

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390031** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.26

(22) Дата подачи заявки
2021.07.23

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДЕКСЕТОПРОФЕН И ТРАМАДОЛ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **20189024.1; P-202000143**

(32) **2020.07.31; 2020.08.21**

(33) **EP; SI**

(86) **PCT/EP2021/070694**

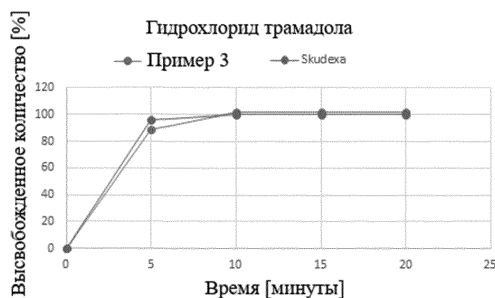
(87) **WO 2022/023211 2022.02.03**

(71) Заявитель:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
**Скрлец Катя, Кораса Клемен,
Писанец Катя, Смирнова Елена,
Расковиц Радивое, Худоворник Грегга
(SI)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим декскетопрофен и трамадол, которые являются стабильными и простыми в получении. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению характеризуются тем, что декскетопрофен предоставляется в интрагранулярной фазе, а трамадол предоставляется в экстрагранулярной фазе или наоборот. Кроме того, настоящее изобретение относится к простому способу получения таких фармацевтических композиций. Ключевым аспектом способа получения в соответствии с настоящим изобретением является получение гранулята, содержащего декскетопрофен или, в другом варианте осуществления, трамадол, путем сухого гранулирования, перед смешиванием трамадола или, в другом варианте осуществления, декскетопрофена и необязательных дополнительных эксципиентов. Также предложены медицинские применения фармацевтических композиций по настоящему изобретению.



A1

202390031

202390031

A1

КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ДЕКСКЕТОПРОФЕН И ТРАМАДОЛ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей комбинацию декскетопрофена и трамадола в твердой пероральной лекарственной форме. Изобретение также относится к способу получения композиции по изобретению, содержащей комбинацию декскетопрофена и трамадола.

Предшествующий уровень техники

Фармацевтические композиции, содержащие декскетопрофен и трамадол, известны в данной области техники. В WO 2008/092219 указано, что декскетопрофен и трамадол несовместимы, и, таким образом, показано разделение двух активных веществ, например, путем обеспечения их в виде отдельных дозированных лекарственных форм или путем обеспечения многослойной таблетки с двумя активными веществами, помещенными в отдельные слои по меньшей мере с одним промежуточным барьерным слоем. Такие изделия имеют тот недостаток, что они неудобны в получении и/или применении. На этой основе не было разработано ни одного коммерческого продукта. Напротив, твердая пероральная лекарственная форма Skudexa® является коммерчески доступной. Данный продукт описан в примере 4 документа ЕР 2956129 А. Ядро таблетки содержит микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный кукурузный крахмал, кроскармеллозу натрия, стеарилфумарат натрия и безводный коллоидный диоксид кремния. На таблетку дополнительно наносили пленочное покрытие, содержащее поливиниловый спирт, диоксид титана, макрогол/PEG (полиэтиленгликоль) 3350 и тальк. Однако, указанный коммерческий продукт все еще оставляет место для улучшения в отношении простоты получения и эксплуатационных характеристик полученного продукта.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение твердых пероральных лекарственных форм, содержащих декскетопрофен и трамадол, которые демонстрируют равные или превосходящие эксплуатационные характеристики по сравнению с продуктом Skudexa®. В частности, целью настоящего изобретения является обеспечение твердых пероральных лекарственных форм, содержащих декскетопрофен и трамадол, которые обеспечивают превосходный баланс эксплуатационных характеристик, включая свойства распада и растворения, а также стабильность, и которые могут быть

получены простым и удобным способом. Еще одной целью состоит в том, чтобы обеспечить способ получения таких твердых пероральных лекарственных форм, который является простым и удобным и оптимизирован с точки зрения потребления энергии и имеет минимальное воздействие на окружающую среду. В частности, целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения таких твердых пероральных лекарственных форм, который включает обработку смесей, обладающих хорошей сыпучестью и прессуемостью.

Краткое описание изобретения

Вышеуказанные цели достигаются с помощью твердых пероральных лекарственных форм и способов получения, указанных в прилагаемой формуле изобретения. Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения характеризуются зависимыми пунктами прилагаемой формулы изобретения. Также обеспечен упакованный фармацевтический продукт с твердой пероральной лекарственной формой по изобретению, который характеризуется преимущественно высокой стабильностью. Кроме того, изобретение обеспечивает твердые пероральные лекарственные формы для применения при лечении боли и связанных с ней состояний. В частности, предмет настоящего изобретения характеризуется следующими пронумерованными пунктами:

1. Твердая пероральная лекарственная форма, содержащая трометамол декскетопрофена, гидрохлорид трамадола и необязательные эксципиенты, которая содержит интрагранулярную фазу и экстрагранулярную фазу, где

(а) трометамол декскетопрофена присутствует в интрагранулярной фазе, а гидрохлорид трамадола присутствует в экстрагранулярной фазе, или

(b) трометамол декскетопрофена присутствует в экстрагранулярной фазе, а гидрохлорид трамадола присутствует в интрагранулярной фазе;

и где необязательные эксципиенты не содержат любое связывающее вещество, принадлежащее группе, состоящей из кукурузного крахмала, прежелатинизированного кукурузного крахмала, гипромеллозы и их смеси.

2. Твердая пероральная лекарственная форма по п. 1, представляющая собой таблетку и предпочтительно таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

3. Твердая пероральная лекарственная форма по п. 1 или 2, где средний размер частиц компонентов, образующих экстрагранулярную фазу, составляет между 100 и 300 мкм.

4. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-3, где интрагранулярная фаза содержит разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержит разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и их смесей, или где твердая пероральная лекарственная форма не содержит лактозу.

5. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-4, где интрагранулярная фаза содержит разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, кармеллозы кальция, кармеллозы, кросповидона и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, кармеллозы кальция, кармеллозы, кросповидона и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержат разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, кармеллозы кальция, кармеллозы, кросповидона и их смесей.

6. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-5, где интрагранулярная фаза содержит смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, пальмитата магния, олеата магния, гидрогенизированного растительного масла, талька, макрогелей и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, пальмитата магния, олеата магния, гидрогенизированного растительного масла, талька, макрогелей и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержат смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, пальмитата магния, олеата магния, гидрогенизированного растительного масла, талька, макрогелей и их смесей.

7. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-6, где интрагранулярная фаза содержит скользящее вещество, выбранное из талька, производных диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, гидратированного коллоидного диоксида кремния и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит скользящее вещество, выбранное из талька, производных диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, гидратированного коллоидного диоксида кремния и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержат скользящее вещество, выбранное из талька, производных диоксида кремния,

безводного коллоидного диоксида кремния, гидратированного коллоидного диоксида кремния и их смесей.

8. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-7, где используют трамадол, имеющий средний размер частиц между 10 и 300 мкм, предпочтительно между 60 и 150 мкм.

9. Способ получения твердой пероральной лекарственной формы по любому из пп. 1-8, включающий стадии:

- (a) смешивания триметамбола декскетопрофена и одного или более эксципиентов;
- (b) гранулирования полученной смеси путем сухого гранулирования;
- (c) смешивания полученного гранулята с гидрохлоридом трамадола и необязательно одним или более эксципиентами и
- (d) преобразования полученной смеси в твердую пероральную лекарственную форму.

10. Способ получения твердой пероральной лекарственной формы по любому из пп. 1-8, включающий стадии:

- (a) смешивания гидрохлорида трамадола и одного или более эксципиентов;
- (b) гранулирования полученной смеси путем сухого гранулирования;
- (c) смешивания полученного гранулята с триметамболом декскетопрофена и необязательно одним или более эксципиентами; и
- (d) преобразования полученной смеси в твердую пероральную лекарственную форму.

11. Способ по п. 9 или 10, где смесь стадии (a) и/или смесь стадии (c) просеивают перед ее дальнейшей обработкой.

12. Способ по любому из пп. 9-11, где стадия (d) включает прессование смеси с получением таблетки, необязательно с последующим нанесением пленочного покрытия.

13. Упакованный фармацевтический продукт, где твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-8 упакована в первичную упаковку, содержащую материал PVDC (поливинилдихлорид).

14. Упакованный фармацевтический продукт по п. 13, где материал PVDC содержит PVDC в количестве 120 г/м² или более, например, 180 г/м², где материал, содержащий PVDC, предпочтительно представляет собой первичную упаковку из PVC/PVDC/PVC (PVC - поливинилхлорид) с содержанием PVDC 120 г/м² или первичную упаковку из PVC/PE/PVDC/PE/PVC (PE - полиэтилен) с содержанием PVDC 180 г/м².

15. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-8 или упакованный фармацевтический продукт по п. 13 или 14 для применения при лечении боли.

Подробное описание изобретения

Описание графических материалов

На фиг. 1 показано начальное значение профилей растворения гидрохлорида трамадола, содержащихся в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по примеру 3 и эталонному примеру согласно Европейской фармакопее в буфере pH 6,8 с помощью "вращающейся корзинки", при 100 об/мин скорости перемешивания и 900 мл объема буфера.

На фиг. 2 показано начальное значение профилей растворения декскетопрофена, содержащихся в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, согласно примеру 3 и эталонному примеру согласно Европейской фармакопее в буфере pH 6,8 с помощью "вращающейся корзинки", при 100 об/мин скорости перемешивания и 900 мл объема буфера.

Определения

В контексте настоящего изобретения термин "интрагранулярная фаза" предназначен для характеристики фазы фармацевтической композиции по настоящему изобретению, которую получали путем гранулирования, более конкретно, путем сухого гранулирования.

В контексте настоящего изобретения термин "экстрагранулярная фаза" предназначен для характеристики фазы фармацевтической композиции по настоящему изобретению, которая образована компонентами, которые смешиваются с гранулированными компонентами, то есть компонентами, которые добавляли после гранулирования.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активных ингредиентов трометамол декскетопрофена и гидрохлорид трамадола. Если из контекста не следует иное, все ссылки на декскетопрофен следует понимать как ссылки на трометамол декскетопрофена, а все ссылки на трамадол следует понимать как ссылки на гидрохлорид трамадола.

В фармацевтической композиции по настоящему изобретению "интрагранулярную фазу" и "экстрагранулярную фазу" можно отличить друг от друга с помощью следующих методов анализа: инфракрасной микроспектроскопии с преобразованием Фурье (FT-IR),

энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDS) и сканирующей электронной микроскопии (SEM).

Если не указано иное или если из контекста не следует иное, относительное количество указывается в мас.%. Основой для показаний мас.% в отношении компонентов экстрагранулярной фазы является общее содержание фармацевтической композиции (за исключением покрытия, если таковое имеется), составляющее 100 мас.%.

Если показаний относительного количества с помощью диапазонов включают значения, которые не могут быть объединены со значениями или диапазонами, раскрытыми для других компонентов, не превышающими 100 мас.%, настоящее изобретение следует понимать как дополнительное условие, имеющее тот эффект, что только эти значения и поддиапазоны должны быть раскрыты, которые могут быть объединены с относительными количествами других компонентов, так что относительные количества составляют до 100 мас.% (или менее, чтобы обеспечить возможность включения необязательных дополнительных компонентов).

Термин "средний размер частиц", используемый в настоящем документе, относится к среднему объемному диаметру частиц. Диаметр и объемный средний диаметр могут быть определены с помощью рассеяния лазерного излучения с использованием, например, Malvern Mastersizer Aparatus. Размеры частиц определены путем измерения углового распределения лазерного излучения, рассеянного однородной взвесью частиц. Частицы, подлежащие измерению размера частиц, сначала суспендировали в соответствующем неполярном диспергирующем средстве а затем подвергали определению размера в приборе Malvern Mastersizer.

Если не указано иное и/или если из контекста не следует иное, эксципиенты должны классифицироваться в соответствии с информацией, представленной в Руководстве по фармацевтическим эксципиентам (Королевское фармацевтическое общество, 2020). В случае если вещество попадает в категории двух или более типов эксципиентов, вещество может выполнять одну, две или более из этих функций в композиции по настоящему изобретению. Композиция соответствует показаниям количества по настоящему изобретению при условии, что существует по меньшей мере один (в уме) способ разделения общего количества вещества на отдельные фракции для применимых типов эксципиентов, так что каждая из этих фракций соответствует описаниям количества для соответствующего типа эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения выражение "эксципиент той же химической структуры" подразумевает необходимость идентичности с точки зрения структурной формулы. В случае полимерных веществ это означает

идентичность в отношении структурной формулы повторяющихся единиц. Следовательно, два полимерных эксципиента могут рассматриваться как "эксципиенты с одинаковой химической структурой", если они характеризуются одинаковой химической структурой повторяющихся звеньев. Напротив, различия в физических параметрах, таких как размер частиц или средняя молекулярная масса, не имеют значения для оценки того, имеют ли эксципиенты одинаковую химическую структуру в контексте этих вариантов осуществления настоящего изобретения.

Показания твердости таблеток основаны на определении твердости таблеток с помощью фармакопеи (Европейская фармакопея 10.0, 2.9.8).

Показания времени распадаемости таблеток основаны на определении времени распадаемости таблеток с помощью фармакопеи (Европейская фармакопея 10.0, 2.9.1).

Показания времени растворения таблеток основаны на определении времени растворения таблеток с помощью фармакопеи (Европейская фармакопея 10.0, 2.9.3).

Показания свойств смеси для прессования основаны на определении сыпучести смеси для прессования с помощью фармакопеи (Европейская фармакопея 10.0, 2.9.36 Сыпучесть порошка; Европейская фармакопея 10.0, 2.9.34 Измерение насыпной плотности до и после уплотнения).

Показания однородности единиц дозирования основана на определении однородности содержания с расчетом значения приемлемости (AV) с помощью фармакопеи (Европейская фармакопея 10.0, 2.9.40)

В контексте настоящего изобретения термин "содержащий" используется для характеристики группы элементов, так что дополнительно могут присутствовать дополнительные неупомянутые элементы. Однако в одном конкретном аспекте термин содержащий предназначен для характеристики группы элементов, которая не включает дополнительные неупомянутые элементы. Другими словами, изобретения с термином "содержащий" следует понимать в одном аспекте как изобретения с использованием термина "состоящий из".

Если не указано иное или если из контекста не следует иное, указание признаков в единственном числе подразумевает использование признаков как в единственном, так и во множественном числе.

Указания значений следует понимать в одном аспекте как указания на указанное значение $\pm 10\%$ допустимого изменения, в другом аспекте как указанное значение с допустимым изменением, как определено обычными правилами округления, и в еще одном аспекте как точное указанное значение без допустимого изменения.

Обзор

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей комбинацию декскетопрофена и трамадола, оба в виде солей. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивается в виде твердой пероральной лекарственной формы. Это может включать таблетки, покрытые или не покрытые оболочкой, капсулы, заполненные непрессованным порошком/гранулами, капсулы, заполненные прессованными минибилетками, микроtabletками или гранулами, саше, содержащие рыхлый порошок/гранулы. Предпочтительной твердой пероральной лекарственной формой по настоящему изобретению является таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

Композиция характеризуется отсутствием определенных связующих веществ.

Твердая пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению характеризуется распределением одного активного ингредиента в интрагранулярной фазе и другого активного ингредиента в экстрагранулярной фазе. Следовательно, в одном из основных вариантов осуществления изобретения декскетопрофен распределен интрагранулярно, а трамадол распределен экстрагранулярно. В другом основном варианте осуществления изобретения декскетопрофен распределен экстрагранулярно, а трамадол распределен интрагранулярно. Конкретные ограничения или требования в отношении дополнительных эксципиентов и их распределения в пределах интрагранулярной фазы и экстрагранулярной фазы отсутствуют.

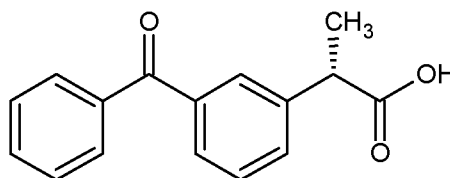
Настоящее изобретение дополнительно характеризуется получением твердой пероральной лекарственной формы по изобретению с использованием способов гранулирования без использования растворителей, таких как способы сухого гранулирования, такие как вальцевание или ударное уплотнение.

Изобретение также относится к способу получения композиции по изобретению, содержащей комбинацию декскетопрофена и трамадола. В одном из основных вариантов осуществления изобретения желаемое распределение декскетопрофена в интрагранулярной фазе и трамадола в экстрагранулярной фазе достигается путем получения первой смеси, содержащей декскетопрофен, гранулированием путем сухого гранулирования с последующим смешиванием с компонентами экстрагранулярной фазы. В другом основном варианте осуществления изобретения желаемое распределение трамадола в интрагранулярной фазе и декскетопрофена в экстрагранулярной фазе достигается путем получения первой смеси, содержащей трамадол, гранулированием путем сухого гранулирования с последующим смешиванием с компонентами экстрагранулярной фазы.

Твердая пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению демонстрирует отличные эксплуатационные характеристики, включая желаемые свойства растворения, а также превосходную стабильность. Кроме того, во время получения могут быть достигнуты выгодные эксплуатационные характеристики: материалы, подлежащие обработке, демонстрируют выгодную сыпучесть и прессуемость. Кроме того, способ получения по настоящему изобретению характеризуется простотой.

Декскетопрофен

Декскетопрофен является активным S-(+) энантиомером кетопрофена. Он относится к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID) и действует путем обратимого ингибирования циклооксигеназы для блокирования или уменьшения образования простагландинов. Имеет следующую химическую структуру:



Декскетопрофен в основном используется для лечения легкой и умеренной боли. Декскетопрофен коммерчески доступен в форме соли трометамин (2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол, ТРИС или соль трометамола). Трометаминовая соль декскетопрофена доступна на рынках в форме таблеток с немедленным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 12,5 мг и 25 мг, в которых доза рассчитывается по массе свободной формы декскетопрофена, то есть в форме кислоты. Настоящее изобретение, однако, ограничено применением конкретной формы трометаминовой соли декскетопрофена.

Также нет ограничений в отношении использования возможных альтернативных полиморфов, гидратов или сольватов декскетопрофена и его солей.

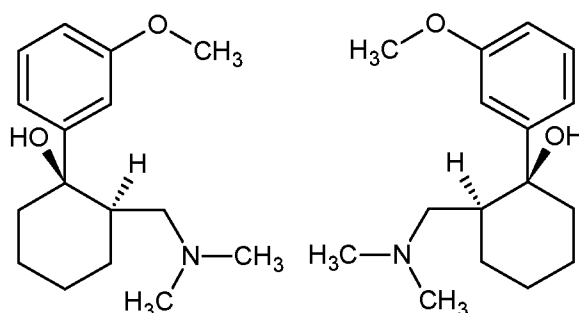
В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать трометамин декскетопрофена, имеющий средний размер частиц между 2,5 и 110 мкм, необязательно между 20 и 60 мкм. Средний размер частиц определяли лазерным методом с использованием Malvern Mastersizer.

Твердая пероральная лекарственная форма по изобретению может содержать от 8 до 75 мг, предпочтительно от 10 до 55 мг, более предпочтительно 12,5 мг или 25 мг декскетопрофена (выраженный в виде свободных кислот; 12,5 мг и 25 мг эквивалентны 18,4 и 36,9 мг трометамин декскетопрофена) на единицу лекарственной формы.

В одном варианте осуществления декскетопрофен присутствует только в интрагранулярной фазе (когда трамадол находится в экстрагранулярной фазе). В другом варианте осуществления декскетопрофен присутствует только в экстрагранулярной фазе (когда трамадол находится в интрагранулярной фазе).

Трамадол

Трамадол представляет собой опиоид, который используется в качестве анальгетика для лечения умеренной и сильной боли. Он представляет собой смесь 1:1 (1R,2R) и (1S,2S)-стереоизомеров и характеризуется следующей химической структурой:



Трамадол коммерчески доступен в виде его гидрохлоридной соли. В настоящем изобретении трамадол использовали в форме соли соляной кислоты. Также не существует особых ограничений в отношении возможного использования полиморфов, гидратов или сольватов трамадола.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать гидрохлорид трамадола, имеющий средний размер частиц от 10 до 300 мкм, необязательно от 60 до 150 мкм. Средний размер частиц определяли лазерным методом с использованием Malvern Mastersizer.

Вышеупомянутый коммерческий продукт Skudexa® содержит комбинацию 75 мг гидрохлорида трамадола (вместе с 25 мг декскетопрофена). Твердая пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению может содержать от 17,6 до 105,4 мг, предпочтительно от 26,3 до 87,8 мг, более предпочтительно 32,9 мг или 65,9 мг трамадола (выраженная в виде свободного основания; значения 32,9 мг и 65,9 мг трамадола эквивалентны 37,5 мг и 75 мг гидрохлорида трамадола, соответственно) на единицу лекарственной формы.

Экципиенты

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может, в дополнение к активным ингредиентам, содержать одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые

для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, предпочтительно включают два или более эксципиентов с различными функциями. Эксципиенты, используемые для получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, как правило, фармацевтического класса, т.е. их качество подходит для использования человеком и предназначено для получения твердых фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере один эксципиент, выбранный из групп разбавителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, скользящих веществ и агентов против слипания.

Согласно настоящему изобретению фармацевтические композиции характеризуются отсутствием какого-либо связывающего вещества, принадлежащего к группе, состоящей из кукурузного крахмала, прежелатинизированного кукурузного крахмала, гипромеллозы и их смеси, как описано в EP2956129.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать один или более разбавителей. Подходящие разбавители выбраны из углеводов или их производных, таких как лактоза, например, моногидрат лактозы, безводная лактоза, высушенная распылением и/или гранулированная лактоза, сахароза, фруктоза, декстраты, сахароза, рафиноза, трегалоза, фруктоза или их смеси, декстрины, сахарные спирты (иногда называемые многоатомными спиртами), такие как ксилит, маннит, мальтит, изомальт и сорбит, вещества целлюлозы, такие как порошкообразная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и силицированная микрокристаллическая целлюлоза, алюмометасиликат магния, такой как нейзилин, кальциевые соли фосфорной кислоты, такие как безводный или гидрат гидрофосфата кальция, карбонат или гидрокарбонат кальция, натрия или калия и лактат кальция или их смеси. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит разбавители, выбранные из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и сахарных спиртов (многоатомных спиртов) или их смесей. Более предпочтительно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы или их смесей. В некоторых вариантах осуществления лактозу не использовали. Отсутствие лактозы в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, конечно, полностью согласуется с предпочтительным применением одной из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и сахарных спиртов (многоатомных спиртов) или их смесей, и это также согласуется с более

предпочтительным использованием микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы или их смесей.

Разбавитель предпочтительно содержится в твердой пероральной лекарственной форме в относительном количестве от 40 до 75 мас.% от общего количества, предпочтительно от 50 до 65 мас.% от общей массы композиции.

Также предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержала один или более разрыхлителей. Подходящие разрыхлители могут быть выбраны из кросповидона, гликолята крахмала натрия, натриевых и/или кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), полакрилина калия, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, альгината натрия и/или кальция, докузата натрия, метилцеллюлозы, агар-агара, гуаровой камеди, хитозана, альгиновой кислоты или их смесей. Предпочтительно разрыхлители выбирали из кроскармеллозы натрия и кармеллозы кальция и их смесей.

Разрыхлитель предпочтительно присутствует в твердой пероральной лекарственной форме по изобретению в количествах от 1 до 15% от общей массы композиции, предпочтительно от 3 до 10% от общей массы композиции.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать одно или более смазывающих веществ. Подходящие смазывающие вещества могут быть выбраны из группы металлических солей жирных кислот с 12-20 атомами углерода, таких как магний, кальций, алюминий или стеарат цинка, пальмитат магния и олеат магния, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло, тальк, медовый воск или спермацет, борная кислота, стеарилфумарат натрия, макроголы или их смеси. Предпочтительно смазывающие вещества выбирали из стеарата магния и/или кальция, талька, стеарилфумарата натрия и их смесей; наиболее предпочтительно использовали стеарат магния.

Смазывающее вещество предпочтительно присутствует в твердой пероральной лекарственной форме по изобретению в количествах от 0,1 до 5% от общей массы композиции, предпочтительно от 0,5 до 3% от общей массы композиции.

Скользящее вещество может быть выбрано из различных пригодных скользких веществ или средство против слипания, включая тальк, производные диоксида кремния, безводный коллоидный диоксид кремния, гидратированный коллоидный диоксид кремния или их смесей. Предпочтительным скользким веществом является безводный коллоидный диоксид кремния.

Скользящее вещество предпочтительно присутствует в твердой пероральной лекарственной форме по изобретению в количествах от 0,1 до 2% от общей массы композиции, предпочтительно от 0,5 до 1,5% от общей массы композиции.

Если не указано иное, все проценты («%»), приведенные в настоящем документе, представляют собой мас.% (масса/масса), исходя из общей массы ядра таблетки без слоя пленочного покрытия. Предпочтительно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит декскетопрофен в количестве 5-30%, более предпочтительно 7,5-25%, наиболее предпочтительно 10-20% и трамадол в количестве 5-40%, более предпочтительно 10-35%, наиболее предпочтительно 15-30%. Более предпочтительно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит декскетопрофен трометамол в количестве 5-30%, более предпочтительно 7,5-25%, наиболее предпочтительно 10-20% и гидрохлорид трамадола в количестве 5-40%, более предпочтительно 10-35%, наиболее предпочтительно 15-30%.

В соответствии с более предпочтительным вариантом осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

- декскетопрофен: 5-30%, более предпочтительно 7,5-25%, наиболее предпочтительно 10-20%;
- трамадол: 5-40%, более предпочтительно 10-35%, наиболее предпочтительно 15-30%;
- разбавитель: 20-80%, более предпочтительно 40-75%, наиболее предпочтительно 50-65%;
- разрыхлитель: 1-20%, более предпочтительно 1-15%, наиболее предпочтительно 3-10%;
- смазывающее вещество: 0-10%, более предпочтительно 0,1-5%, наиболее предпочтительно 0,5-3%;
- скользящее вещество: 0-10%, более предпочтительно 0-6%, наиболее предпочтительно 0,1-4%.

В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

- трометамол декскетопрофена: 5-30%, более предпочтительно 7,5-25%, наиболее предпочтительно 10-20%;
- гидрохлорид трамадола: 5-40%, более предпочтительно 10-35%, наиболее предпочтительно 15-30%;
- разбавитель: 20-80%, более предпочтительно 40-75%, наиболее предпочтительно 50-65%;

- разрыхлитель: 1-20%, более предпочтительно 1-15%, наиболее предпочтительно 3-10%;
- смазывающее вещество: 0-10%, более предпочтительно 0,1-5%, наиболее предпочтительно 0,5-3%;
- скользящее вещество: 0-10%, более предпочтительно 0,1-2%, наиболее предпочтительно 0,5-1,5%.

Когда эксципиент той же химической структуры, такой как разбавитель, например, микрокристаллическая целлюлоза, присутствует в интрагранулярной фазе и экстрагранулярной фазе, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может необязательно содержать соотношения каждого эксципиента той же химической структуры, определяемые как массовое отношение эксципиента в интрагранулярной фазе к массе эксципиента в экстрагранулярной фазе, в диапазоне от 95:5 до 40:60, предпочтительно от 90:10 до 50:50, более предпочтительно от 80:20 до 50:50, еще более предпочтительно от около 70:30 до около 60:40. Согласно другому варианту осуществления изобретения соотношение каждого эксципиента той же химической структуры, определяемое как массовое отношение эксципиента в интрагранулярной фазе к массе эксципиента в экстрагранулярной фазе, может необязательно находиться в диапазоне от 70:30 до 20:80, предпочтительно от 65:35 до 25:75, более предпочтительно от 60:40 до 30:70. В настоящем документе фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит различные эксципиенты, которые разделены между гранулятом (т.е. интрагранулярной фазой) и в качестве добавки к грануляту (т.е. в качестве экстрагранулярной добавки), соотношения определяли для каждого эксципиента с одинаковой химической структурой в отдельности.

Предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, диоксид кремния и стеарат магния. Более предпочтительной является композиция, где по меньшей мере один из перечисленных эксципиентов разделен между интрагранулярной фазой и экстрагранулярной фазой. Более предпочтительной является композиция, где по меньшей мере один из перечисленных эксципиентов разделен между интрагранулярной фазой и экстрагранулярной фазой, и где по меньшей мере один из перечисленных эксципиентов, имеющих больший средний размер частиц, включен экстрагранулярно. Еще более предпочтительной является композиция, которая содержит микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия, где оба из перечисленных эксципиентов разделены на интрагранулярную фазу и экстрагранулярную фазу. Следовательно, особенно

предпочтительно, чтобы композиция согласно изобретению содержала гранулы (т.е. интрагранулярную фазу) и экстрагранулярную фазу.

Предпочтительно, трометамол декскетопрофена содержится в интрагранулярной фазе, а гидрохлорид трамадола содержится в экстрагранулярной фазе. Кроме того, предпочтительно, чтобы средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы экстрагранулярной фазы был выше, чем средний размер частиц этих эксципиентов интрагранулярной фазы. Более предпочтительно, средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы экстрагранулярной фазы составляет 100 мкм или более.

Пленочная оболочка

Твердые лекарственные формы, описанные выше, могут быть необязательно покрыты водным растворимым пленочным покрытием, обычно имеющим среднюю толщину по меньшей мере 1 мкм, измеренную с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) поперечного сечения твердой лекарственной формы с покрытием. Необязательное пленочное покрытие содержит один или более водных растворимых полимеров. Пленочное покрытие необязательно может быть функциональным, имеющим пониженную проницаемость для воды и/или влаги. Подходящие способы нанесения пленочных покрытий на ядра таблеток, как правило, известны в данной области техники, такие как нанесение покрытия на ядра таблеток в барабанах с перфорированным покрытием, таких как барабаны для нанесения покрытия Manesty, Acela cota, GS или Glatt.

Полимеры, которые могут быть использованы для пленочного покрытия, могут быть выбраны из простых эфиров целлюлозы, таких как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и метилцеллюлоза; поливиниловый спирт, повидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, воскообразные материалы, акриловые полимеры, такие как Eudragit® типов L или E, блок-полимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоль. Пленочное покрытие может необязательно содержать другие эксципиенты из функциональных групп смазывающих веществ, агентов против слипания, пигментов, красителей и/или пластификаторов.

Пленочные покрытия, характеризующиеся низкой проницаемостью для газов, таких как водяной пар и/или кислород, могут быть основаны на полимерах, таких как поливиниловый спирт (например, Opadry AMB), типы гипромеллозы с низкой вязкостью, карбоксиметилцеллюлоза натрия, аминоксилметакрилатные сополимеры (например, Eudragit E PO или Eudragit E 12,5).

Обычно используемые пластификаторы (которые могут быть использованы для покрытия фармацевтических композиций по настоящему изобретению) можно разделить на три группы: многоатомные спирты (глицерин, пропиленгликоль, макроголы, имеющие среднюю молекулярную массу в диапазоне от 200 до 10000, предпочтительно от 300 до 8000), сложные органические эфиры (сложные фталатные эфиры, дибутилсебакатные, сложные цитратные эфиры, триацетин), масла/глицериды (касторовое масло, ацетилированные моноглицериды, фракционированное кокосовое масло).

Обычно используемые смазывающие вещества и/или агенты против слипания (которые могут быть использованы для покрытия фармацевтических композиций по настоящему изобретению) могут быть выбраны из группы металлических солей жирных кислот с 12-20 атомами углерода, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия или стеарат цинка, пальмитат магния и олеат магния, жирные кислоты с 12-20 атомами углерода, такие как стеариновая кислота, пальмитиновая кислота и олеиновая кислота, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло, тальк, медовый воск или спермацет, борная кислота, стеарилфумарат натрия и их смеси.

Красители/затуманиватели (которые могут быть использованы для покрытия фармацевтических композиций по настоящему изобретению) подразделяются на несколько групп: органические красители и их лаки, неорганические красители, натуральные красители. Пигменты могут быть выбраны из оксидов металлов, таких как оксиды железа или титана.

Комбинация различных материалов из каждой группы может быть объединена, в частности, в определенных соотношениях. Суспензии для пленочных покрытий могут использоваться в качестве готовых препаратов, которые доступны на рынке. Дисперсию пленочного покрытия можно получить с использованием различных растворителей (вода, спирты, кетоны, сложные эфиры, хлорированные углеводороды), предпочтительно воды.

Особенно предпочтительна композиция суспензии с пленочным покрытием (рассчитанная на сухой материал), которая содержит:

- 1-98,8 мас.% полимера, предпочтительно 1-95 мас.% полимера,
- 1-50 мас.% пластификатора, предпочтительно 1-40 мас.% пластификатора,
- 0,1-20 мас.% смазывающего вещества, предпочтительно 1-10 мас.% смазывающего вещества,
- 0,1-20 мас. % красителя/затумнителя и/или пигмента, предпочтительно 0,1-10 мас.% красителя/затумнителя и/или пигмента. Все показания в мас.% основаны на общем количестве пленочного покрытия, составляющем 100 мас.%.

Композиция слоя пленочного покрытия фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере один вспомогательный эксципиент, выбранный из эксципиентов с функцией, как определено полимером и пластификатором. В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция покрывающего слоя по настоящему изобретению предпочтительно содержит по меньшей мере один эксципиент, выбранный из эксципиентов с функцией определенного полимера, пластификатора, смазывающего вещества, агента против слипания и красителя/замутнителя.

Получение

Композиция по настоящему изобретению может быть получена любыми известными технологическими способами, в которых отсутствуют растворители, например, путем сухого гранулирования. В другом варианте осуществления настоящего изобретения композицию получали способом, известным *per se*, например, с помощью обычных способов смешивания, гранулирования или нанесения покрытия. При получении фармацевтической композиции по настоящему изобретению активные ингредиенты обычно смешивали по меньшей мере с одним эксципиентом или смесью эксципиентов, или разбавляли эксципиентом или смесью эксципиентов, или включали в эксципиент или смесь эксципиентов.

Основываясь на знаниях о свойствах и стабильности декскетопрофена, он является чувствительным к влаге препаратом. Следовательно, способы получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению включают стадии, которые исключают растворители и особенно воду из всех технологических стадий включения декскетопрофена в ядра таблеток. Это означает, что способы предпочтительно выбирали из сухого гранулирования.

Способ "сухого гранулирования" представляет собой способ получения, где порошок сырья подвергали прессованию в гранулу или лист с использованием гранул, полученных путем дробления.

Сухое гранулирование может быть выполнено способами, известными в данной области техники как прессование ударным уплотнением и/или вальцеванием, причем последний является предпочтительным. Декскетопрофен или трамадол, необязательно просеянные для устранения агломератов, обычно смешивали и гранулировали путем сухого гранулирования по меньшей мере с эксципиентом или смесью эксципиентов в уплотненный/прессованный материал с использованием роликового пресса или таблеточного пресса. Полученные уплотненный/прессованный материал измельчали и

необязательно просеивали для получения равномерного распределения гранул сухого гранулята.

При получении гранулята путем сухого гранулирования активные ингредиенты и эксципиенты, предпочтительно выбранные из разбавителей, разрыхлителей, скользящих веществ и смазывающих веществ, могут быть включены частично интрагранулярно и частично экстрагранулярно, в отдельности или в комбинации по меньшей мере с одним эксципиентом или смесью эксципиентов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один эксципиент или смесь эксципиентов могут быть использованы частично интрагранулярно и частично экстрагранулярно.

Смешивание декскетопрофена или трамадола и по меньшей мере одного эксципиента или смеси эксципиентов может быть осуществлено в обычных устройствах, используемых для смешивания порошка, например, неподвижных (пассивных) смесителях, смесителя с псевдооживленным слое, диффузионных, биконических диффузионных, биконических, трубчатых, кубических, планетарных, Y-, V-образных или смесителях с высоким усилием сдвиг. В другом варианте осуществления настоящего изобретения такое же оборудование может быть использовано при получении смеси для прессования с предшествующей стадией получения гранулята путем гранулирования, как описано терминами "сухое гранулирование".

В способах по изобретению прессование, в частности, в отношении ядер таблеток или таблеток, может быть осуществлено с использованием автоматической роторной таблетировочной машины от разных производителей оборудования для применения в фармацевтической промышленности.

Обычное оборудование может быть использовано для нанесения пленочного покрытия, такого как система покрытия Вурстера или обычные установки для нанесения покрытия для применения в фармацевтической промышленности.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения процесс сухого гранулирования включает:

- гранулирование необязательно просеянного триметамбола декскетопрофена и по меньшей мере одного эксципиента или смеси эксципиентов с использованием способов, известных в данной области техники, таких как ударное уплотнение и/или вальцевание;
- добавление гидрохлорида трамадола и по меньшей мере одного эксципиента или смеси эксципиентов к грануляту и перемешивание с получением смеси для прессования;
- прессование смеси для прессования с получением нужной твердой лекарственной формы;

- необязательно, нанесение пленочного покрытия на твердую лекарственную форму.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения процесс сухого гранулирования включает:

- гранулирование необязательно измельченного и просеянного гидрохлорида трамадола, по меньшей мере, одного просеянного эксципиента или смеси эксципиентов с использованием способа, известного в данной области техники, такого как ударное уплотнение и/или вальцевание;
- добавление в гранулят триметамола декскетопрофена и эксципиента или смеси эксципиентов с получением смеси для прессования;
- прессование смеси для прессования с получением нужной твердой лекарственной формы;
- необязательно, нанесение пленочного покрытия на твердую лекарственную форму.

Когда эксципиент той же химической структуры, например, микрокристаллическая целлюлоза, разделен между гранулятом (т.е. интрагранулярной фазой) и в качестве добавки к грануляту (т.е. в качестве экстрагранулярной добавки), предпочтительным является использование различных размеров частиц и/или морфологии частиц эксципиента для каждой фазы. Для включения в гранулят предпочтительным является меньший средний размер частиц эксципиента по сравнению с экстрагранулярной фазой.

Размер частиц эксципиента оценивали ситовым анализом уже его производителем. Для микрокристаллической целлюлозы термин "меньший размер частиц" означает средний размер частиц, составляющий менее 100 мкм, а термин "большой средний размер частиц" означает средний размер частиц, составляющий более 100 мкм. Средний размер частиц определяли по общедоступным данным производителей эксципиентов.

Когда эксципиент той же химической структуры, такое как разбавитель, например, микрокристаллическая целлюлоза, разделен между гранулятом (то есть интрагранулярной фазой) и в качестве добавки к грануляту (то есть в качестве экстрагранулярной добавки), фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может необязательно содержать соотношения каждого эксципиента той же химической структуры, определенные как массовое отношение эксципиента в интрагранулярной фазе к массе эксципиента в экстрагранулярной фазе, в диапазоне от 95:5 до 40:60, предпочтительно от 90:10 до 50:50, более предпочтительно от 80:20 до 50:50, еще более предпочтительно от около 70:30 до около 60:40. Согласно другому варианту осуществления изобретения соотношение каждого эксципиента той же химической структуры, определяемое как

массовое отношение эксципиента в интрагранулярной фазе к эксципиенту в экстрагранулярной фазе, может необязательно находиться в диапазоне от 70:30 до 20:80, предпочтительно от 65:35 до 25:75, более предпочтительно от 60:40 до 30:70. В настоящем документе фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит различные эксципиенты, которые разделены между гранулятом (т.е. интрагранулярной фазой) и в качестве добавки к грануляту (т.е. в качестве экстрагранулярной добавки), соотношения определяли для каждого эксципиента с одинаковой химической структурой в отдельности.

Было замечено, что использование микрокристаллической целлюлозы с большим размером частиц в экстрагранулярной фазе значительно увеличивает сыпучесть смеси для прессования. Поэтому предпочтительно использовать эксципиенты и/или активный ингредиент для экстрагранулярной фазы с большим средним размером частиц. Например, для экстрагранулярной фазы может быть использована микрокристаллическая целлюлоза и/или активный ингредиент с большим средним размером частиц. Термины "меньший средний размер частиц" и "большой средний размер частиц" конкретных эксципиентов являются такими, как описано выше.

Предпочтительная композиция согласно настоящему изобретению содержит микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, диоксид кремния и стеарат магния.

Более предпочтительной является композиция, где по меньшей мере один из перечисленных эксципиентов разделен между интрагранулярной фазой и экстрагранулярной фазой.

Более предпочтительной является композиция, где по меньшей мере один из перечисленных эксципиентов разделен между интрагранулярной фазой и экстрагранулярной фазой, и где по меньшей мере один из перечисленных эксципиентов, имеющих больший средний размер частиц, включен экстрагранулярно.

Еще более предпочтительной является композиция, которая содержит микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия, где оба из перечисленных эксципиентов разделены на интрагранулярную фазу и экстрагранулярную фазу.

Следовательно, особенно предпочтительно, чтобы композиция согласно изобретению содержала гранулы (т.е. интрагранулярную фазу) и экстрагранулярную фазу.

Трометамол декскетопрофена предпочтительно содержится в интрагранулярной фазе, а гидрохлорид трамадола содержится в экстрагранулярной фазе.

Кроме того, предпочтительно, чтобы средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы экстрагранулярной фазы был выше, чем средний

размер частиц этих эксципиентов интрагранулярной фазы. Более предпочтительно, средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы экстрагранулярной фазы составляет 100 мкм или более.

Применения

Медицинские показания

Твердая пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению подходит для лечения боли. В частности, он подходит для лечения острой, хронической и послеоперационной боли от умеренной до тяжелой интенсивности, происходящей от любой причины и/или заболевания, включая, в частности, те, которые выбраны из группы головной боли, зубной боли, воспалений, рака, ортопедической боли и мигрени. Фиксированная комбинация обоих соединений предназначена для обеспечения оптимального контроля боли с меньшим количеством побочных эффектов, чем наблюдалось для обоих соединений в отдельности.

Введение

Твердую пероральную лекарственную форму согласно настоящему изобретению следует вводить перорально. Его можно вводить с помощью 1, 2, 3 или 4 стандартных лекарственных форм в день. Общая суточная доза декскетопрофена должна находиться в диапазоне от более чем 0 до 100 мг, предпочтительно от 25 до 75 мг. Общая суточная доза трамадола должна быть в диапазоне от более чем 0 до 250 мг, предпочтительно от 75 до 225 мг.

Комбинация с дополнительными необязательными агентами

Твердая пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению не требует комбинации с дополнительными агентами для достижения желаемого терапевтического, т.е. обезболивающего эффекта. Однако комбинация с дополнительными активными агентами может, тем не менее, быть полезной или даже выгодной. Например, может выгодно комбинировать терапию с твердой пероральной дозой по настоящему изобретению с введением агента, который может уменьшать побочные эффекты опиоидного трамадола, такого как агент против запора, индуцированного опиоидного. Такие агенты могут включать, но не ограничиваются ими, лактулозу или налоксон.

Упакованный фармацевтический продукт

Другой аспект настоящего изобретения относится к упакованному фармацевтическому продукту, который содержит твердую пероральную лекарственную форму по настоящему изобретению в первичной упаковке. Типичной первичной тарой являются блистеры или более крупные контейнеры с винтовым колпачком. В соответствии с этим вариантом осуществления настоящего изобретения упакованный фармацевтический продукт использует первичную упаковку с упаковочным материалом, содержащим поливинилиденхлорид (PVDC).

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления первичная упаковка представляет собой блистер, где одна или обе фольги, образующие блистер, изготовлены из материала, содержащего PVDC. Например, упакованный фармацевтический продукт согласно настоящему изобретению может представлять собой блистер, где верхняя фольга с полостями изготовлена из материала, содержащего PVDC, который ламинирован на нижнюю фольгу, изготовленную из алюминиевого материала, и где твердая пероральная лекарственная форма по изобретению содержится в полостях.

Предпочтительно, PVDC-содержащий материал представляет собой первичную упаковку из PVC/PVDC/PVC или первичную упаковку из PVC/PE/PVDC/PE/PVC, более предпочтительно количество PVDC составляет 120 г/м^2 в первичной упаковке из PVC/PVDC/PVC или 180 г/м^2 в первичной упаковке из PVC/PE/PVDC/PE/PVC.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо образом.

Примеры

Эталонный пример

Эталонный продукт, таблетки Skudexa®, использовался в качестве коммерчески доступный. Качественный и количественный состав коммерчески доступных таблеток Skudexa® описан в Примере 4 EP2956129.

Сравнительный пример

Трометамол декскетопрофена и гидрохлорид трамадола просеивали вместе с интрагранулярной частью микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, диоксида кремния, безводного коллоидного и стеарата магния через сито с размером ячейки 1,0 мм для получения смеси для вальцевания. В таблице 1 ниже указано количество используемых активных веществ и эксципиентов.

Уплотнение проводилось с использованием стандартных процедур в технологии валкового уплотнения с использованием оборудования Hosokawa C250. Затем прессы

просеивали через сито с размером ячейки 1,0 мм и смешивали с экстрагранулярной частью микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, диоксида кремния, безводного коллоидного и стеарата магния в количествах, указанных в таблице 1. Компоненты перемешивали в контейнерном смесителе с получением смеси для прессования.

Компрессионную смесь прессовали ядра таблеток на стандартном вращающемся таблеточном прессе со следующими свойствами:

Продолговатая с размерами 13x8 мм

- Масса таблетки: 350 мг $\pm$ 2%
- Устойчивость к дроблению: 77 - 99 Н
- Время распада: менее 5 мин.

Полученные ядра таблеток впоследствии покрывали системой покрытия водной пленки на основе поливинилового спирта, которая была получена в соответствии с рекомендациями производителя (Colorcon). Нанесение пленочного покрытия осуществлялось в стандартной установке для нанесения пленочного покрытия.

Пример 1 и 2

Гидрохлорид трамадола просеивали вместе с интрагранулярной частью микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, диоксида кремния, безводного коллоидного и стеарата магния через сито с размером ячейки 1,0 мм для получения смеси для вальцевания. Уплотнение проводилось с использованием стандартных процедур в технологии вальцевания. Затем прессы просеивали и смешивали с триметамолом декскетопрофена и экстрагранулярной частью микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозой натрия, диоксидом кремния, безводным коллоидным и стеаратом магния. Компоненты перемешивали в контейнерном смесителе с получением смеси для прессования.

Компрессионную смесь спрессовывали на стандартном вращающемся таблеточном прессе с получением ядер таблеток. В процессе применяли силу сжатия от 8 до 20 кН и получали ядра таблеток с твердостью от 70 до 150 Н.

Полученные ядра таблеток впоследствии покрывали системой покрытия водной пленки на основе поливинилового спирта, которая была получена в соответствии с рекомендациями производителя (Colorcon). Нанесение пленочного покрытия осуществлялось в стандартной установке для нанесения пленочного покрытия.

Пример 3

Трометамол декскетопрофена просеивали вместе с интрагранулярной частью микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, диоксида кремния, безводного коллоидного и стеарата магния через сито с размером ячейки 1,0 мм для получения смеси для вальцевания. В таблице 1 ниже указано количество используемых активных веществ и эксципиентов.

Уплотнение проводилось с использованием стандартных процедур в технологии вальцевания. Затем уплотненное вещество просеивали и смешивали с гидрохлоридом трамадола и экстрагранулярной частью микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, диоксида кремния, безводного коллоидного и стеарата магния в количествах, указанных в таблице 1 ниже. Компоненты перемешивали в контейнерном смесителе с получением смеси для прессования.

Смесь для прессования примера 3 спрессовывали на стандартном вращающемся таблеточном прессе в ядра таблеток с теми же свойствами, которые указаны выше для сравнительного примера.

Полученные ядра таблеток впоследствии покрывали системой покрытия водной пленки на основе поливинилового спирта (Opadry II), которая была получены в соответствии с рекомендациями производителя (Colorcon). Нанесение пленочного покрытия осуществляли в стандартной установке для нанесения пленочного покрытия.

Примеры 4-14

Трометамол декскетопрофена просеивали вместе с интрагранулярными эксципиентами через сито размером 1,0 мм для получения смеси для вальцевания. Были использованы количества, указанные в таблице 1 ниже.

Уплотнение проводилось с использованием стандартных процедур в технологии вальцевания. После этого уплотненные вещества просеивали и смешивали с гидрохлоридом трамадола и экстрагранулярными эксципиентами. Компоненты перемешивали в контейнерном смесителе с получением смеси для прессования. Компрессионную смесь прессовали на стандартном вращающемся таблеточном прессе с получением ядра таблетки. В процессе применяли силу сжатия от 8 до 20 кН и получали ядра таблеток с твердостью от 70 до 150 Н.

Полученные ядра таблеток впоследствии покрывали системой покрытия водной пленки на основе поливинилового спирта, которая была получены в соответствии с рекомендациями производителя (Colorcon). Нанесение пленочного покрытия осуществлялось в стандартной установке для нанесения пленочного покрытия.

Таблица 1: Композиции таблеток

Пример	Эталонный пример	Сравнительный пример	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4
Компоненты	Количество в таблетке, мг					
Интрагранулярная фаза						
Трометамол декскетопрофена	36,90	36,90	-	-	36,90	36,90
Гидрохлорид трамадола	75,00	75,00	75,00	75,00	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Ceolus KG-802)	179,70	112,23	112,23	112,23	98,58	98,58
Прежелатинизированный кукурузный крахмал	29,20	-	-	-	-	-
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	22,04	10,84	21,34	21,34	22	22
Диоксид кремния, безводный коллоидный (Aerosil 200)	-	1,3	1,3	1,3	1,3	1,8
Стеарат магния	-	2,6	3,52	2,6	2,6	3,52
Экстрагранулярная фаза						
Трометамол декскетопрофена	-	-	36,90	36,90	-	-
Гидрохлорид трамадола	-	-	-	-	75	75
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	-	95,68	96,89	95,68	96,18	95,68
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	-	10,5	10,5	10,5	13,2	13,2
Диоксид кремния, безводный коллоидный	7.37	1,3	1,3	1,3	1,3	1,8

(Aerosil 200)						
Стеарилфумарат натрия	1,83	-	-	-	-	-
Стеарат магния	-	3,65	3,52	3,65	3,52	3,52
Нанесение пленочного покрытия						
Покрывание на основе поливинилового спирта	7,30	10	10	10	10	10
Очищенная вода*	В достаточно м количестве	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве
Итого	370	360	362	360	362	362

*Не входит в состав конечного продукта

Таблица 1 (продолжение): Композиция таблеток

Пример	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Пример 9
Компоненты	Количество в таблетке, мг				
Интрагранулярная фаза					
Трометамол декскетопрофена	36,90	36,90	36,90	36,90	36,90
Микrokристаллическая целлюлоза (Ceolus KG-802)	98,58	98,58	98,58	100	92
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	22	22	11	22	30
Кармеллоза кальция (E.C.G.-505)	-	-	11	-	-
Диоксид кремния, безводный коллоидный (Aerosil 200)	1,8	1,8	1,8	-	1,3
Диоксид кремния коллоидный гидратированный (Syloid 244 FP EU)	-	-	-	1.3	-

Стеарат магния	3,52	3,52	3,52	2,6	2,6
Экстрагранулярная фаза					
Гидрохлорид трамадола	75	75	75	75	75
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	86,9	97,9	86,9	96,2	96,2
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	22	11	11	13,2	13,2
Кармеллоза кальция (E.C.G.-505)	-	-	11	-	-
Диоксид кремния, безводный коллоидный (Aerosil 200)	1,8	-	1,8	-	1,3
Диоксид кремния, коллоидный гидратированный (Syloid 244 FP EU)	-	1,8	-	1,3	-
	-	-	-	-	-
Стеарат магния	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Нанесение пленочного покрытия					
Покрытие на основе поливинилового спирта	10	10	10	10	10
Очищенная вода*	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве	В достаточ ном количест ве
Итого	362	362	362	352	362

Таблица 1 (продолжение): Композиция таблеток

Пример	Пример 10	Пример 11	Пример 12	Пример 13	Пример 14
Компоненты	Количество в таблетке, мг				
Интрагранулярная фаза					
Трометамол декскетопрофена	36,90	36,90	36,90	36,90	36,90
Гидрохлорид трамадола	-	-	-	-	-

Целлюлоза микрокристаллическая (Ceolus KG-802)	80	80	80	80	100
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di- Sol)	22	-	-		13,2
Кармеллоза кальция (E.C.G.- 505)	-	22	-	-	-
Кросповидон (Kollidon CL-F)	-	-	10,2	-	-
Кросповидон (Polyplasdone ULTRA)	-	-	-	10,2	-
Диоксид кремния, безводный коллоидный (Aerosil 200)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Диоксид кремния, коллоидный гидратированный (Syloid 244 FP EU)	-	-	-	-	-
Стеарат магния	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
Экстрагранулярная фаза					
Гидрохлорид трамадола	75	75	75	75	75
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	96,2	96,2	96,2	96,2	91,8
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di- Sol)	13,2	-	-	13,2	6,8
Кармеллоза кальция (E.C.G.- 505)	-	13,2	-	-	-
Кросповидон (Kollidon CL-F)	-	-	10	-	-
Кросповидон (Polyplasdone ULTRA)	-	-	-	10	-
Диоксид кремния, безводный коллоидный (Aerosil 200)	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Диоксид кремния, коллоидный гидратированный (Syloid 244 FP EU)	-	-	-	-	-
Стеарилфумарат натрия	-	-	-	-	-

Стеарат магния	3,5	3,5	3,5	3,5	3,2
Нанесение пленочного покрытия					
Покрывание на основе поливинилового спирта	10	10	10	10	10
Очищенная вода*	В достаточном количестве	В достаточном количестве	В достаточном количестве	В достаточном количестве	В достаточном количестве
Итого	342	342	327	327	342

Таблица 1 (продолжение): Композиция таблеток

Пример	Пример 15	Пример 16	Пример 17	Пример 18
Компоненты				
Интрагранулярная фаза				
Трометамол декскетопрофена	36,90	36,90	36,90	36,90
Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH-102)	-	100	-	-
Целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH-200)	100	-	100	100
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	10	10	10	10
Диоксид кремния, безводный коллоидный (Aerosil 200)	2	2	2	2
Диоксид кремния, коллоидный гидратированный (Syloid 244 FP EU)	-	-	-	-
Стеарат магния	3,2	3,2	3,2	3,2
Экстрагранулярная фаза				
Гидрохлорид трамадола	75	75	-	75
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	76,5	-	-	32
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 200)	-	76,5	76,5	74,5
Кроскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol)	23,2	23,2	23,2	23,2

Диоксид кремния, коллоидный гидратированный (Syloid 244 FP EU)	-	-	-	-
Диоксид кремния, безводный коллоидный (Aerosil 200)	2	2	2	2
Стеарат магния	3,2	3,2	3,2	3,2
Нанесение пленочного покрытия				
Покрытие на основе поливинилового спирта	10	10	10	10
Очищенная вода*	В достаточн ом количеств е	В достаточн ом количеств е	В достаточн ом количеств е	В достаточн ом количеств е
Итого	342	342	342	372

Физические свойства таблеток

Свойства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, были следующими:

- Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой: 360 мг $\pm$ 5%
- Сопротивление дроблению: более 90 Н
- Время распадаемости: менее 6 мин.

Свойства при обращении

Путем перемещения гидрохлорида трамадола в экстрагранулярную фазу (Пример 3) свойства сыпучести смеси для прессования были значительно улучшены (более низкое соотношение Хаузнера, измеримый объемный угол и время) по сравнению со сравнительным примером.

Таблица 2: Физические характеристики и ситовой анализ смесей для прессования сравнительного примера и примера 3.

	Сравнительный пример	Пример 3
Время сыпучести	Нет сыпучести	74 с
Угол откоса	Нет сыпучести	40,4 °
Объем до уплотнения	2,36 мл/г	2,1 мл/г

Объем после уплотнения	1,64 мл/г	1,64 мл/г
Коэффициент Хауснера	1,44	1,28

Сито [мкм]	Проходимость [%]	
	Сравнительный пример	Пример 3
менее 71	46,5	45,13
менее 125	61,5	67,07
менее 250	79,5	90,3
менее 500	89	96
менее 710	98	100
менее 1000	100	100

Улучшение сыпучести смеси для прессования также отражается в меньшем колебании однородности содержания в таблетках, покрытых пленочной оболочкой.

Таблица 3: Однородность содержания таблеток, покрытых пленочной оболочкой, сравнительного примера и примера 3

	Сравнительный пример	Пример 3
Однородность содержания декскетопрофена (AV)	8,2%	4,6 %
Однородность содержания гидрохлорида трамадола (AV)	5,1 %	2,7 %

Однородность содержания определяли в соответствии с Европейской фармакопеей 2.9.40 Однородность единиц дозирования.

Растворение

Профили растворения таблеток, покрытых пленочной оболочкой, показаны на фиг. 1 и 2. На фиг. 1 представлен профиль растворения гидрохлорида трамадола при начальном значении, а на фиг. 2 представлен профиль растворения декскетопрофена при начальном значении.

Стабильность

В таблице 4 приведены результаты испытаний стабильности таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в соответствии с эталонным примером (Skudexa), сравнительным примером и примером 3 при 40 °C/75 % относительной влажности в течение 3 и 6 месяцев, упакованных в формовочную пленку PVC/PVDC/PVC, и оберточную бумагу/алюминиевую фольгу. Стабильность оценивали путем определения относительных количеств трометамин декскетопрофена амида в качестве продукта распада.

Таблица 4: Эталонные испытания стабильности и примеры

Условия хранения:	Трометамин декскетопрофена амид		
	Эталон - Skudexa № серии 8808201	Сравнительный пример	Пример 3
начало	менее 0,03%	менее 0,03%	менее 0,03%
40 °C/75% относительной влажности 3 месяца	0,15%	0,13%	0,05%
40 °C/75% относительной влажности 6 месяцев	0,29 %	0,27 %	0,23 %

Как до (начало, $t=0$), так и после воздействия условий ускоренного хранения (3 или 6 месяцев при 40 °C и 75% относительной влажности) количество амидной примеси декскетопрофена – трометамин декскетопрофена амида, присутствующего в композициях, измеряли с помощью HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) (колонка XBridge со стационарной фазой C18, подвижная фаза: смесь вода/ацетонитрил/гидрокарбонат калия, УФ-детекция (ультрафиолетовый спектр) при 270 нм).

Данные в приведенной выше таблице 4 показывают, что композиции по настоящему изобретению демонстрируют значительно лучшую химическую стабильность, чем таблетки, покрытые пленочной оболочкой, эталонного примера

(Skudexa) в стрессовых условиях при 40 °C/75% относительной влажности в течение 6 месяцев.

Пример упаковки

В этом примере оценивалось влияние различных упаковочных материалов на стабильность продукта.

В таблице 5 показаны результаты испытаний стабильности таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в соответствии с эталонным примером (Skudexa) и примером 3, при 40 °C/75 % относительной влажности в течение 3 и 6 месяцев, упакованных в формовочную пленку PVC/PVDC/PVC и оберточную бумагу/алюминиевую фольгу (120 г/м² PVDC) и специальный тип блистеров с большим количеством PVDC (180 г/м²) - формовочную пленку из PVC/PE/PVDC/PE/PVC и оберточную бумагу/алюминиевую фольгу. Стабильность оценивали путем определения относительных количеств продукта распада трометамин декскетопрофена амида.

Таблица 5: Испытания стабильности в различных первичных упаковках

Условия хранения:	Трометамин декскетопрофена амид		
	Эталон Skudexa № серии 8808201	Пример 3 в первичной упаковке из PVC/PVDC/PVC	Пример 3 в первичной упаковке из PVC/PE/PVDC/PE/PVC
t ₀	менее 0,03%	менее 0,03%	менее 0,03%
40 °C/75% относительной влажности 3 месяца	0,15%	0,05%	0,04%
40 °C/75% относительной влажности 6 месяцев	0,29 %	0,23 %	0,15 %

Как до (исходная, t=0), так и после воздействия условий ускоренного хранения (3 или 6 месяцев при 40 °C и 75% относительной влажности) количество амидной примеси декскетопрофена – трометамин декскетопрофена амида, присутствующего в композициях, измеряли с помощью HPLC (колонка XBridge со стационарной фазой C18, подвижная фаза: смесь вода/ацетонитрил/гидрокарбонат калия, UV-детекция при 270 нм).

Данные, приведенные в таблице 5 выше, показывают, что стабильность твердых пероральных лекарственных форм по настоящему изобретению может быть дополнительно улучшена за счет использования первичной упаковки с большим количеством PVDC (180 г/м^2). Даже после воздействия стрессовых условий 40°C и 75 % относительной влажности в течение 3 или 6 месяцев таблетка сохраняет соответствующие физические свойства, поскольку обнаруживается лишь небольшое снижение твердости, сопоставимое с первоначальными измерениями (таблица 6).

Таблица 6: Твердость таблеток, покрытых пленочной оболочкой, после условий ускоренного испытания в различной первичной упаковке.

Условия хранения:	Твердость		
	Эталон Skudexa	Пример 3 в первичной упаковке из PVC/PVDC/PVC	Пример 3 в первичной упаковке из PVC/PE/PVDC/PE/PVC
t_0	220 Н	145 Н	145 Н
$40^\circ\text{C}/75\%$ относительной влажности 3 м	215 Н	137 Н	142 Н
$40^\circ\text{C}/75\%$ относительной влажности 6 м	130 Н	90 Н	126 Н

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная лекарственная форма, содержащая трометамол декскетопрофена, гидрохлорид трамадола и необязательные эксципиенты, которая содержит интрагранулярную фазу и экстрагранулярную фазу, где

(a) трометамол декскетопрофена присутствует в интрагранулярной фазе, а гидрохлорид трамадола присутствует в экстрагранулярной фазе, или

(b) трометамол декскетопрофена присутствует в экстрагранулярной фазе, а гидрохлорид трамадола присутствует в интрагранулярной фазе;

и где необязательные эксципиенты не содержат любое связывающее вещество, принадлежащее группе, состоящей из кукурузного крахмала, прежелатинизированного кукурузного крахмала, гипромеллозы и их смеси.

2. Твердая пероральная лекарственная форма по п. 1, представляющая собой таблетку и предпочтительно таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

3. Твердая пероральная лекарственная форма по п. 1 или 2, где средний размер частиц компонентов, образующих экстрагранулярную фазу, составляет между 100 и 300 мкм.

4. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-3, где интрагранулярная фаза содержит разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержит разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы и их смесей, или где твердая пероральная лекарственная форма не содержит лактозу.

5. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-4, где интрагранулярная фаза содержит разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, кармеллозы кальция, кармеллозы, кросповидона и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, кармеллозы кальция, кармеллозы, кросповидона и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержат разрыхлитель, выбранный из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, кармеллозы кальция, кармеллозы, кросповидона и их смесей.

6. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-5, где интрагранулярная фаза содержит смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния,

стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, пальмитата магния, олеата магния, гидрогенизированного растительного масла, талька, макроголей и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, пальмитата магния, олеата магния, гидрогенизированного растительного масла, талька, макроголей и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержат смазывающее вещество, выбранное из стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, пальмитата магния, олеата магния, гидрогенизированного растительного масла, талька, макроголей и их смесей.

7. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-6, где интрагранулярная фаза содержит скользящее вещество, выбранное из талька, производных диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, гидратированного коллоидного диоксида кремния и их смесей, или где экстрагранулярная фаза содержит скользящее вещество, выбранное из талька, производных диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, гидратированного коллоидного диоксида кремния и их смесей, или где интрагранулярная и экстрагранулярная фаза содержат скользящее вещество, выбранное из талька, производных диоксида кремния, безводного коллоидного диоксида кремния, гидратированного коллоидного диоксида кремния и их смесей.

8. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-7, где используют трамадол, имеющий средний размер частиц между 10 и 300 мкм, предпочтительно между 60 и 150 мкм.

9. Способ получения твердой пероральной лекарственной формы по любому из пп. 1-8, включающий стадии:

- (a) смешивания трометамола декскетопрофена и одного или более эксципиентов;
- (b) гранулирования полученной смеси путем сухого гранулирования;
- (c) смешивания полученного гранулята с гидрохлоридом трамадола и необязательно одним или более эксципиентами и
- (d) преобразования полученной смеси в твердую пероральную лекарственную форму.

10. Способ получения твердой пероральной лекарственной формы по любому из пп. 1-8, включающий стадии:

- (a) смешивания гидрохлорида трамадола и одного или более эксципиентов;
- (b) гранулирования полученной смеси путем сухого гранулирования;

(с) смешивания полученного гранулята с трометамолом декскетопрофена и необязательно одним или более эксципиентами; и

(d) преобразования полученной смеси в твердую пероральную лекарственную форму.

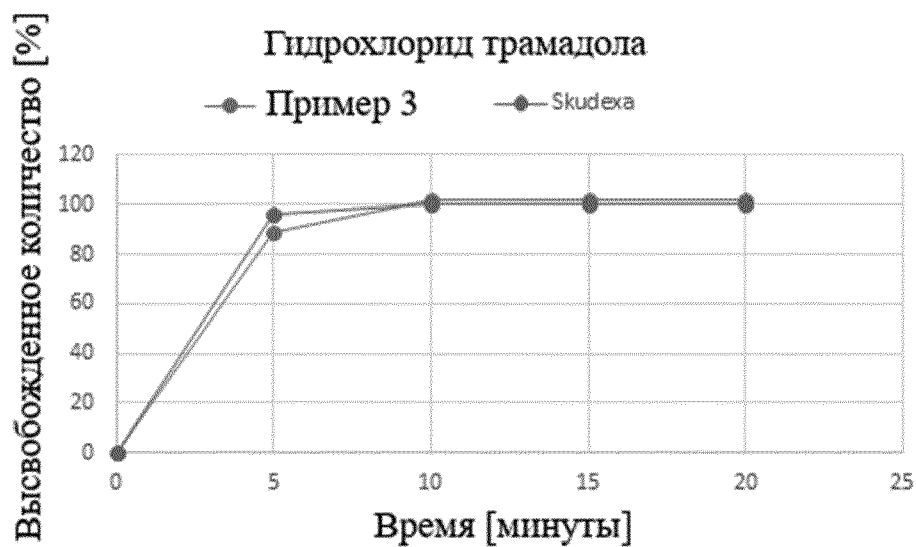
11. Способ по п. 9 или 10, где смесь стадии (а) и/или смесь стадии (с) просеивают перед ее дальнейшей обработкой.

12. Способ по любому из пп. 9-11, где стадия (d) включает прессование смеси с получением таблетки, необязательно с последующим нанесением пленочного покрытия.

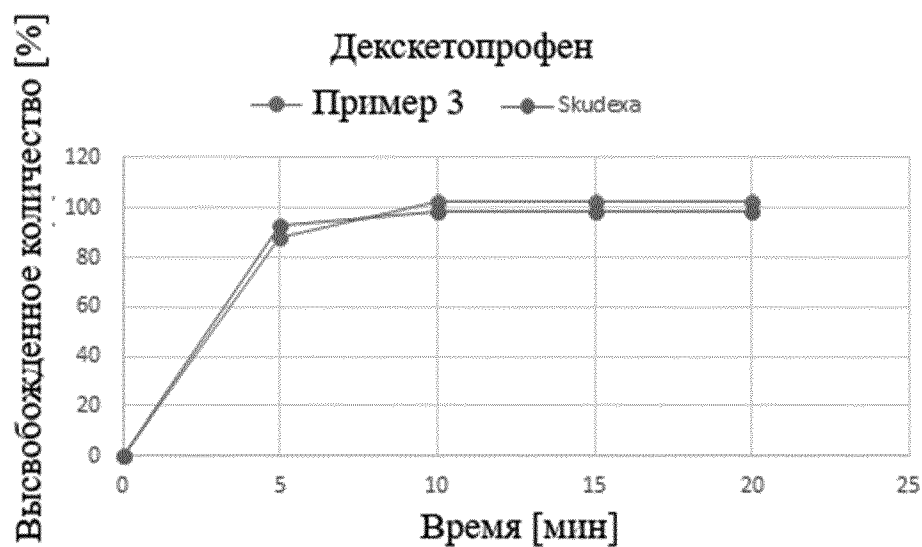
13. Упакованный фармацевтический продукт, где твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-8 упакована в первичную упаковку, содержащую материал PVDC (поливинилдихлорид).

14. Упакованный фармацевтический продукт по п. 13, где материал PVDC содержит PVDC в количестве 120 г/м^2 или более, например, 180 г/м^2 , где материал, содержащий PVDC, предпочтительно представляет собой первичную упаковку из PVC/PVDC/PVC (PVC - поливинилхлорид) с содержанием PVDC 120 г/м^2 или первичную упаковку из PVC/PE/PVDC/PE/PVC (PE - полиэтилен) с содержанием PVDC 180 г/м^2 .

15. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп. 1-8 или упакованный фармацевтический продукт по п. 13 или 14 для применения при лечении боли.



Фиг. 1



Фиг. 2