

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290664** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.22

(22) Дата подачи заявки
2020.08.26

(51) Int. Cl. *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ТВЕРДАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ НАПРОКСЕН И ВИТАМИН В12

(31) **19193618.6**

(32) **2019.08.26**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/073786**

(87) **WO 2021/037874 2021.03.04**

(71) Заявитель:
ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

**Карпухин Денис, Ма Чжэньбо,
Сэлмон Конрой Клайв (CN)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к твердой пероральной дозированной форме, содержащей напроксен и витамин В12. Предпочтительно эту твердую пероральную дозированную форму применяют для лечения боли, такой как боль в нижней части спины. Это комбинация с фиксированными дозами (FDC), которая повышает приверженность пациентов к лечению. Способ изготовления такой твердой перорально дозированной формы включает внегранулярное добавление витамина В12 к внутригранулярной композиции, где указанная внутригранулярная композиция содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество.

A1

202290664

202290664

A1

ТВЕРДАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ НАПРОКСЕН И ВИТАМИН В12

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению напроксена для лечения боли.

Уровень техники

Являясь одним из самых распространенных болезненных состояний в мире, боль в нижней части спины является основной причиной ограничения активности и отсутствия на работе, ложась тяжелым экономическим бременем на индивидуумов, семьи, сообщества, промышленность и правительства.

Нижняя часть спины включает пять позвонков (называемых L1-L5) в поясничном отделе позвоночника. Промежутки между позвонками поддерживаются круглыми эластичными подушечками, называемыми межпозвонковыми дисками, которые действуют как амортизаторы по всему позвоночнику, чтобы смягчить воздействие на кости при движении тела. Полосы ткани, известные как связки, удерживают позвонки на месте, а сухожилия прикрепляют мышцы к позвоночнику. Тридцать одна пара нервов уходит корнями в спинной мозг, и они контролируют движения тела и передают сигналы от тела к головному мозгу (см. Low Back Pain Fact Sheet”, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH Publication No. 15-5161, 2014).

Действующие в настоящее время международные руководства по клинической практике всякий раз рекомендуют применение ацетаминофена в качестве терапии первой линии. В качестве терапии второй линии при боли в нижней части спины заслуживает внимания назначение напроксена.

Несмотря на то, что ацетаминофен и напроксен имеют хорошо изученные профили эффективности и безопасности, существует значительная неудовлетворенная потребность для пациентов, у которых боль остается неконтролируемой, несмотря на максимальную терапию.

Недавние исследования выявили роль витаминов группы В в лечении болей в нижней части спины и улучшении глобальных клинических результатов. Витамины комплекса витаминов группы В коммерчески доступны в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария.

Хотя точные механизмы эффективности комплекса витаминов группы В при лечении боли в нижней части спины во многом остаются неизвестными, превалирующая гипотеза заключается в увеличении афферентного ингибирующего контроля

ноцицептивных нейронов в спинном мозге, улучшении скорости сенсорной проводимости нервов и снижении повышенной возбудимости нейронов путем изменения токов натрия в поврежденных ганглиях задних корешков (Q. Fu et al. B Vitamins Suppress Spinal Dorsal Horn Nociceptive Neurons in the Cat. Neurosci Lett 1988;95:192-197; C. Jolivald et al. B Vitamins Alleviate Indices of Neuropathic Pain in Diabetic Rats. Eur J Pharmacol 2009;612:41-47; X. Song et al. Thiamine Suppresses Thermal Hyperalgesia Inhibits Hyperexcitability, and Lessens Alterations of Sodium Currents in Injured Dorsal Root Ganglion Neurons in Rats. Anesthesiology 2009;110:387-400).

Напроксен и витамины комплекса витаминов группы В коммерчески доступны. Для улучшения приверженности пациентов к лечению требуется комбинация с фиксированными дозами (FDC) напроксена и по меньшей мере одного витамина из комплекса витаминов группы В. FDC должна представлять собой твердую пероральную дозированную форму, которая лечит боль в нижней части спины более эффективно, чем взятый в отдельности напроксен, которая улучшает приверженность пациента к лечению, которая не имеет побочных эффектов или имеет незначительные побочные эффекты, является стабильной при хранении, легко проглатывается, является простой с точки зрения изготовления и/или соответствует стандартам качества фармацевтической промышленности, таким как однородность содержания.

Сущность изобретения

Прессование напроксена как такового в таблетку является очень трудным или даже невозможным. Поэтому напроксен гранулируют перед прессованием его в таблетку.

Самым простым способом обеспечения комбинации с фиксированными дозами (FDC) напроксена и витамина В12 было бы гранулирование водорастворимого напроксена натрия вместе с водорастворимыми кристаллами витамина В12 с использованием воды в качестве гранулирующего растворителя для влажной грануляции. Полученные таким образом гранулы могут быть затем прессованы в таблетки. Водная влажная грануляция является более экономичной и более устойчивой, чем использование органического растворителя в качестве гранулирующего растворителя. Кроме того, отсутствует риск взрыва при использовании воды вместо органического растворителя.

Тем не менее, авторы настоящего изобретения выбрали другой подход.

Настоящее изобретение относится к способу изготовления твердой пероральной дозированной формы, при этом указанный способ включает внегранулярное добавление витамина В12 к внутригранулярной композиции, где указанная внутригранулярная композиция содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль. Следуя

этому подходу, может быть изготовлена твердая пероральная дозированная форма, которая имеет требуемую твердость, истираемость и/или однородность содержания, так что она соответствует стандартам качества фармацевтической промышленности, таким как однородность содержания.

В случае применения способа по изобретению получают смесь, которая содержит а) гранулы и б) витамин В12, где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество. Указанной смесью можно затем наполнить капсулы или контейнеры, или ее можно спрессовать в таблетки.

В случае изготовления фармацевтической дозированной формы предпочтительно или даже обязательно, чтобы каждая из изготовленных дозированных форм (например, каждая таблетка) содержала одинаковое количество витамина В12. Это называется «однородностью содержания витамина В12». Из-за низкого содержания витамина В12 в таблетке, капсуле и т.д. это очень сложная задача. Изобретатели обнаружили, что однородность содержания витамина В12 может быть значительно улучшена, если в производственном процессе использовать высушенный распылением состав витамина В12 вместо кристаллов витамина В12. Коммерчески доступные высушенные распылением составы витамина В12 представляют собой порошки, которые обычно содержат менее 1 масс.% цианокобаламина в расчете на общую массу порошка.

Удивительным образом однородность содержания витамина В12 увеличивается только в том случае, если коммерчески доступный высушенный распылением состав витамина В12 добавляют после гранулирования напроксена. Таким образом, один вариант осуществления изобретения относится к способу изготовления твердой пероральной дозированной формы, при этом указанный способ включает внегранулярное добавление высушенного распылением состава витамина В12 к внутригранулярной композиции, где указанная внутригранулярная композиция содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество.

Комбинация с фиксированными дозами (FDC) по изобретению лечит боль в нижней части спины более эффективно, чем взятый в отдельности напроксен, и/или улучшает приверженность пациента к лечению. Таким образом, настоящее изобретение также относится к описанной в настоящем документе твердой пероральной дозированной форме для применения в лечении боли в нижней части спины.

Раскрытие изобретения

Определения

Настоящее изобретение относится к напроксену или его фармацевтически

приемлемой соли (например, соли щелочного металла). Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к напроксену натрия. Напроксен натрия представляет собой кристаллический порошок от белого до кремово-белого цвета, который растворим в воде. Коммерчески доступные таблетки напроксена, такие как Aleve® и Naprosyn®, содержат напроксен натрия.

Прямое прессование является самым коротким, наиболее эффективным и наименее сложным способом производства таблеток. Производитель может спрессовать смесь лекарственного средства со вспомогательными веществами. Никаких дополнительных стадий по обработке не требуется. К сожалению, некоторые порошки с трудом поддаются прессованию, даже если в смесь включено легко уплотняемое связующее/адгезивное вещество, но гранулы этих же порошков часто легче прессуются.

«Гранулы» образуются путем грануляции. Грануляция представляет собой процесс образования гранул и включает агломерацию мелких частиц в более крупные гранулы. Влажная грануляция и сухая грануляция представляют собой два типа технологий грануляции. Гранулы по настоящему изобретению предпочтительно получают путем влажной грануляции. Для влажной грануляции требуется гранулирующий растворитель для обработки. В контексте настоящего изобретения вода является предпочтительным гранулирующим растворителем. Для агломерации мелких частиц в более крупные гранулы может потребоваться связующее вещество. При проведении влажной грануляции связующее вещество должно быть адаптировано к выбранному гранулирующему растворителю. Гранулы по настоящему изобретению предпочтительно получают путем влажной грануляции, при этом в качестве гранулирующего растворителя используют воду и при этом используют связующее вещество, подходящее для водной влажной грануляции. Обычно такие связующие вещества растворимы в воде. Предпочтительными связующими веществами являются PVP (поливинилпирролидон, также обычно называемый поливидоном или повидоном) и НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза; сокращенно: гипромеллоза).

При изготовлении твердой фармацевтической дозированной формы конкретное соединение может быть смешано с другими ингредиентами перед грануляцией и, таким образом, включено в полученные гранулы. Это называется «**внутригранулярным добавлением**». Альтернативно, конкретное соединение (или смесь соединений) может быть смешано с уже существующими предварительно изготовленными гранулами. Это называется «**внегранулярное добавление**». После внегранулярного добавления полученная смесь может быть дополнительно обработана (например, может быть спрессована в таблетки или может быть наполнена в саше). Таким образом,

«внегранулярное» соединение не является частью гранулы (т.е. находится вне гранулы), тогда как «внутригранулярное» соединение является частью гранулы. «Внутригранулярная композиция» представляет собой композицию, полученную с помощью процесса грануляции. Примером внутригранулярной композиции являются гранулы, описанные в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к комбинации с фиксированными дозами (FDC), содержащей по меньшей мере один витамин В. В контексте настоящего изобретения термины «**витамин В**» и «**витамин В комплекса**» используются взаимозаменяемо и предпочтительно относятся к витамину В1, витамину В6 и витамину В12.

«**Витамеры**» конкретного витамина представляют собой химические соединения, которые устраняют дефицит конкретного витамина в биологической системе с дефицитом витаминов. Таким образом, это соединения, которые обладают заданной витаминной активностью. Часто витамеры конкретного витамина имеют схожую молекулярную структуру.

В контексте настоящего изобретения термин «**витамин В1**» относится к любому витамину витамина В1. Таким образом, термин «витамин В1» включает тиамин, фосфорилированные производные тиамина и синтетические производные тиамина, такие как бенфотиамин. Как правило, производное представляет собой соединение, полученное из аналогичного соединения в результате химической реакции. В предпочтительном варианте осуществления изобретения термин «витамин В1» относится к гидрохлориду тиамина, мононитрату тиамина, бенфотиамину или их смеси. Наиболее предпочтительным витамином В1 является гидрохлорид тиамина.

В контексте настоящего изобретения термин «**витамин В6**» относится к любому витамину витамина В6. Таким образом, термин «витамин В6» включает пиридоксин, соли пиридоксина и производные пиридоксина. В предпочтительном варианте осуществления изобретения термин «витамин В6» относится к соли пиридоксина. Наиболее предпочтительно термин «витамин В6» относится к гидрохлориду пиридоксина.

Витамин В12 является хорошо известным водорастворимым витамином. В контексте настоящего изобретения термин «**витамин В12**» относится к любому витамину витамина В12 и включает производные витамина В12 и/или метаболиты витамина В12. Однако предпочтительно термин «витамин В12» относится к цианокобаламину. Цианокобаламин может быть получен путем ферментации с использованием подходящих микроорганизмов. «Кристаллический витамин В12» содержит по меньшей мере 98 масс.% витамина В12 в расчете на общую массу кристаллов. Предпочтительно смесь по настоящему изобретению не содержит какого-либо кристаллического витамина В12.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей высушенный распылением состав витамина В12. Выражение «**высушенный распылением состав витамина В12**» относится к порошку, который может быть получен путем распылительной сушки водного раствора, содержащего витамин В12 и по меньшей мере одно вспомогательное вещество, где указанное по меньшей мере одно вспомогательное вещество предпочтительно выбрано из группы, состоящей из цитрата натрия, тринатрия цитрата, лимонной кислоты, мальтодекстрина и модифицированного пищевого крахмала. В предпочтительном варианте осуществления изобретения выражение «высушенный распылением состав витамина В12» относится к порошку, который может быть получен путем распылительной сушки водного раствора, содержащего цианокобаламин и по меньшей мере одно вспомогательное вещество, где указанное по меньшей мере одно вспомогательное вещество предпочтительно выбирают из группы, состоящей из цитрата натрия, тринатрия цитрата, лимонной кислоты, мальтодекстрина и модифицированного пищевого крахмала.

Благодаря присутствию по меньшей мере одного вспомогательного вещества высушенный распылением состав витамина В12 содержит менее 90 масс.% витамина В12 в расчете на общую массу высушенного распылением состава. Точная концентрация витамина В12 в высушенном распылением составе витамина В12 зависит от количества вспомогательного вещества в высушенном распылением составе. Предпочтительно высушенный распылением состав витамина В12 по изобретению содержит 1 масс.% или менее витамина В12 в расчете на общую массу высушенного распылением состава. Специалисту в данной области понятно, что высушенные распылением составы витамина В12, не содержащие витамин В12, исключены. Таким образом, высушенный распылением состав витамина В12 содержит предпочтительно от 0,01 до 1 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.% и наиболее предпочтительно 0,1 масс.% витамина В12 в расчете на общую массу высушенного распылением состава витамина В12. Также предпочтительно высушенный распылением состав витамина В12, используемый в контексте настоящего изобретения, представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, содержащий 1 масс.% или менее цианокобаламина в расчете на общую массу порошка. Специалисту в данной области понятно, что порошки, не содержащие витамин В12, исключены. Таким образом, высушенный распылением состав витамина В12 предпочтительно представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, который содержит от 0,01 до 1 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.% и наиболее предпочтительно 0,1 масс.% цианокобаламина в расчете на общую массу порошка. В наиболее предпочтительном

варианте осуществления изобретения выражение «высушенный распылением состав витамина В12» относится к порошку, который может быть получен путем распылительной сушки водного раствора, содержащего цианокобаламин и по меньшей мере одно вспомогательное вещество, где указанное вспомогательное вещество предпочтительно выбирают из группы, состоящей из цитрата натрия, тринатрия цитрата, лимонной кислоты, мальтодекстрина и модифицированного пищевого крахмала, и где указанный порошок содержит 1 масс.% или менее цианокобаламина в расчете на общую массу порошка. Опять же, специалист в данной области понимает, что порошки, не содержащие витамин В12, исключены.

«Расчетная средняя потребность (EAR)» представляет собой величину потребления питательных веществ, которая, по оценкам, удовлетворяет потребности половины здоровых людей на определенном этапе жизни и в гендерной группе. **«Рекомендуемая диетическая норма (RDA)»** представляет собой уровень потребления с пищей, достаточный для удовлетворения потребностей в питательных веществах почти всех (97–98 процентов) здоровых людей на определенном этапе жизни и в гендерной группе. $RDA = EAR + 2 SD_{EAR}$ или, если недостаточно данных для расчета SD (стандартное отклонение), для расчета RDA используют коэффициент 1,2; $RDA = 1,2 * EAR$. **«Адекватное потребление (AI)»** представляет собой рекомендуемую величину потребления, основанную на наблюдаемых или экспериментально определенных приблизительных значениях или оценках потребления питательных веществ группой (или группами) здоровых людей, которые считаются адекватными — используется, когда RDA не может быть установлено. **«Допустимый верхний уровень потребления (UL)»** представляет собой самый высокий уровень потребления питательных веществ, который может не вызывать риска неблагоприятного воздействия на здоровье практически всех людей в общей популяции.

Некоторые законы требуют, чтобы продукт, содержащий витамин, содержал как минимум 100% количества витамина, заявленного на этикетке (**«заявленное содержание»**). Чтобы гарантировать, что содержание витамина в продукте соответствует требованию 100% заявленного содержания на протяжении всего срока годности продукта, производители обычно составляют продукты, содержащие витамины в количествах, превышающих заявленное количество (т.е. избыточные количества или избытки) для компенсации потерь из-за деградации витамина в течение срока годности продукта, а также для компенсации изменчивости, свойственной для производственного процесса и тестирования продукта. Как правило, это не относится к активным фармацевтическим ингредиентам (API). Для API заявленное содержание соответствует фактическому

количеству (т.е. без избытков).

Твердые пероральные дозированные формы являются наиболее важными дозированными формами для фармацевтических препаратов и включают таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, полутвердые гели, порошки, саше, стик-пакеты, готовые к смешиванию порошки, порошковые ингаляторы и жевательные таблетки. В предпочтительном варианте осуществления изобретения термин «**твердая пероральная дозированная форма**» относится к таблетке, капсуле или к порошку. Предпочтительно порошок представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок. Порошок по настоящему изобретению предпочтительно заключен в контейнер, такой как пакет, саше, бутылка или стик-пакет.

Твердая пероральная дозированная форма по изобретению

Твердая пероральная дозированная форма по изобретению представляет собой фармацевтическую дозированную форму, которую перорально вводят пациенту, нуждающемуся в напроксене. В случае, если твердая пероральная дозированная форма по изобретению представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, водный раствор или дисперсию, содержащую указанный порошок, вводят перорально пациенту, нуждающемуся в напроксене.

Твердая пероральная дозированная форма по изобретению представляет собой комбинацию с фиксированными дозами (FDC), содержащую напроксен или его фармацевтически приемлемую соль, витамин В12 и необязательно по меньшей мере один дополнительный витамин В. В предпочтительном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма содержит (дополнительно к витамину В12 и напроксену или его фармацевтически приемлемой соли) также витамин В1 и/или витамин В6. Наиболее предпочтительно твердая пероральная дозированная форма по настоящему изобретению содержит напроксен натрия, витамин В6, витамин В1 и витамин В12.

Количество витамина В1, витамина В12 и витамина В6 в твердой пероральной дозированной форме по изобретению определяется рекомендуемой диетической нормой (RDA) соответствующего витамина В, опубликованной в: Institute of Medicine. 1998. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/6015>.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по изобретению предпочтительно содержит 50-120%, более предпочтительно 50-100% и наиболее предпочтительно 80-100% RDA для витамина В6. Пациент может принимать до 3 таблеток напроксена (например, Aleve®) в течение 24 часов. Изобретатели

предлагают заменить эти 3 таблетки напроксена на 3 дозированные формы, содержащие комбинацию с фиксированными дозами, каждая из которых содержит приблизительно 1/3 RDA соответствующего витамина В. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по изобретению предпочтительно содержит 20-50%, более предпочтительно 20-35% и наиболее предпочтительно 25-33,3% RDA для витамина В6. В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по изобретению содержит напроксен натрия и витамин В6, при этом заявленное содержание витамина В6 составляет 200 мг.

Это относится *mutatis mutandis* также к витамину В1 и витамину В12. В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по изобретению предпочтительно содержит 50-120%, более предпочтительно 50-100% и наиболее предпочтительно 80-100% RDA для витамина В1, и/или предпочтительно содержит 50-120%, более предпочтительно 50-100% и наиболее предпочтительно 80-100% RDA для витамина В12. В предпочтительном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по изобретению предпочтительно содержит 20-50%, более предпочтительно 20-35% и наиболее предпочтительно 25-33,3% RDA для витамина В1, и/или предпочтительно содержит 20-50%, более предпочтительно 20-35% и наиболее предпочтительно 25-33,3% RDA для витамина В12.

Предпочтительным источником витамина В12 является цианокобаламин. Высушенные распылением составы цианокобаламина, соответствующие критериям фармакологической чистоты, доступны в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария. В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по настоящему изобретению содержит напроксен натрия и 10-1000 мкг, предпочтительно 100-500 мкг и наиболее предпочтительно 180-300 мкг витамина В12. В этом варианте осуществления твердая пероральная дозированная форма по изобретению предпочтительно представляет собой спрессованную таблетку.

Предпочтительным источником витамина В6 является гидрохлорид пиридоксина. Гидрохлорид пиридоксина, соответствующий критериям фармакологической чистоты, также доступен в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария. Уровень содержания витамина В6 может варьироваться от 0,5 мг до 300 мг, что соответствует уровню содержания гидрохлорида пиридоксина от 0,67 мг до 401,12 мг на порцию. В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по настоящему изобретению содержит напроксен натрия и 100-400 мг, предпочтительно 150-300 мг и наиболее предпочтительно 200-270 мг гидрохлорида пиридоксина. В этом

варианте осуществления твердая пероральная дозированная форма по изобретению предпочтительно представляет собой спрессованную таблетку.

В также предпочтительном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по изобретению представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, который предпочтительно содержит по меньшей мере одно вещество, маскирующее вкус, такое как подсластитель (например, сукралоза), кислота (например, лимонная кислота или яблочная кислота) и/или ароматизатор (например, со вкусом лимона или малины). Таким образом, один вариант осуществления изобретения относится к порошку, содержащему напроксен натрия и от 0,67 мг до 401,12 мг гидрохлорида пиридоксина, и предпочтительно по меньшей мере одно вещество, маскирующее вкус.

В также предпочтительном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по изобретению представляет собой капсулу, где каждая капсула предпочтительно содержит 110 мг напроксена натрия. Размер порции составляет 2 капсулы, составляя в сумме 220 мг напроксена натрия (заявленное содержание). Таким образом, один вариант осуществления изобретения относится к капсуле, содержащей от 100 до 120 мг напроксена натрия и от 10 до 250 мг, предпочтительно от 75 до 150 мг и наиболее предпочтительно от 100 до 135 мг гидрохлорида пиридоксина.

В одном варианте осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма по настоящему изобретению предпочтительно содержит напроксен натрия (220 мг заявленного содержания напроксена натрия или 200 мг заявленного содержания напроксена), витамин В1 (заявленное содержание 100 мг), витамин В6 (заявленное содержание 200 мг) и витамин В12 (заявленное содержание 200 мкг). Для витаминов избытки, превышающее заявленное содержание, являются приемлемыми или даже рекомендуемыми. Для некоторых витаминов избытки, превышающее заявленное содержание, могут быть даже существенными.

Некоторые витамины (и, в частности, витамин В12) чувствительны к свету. Поэтому рекомендуется защитить твердую пероральную дозированную форму по изобретению от воздействия света. В одном варианте осуществления таблетка по изобретению имеет покрытие, которое обеспечивает защиту от света, такое как покрытия Opadry® (коммерчески доступные в компании Colorcon). Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к таблетке с покрытием, содержащей напроксен натрия, витамин В6, витамин В1 и витамин В12, где покрытие таблетки содержит по меньшей мере один защищающий от света агент, который предпочтительно представляет собой диоксид титана.

Это применимо *mutatis mutandis* к капсуле по изобретению. В одном варианте осуществления капсула по изобретению содержит оболочку капсулы, которая обеспечивает защиту от света. Оболочки капсул, имеющие цвет согласно требованию заказчика, доступны в компании Capsugel®.

В дополнение или в качестве альтернативы можно использовать защищающий от света упаковочный материал. Примерами упаковочного материала, который обеспечивает защиту от света, являются алюминий и полиэтилен высокой плотности (HDPE). Таким образом, один вариант осуществления относится к бутылкам из полиэтилена высокой плотности (HDPE), содержащим твердую пероральную дозированную форму по изобретению. Другой вариант осуществления относится к блистерной упаковке, где указанная блистерная упаковка обеспечивает защиту от света, и где указанная блистерная упаковка включает в себе таблетки или капсулы по настоящему изобретению.

Большинство пакетов-саше и стик-пакетов также обеспечивают защиту от света. Это применимо, в частности, к пакетам-саше, пакетам и стик-пакетам, которые содержат по меньшей мере один слой алюминия. Таким образом, один вариант осуществления относится к пакету-саше, пакету или стик-пакету, заключающему в себе твердую пероральную дозированную форму по изобретению, где указанный пакет-саше, пакет или стик-пакет защищает заключенную твердую пероральную дозированную форму от света, и где твердая пероральная дозированная форма представляет собой предпочтительно водорастворимый или вододиспергируемый порошок.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, в котором твердую пероральную дозированную форму по изобретению вводят пациенту, нуждающемуся в напроксене натрия, например, пациенту, страдающему болью. Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения, в котором твердую пероральную дозированную форму по изобретению вводят пациенту, страдающему болью, относящейся к боли при артрите, головной боли, мышечной боли, зубной боли, боли в спине, боли в нижней части спины и/или менструальным спазмам. Наиболее предпочтительно настоящее изобретение относится к способу лечения, в котором твердую пероральную дозированную форму по изобретению вводят пациенту, страдающему болью в нижней части спины.

Другой вариант осуществления относится к твердой пероральной дозированной форме по изобретению для применения в качестве лекарственного средства. Предпочтительный вариант осуществления относится к твердой пероральной дозированной форме по изобретению для применения в лечении пациента, нуждающегося в напроксене натрия, и/или для применения в лечении боли. Более предпочтительный

вариант осуществления относится к твердой пероральной дозированной форме по изобретению для применения в лечении боли при артрите, головной боли, мышечной боли, зубной боли, боли в спине, боли в нижней части спины и/или менструальным спазмам. Еще более предпочтительный вариант осуществления относится к твердой пероральной дозированной форме по изобретению для применения в лечении боли в нижней части спины. Наиболее предпочтительный вариант осуществления относится к твердой пероральной дозированной форме по изобретению для применения в лечении боли в нижней части спины, где указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку, содержащую по меньшей мере 220 мг напроксена натрия, от 90 до 150 мг витамина В1, от 180 мг до 300 мг витамина В6 и от 180 мкг до 300 мкг витамина В12.

Смесь по изобретению

Настоящее изобретение также относится к смеси, которая является подходящей для изготовления описанной в настоящем документе твердой пероральной дозированной формы. Указанная смесь содержит гранулы и по меньшей мере один источник внегранулярного витамина В12, где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество. Таким образом, смесь обычно представляет собой смесь по меньшей мере двух твердых соединений.

В случае, когда твердая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку, эта таблетка может быть получена прессованием смеси по изобретению в таблетку. Для прессования можно использовать пресс Piccola «В», оснащенный 3/8” круглой стандартной вогнутой оснасткой, или любой другой таблеточный пресс. В случае, если твердая пероральная дозированная форма представляет собой капсулу, эту капсулу может быть получена путем наполнения смесью по изобретению пустых оболочек капсул, таких как оболочки капсул размера «00» или размера «0». В случае, когда твердая пероральная дозированная форма представляет собой порошок, смесью по изобретению наполняют контейнеры, причем указанные контейнеры предпочтительно представляют собой пакеты, саше или стик-пакеты.

Один вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы и
- b) витамин В12, который предпочтительно представляет собой цианокобаламин,

где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь дополнительно

содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Специалисту в данной области понятно, что в этом варианте осуществления витамин В12 представляет собой внегранулярный витамин В12. Таким образом, альтернативно, тот же вариант осуществления может быть перефразирован как смесь, содержащая:

а) гранулы и

б) внегранулярный витамин В12, который предпочтительно представляет собой внегранулярный цианокобаламин,

где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Это относится *mutatis mutandis* также к следующим вариантам осуществления.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

а) гранулы и

б) по меньшей мере один высушенный распылением состав витамина В12,

где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Коммерчески доступны различные виды высушенных распылением составов витамина В12. Хотя смесь по изобретению может содержать смесь различных видов высушенных распылением составов витамина В12, предпочтительно, чтобы смесь по изобретению содержала только один вид высушенного распылением состава витамина В12.

Также предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

а) гранулы и

б) высушенный распылением состав витамина В12,

где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и где указанный высушенный распылением состав витамина В12 предпочтительно представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, и где указанный водорастворимый или вододиспергируемый порошок содержит предпочтительно от 0,01 до 1 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.% и

наиболее предпочтительно 0,1 масс.% цианокобаламина в расчете на общую массу порошка. Таким образом, высушенный распылением состав витамина В12 предпочтительно содержит только небольшое количество витамина В12. Однако из-за низкого содержания высушенного распылением состава витамина В12, относительно большое количество высушенного распылением состава предпочтительно добавляют в смесь по изобретению. Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы и
- b) высушенный распылением состав витамина В12,

где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и где указанная смесь содержит от 1 до 40 масс.%, предпочтительно от 1 до 30 масс. %, более предпочтительно от 5 до 25 масс.% и наиболее предпочтительно от 10 до 20 масс.% высушенного распылением состава витамина В12 в расчете на общую массу смеси.

Выбор фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества(веществ) зависит от применения смеси.

В случае, если смесь предназначена для прессования в таблетки, смесь дополнительно предпочтительно содержит по меньшей мере один разбавитель (такой как микрокристаллическая целлюлоза, дикальция фосфат, лактоза, мальтодекстрин, маннит и их смеси), необязательно по меньшей мере один разрыхлитель (такой как кроскармеллоза натрия), крахмал, кросповидон, гликолят натрия крахмала и их смеси) и по меньшей мере одно скользящее вещество (такое как стеарат магния, полиэтиленгликоль (PEG), стеарат кальция, тальк, стеарилфумарат натрия и их смеси). Таким образом, предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы и
- b) высушенный распылением состав витамина В12,

где указанные гранулы содержат напроксен натрия и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере один разбавитель (предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу) и по меньшей мере одно скользящее вещество (предпочтительно стеарат магния).

В случае, если смесь предназначена для заполнения в оболочки капсул, смесь необязательно содержит по меньшей мере один антислеживающий агент, такой как диоксид кремния; добавление скользящего вещества также является необязательным.

Таким образом, предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы и
- b) высушенный распылением состав витамина В12,

где указанные гранулы содержат напроксен натрия и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь предпочтительно не содержит какого-либо скользящего вещества.

В случае, если смесь предназначена для заполнения в саше, стик-пакеты или т.п., смесь дополнительно предпочтительно содержит по меньшей мере один водорастворимый разбавитель, такой как маннит, и/или по меньшей мере одно вещество, маскирующее вкус, такое как подсластитель (например, сукралоза), кислота (например, лимонная кислота или яблочная кислота) или ароматизатор (например, ароматизатор со вкусом лимона или малины). Таким образом, также предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы и
- b) высушенный распылением состав витамина В12,

где указанные гранулы содержат напроксен натрия и по меньшей мере одно связующее вещество, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере один водорастворимый разбавитель и по меньшей мере одно вещество, маскирующее вкус, причем указанное вещество, маскирующее вкус, предпочтительно представляет собой комбинацию подсластителя, по меньшей мере одной пищевой кислоты и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого ароматизатора.

Обычно размер гранул не зависит от применения смеси.

В одном варианте осуществления по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, проходят через сито 16 меш, и/или по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, удерживаются на сите 200 меш. В альтернативном варианте осуществления по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, проходят через сито 18 меш, и/или по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, удерживаются на сите 200 меш. В еще одном варианте осуществления по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее

предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, проходят через сито 16 меш, и/или по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, удерживаются на сите 170 меш. В еще одном варианте осуществления по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, проходят через сито 18 меш, и/или по меньшей мере 80 масс.%, предпочтительно по меньшей мере 85 масс.% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 масс.% гранул, в расчете на общую массу гранул, удерживаются на сите 170 меш.

Ниже представлена таблица перевода размеров частиц.

Обозначение сита		Номинальное отверстие сита		
<i>Стандарт</i>	<i>Меш</i>	<i>дюймы</i>	<i>мм</i>	<i>микроны</i>
4,76 мм	No. 4	0,187	4,76	4760
4,00 мм	No. 5	0,157	4,00	4000
3,36 мм	No. 6	0,132	3,36	3360
2,83 мм	No. 7	0,111	2,83	2830
2,38 мм	No. 8	0,0937	2,38	2380
2,00 мм	No. 10	0,0787	2,00	2000
1,68 мм	No. 12	0,0661	1,68	1680
1,41 мм	No. 14	0,0555	1,41	1410
1,19 мм	No. 16	0,0469	1,19	1190
1,00 мм	No. 18	0,0394	1,00	1000
0,841 мм	No. 20	0,0331	0,841	841
0,707 мм	No. 25	0,0278	0,707	707
0,595 мм	No. 30	0,0234	0,595	595
0,500 мм	No. 35	0,0197	0,500	500
0,420 мм	No. 40	0,0165	0,420	420
0,354 мм	No. 45	0,0139	0,354	354
0,297 мм	No. 50	0,0117	0,297	297
0,250 мм	No. 60	0,0098	0,250	250
0,210 мм	No. 70	0,0083	0,210	210
0,177 мм	No. 80	0,0070	0,177	177
0,149 мм	No. 100	0,0059	0,149	149
0,125 мм	No. 120	0,0049	0,125	125
0,105 мм	No. 140	0,0041	0,105	105
0,088 мм	No. 170	0,0035	0,088	88
0,074 мм	No. 200	0,0029	0,074	74
0,063 мм	No. 230	0,0025	0,063	63

0,053 мм	No. 270	0,0021	0,053	53
0,044 мм	No. 325	0,0017	0,044	44
0,037 мм	No. 400	0,0015	0,037	37

В соответствии со способом по изобретению витамин В12 представляет собой внегранулярное соединение. Однако, хотя это и не является предпочтительным, не исключается возможность того, что описываемые в настоящем документе гранулы содержат небольшое количество витамина В12. В одном варианте осуществления гранулы, описанные в настоящем документе, содержат менее 1 масс.%, предпочтительно менее 0,1 масс.%, более предпочтительно менее 0,01 масс.% и наиболее предпочтительно менее 0,001 масс.% витамина В12 в расчете на общую массу гранул. Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы и
- b) высушенный распылением состав витамина В12,

где указанные гранулы содержат напроксен натрия и по меньшей мере одно связующее вещество, и где гранулы содержат менее 0,01 масс.% и предпочтительно менее 0,001 масс.% витамина В12, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Может быть использовано любое связующее вещество, подходящее для грануляции напроксена. В случае напроксена натрия, предпочтительной является влажная грануляция с использованием воды в качестве гранулирующего растворителя и, таким образом, связующее вещество предпочтительно является водорастворимым. Особенно предпочтительным связующим веществом является водорастворимый поливинилпирролидон, такой как PVP K30.

В предпочтительном варианте осуществления смесь по изобретению в дополнение к витамину В12 содержит по меньшей мере один дополнительный витамин В, такой как витамин В1 или витамин В6.

В случае присутствия, витамин В1 предпочтительно представляет собой внутригранулярное соединение. При прессовании такой смеси в таблетки внутригранулярное добавление витамина В1 увеличивает твердость полученной таблетки. Кроме того, размер таблетки может быть уменьшен за счет отказа от разбавителя или уменьшения количества разбавителя.

В случае его присутствия, витамин В6 предпочтительно представляет собой внегранулярное соединение. Таким образом, один вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы,
- b) внегранулярный витамин В12,
- c) необязательно внегранулярный витамин В6, и

где указанные гранулы содержат напроксен натрия, витамин В1 и по меньшей мере одно связующее вещество. Предпочтительно гранулы по изобретению содержат от 5 масс.% до 80 масс.%, предпочтительно от 20 масс.% до 60 масс.%, более предпочтительно от 30 масс.% до 55 масс.% и наиболее предпочтительно от 35 масс.% до 50 масс.% витамина В1 в расчете на общую массу гранул.

В соответствии с предпочтительным способом по изобретению витамин В6 представляет собой внегранулярное соединение, тогда как витамин В1 представляет собой внутригранулярное соединение. Однако, хотя это и не является предпочтительным, не исключается возможность того, что смесь содержит небольшое количество внутригранулярного витамина В6 и/или небольшое количество внегранулярного витамина В1. В одном варианте осуществления гранулы, описанные в настоящем документе, содержат менее 10 масс.%, предпочтительно менее 5 масс.%, более предпочтительно менее 1 масс.% и наиболее предпочтительно менее 0,1 масс.% витамина В6 в расчете на общую массу гранул. В другом варианте осуществления описанная в настоящем документе смесь содержит менее 10 масс.%, предпочтительно менее 5 масс.%, более предпочтительно менее 1 масс.% и наиболее предпочтительно менее 0,1 масс.% внегранулярного витамина В1 в расчете на общую массу смеси. Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы,
- b) внегранулярный витамин В12 и
- c) внегранулярный витамин В6,

где указанные гранулы содержат напроксен натрия, витамин В1 и по меньшей мере одно связующее вещество, и

где гранулы содержат менее 1 масс.% и предпочтительно менее 0,1 масс.% витамина В6 в расчете на общую массу гранул, и

где указанная смесь содержит менее 1 масс.% и предпочтительно менее 0,1 масс.% внегранулярного витамина В1.

Более предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы и
- b) внегранулярный цианокобаламин, и
- c) внегранулярный гидрохлорид пиридоксина,

где указанные гранулы содержат натрия, витамин В1 и по меньшей мере одно водорастворимое связующее вещество, и

где гранулы содержат менее 1 масс.% и предпочтительно менее 0,1 масс.% витамина В6 в расчете на общую массу гранул, и где указанная смесь содержит менее 1 масс.% и предпочтительно менее 0,1 масс.% внегранулярного витамина В1 в расчете на общую массу смеси, и где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Добавление витамина В12 к комбинации с фиксированными дозами является сложной задачей. Кристаллический витамин В12 является коммерчески доступным, но очень чувствителен к свету. Таким образом, если не использовать очень хорошую упаковку, требуемый срок годности не будет достигнут в случае использования кристаллического витамина В12. Кроме того, количество витамина В12, которое необходимо добавить (исходя из RDA), очень мало. В большинстве случаев достаточно 200 мкг или менее. Из-за небольшого количества очень сложно или даже невозможно достичь приемлемой однородности содержания. Таким образом, при добавлении кристаллического витамина В12 существует высокий риск того, что содержание витамина В12 будет варьироваться от одной таблетки к другой. Внегранулярное добавление витамина В12 позволяет использовать высушенный распылением состав витамина В12. Использование высушенного распылением состава витамина В12, такого как «витамин В12 0,1% WS» (доступен в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария), повышает однородность содержания витамина В12 и стабильность. Таким образом, предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к смеси, содержащей:

- a) гранулы,
- b) высушенный распылением состав витамина В12 и
- в) внегранулярный гидрохлорид пиридоксина, и

где указанные гранулы содержат натрия, витамин В1 и по меньшей мере одно водорастворимое связующее вещество, и где указанный высушенный распылением состав витамина В12 предпочтительно представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, и где указанный водорастворимый или вододиспергируемый порошок предпочтительно содержит от 0,01 до 1 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.% и наиболее предпочтительно 0,1 масс.% цианокобаламина в расчете на общую массу порошка.

Наиболее предпочтительная твердая пероральная дозированная форма по изобретению представляет собой таблетку, которая содержит по меньшей мере 220 мг натрия, и которая может быть получена прессованием смеси, при этом

указанная смесь содержит:

- a) гранулы,
- b) высушенный распылением состав витамина В12 и
- c) внегранулярный гидрохлорид пиридоксина, и

где указанные гранулы содержат напроксен натрия, витамин В1 и по меньшей мере одно водорастворимое связующее вещество, и

где указанный витамин В1 предпочтительно представляет собой гидрохлорид тиамин, мононитрат тиамин или бенфотиамин, и где указанный витамин В1 наиболее предпочтительно представляет собой гидрохлорид тиамин, и

где указанный высушенный распылением состав витамина В12 предпочтительно представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, и где указанный водорастворимый или вододиспергируемый порошок содержит предпочтительно от 0,01 до 1 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.% и наиболее предпочтительно 0,1 масс.% цианокобаламина в расчете на общую массу порошка, и где указанная смесь содержит от 1 до 40 масс.%, предпочтительно от 1 до 30 масс.%, более предпочтительно от 5 до 25 масс.% и наиболее предпочтительно от 10 до 20 масс.% высушенного распылением состава витамина В12 в расчете на общую массу смеси, и

где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель и по меньшей мере одно скользящее вещество.

Способ изготовления твердой пероральной дозированной формы по изобретению

Настоящее изобретение также относится к способу изготовления твердой пероральной дозированной формы, которая содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль, витамин В12 и необязательно по меньшей мере один дополнительный витамин В. Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу изготовления комбинации с фиксированными дозами (FDC) напроксена и по меньшей мере одного витамина из комплекса витаминов группы В.

Способ по настоящему изобретению предпочтительно относится к влажной грануляции, предпочтительно с использованием воды в качестве гранулирующего растворителя. Для грануляции может быть использовано любое подходящее оборудование, например, влажную грануляцию проводили с использованием миксера KitchenAid Professional 600.

Способ по настоящему изобретению включает внегранулярное добавление витамина В12 к внутригранулярной композиции, где указанная внутригранулярная композиция содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по

меньшей мере одно связующее вещество. В этом варианте осуществления способ предпочтительно включает следующие стадии:

- a) влажную грануляцию с помощью воды в качестве гранулирующего растворителя напроксена или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии по меньшей мере одного связующего вещества с получением гранул;
- b) сушку гранул, полученных на стадии a);
- c) необязательно измельчение гранул, полученных на стадии b);
- d) смешивание гранул, полученных на стадии c), с витамином В12 и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, и
- e) необязательно прессование смеси, полученной на стадии d), в таблетки, или наполнение капсул смесью, полученной на стадии d), или наполнение контейнеров смесью, полученной на стадии d), при этом указанные контейнеры предпочтительно представляют собой пакеты, саше или стик-пакеты.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления твердой пероральной дозированной формы, которая содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль, витамин В12, витамин В1 и необязательно по меньшей мере один дополнительный витамин В. В этом варианте осуществления способ по настоящему изобретению содержит внегранулярное добавление витамина В12 к внутригранулярной композиции, где указанная внутригранулярная композиция содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль, витамин В1 и по меньшей мере одно связующее вещество. Таким образом, способ предпочтительно включает следующие стадии:

- a) влажную грануляцию с помощью воды в качестве гранулирующего растворителя напроксена или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии по меньшей мере одного связующего вещества и витамина В1 с получением гранул;
- b) сушку гранул, полученных на стадии a);
- c) необязательно измельчение гранул, полученных на стадии b);
- d) смешивание гранул, полученных на стадии c), с витамином В12 и по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, и
- e) необязательное прессование смеси, полученной на стадии d), в таблетки, или наполнение капсул смесью, полученной на стадии d), или наполнение контейнеров смесью, полученной на стадии d), при этом указанные контейнеры предпочтительно представляют собой пакеты, саше или стик-пакеты.

Предпочтительно высушенный распылением состав витамина В12 добавляют на стадии d) способа по настоящему изобретению. Таким образом, предпочтительный способ

включает следующие стадии:

- a) влажную грануляцию с помощью воды в качестве гранулирующего растворителя напроксена или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии по меньшей мере одного связующего вещества с получением гранул;
- b) сушку гранул, полученных на стадии a);
- c) необязательно измельчение гранул, полученных на стадии b);
- d) смешивание гранул, полученных на стадии c), с витамином В6, по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и по меньшей мере одним высушенным распылением составом витамина В12, и
- e) необязательно прессование смеси, полученной на стадии d), в таблетки, или наполнение капсул смесью, полученной на стадии d), или наполнение контейнеров смесью, полученной на стадии d), при этом указанные контейнеры предпочтительно представляют собой пакеты, саше или стик-пакеты.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу изготовления твердой пероральной дозированной формы, которая содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль, витамин В6, витамин В1 и витамин В12. В этом варианте осуществления способ по настоящему изобретению включает внегранулярное добавление витамина В6 и витамина В12 к внутригранулярной композиции, где указанная внутригранулярная композиция содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль, витамин В1 и по меньшей мере одно связующее вещество. Таким образом, способ предпочтительно включает следующие стадии:

- a) влажную грануляцию с помощью воды в качестве гранулирующего растворителя напроксена или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии по меньшей мере одного связующего вещества и витамина В1 с получением гранул;
- b) сушку гранул, полученных на стадии a);
- c) необязательно измельчение гранул, полученных на стадии b);
- d) смешивание гранул, полученных на стадии c), с витамином В6, по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и по меньшей мере одним высушенным распылением составом витамина В12, и
- e) необязательно прессование смеси, полученной на стадии d), в таблетки, или наполнение капсул смесью, полученной на стадии d), или наполнение контейнеров смесью, полученной на стадии d), при этом указанные контейнеры предпочтительно представляют собой пакеты, саше или стик-пакеты.

Предпочтительным напроксеном является напроксен натрия. Предпочтительным витамином В6 является гидрохлорид пиридоксина. Витамин В1 предпочтительно

представляет собой гидрохлорид тиамин, мононитрат тиамин, бенфотиамин или их смесь. Наиболее предпочтительным витамином В1 является гидрохлорид тиамин. Высушенный распылением состав витамина В12 содержит цианокобаламин. Таким образом, способ по настоящему изобретению предпочтительно включает следующие стадии:

- a) влажную грануляцию с помощью воды в качестве гранулирующего растворителя напроксена натрия в присутствии по меньшей мере одного связующего вещества и гидрохлорида тиамин с получением гранул;
- b) сушку гранул, полученных на стадии a);
- c) необязательно измельчение гранул, полученных на стадии b);
- d) смешивание гранул, полученных на стадии c), по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, гидрохлоридом пиридоксин и по меньшей мере одним высушенным распылением составом витамина В12, и
- e) необязательно прессование смеси, полученной на стадии d), в таблетки, или наполнение капсул смесью, полученной на стадии d), или наполнение контейнеров смесью, полученной на стадии d), при этом указанные контейнеры предпочтительно представляют собой пакеты, саше или стик-пакеты.

На стадии d) вышеописанных способов предпочтительно добавляют высушенный распылением состав витамина В12, где высушенный распылением состав витамина В12 предпочтительно представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, и где указанный водорастворимый или вододиспергируемый порошок содержит предпочтительно от 0,01 до 1 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.% и наиболее предпочтительно 0,1 масс.% цианокобаламина в расчете на общую массу порошка. Таким образом, количество высушенного распылением состава витамина В12, которое добавляют на стадии d), предпочтительно выбирают таким образом, чтобы получить смесь, содержащую от 1 до 40 масс.%, предпочтительно от 1 до 30 масс.%, более предпочтительно от 5 до 25 масс.% и наиболее предпочтительно от 10 до 20 масс.% высушенного распылением состава витамина В12 в расчете на общую массу смеси.

Фигуры

ФИГУРА 1 показывает таблетки, изготовленные в примере 9.

ФИГУРА 2 показывает напиток, изготовленный в примере 11.

Примеры

Пример 1 (контроль; только напроксен натрия)

Пример 1 представляет собой контрольный эксперимент, касающийся только напроксена натрия (т.е. без каких-либо витаминов). Во-первых, оценивали физические

свойства напроксена натрия (источник: Xi'an Wharton Biological Technology Co., Ltd., Китай). Результат этой оценки показан ниже в таблице 1.

Материал	BD (г/мл)	TD (г/мл)	Индекс Карра	Описание
Напроксен натрия	0,30	0,55	45	Очень комковатый

Таблица 1. Физические характеристики напроксена натрия

В таблице 1 показана насыпная плотность до уплотнения (BD), насыпная плотность после уплотнения (TD) и индекс Карра. Индекс Карра рассчитывали по формуле $100 \times (1 - BD/TD)$ и использовали в качестве показателя текучести. Индекс Карра больше 25 указывает на плохие свойства текучести. Как видно из таблицы 1, напроксен натрия представляет собой комковатый порошок с плохой текучестью. Эта предварительная оценка указывает на то, что напроксен натрия не подходит для прямого прессования.

Поэтому напроксен натрия подвергали влажной грануляции с использованием PVP (поливинилпирролидона) в качестве связующего вещества. Для этого сухой напроксен натрия помещали в гранулятор. Затем постепенно добавляли водный раствор связующего вещества, содержащий PVP K30 (доступный в компании Ashland) и воду, и давали некоторое время для перемешивания гранул. Затем влажную гранулированную массу переносили на поддон для распределения. Гранулы сначала сушили при 86°C в течение 2,5 часов, а затем сушили при 50°C в течение ночи. Значения потерь при сушке (LOD) гранул составили от 3 до 4 масс.% в расчете на общую массу влажных гранул. Наконец, высушенные гранулы измельчали с использованием мельницы Fitz Mill, оснащенной ситом 4 мм (скорость измельчения: 20-30 Гц; ножи вперед). Частицы классифицировали до тех пор, пока удержание на сите выше 20 меш не составило менее 30%. Композиция полученных таким образом гранул напроксена натрия показана в таблице 2 ниже и представлена в виде мг/таблетку, при условии, что таблетка содержит 221,11 мг напроксена натрия (соответствует заявленному содержанию 220 мг напроксена).

Материал	мг/таблетку	Заявленное содержание (мг)	Чистота (%)	Избыток (масс.-%)	мг/таблетку
Напроксен натрия	221,11	220	99,5	0	221,11
PVP K30	4,42				
Всего	225,53				

Таблица 2. Состав гранул, полученных путем грануляции (мг/таблетка)

Чистота - безразмерный коэффициент.

Полученные таким образом высушенные гранулы имели значительно более высокую плотность и гораздо меньший индекс Карра по сравнению с негранулированным

напроксеном натрия. Результат соответствующего теста показан в таблице 3 ниже.

Описание	PVP мг/таблетку	BD (г/мл)	TD (г/мл)	Индекс Карра
Напроксен натрия	0	0,30	0,55	45
Гранулы напроксена натрия	4,42	0,57	0,66	14

Таблица 3. Физические свойства гранул, полученных влажной грануляцией, и сырьевого материала

Для изготовления таблеток полученные гранулы напроксена натрия смешивали с подходящими вспомогательными веществами: микрокристаллической целлюлозой (МСС) в качестве разбавителя; кроскармеллозой натрия в качестве разрыхлителя; и стеаратом магния в качестве скользящего вещества. Таблетки изготавливали на ротационном таблеточном прессе *Piccola B*, оснащенный 3/8” стандартной вогнутой круглой оснасткой, при скорости прессования 25 об/мин. Таблетки напроксена (заявленное содержание: 200 мг) прессовали с различной силой сжатия (1000 фунтов-силы, 2000 фунтов-силы и 3000 фунтов-силы). Результат этого испытания по таблетированию показан в таблице 4.

ингредиент		мг/таблетку
Гранулы напроксена натрия	Напроксен натрия	221,11
	PVP K30	4,42
МСС 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		300,00
Профиль прессования		Твердость (кгс)
1000 фунтов-силы (4448,2 Н)		4,9
2000 фунтов-силы (8896,4 Н)		8,5
3000 фунтов-силы (13344,6 Н)		9,0

Таблица 4. Испытание по таблетированию гранул напроксена натрия

Твердость полученных таким образом таблеток напроксена измеряли с помощью тестера определения твердости *Sotax HT10* путем проверки прочности на раздавливание, которая находилась в диапазоне от 4,9 кгс до 9,0 кгс (1 кгс = 1 кг силы = 9,8 Н). Пример 1 показывает, что выбранные вспомогательные вещества, оборудование и условия процесса являются подходящими для изготовления твердой пероральной дозированной формы, которая содержит напроксен натрия.

Пример 2 (внутригранулярное добавление витамина В6)

В примере 2 повторяли испытание по таблетированию из примера 1. Однако в примере 2 напроксен натрия гранулировали вместе с витамином В6. В качестве источника витамина В6 использовали гидрохлорид пиридоксина (доступный в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария). Композиция полученных таким образом гранул показана ниже в таблице 5 и представлена в виде мг/таблетку.

Материал	мг/ таб- летку	Заявл. содер (мг)	Чистота (%)	Коэф-т перес- чета	Избыток (масс.-%)	мг/ таб- летку
Напроксен натрия	221,11	220	99,5	NA	0	221,11
Гидрохлорид пиридоксина	267,41	200	100	0,8227	10	267,41
PVP K30	4,42					
Всего	492,94					

Таблица 5. Состав гранул, полученных путем грануляции (мг/таблетка)

Избыток представляет собой количество пищевых ингредиентов, таких как витамины, которое превышает целевое количество. Он указывается в виде масс.% в расчете на массу целевого количества. В вышеприведенной таблице 5 каждая таблетка содержит 267,41 мг гидрохлорида пиридоксина * 0,8227 = 220 мг гидрохлорида пиридоксина. Это соответствует избытку 10 масс.% (200 мг + 10 масс.% = 220 мг). Как правило, избытки предназначены для компенсации потерь вследствие деградации во время производства или хранения.

Полученные таким образом высушенные гранулы имели значительно более высокую плотность и гораздо меньший индекс Карра, чем негранулированный напроксен натрия и негранулированный гидрохлорид пиридоксина. Результат показан ниже в таблице 6.

Описание	PVP мг/таблетку	BD (г/мл)	TD (г/мл)	Индекс Карра
Напроксен натрия	0	0,30	0,55	45
Гранулы напроксена натрия	4,42	0,57	0,66	14
Гидрохлорид пиридоксина	0	0,44	0,62	30
Гранулы, содержащие напроксен натрия и гидрохлорид пиридоксина	4,42	0,51	0,65	22

Таблица 6. Физические свойства гранул, полученных влажной грануляцией, и сырьевого материала

Предварительная оценка указывает на то, что полученные гранулы, содержащие напроксен натрия и гидрохлорид пиридоксина, являются пригодными для прямого прессования. Затем таблетки прессовали таким же способом, как в примере 1. Результат этого испытания по таблетированию показан ниже в таблице 7.

Материал		мг/таблетку
Гранулы, содержащие напроксен натрия и гидрохлорид пиридоксина	Напроксен натрия	221,11
	Гидрохлорид пиридоксина	267,41
	PVP K30	4,42
МСС 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		567,41
Профиль прессования		Твердость (кгс)
1000 фунтов-силы		«кэппинг»
2000 фунтов-силы		«кэппинг»
3000 фунтов-силы		«кэппинг»

Таблица 7. Испытание по таблетированию гранул, содержащих напроксен натрия и гидрохлорид пиридоксина

Хотя измеренный индекс Карра составил менее 25 (что указывает на то, что гранулы должны быть пригодными для прямого прессования), оказалось невозможным прессовать таблетки без эффекта «кэппинга». Вследствие эффекта «кэппинга» твердость таблеток невозможно измерить.

Пример 3 (внегранулярное добавление витамина B6)

Пример 2 повторяли. Однако в примере 3 гидрохлорид пиридоксина не гранулировали вместе с напроксеном натрия. Вместо этого использовали гранулы напроксена натрия из примера 1, а затем добавляли гидрохлорид пиридоксина вместе с необходимыми вспомогательными веществами. Результат этого испытания по таблетированию показан ниже в таблице 8.

Материал		мг/таблетку
Гранулы напроксена натрия	Напроксен натрия	221,11
	PVP K30	4,42
Гидрохлорид пиридоксина		267,41
МСС 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		567,41

Профиль прессования	Твердость (кгс)
1000 фунтов-силы	6,3
2000 фунтов-силы	9,7
3000 фунтов-силы	10,1

Таблица 8. Испытание по таблетированию гранул, содержащих только напроксен натрия; гидрохлорид пиридоксина добавляли после вместе с необходимыми вспомогательными веществами

В примере 3 не наблюдалось эффекта «кэппинга», несмотря на использование тех же количеств тех же ингредиентов (т.е. как в примере 2). В дополнение к этому неожиданному результату твердость таблеток была несколько выше по сравнению с контролем (см. пример 1, таблицу 4) при всех тестируемых силах сжатия.

Пример 4 (внегранулярное добавление витамина B1)

В примере 4 изготавливали комбинацию с фиксированными дозами напроксена натрия и витамина B1. В качестве источника витамина B1 использовали гидрохлорид тиамин (доступный в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария). Принимая во внимание неудачу в примере 2, повторяли подход из примера 3. Таким образом, использовали гранулы напроксена натрия из примера 1, а затем добавляли гидрохлорид тиамин вместе с необходимыми вспомогательными веществами. Результат этого испытания по таблетированию показан ниже в таблице 9.

Материал		мг/таблетку
Гранулы напроксена натрия	Напроксен натрия	221,11
	PVP K30	4,42
Гидрохлорид тиамин		147,18
МСС 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		447,18
Профиль прессования		Твердость (кгс)
1000 фунтов-силы		Смесь была слишком рыхлой для прессования в таблетку с помощью стандартной оснастки
2000 фунтов-силы		Смесь была слишком рыхлой для прессования в таблетку с помощью стандартной оснастки
3000 фунтов-силы		Смесь была слишком рыхлой для прессования в таблетку с помощью стандартной оснастки

Таблица 9. Испытание по таблетированию гранул, содержащих только напроксен натрия; затем добавляли гидрохлорид тиамин вместе с необходимыми вспомогательными веществами

Пример 4 оказался неудачным, поскольку смесь была слишком рыхлой для достижения целевой массы таблетки с использованием 3/8” стандартной вогнутой круглой оснастки. Таким образом, подход из примера 3 оказался неудачным при замене витамина В6 на витамин В1.

Пример 5 (внутригранулярное добавление витамина В1)

В примере 5 повторяли испытание по таблетированию из примера 2, в котором витамин В6 заменяли на витамин В1. Таким образом, напроксен натрия гранулировали вместе с витамином В1. Тестировали три разных источника витамина В1: гидрохлорид тиамин, мононитрат тиамин (оба доступны в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария) и бенфотиамин (доступен в компании Xi’an Wharton Biological Technology Co., Ltd., Китай). Композиция полученных таким образом гранул показана ниже в таблице 10 и представлена в мг/таблетку. Заявленное содержание В1 составляет 100 мг. Соответствующий коэффициент пересчета основан на молекулярной массе, активности и содержании влаги в партиях прошлых периодов. Для всех форм В1 избыток составил 10 масс. %.

Материал	Состав 1 мг/табл	Соста в 2 мг/табл	Соста в 3 мг/табл	Заявл. л. (мг)	Чистота (%)	Коэф. пересч.	Избыток (масс.-%)	мг/табл
Напроксен натрия	221,11	221,11	221,11	220	99,5	NA	0	221,11
Гидрохлорид тиамин	147,18	/	/	100	100	0,7474	10	147,18
Мононитрат тиамин	/	135,70	/	100	100	0,8106	10	135,70
Бенфотиамин	/	/	194,73	100	100	0,5649	10	194,73
PVP K30	4,42	4,42	4,42					
Всего	372,71	361,23	420,26					

Таблица 10. Состав гранул, полученных путем грануляции (мг/таблетка)

Полученные таким образом высушенные гранулы имели значительно более высокую плотность и гораздо меньший индекс Карра, чем негранулированный напроксен натрия и негранулированный витамин В1. Результат показан ниже в таблице 11.

Описание	PVP мг/таблетку	BD (г/мл)	TD (г/мл)	Индекс Карра
Напроксен натрия	0	0,30	0,55	45

Гидрохлорид тиамин	0	0,26	0,46	44
Гранулы, содержащие напроксен натрия и гидрохлорид тиамин	4,42	0,59	0,69	14,5
Гранулы, содержащие напроксен натрия и моонитрат тиамин	4,42	0,54	0,64	15,6
Гранулы, содержащие напроксен натрия и бенфотиамин	4,42	0,55	0,69	20,3

Таблица 11. Физические свойства гранул, полученных влажной грануляцией, и сырьевого материала

Оценка показывает, что полученные гранулы, содержащие напроксен натрия и витамин В1, являются пригодными для прямого прессования независимо от того, какой источник витамина В1 используется. Таблетки затем прессовали таким же способом, как в примерах 1 и 2. Композиции трех видов таблеток показаны ниже в таблицах 12а, 12b и 12с.

Материал		мг/таблетку
Гранулы, содержащие напроксен натрия и гидрохлорид тиамин	Напроксен натрия	221,11
	Гидрохлорид тиамин	147,18
	PVP K30	4,42
МСС 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		447,18

Таблица 12а. Испытание по таблетированию гранул, содержащих напроксен натрия и гидрохлорид тиамин

Материал		мг/таблетку
Гранулы, содержащие напроксен натрия и моонитрат тиамин	Напроксен натрия	221,11
	Моонитрат тиамин	135,7
	PVP K30	4,42
МСС 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		435,70

Таблица 12b. Испытание по таблетированию гранул, содержащих напроксен натрия и мононитрат тиамин

Материал		мг/таблетку
Гранулы, содержащие напроксен натрия и бенфотиамин	Напроксен натрия	221,11
	Бенфотиамин	194,73
	PVP K30	4,42
МСС 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		494,73

Таблица 12с. Испытание по таблетированию гранул, содержащих напроксен натрия и бенфотиамин

Испытания по таблетированию были успешными, независимо от того, какой источник витамина В1 использовали. Удивительным образом прессуемость значительно улучшилась, когда витамин В1 гранулировали вместе с напроксеном натрия. Этот эффект наблюдался для всех подвергнутых испытанию источников витамина В1, но был особенно сильным, когда в качестве источника витамина В1 использовали гидрохлорид тиамин или бенфотиамин. При 2000 фунтах-силы твердость полученной таблетки увеличилась с 8,5 кгс (контроль; пример 1, таблица 4) до 16 кгс для гидрохлорида тиамин и до 17,2 кгс для бенфотиамин. Это увеличение составило приблизительно 100% по сравнению с контролем.

Пример 6 (уменьшение размера таблетки; витамин В1)

В примере 6 повторяли испытание по таблетированию из примера 5. Однако после обнаружения того, что В1 улучшает прессуемость напроксена, разбавитель (МСС 200) был полностью удален из состава таблетки. Использовали наиболее перспективные источники витамина В1 (т.е. гидрохлорид тиамин и бенфотиамин; см. пример 5). Результат этого очень сложного испытания по таблетированию показан ниже в таблицах 13а и 13b.

Материал		мг/таблетку
Гранулы, содержащие напроксен натрия и гидрохлорид тиамин	Напроксен натрия	221,11
	Гидрохлорид тиамин	147,18
	PVP K30	4,42
МСС 200		0,00
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		375,71
Профиль прессования		Твердость (кгс)

1000 фунтов-силы	7,1
2000 фунтов-силы	11,8
3000 фунтов-силы	12,5

Таблица 13а. Испытание по таблетированию гранул, содержащих напроксен натрия и гидрохлорид тиамин, но без МСС 200

Материал		мг/таблетку
Гранулы, содержащие напроксен натрия и бенфотиамин	Напроксен натрия	221,11
	Бенфотиамин	194,73
	PVP K30	4,42
МСС 200		0,00
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		423,26
Профиль прессования		Твердость (кгс)
1000 фунтов-силы		8,3
2000 фунтов-силы		13,3
3000 фунтов-силы		15,7

Таблица 13б. Испытание по таблетированию гранул, содержащих напроксен натрия и бенфотиамин, но без МСС 200

Испытания по таблетированию в примере 6 были успешными, независимо от использования в качестве источника витамина В1 гидрохлорида тиамин или бенфотиамин. Несмотря на отсутствие разбавителя, полученные таблетки имели по-прежнему более высокую твердость, чем контроль (см. пример 1, таблицу 4). Таким образом, пример 6 показывает, что возможно значительно снизить количество разбавителя при гранулировании напроксена натрия вместе с витамином В1. Снижение количества разбавителя имеет большое значение для комбинации с фиксированными дозами, которая содержит относительно большое количество различных активных фармацевтических ингредиентов (API). В случае гидрохлорида тиамин в качестве источника витамина В1, масса таблетки может быть снижена с 447,18 мг до 375,71 мг без изменения заявленного содержания. Это соответствует снижению массы таблетки на 16%. В случае бенфотиамин в качестве источника витамина В1, снижение массы таблетки было меньшим, но по-прежнему значимым (снижение на 14,4% с 494,73 мг до 423,26 мг без изменения заявленного содержания). Таким образом, в контексте настоящего изобретения гидрохлорид тиамин является предпочтительным источником витамина В1.

Пример 7 (сравнительный пример; внутригранулярное добавление витамина В12)

Кристаллы витамина В12 коммерчески доступны в компании DSM® Nutritional Products, Швейцария. DSM® также предлагает высушенные распылением формы

витамина В12. В примере 7 высушенный распылением состав витамина В12 использовали (i) для увеличения срока годности комбинации с фиксированными дозами и (ii) для улучшения однородности содержания.

В примере 7 повторяли испытание по таблетированию из примера 2. Однако в примере 7 витамин В6 был заменен на высушенный распылением состав витамина В12. Таким образом, напроксен натрия гранулировали вместе с высушенным распылением составом витамина В12.

Пример 7 оказался неудачным, так как высушенный распылением состав витамина В12 расплавлялся на стадии сушки, т.е. на стадии сушки гранулы образовали бесполезную пасту. Таким образом, подвергнутый испытанию высушенный распылением состав витамина В12 не подходит для влажной грануляции, поскольку влажная грануляция включает стадию сушки.

Пример 8 (внегранулярное добавление витамина В12)

В примере 8 изготавливали комбинацию с фиксированными дозами напроксена натрия и витамина В12. В качестве источника витамина В12 использовали высушенный распылением состав витамина В12 (доступный в компании DSM® Nutritional Products под торговым названием витамин В12 0,1% WS). Принимая во внимание неудачу в примере 7, повторяли подход из примера 3. Таким образом, использовали гранулы напроксена натрия из примера 1, а затем добавляли высушенный распылением состав витамина В12 вместе с требуемыми вспомогательными веществами. Результат этого испытания по таблетированию показан ниже в таблице 14.

Материал		мг/таблетку
Гранулы напроксена натрия	Напроксен натрия	221,11
	PVP K30	4,42
Высушенный распылением витамин В12		50
MCC 200		71,47
Кроскармеллоза натрия		1,50
Стеарат магния		1,50
Всего (мг/таблетку)		350,00
Профиль прессования		Твердость (кгс)
1000 фунтов-силы		4,3
2000 фунтов-силы		8,0
3000 фунтов-силы		11,2

Таблица 14. Испытание по таблетированию гранул, содержащих только напроксен натрия; источник витамина В12 добавляли позже вместе с необходимыми вспомогательными веществами

Пример 8 был успешным. Были получены достаточно твердые таблетки,

независимо от применения силы сжатия 1000 фунтов-силы, 2000 фунтов-силы или 3000 фунтов-силы.

Пример 9 (таблетка с насечкой)

В примере 9 изготавливали таблетку, содержащую напроксен и три различных витамина В. Сначала изготавливали гранулы, содержащие напроксен натрия и витамин В1, аналогично примеру 5 (см. таблицу 10). Затем полученные таким образом гранулы смешивали с витамином В6, высушенным распылением составом витамина В12 и необходимыми вспомогательными веществами. Затем смесь прессовали в таблетки, имеющие целевую массу 1100 мг. Композиция полученных таким способом таблеток показана ниже в таблице 15.

Материал	Заявленное содержание (мг)	Кэф-т пересчета	Концентрация (масс.-%, в расчете на общую массу соединения)	Избыток (масс.-%)	мг/таблетку
Гранулы напроксена & витамина В1					372,71
Гидрохлорид пиридоксина	200	0,8227		10	267,41
Витамин В12 0,1% WS	0,2		0,001	30	260,00
МСС 200					186,38
Кроскармеллоза натрия					5,00
Диоксид кремния					3,00
Стеарат магния					5,50
Всего					1100,00

Таблица 15. Таблетка, содержащая напроксен (200 мг), витамин В1 (100 мг), витамин В6 (200 мг) и витамин В12 (200 мкг)

Таблетки изготавливали на прессе Piccola «В», оснащенном оснасткой овальной формы размером 0,3543×0,7480 дюйма с логотипом DSM®. Сила сжатия составила 4000 фунтов-силы. Твердость таблетки составила 12,9 кгс и истираемость составила 0,49%.

Истираемость измеряли путем помещения минимум 10 таблеток и минимум 6,5 г таблеток во фриабиллятор Sotax F1 и затем вращения таблеток в барабане на 100 оборотов. Потеря в массе/начальная масса × 100% равна истираемости. Это соответствует статье 1216 Фармакопеи США, 2017 г.

Распадаемость измеряли на приборе для измерения распадаемости Sotax DT2 (очищенная вода, в соответствии со статьей 701 Фармакопеи США, 2017 г.). Время распада составило всего 1 мин 50 сек. Изменение массы отдельной таблетки (RSD)

составило 1,57% (рассчитано на основе 10 таблеток). Изображение таблеток из примера 9 показано на фигуре 1.

Пример 10 (капсула)

В примере 10 изготавливали капсулы с твердой оболочкой, содержащие напроксен и три разных витамина В. Сначала изготавливали гранулы, содержащие напроксен натрия и витамин В1, аналогично примеру 5. Полученные таким образом гранулы затем смешивали с витамином В6, высушенным распылением составом витамина В12 и необходимыми вспомогательными веществами. Затем капсулы наполняли полученной смесью. Композиция полученных таким образом капсул показана ниже в таблице 16.

Материал	Заявленное содержание (мг)	Кэф-т пересчета	Концентрация (масс.-%, в расчете на общую массу соединения)	Избыток (масс.-%)	мг/ капсулу
Гранулы напроксена & витамина В1,					372,71
Гидрохлорид пиридоксина	200	0,8227		10	267,41
Витамин В12 0,1% WS	0,2		0,001	30	260,00
МСС 200					6,88
Диоксид кремния					3,00
Всего					910,00

Таблица 16. Капсула, содержащая напроксен (200 мг), витамин В1 (100 мг), витамин В6 (200 мг) и витамин В12 (200 мкг)

В противоположность составу таблетки из примера 9, количество МСС 200 значительно снижено, так как это состав капсулы с твердой оболочкой вместо таблетки. Кроскармеллоза натрия и стеарат магния были полностью исключены. Размер порции составил 910 мг порошка в одной или нескольких капсулах. Диапазон массы наполнения смеси в оболочках капсул размера «0» составил от 335,3 до 456,8 мг. Диапазон массы наполнения смеси в оболочках капсул размера «00» составил от 445,6 до 615,3 мг. Таким образом, размер порции капсул составил 2 капсулы в оболочках капсул «0» или «00».

Пример 11 (RTM стик-пакет)

В примере 11 изготавливали RTM (готовые к смешиванию) стик-пакеты, содержащие напроксен и три разных витамина В. Сначала изготавливали гранулы, содержащие напроксен натрия и витамин В1, аналогично примеру 5. Полученные таким образом гранулы затем смешали с витамином В6, высушенным распылением составом витамина В12 и другими подходящими вспомогательными веществами. Затем стик-

пакеты наполняли смесью. Композиция смеси в полученных таким образом стик-пакетах показана в таблице 17 ниже.

Материал	Заявленное содержание (мг)	Коэф-т пересчета	Концентрация (масс.%, в расчете на общую массу соединения)	Избыток (масс.-%)	мг/ RTM
Гранулы напроксена & витамина В1					372,71
Гидрохлорид пиридоксина	200	0,8227		10	267,41
Витамин В12 0,1% WS	0,2		0,001	30	260,00
Натуральный ароматизатор со вкусом лимона					44,81
Натуральный ароматизатор со вкусом малины					56,02
Лимонная кислота					44,81
Яблочная кислота					33,61
Сукралоза					22,41
Маннит					898,22
Всего					2000,00

Таблица 17. RTM стик-пакеты, содержащие напроксен (200 мг), витамин В1 (100 мг), витамин В6 (200 мг) и витамин В12 (200 мкг)

Помимо активных веществ, для улучшения вкуса были добавлены ароматизаторы и кислоты; маннит использовали в качестве разбавителя. Размер порции составил 2 г/стик-пакет для растворения в 8 унциях воды. Изображение напитка показано на фигуре 2. Розовый цвет напитка соответствует ароматизатору.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Смесь, содержащая:

- a) гранулы и
- b) витамин В12,

где указанные гранулы содержат напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество.

2. Смесь по п. 1, где указанная смесь содержит:

- a) гранулы,
- b) витамин В12,
- c) витамин В6, и

где указанные гранулы содержат напроксен натрия, витамин В1 и по меньшей мере одно связующее вещество, и/или где витамин В6 представляет собой гидрохлорид пиридоксина.

3. Смесь по п. 1 или 2, где указанная смесь содержит высушенный распылением состав витамина В12, и где указанный высушенный распылением состав витамина В12 предпочтительно представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, и где указанный водорастворимый или вододиспергируемый порошок содержит предпочтительно от 0,01 до 1 масс.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,5 масс.% и наиболее предпочтительно 0,1 масс.% цианокобаламина в расчете на общую массу порошка.

4. Смесь по любому из пп. 1-3, где указанная смесь содержит от 1 до 40 масс.%, предпочтительно от 1 до 30 масс.%, более предпочтительно от 5 до 25 масс.% и наиболее предпочтительно от 10 до 20 масс.% высушенного распылением состава витамина В12 в расчете на общую массу смеси.

5. Смесь по любому из пп. 1-4, где указанная смесь дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и где указанная смесь дополнительно содержит предпочтительно по меньшей мере один разбавитель, по меньшей мере один разрыхлитель, по меньшей мере одно скользящее вещество, по меньшей мере одно вещество, улучшающее свойство текучести, и/или по меньшей мере одно вещество, маскирующее вкус, и где более предпочтительно указанная смесь дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу, маннит, кроскармеллозу натрия и/или стеарат магния.

6. Смесь по любому из пп. 1-5, где по меньшей мере 80% гранул проходят через сито 16 меш, и/или где по меньшей мере 80% гранул удерживаются ситом 200 меш, в расчете на общую массу гранул, содержащихся в смеси.

7. Смесь по любому из пп. 1-6, где указанные гранулы содержат или состоят из щелочной соли напроксена и по меньшей мере одного водорастворимого связующего вещества, и где указанные гранулы предпочтительно содержат напроксен натрия и/или поливинилпирролидон.

8. Твердая пероральная дозированная форма, содержащая смесь по любому из пп. 1-7.

9. Твердая пероральная дозированная форма по п. 8, где указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку, и где указанную таблетку предпочтительно получают путем прессования смеси по любому из пп. 1-7.

10. Твердая пероральная дозированная форма по п. 8, где указанная твердая пероральная дозированная форма представляет собой капсулу или порошок, и где указанный порошок предпочтительно представляет собой водорастворимый или вододиспергируемый порошок, и где указанный порошок предпочтительно представляет собой водорастворимый порошок, содержащий по меньшей мере одно вещество, маскирующее вкус.

11. Твердая пероральная дозированная форма по любому из пп. 8-10 для применения в лечении боли в нижней части спины.

12. Способ изготовления твердой пероральной дозированной формы, где указанный способ включает внегранулярное добавление высушенного распылением состава витамина В12 к внутригранулярной композиции, где указанная внутригранулярная композиция содержит напроксен или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно связующее вещество.

13. Способ по п. 12, включающий следующие стадии:

а) влажную грануляцию с помощью воды в качестве гранулирующего растворителя напроксена или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии по меньшей мере одного связующего вещества с получением гранул;

б) сушку гранул, полученных на стадии а),

с) измельчение гранул, полученных на стадии б);

д) смешивание гранул, полученных на стадии с), по меньшей мере с одним высушенным распылением составом витамина В12 и по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

14. Способ по п. 12 или 13, включающий следующие стадии:

а) влажную грануляцию с помощью воды в качестве гранулирующего растворителя напроксена или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии по меньшей мере одного связующего вещества и витамина В1 с получением гранул;

b) сушку гранул, полученных на стадии а);
с) измельчение гранул, полученных на стадии b);
d) смешивание гранул, полученных на стадии с), по меньшей мере с одним высушенным распылением составом витамина В12, по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и необязательно витамином В6.

15. Способ по п. 13 или 14, дополнительно включающий следующие стадии:

е) прессование смеси, полученной на стадии d), с получением таблеток, или наполнение капсул смесью, полученной на стадии d), или наполнение контейнеров смесью, полученной на стадии d), при этом указанные контейнеры предпочтительно представляют собой пакеты, саше или стик-пакеты.



Figure 1



Figure 2