

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193041** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.02.10

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

(22) Дата подачи заявки
2019.11.06

(54) **МНОГОСЛОЙНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИЛИ НУТРИЦЕВТИЧЕСКИЕ ТВЕРДЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА
И/ИЛИ ПУРИНА И ВИТАМИНЫ В, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **19382340.8**

(32) **2019.05.06**

(33) **EP**

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

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

(71) Заявитель:

**ФЕРРЕР ИНТЕРНАСИОНАЛ, С.А.
(ES)**

(72) Изобретатель:

**Фернандес Моллар Берта, Мартин
Саис Пабло (ES)**

(74) Представитель:

Шерстин А.Ю. (RU)

(57) 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. 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.

A1

202193041

202193041

A1

Многослойные фармацевтические или нутрицевтические твердые лекарственные формы, содержащие производные пиримидина и/или пурина и витамины В, их получение и применение

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

5 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, нейротрансдукцию и перенос биохимических радикалов промежуточного метаболизма.

5 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 стимулирующую роль в процессах заживления ран, а также в активации и модуляции факторов роста, что подтверждает первостепенную важность нуклеотидов в процессе регенерации тканей.

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

15 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.

20 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 пуринергической нейротрансдукции после идентификации аденозин 5'-трифосфата (АТФ) в качестве переносчика в неадренергических, холинергических 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.

25 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 (Corinne, 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.

30 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

Перевод заявки на русский язык

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 вызывают сильное снижение потенциала действия сенсорных нервов (ПДСН) и может приводить к аксональной дегенерации
5 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
10 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
15 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
20 них необходимы строгие условия хранения ниже 25 °С, 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
25 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
30 технического решения, которое может преодолеть вышеупомянутые проблемы со стабильностью, связанные с влажностью и/или кислотными условиями, и также обеспечить новые содержащие высокие дозы лекарственных 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 лекарственных формы нуклеотидов и витаминов
35 группы В.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

- 5 - 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

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

30 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

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, гуанозина, фосфатов гуанозина 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 щелочноземельных 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, диэтанолamina, триэтанолamina, моноизопропаноламина, диизопропаноламина или триизопропаноламина) или любую их смесь.

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 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 или нутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению, выбран из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Предпочтительно второй слой многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению содержит витамин В₁₂; более предпочтительно второй слой многослойной фармацевтической или нутрицевтической 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 или нутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению содержит витамин В₁ и витамин В₁₂. Еще более предпочтительно второй слой многослойной фармацевтической или нутрицевтической 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
5 цианокобаламин или гидроксикобаламин; более предпочтительно витамин В₁₂ представляет собой цианокобаламин.

В предпочтительном варианте осуществления многослойной фармацевтической или нутрицевтической 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
10 гидрохлорида пиридоксина. 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
15 форм по изобретению может содержать витамин В₁₂ в виде цианокобаламина, витамин В₆ в виде гидрохлорида пиридоксина 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 пиридоксина и витамин В₁ в виде нитрата тиамин.

Необязательно, витамины В₁ и В₆ могут быть предоставлены в микроинкапсулированной форме, чтобы
20 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
25 диглицериды 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 пиридоксина, соответственно, и мальтодекстрин и моно- и диглицериды из пальмового масла в качестве покрывающих агентов.

В предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная фармацевтическая
30 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.

35 В более предпочтительном варианте осуществления в изобретении предложена многослойная

Перевод заявки на русский язык

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

- 5
- 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.

10 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.

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

- 20
- 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:

- 25
- 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.

30 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 (например, УМФ·2Na или ЦМФ·2Na) или кислоты.

5 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 фосфатов уридина, фосфатов цитидина или любых их соли или сольвата; и
- второй слой, содержащий витамин В₁₂.

10 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.

15 Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая 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 или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по изобретению предоставлена в форме ламинированной многослойной таблетки.

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

25 В качестве иллюстрации, в соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления в настоящем изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая 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 30 витаминов группы В; и
- третий слой, содержащий по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический 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 или нутрицевтическим эксципиентом» подразумевается любое вещество, известное в данной области техники, такое как разбавители, связующие вещества, красители, ароматизаторы, поверхностно-активные вещества, лубриканты/глициды или пластификаторы для фармацевтических или нутрицевтических композиций, соответственно.

Для специалиста также будет очевидно, что любой из слоев, присутствующих в многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных формах по изобретению может необязательно содержать по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический 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 или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, в которой первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват, и по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват. Предпочтительно в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, в которой первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из уридина, сложных эфиров уридина, фосфатов уридина, цитидина, сложных эфиров цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, сложных

предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, в которой первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина, инозина, фосфатов инозина, ксантозина, фосфатов ксантозина и любых их соли или сольвата. Более предпочтительно в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, в которой первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина и любых их соли или сольвата. Более предпочтительно в изобретении предложена многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для перорального введения, в которой первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина и любых их соли или сольвата.

Предложенные в данном документе многослойные фармацевтические или нутрицевтические твердые лекарственные формы преимущественно обеспечивают высокие количества производных пиримидина и/или производных пурина, в частности нуклеотидов или нуклеозидов пиримидина и/или пурина, так, чтобы можно было обеспечить оптимальный подход для репарации повреждений периферических 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 илинутрицевтические 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).
- 5
- 10 В предпочтительном варианте осуществления в соответствии с первым аспектом изобретения многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая 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.
- 15 В другом предпочтительном варианте осуществления многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая 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.
- 20 В другом предпочтительном варианте осуществления многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая 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.
- 25
- 30 В настоящем изобретении предложена многослойная фармацевтическая илинутрицевтическая 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.
- 35 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 °С и 60 ОВ в течение по меньшей мере 3 месяцев, и более предпочтительно 25 °С и 60 ОВ в течение по меньшей мере 6 месяцев. В другом предпочтительном варианте осуществления условия проведения анализа стабильности представляют собой 40 °С и 75 ОВ в течение по меньшей мере 3 месяцев, и более предпочтительно 40 °С 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;

- 5 (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
- 10 (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:

- 30 (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;
- 35 (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;

- 5 (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.

10 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:

- 15 (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;
- 20 (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.

25 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.

30 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.

Перевод заявки на русский язык

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.

5 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:

- 10 (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;
- 15 (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;
- 20 (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.

25 В четвертом аспекте в изобретении предложен другой способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, 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 или нутрицевтических твердых лекарственных форм в соответствии с первым аспектом изобретения, который включает:

- 30 (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, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевины;

Перевод заявки на русский язык

(ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, один подходящий фармацевтический или нутрицевтический 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 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, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевины;

(ii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический 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 или нутрицевтический 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.

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

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

20 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.

30 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.

35 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 предплюсневых 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
 - 5 - 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 пункту 1, отличающаяся тем, что:
 - 10 - первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват; и
 - второй слой содержит по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В.

- 15 3. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 1 или 2, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пиримидина выбрано из группы, состоящей из уридина, сложных эфиров уридина, фосфатов уридина, цитидина, сложных эфиров цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, сложных эфиров тимидина и фосфатов тимидина.

- 20 4. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пиримидина выбрано из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина и фосфатов тимидина.

- 25 5. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пиримидина выбрано из группы, состоящей из фосфатов уридина, фосфатов цитидина и фосфатов тимидина.

- 30 6. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пиримидина представляет собой фосфат уридина, выбранный из группы, состоящей из уридинмонофосфатов, уридиндифосфатов и уридинтрифосфатов, или по меньшей мере одно производное пиримидина представляет собой фосфат цитидина, выбранный из группы, состоящей из цитидинмонофосфатов, цитидиндифосфатов и цитидинтрифосфатов, или по меньшей мере одно производное пиримидина
- 35 представляет собой фосфат тимидина, выбранный из группы, состоящей из тимидинмонофосфатов, тимидиндифосфатов и тимидинтрифосфатов.

7. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пурина выбрано из

группы, состоящей из аденозина, сложных эфиров аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, сложных эфиров гуанозина, фосфатов гуанозина, инозина, сложных эфиров инозина, фосфатов инозина, ксантозина, сложных эфиров ксантозина и фосфатов ксантозина.

- 5 8. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пурина выбрано из группы, состоящей из фосфатов аденозина, фосфатов гуанозина, фосфатов инозина и фосфатов ксантозина.
- 10 9. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пурина представляет собой фосфат аденозина, выбранный из группы, состоящей из аденозинмонофосфатов, аденозиндифосфатов и аденозинтрифосфатов, или по меньшей мере одно производное пурина представляет собой фосфат гуанозина, выбранный из группы, состоящей из гуанозинмонофосфатов, гуанозиндифосфатов и гуанозинтрифосфатов, или по меньшей мере одно производное пурина представляет собой фосфат инозина, выбранный из группы, состоящей из инозинмонофосфатов, инозиндифосфатов и инозинтрифосфатов, или по меньшей мере одно производное пурина представляет собой фосфат ксантозина, выбранный из группы, состоящей из ксантозинмонофосфатов, ксантозиндифосфатов и ксантозинтрифосфатов.
- 15 10. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 1, отличающаяся тем, что 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.
- 20 11. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 10, отличающаяся тем, что 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.
- 25 12. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 10 или 11, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно производное пиримидина, производное пурина или любые их соль или сольват выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина,
- 30
- 35

цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина, аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина и любых их соли или сольвата.

- 5 13. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 10–12, отличающаяся тем, что 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.
- 10 14. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одну соль производного пиримидина и/или по меньшей мере одну соль производного пурина, которые выбраны из группы, состоящей из солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов, солей основных аминокислот, солей аммония, солей алканоаминов или любой их смеси.
- 15 15. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одну соль производного пиримидина и/или по меньшей мере одну соль производного пурина, которые выбраны из группы, состоящей из солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов, солей основных аминокислот, солей аммония или любой их смеси.
- 20 16. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одну соль производного пиримидина и/или по меньшей мере одну соль производного пурина, которые выбраны из группы, состоящей из солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или любой их смеси.
- 25 17. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одну соль производного пиримидина и/или по меньшей мере одну соль производного пурина, которая представляет собой соль щелочного металла.
- 30 18. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одну соль производного пиримидина, которая представляет собой соль щелочного металла, выбранную из группы, состоящей из цитидинмонофосфата мононатрия, цитидиндифосфата динатрия, цитидинтрифосфата тринатрия, уридинмонофосфата мононатрия, уридиндифосфата динатрия, уридинтрифосфата тринатрия, тимидинмонофосфата мононатрия, тимидиндифосфата динатрия и тимидинтрифосфата тринатрия.
- 35

19. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одну соль производного пурина, которая представляет собой соль щелочного металла, выбранную из группы, состоящей из аденозинмонофосфата мононатрия, аденозиндифосфата динатрия, аденозинтрифосфата тринатрия, гуанозинмонофосфата мононатрия, гуанозиндифосфата динатрия, гуанозинтрифосфата тринатрия, инозинмонофосфата мононатрия, инозиндифосфата динатрия, инозинтрифосфата тринатрия, ксантозинмонофосфата мононатрия, ксантозиндифосфата динатрия и ксантозинтрифосфата тринатрия.
20. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁, В₆ или В₁₂.
21. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂.
22. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, гидроксикобаламина или метилкобаламина.
23. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина или гидроксикобаламина.
24. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина.
25. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 21–24, отличающаяся тем, что второй слой дополнительно содержит витамин В₁.
26. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что витамин В₁ находится в форме гидрохлорида тиамин, нитрата тиамин, пирофосфата тиамин или тиаминмонофосфат хлорида дигидрата.

27. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 25 или 26, отличающаяся тем, что витамин В₁ представляет собой нитрат тиамин.
- 5 28. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 21–27, отличающаяся тем, что второй слой дополнительно содержит витамин В₆.
- 10 29. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что витамин В₆ находится в форме гидрохлорида пиридоксина или пиридоксальфосфата.
30. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 20, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамины В₁, В₆ и В₁₂.
- 15 31. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, витамин В₆ в форме гидрохлорида пиридоксина и витамин В₁ в форме гидрохлорида тиамин или нитрата тиамин.
- 20 32. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, витамин В₆ в форме гидрохлорида пиридоксина и витамин В₁ в форме нитрата тиамин.
- 25 33. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 1–3, отличающаяся тем, что первый слой содержит первое производное пиримидина или любые его соль или сольват и второе производное пиримидина или любые его соль или сольват.
- 30 34. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина независимо выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина или любой их соли или сольвата.
- 35 35. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 33 или 34, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина независимо выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина или любой их соли или сольвата.
36. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому

пункту 33–35, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина независимо выбраны из группы, состоящей из фосфатов уридина, фосфатов цитидина или любой их соли или сольвата.

- 5 37. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту 33–36, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина представляют собой фосфат уридина и соль фосфата цитидина.
- 10 38. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту 33–36, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина представляют собой соль фосфата уридина и фосфат цитидина.
- 15 39. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту 33–36, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина представляют собой соль фосфата уридина и соль фосфата цитидина.
- 20 40. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту 33–36, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина представляют собой фосфат уридина и фосфат цитидина.
- 25 41. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина представляют собой уридинмонофосфат и цитидинмонофосфат, причем каждый из них находится в форме соли или в форме кислоты.
- 30 42. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 40 или 41, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина представляют собой уридинмонофосфат динатрия и цитидинмонофосфат в форме кислоты.
- 35 43. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 40 или 41, отличающаяся тем, что первое и второе производные пиримидина представляют собой уридинмонофосфат динатрия и цитидинмонофосфат динатрия.
44. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 33–43, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁, В₆ или В₁₂.
45. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 33–44, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂.

- 5 46. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 33–45, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, гидроксикобаламина или метилкобаламина.
- 10 47. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 33–46, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина или гидроксикобаламина.
- 15 48. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 33–47, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина.
- 20 49. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 45–48, отличающаяся тем, что второй слой дополнительно содержит витамин В₁.
- 25 50. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что витамин В₁ находится в форме гидрохлорида тиамина, нитрата тиамина, пирофосфата тиамина или тиаминмонофосфат хлорида дигидрата.
- 30 51. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 49 или 50, отличающаяся тем, что витамин В₁ представляет собой нитрат тиамина.
- 35 52. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 45–51, отличающаяся тем, что второй слой дополнительно содержит витамин В₆.
53. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что витамин В₆ находится в форме гидрохлорида пиридоксина или пиридоксальфосфата.
54. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 44, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамины В₁, В₆ и В₁₂.
55. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, витамин В₆ в форме гидрохлорида пиридоксина и витамин В₁ в форме

гидрохлорида тиамин или нитрата тиамин.

56. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по
5 предыдущему пункту, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамин В₁₂ в форме
цианокобаламина, витамин В₆ в форме гидрохлорида пиридоксина и витамин В₁ в форме нитрата
тиамин.
57. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 1
10 или 2, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина
или любые его соль или сольват и по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль
или сольват.
58. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 57,
15 отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина или
любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из уридина, сложных эфиров
уридина, фосфатов уридина, цитидина, сложных эфиров цитидина, фосфатов цитидина, тимидина,
сложных эфиров тимидина, фосфатов тимидина и любых их соли или сольвата, и по меньшей мере
одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из
20 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.
59. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 57
25 или 58, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное
пиримидина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из уридина,
фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина и любых их соли
или сольвата, и по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые
выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина,
инозина, фосфатов инозина, ксантозина, фосфатов ксантозина и любых их соли или сольвата.
30
60. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из
пунктов 57–59, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное
пиримидина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из уридина,
35 фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина и любых их соли
или сольвата, и по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые
выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина и
любых их соли или сольвата.
61. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из

- пунктов 57–60, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из уридина, фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина, тимидина, фосфатов тимидина и любых их соли или сольвата, и по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые
5 выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина и любых их соли или сольвата.
62. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 57–61, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пиримидина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из уридина,
10 фосфатов уридина, цитидина, фосфатов цитидина и любых их соли или сольвата, и по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина и любых их соли или сольвата.
63. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 1,
15 отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват.
64. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 63,
20 отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из 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.
65. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 63
25 или 64, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из аденозина, фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина, инозина, фосфатов инозина, ксантозина, фосфатов ксантозина и любых их соли или сольвата.
30
66. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 63–65, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из аденозина,
35 фосфатов аденозина, гуанозина, фосфатов гуанозина и любых их соли или сольвата.
67. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 63–66, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере одно производное пурина или любые его соль или сольват, которые выбраны из группы, состоящей из аденозина,
фосфатов аденозина и любых их соли или сольвата.

68. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 57–67, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁, В₆ и В₁₂.
- 5
69. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 57–68, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂.
- 10
70. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 57–69, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, гидроксикобаламина или метилкобаламина.
- 15
71. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 57–70, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина или гидроксикобаламина.
- 20
72. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 59–71, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, второго слоя представляет собой витамин В₁₂ в форме цианокобаламина.
- 25
73. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 69–72, отличающаяся тем, что второй слой дополнительно содержит витамин В₁.
- 30
74. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что витамин В₁ находится в форме гидрохлорида тиамин, нитрата тиамин, пирофосфата тиамин или тиаминмонофосфат хлорида дигидрата.
75. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 73 или 74, отличающаяся тем, что витамин В₁ представляет собой нитрат тиамин.
- 35
76. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 69–75, отличающаяся тем, что второй слой дополнительно содержит витамин В₆.
77. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что витамин В₆ находится в форме гидрохлорида

пиридоксина или пиридоксальфосфата.

- 5
78. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 68–77, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамины В₁, В₆ и В₁₂.
- 10
79. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, витамин В₆ в форме гидрохлорида пиридоксина и витамин В₁ в форме гидрохлорида тиамин или нитрата тиамин.
- 15
80. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамин В₁₂ в форме цианокобаламина, витамин В₆ в форме гидрохлорида пиридоксина и витамин В₁ в форме нитрата тиамин.
- 20
81. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что твердая лекарственная форма представляет собой многослойную таблетку.
- 25
82. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что твердая лекарственная форма представляет собой ламинированную многослойную таблетку или концентрическую многослойную таблетку.
- 30
83. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что твердая лекарственная форма представляет собой концентрическую слоистую гранулу.
- 35
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.
- 5 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).
- 10 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).
- 15 90. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 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).
- 20 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).
- 25 92. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 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).
- 30 35

- 5 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).
- 10
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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
- 35 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 пункту 1–97, который включает:

- 5 (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;
- 10 (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
- 15 (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 пункту 1–97, который включает:
- 20 (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;
- 25 (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
- 30 (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 пункту 1–97, который включает:

- 5 (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;
- 10 (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
- 15 (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 или нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пункту 1–97, который включает:
- 20 (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;
- 25 (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;
- 30 (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.
102. Способ получения многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной

формы по любому пункту 1–97, который включает:

- 5 (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, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевины;
- 10 (ii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, один подходящий фармацевтический или нутрицевтический 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.
- 15 103. Способ получения многослойной фармацевтической или нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому пункту 1–97, который включает:
- 20 (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, затем смешивания получаемой в результате смеси до гомогенности и последующего прессования получаемой в результате смеси с образованием сердцевины;
- 25 (ii) обеспечение композиции третьего слоя, содержащей по меньшей мере один подходящий фармацевтический или нутрицевтический 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;
- 30 (iii) обеспечение композиции второго слоя, содержащей по меньшей мере один витамин, выбранный из группы, состоящей из витаминов группы В, и, необязательно, один подходящий фармацевтический или нутрицевтический 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.

- 5
104. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 1–97, которую можно получить способом по любому из пунктов 98–103.
105. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 1–97, которую получают способом по любому из пунктов 98–103.
- 10
106. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 1–97 для применения в производстве лекарственного средства или нутрицевтического продукта для лечения и/или предотвращения периферической нейропатии, соответственно.
- 15
107. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма для применения по пункту 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, вульварного вестибулита, фантомной боли в ампутированных конечностях, таламического синдрома (центральной постинсультной боли), синдрома височно-нижнечелюстного сустава, метатарзалгии (невралгии Мортона) и нейрогенной боли, вызванной компрессией нерва.
- 20
108. Применение многослойной нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому из пунктов 1–97 в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.
- 25
109. Применение по пункту 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, вульварного вестибулита, фантомной боли в ампутированных конечностях, таламического синдрома (центральной постинсультной боли), синдрома височно-нижнечелюстного сустава, метатарзалгии (невралгии Мортона) и нейрогенной боли, вызванной компрессией нерва.
- 30
110. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пунктов 1–97 для применения в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.
- 35
111. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по пункту 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, вульварного вестибулита, фантомной боли в ампутированных конечностях, таламического синдрома (центральной постинсультной боли), синдрома височно-нижнечелюстного сустава,

Перевод заявки на русский язык

метатарзалгии (невралгии Мортона) и нейрогенной боли, вызванной компрессией нерва.

ПРИМЕРЫ

- 5 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 или нутрицевтические твердые лекарственные формы по изобретению

- 10 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 тиамина Пиридоксин HCl	цианокобаламин Необязательно с: Нитрат тиамина Пиридоксин HCl	цианокобаламин Необязательно с: Нитрат тиамина Пиридоксин HCl	цианокобаламин Необязательно: Нитрат тиамина 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 тиамина	гидроксикобаламин Необязательно с: Тиамин HCl	гидроксикобаламин Необязательно с: Нитрат тиамина	гидроксикобаламин Необязательно: Нитрат тиамина

Перевод заявки на русский язык

	Пиридоксин HCl	Пиридоксин HCl	Пиридоксин HCl	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 или нутрицевтической твердой лекарственной формы по изобретению в соответствии со вторым аспектом изобретения

5

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.

10

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.

15

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:

20

- Слой 1: 650 мг
- Слой 2: 200 мг
- Общая масса: 850 мг

Перевод заявки на русский язык

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

5 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 тиамин	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

Перевод заявки на русский язык

Стеарат магния	2,000 мг	2,000 мг	2,000 мг
----------------	----------	----------	----------

¹ 386,487 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

² 127,994 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

³ 103,918 мг в сущности соответствует 100,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

⁴ 379,747 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

5 ⁵ 129,441 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 тиамин, пиридоксин HCl, цианокобаламин)

- 10 Проводили исследование стабильности двух двухслойных твердых лекарственных форм из примера 3 (партия двухслойных таблеток DG186106B1 – УМФ·2Na, ЦМФ·2Na, нитрат тиамин, пиридоксин HCl и цианокобаламин; партия двухслойных таблеток DG186108B1 – УМФ·2Na, ЦМФ в форме кислоты, нитрат тиамин, 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):

ИНГРЕДИЕНТ	DG186106B1		
	Анализ (%) $t = 0$	Анализ (%) $t = 3$ месяца	
		25 °C/60 % ОВ	40 °C/75 % ОВ
Нитрат тиамин	100,0	102,1	101,7
Пиридоксин HCl	100,0	98,3	92,3
Цианокобаламин	100,0	100,3	98,5

ИНГРЕДИЕНТ	DG186108B1			
	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	95,9
Пиридоксин HCl	100,0	105,1	102,6	97,5

Перевод заявки на русский язык

Цианокобаламин	100,0	98,3	94,7	87,5
----------------	-------	------	------	------

Пример 5 – Типовой способ получения двухслойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм по изобретению в соответствии с третьим аспектом изобретения

- 5 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.
- 10 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 масс. % по отношению к общему количеству микрокристаллической целлюлозы, просеивают, используя
- 15 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.

20 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

25 *Пример 6 – Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по изобретению (УМФ·2Na, ЦМФ·2Na/ЦМФ в форме кислоты, нитрат тиамина, 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

Перевод заявки на русский язык

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

¹ 386,487 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

² 127,994 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

5 ³ 103,386 мг в сущности соответствует 100,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

10 **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:

Перевод заявки на русский язык

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 блендере 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 масс. % 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 масс. % 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 масс. % 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	---

Перевод заявки на русский язык

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 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,	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

¹ 386,487 мг в сущности соответствует 264,200 мг УМФ в форме основания с учетом содержания воды.

² 127,994 мг в сущности соответствует 88,000 мг ЦМФ в форме основания с учетом содержания воды.

5 ³ 103,386 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 тиамина, пиридоксин HCl и цианокобаламин

10 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.

15 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

Перевод заявки на русский язык

5 диоксид кремния вместе с микрокристаллической целлюлозой в количестве, соответствующем 2,7 масс. % 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.

10 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.

5

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:

10

- 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).

15

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):

		DG186070A1	DG186072A1	DG186087A1	DG186089A1	DG186075A1
ИНГРЕДИЕНТ	Анализ (%) $t = 0$	Анализ (%)				
		$t = 1,5$ месяца; 40 °C/75 % ОВ; алюминиевый блистер				
Нитрат тиамин	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	---

20

5

10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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 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.
3. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что первый слой содержит по меньшей мере два производных пиримидина, выбранных из фосфатов уридина, фосфатов цитидина или любых их соли или сольвата.
4. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая 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. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по п. 3 или п. 4, отличающаяся тем, что два производных пиримидина представляют собой уридинмонофосфат в форме соли и цитидинмонофосфат в форме соли или кислоты.

Перевод заявки на русский язык

6. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что по меньшей мере один витамин выбран из группы, состоящей из витаминов В₁, В₆ и В₁₂.
- 5
7. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по п. 6, отличающаяся тем, что второй слой содержит витамины В₁ и В₁₂.
8. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому предыдущему пункту, которая содержит общее количество, составляющее по меньшей мере 200 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).
- 10
- 15
9. 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 °С и относительной влажности 75 % в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.
- 20
10. Способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм по любому предыдущему пункту, 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;
- 25
- (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
- 30
- (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.
- 35
11. Способ получения многослойных фармацевтических или нутрицевтических твердых лекарственных форм по любому из пп. 1–9, который включает:

- 5 (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;
- 10 (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.
- 15 12. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма, которую можно получить способом по п. 10 или п. 11.
- 20 13. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп. 1–9 или п. 12 для применения в производстве лекарственного средства или нутрицевтического продукта для лечения и/или предотвращения периферической нейропатии, соответственно.
14. Многослойная фармацевтическая или нутрицевтическая твердая лекарственная форма по любому из пп. 1–9 или п. 12 для применения в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.
- 25 15. Применение многослойной нутрицевтической твердой лекарственной формы по любому из пп. 1–9 или п. 12 в лечении и/или предотвращении периферической нейропатии.
- 30