Нитрат тиамина	1,493 мг	1,493 мг
Пиридоксин HCl	2,042 мг	2,042 мг
Цианокобаламин	2,640 мкг	2,640 мкг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,000 мг	4,000 мг
Красный оксид железа E-172	0,250 мг	0,250 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	190,212 мг	190,212 мг
Коллоидный диоксид кремния, Аэросил®	1,000 мг	1,000 мг
Стеарат магния	1,000 мг	1,000 мг

¹386,487 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

²127,994 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

³103,386 мг в сущности соответствует 100,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

Пример 7. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по изобретению (УМФ·2Na, ЦМФ·2Na, нитрат тиамина, пиридоксин HCl, цианокобаламин).

Получали типовые трехслойные таблетки (партии DG186087A1 и DG186089A1) с описанными ниже композициями и в соответствии со способом по третьему аспекту изобретения, то есть:

получение слоя 1: исходные материалы (т.е. УМФ·2Na, ЦМФ·2Na или ЦМФ в форме кислоты, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и коллоидный диоксид кремния Аэросил®) взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и смешивают в blenderе до гомогенности. После этого взвешивают стеарат магния, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, и смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности.

Получение слоя 2: исходные материалы (т.е. витамин В₁, витамин В₆, витамин В₁₂, гидроксипропилцеллюлозу, красный оксид железа E-172 и микрокристаллическую целлюлозу) взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и гранулируют в присутствии воды. Коллоидный диоксид кремния вместе с микрокристаллической целлюлозой в количестве, соответствующем 2,7 мас.% по отношению к общему количеству микрокристаллической целлюлозы, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, а затем смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности. После этого также взвешивают стеарат магния, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, потом добавляют на полученную в результате смесь и смешивают до получения гомогенности.

Получение слоя 3 (инертного слоя): Микрокристаллическую целлюлозу в количестве 20 мас.% по отношению к общему количеству микрокристаллической целлюлозы вместе с красным оксидом железа E-172 взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и смешивают до гомогенности. Затем оставшиеся 80 мас.% микрокристаллической целлюлозы просеивают таким же образом и добавляют в предыдущую смесь, а после этого также просеивают стеарат магния и добавляют в предыдущую смесь. Полученную в результате смесь смешивают до гомогенности.

Таблетирование: сначала слой 1 спрессовывают в машине для многослойного таблетирования, а потом на слой 1 загружают слой 3 и спрессовывают до образования двухслойной таблетки. После этого на

слой 3 загружают слой 2 и спрессовывают с образованием соответствующей трехслойной таблетки в соответствии со следующими иллюстративными значениями массы:

слой 1: 650 мг;

слой 2: 200 мг;

слой 3: 200 мг;

общая масса: 1050 мг.

Композиция трехслойных таблеток (т.е. партий DG186087A1 и DG186089A1) является следующей.

	Партия DG186087A1	Партия DG186089A1
Слой 1 (общая масса 650 мг)		
	Масса	Масса
УМФ·2Na	386,487 мг ¹	386,487 мг ¹
ЦМФ·2Na	127,994 мг ²	---
ЦМФ в форме кислоты	----	103,386 мг ³
Микрокристаллическая целлюлоза	103,019 мг	127,627 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	19,500 мг	19,500 мг
Коллоидный диоксид кремния,	6,500 мг	6,500 мг
Стеарат магния	6,500 мг	6,500 мг
Слой 2 (общая масса 200 мг)		
Нитрат тиамин	1,493 мг	1,493 мг
Пиридоксин HCl	2,042 мг	2,042 мг
Цианокобаламин	2,640 мкг	2,640 мкг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,000 мг	4,000 мг
Красный оксид железа E-172	0,250 мг	0,250 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	190,212 мг	190,212 мг
Коллоидный диоксид кремния,	1,000 мг	1,000 мг
Стеарат магния	1,000 мг	1,000 мг
Слой 3 (общая масса 200 мг)		
Микрокристаллическая целлюлоза	197,875 мг	197,875 мг
Красный оксид железа E-172	0,125 мг	0,125 мг
Стеарат магния	2,000 мг	2,000 мг

¹386,487 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

²127,994 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

³103,386 мг в сущности соответствует 100,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

Сравнительный пример 1. Однослойная твердая лекарственная форма, содержащая УМФ·2Na, ЦМФ·2Na, нитрат тиамин, пиридоксин HCl и цианокобаламин.

В целях сравнения получали однослойную таблетку (партия DG186075A1) следующим образом:

УМФ·2Na, ЦМФ·2Na, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и коллоидный диоксид кремния взвешивают в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и смешивают в блендере до гомогенности. После этого просеивают стеарат магния, используя сито с мелким размером ячеек, и смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности.

Параллельно взвешивают витамин B₁, витамин B₆, витамин B₁₂, маннит, оксид железа, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу в соответствии с формулой партии, затем просеивают через сито со средним размером ячеек и гранулируют в присутствии воды. Коллоидный диоксид кремния вместе с микрокристаллической целлюлозой в количестве, соответствующем 2,7 мас.% по отношению к общему количеству микрокристаллической целлюлозы, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, а затем смешивают с предыдущей смесью до видимой гомогенности. После этого также взвешивают стеарат магния, просеивают, используя сито с мелким размером ячеек, потом добавляют на полученную в результате смесь и смешивают до получения гомогенности. Эту вторую смесь затем добавляют в первую смесь, содержащую УМФ·2Na и ЦМФ·2Na, а полученную в результате смесь смешивают до гомогенности, после чего спрессовывают в машине для таблетирования в виде однослойной таблетки.

Композиция этой твердой лекарственной формы идентична одной из предыдущих твердых лекарственных форм из примера 6, а именно партии двухслойных таблеток DG186070A1, а разница состоит в том, что она имеет форму однослойных таблеток, а не двухслойных таблеток.

	Партия DG186075A1
	Масса
УМФ·2Na	386,487 мг ¹
ЦМФ·2Na	127,994 мг ²
Микрокристаллическая целлюлоза	103,019 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	19,500 мг
Коллоидный диоксид кремния, Аэросил®	6,500 мг
Стеарат магния	6,500 мг
Нитрат тиамина	1,493 мг
Пиридоксин HCl	2,042 мг
Цианокобаламин	2,640 мкг
Гидроксипропилцеллюлоза	4,000 мг
Красный оксид железа E-172	0,250 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	190,212 мг
Коллоидный диоксид кремния, Аэросил®	1,000 мг
Стеарат магния	1,000 мг

¹386,487 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

²127,994 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

Пример 8. Исследование стабильности многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм из примеров 6,7 и сравнительного примера 1.

Проводили исследование стабильности следующих твердых лекарственных форм:

двухслойные таблетки из примера 6 (партии DG186070A1 и DG186072A1);

трехслойные таблетки из примера 7 (партии DG186087A1 и DG186089A1); и

однослойные таблетки из сравнительного примера 1 (партия DG186075A1).

Полученные результаты кратко изложены в следующей таблице (результаты анализа в t = 1,5 месяца выражены относительно фактического значения в момент времени t = 0, который в данном случае брали за 100%; % анализа, рассчитанный с помощью ВЭЖХ).

ИНГРЕДИЕНТ	Анализ (%) t = 0	DG186070A1	DG186072A1	DG186087A1	DG186089A1	DG186075A1
		Анализ (%)				
		t = 1,5 месяца; 40 °C/75 % ОВ; алюминиевый блистер				
Нитрат тиамина	100,0	97,7	105,3	104,1	97,4	94,2
Пиридоксин HCl	100,0	95,1	108,7	106,0	101,5	99,9
Цианокобаламин	100,0	86,6	85,1	93,3	85,3	62,3
УМФ·2Na	100,0	99,9	99,3	97,8	98,1	100,3
ЦМФ·2Na	100,0	98,3	---	98,9	---	101,7
ЦМФ в форме кислоты	100,0	---	104,4	---	101,6	---

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, содержащая:

первый слой, содержащий по меньшей мере одно производное пиримидина или его соль или сольват; и

второй слой, содержащий по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В;

причем по меньшей мере одно производное пиримидина или его соль или сольват выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина и их соли или сольвата.

2. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере два производных пиримидина.

3. Лекарственная форма по п.2, отличающаяся тем, что два производных пиримидина выбраны из фосфатов уридина, фосфатов цитидина или их соли или сольвата.

4. Лекарственная форма по п.3, отличающаяся тем, что два производных пиримидина представляют собой уридинмонофосфат и цитидинмонофосфат, причем каждый из них находится в форме соли или в форме кислоты.

5. Лекарственная форма по п.3 или 4, отличающаяся тем, что два производных пиримидина представляют собой уридинмонофосфат в форме соли и цитидинмонофосфат в форме соли или кислоты.

6. Лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин выбран из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂.

7. Лекарственная форма по п.6, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамины В₁ и В₁₂.

8. Лекарственная форма по любому предыдущему пункту, которая содержит общее количество, составляющее по меньшей мере 200 мг указанных производных пиримидина и его соли или сольвата, причем общее количество рассчитано с учетом соответствующей эквивалентной основной формы каждого из указанных производных пиримидина и его соли или сольвата.

9. Лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что она является стабильной после хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.

10. Способ получения многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по любому предыдущему пункту, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина или его соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина или его соли или сольвата, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности; и

(iii) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование другой композиции первого или второго слоя на одном предыдущем слое или вокруг него с образованием фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы.

11. Способ по п.10, в котором на этапе (i) дополнительно осуществляют просеивание по меньшей мере одного фармацевтического илинутрицевтического эксципиента, и на этапе (ii) дополнительно осуществляют просеивание по меньшей мере одного фармацевтического илинутрицевтического эксципиента.

12. Способ получения многослойной фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы по любому из пп.1-9, который включает:

(i) обеспечение композиции первого слоя, содержащей по меньшей мере одно производное пиримидина или его соль или сольват, путем просеивания по меньшей мере одного производного пиримидина или его соли или сольвата, а затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности;

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, путем просеивания по меньшей мере одного витамина, выбранного из группы, состоящей из витаминов группы В, и проведения его грануляции в присутствии воды; и

(iii) прессование одной из композиции первого или второго слоя, а затем прессование другой композиции первого или второго слоя на одном предыдущем слое или вокруг него с образованием фармацевтической илинутрицевтической твердой лекарственной формы.

13. Способ по п.12, в котором на этапе (i) дополнительно осуществляют просеивание по меньшей мере одного фармацевтического или нутрицевтического эксципиента.

14. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма, охарактеризованная в пп.1-9, полученная способом по п.10 или 12.

15. Применение многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому из пп.1-9 или п.14 для лечения и/или предотвращения периферической нейропатии.

