

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044415**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.08.25**

(21) Номер заявки  
**202191063**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.10.16**

(51) Int. Cl. **A61K 9/68** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2017.01)

---

(54) **НОВАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА**

---

(31) **62/747,267**

(32) **2018.10.18**

(33) **US**

(43) **2021.07.12**

(86) **PCT/IB2019/058820**

(87) **WO 2020/079610 2020.04.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЖОНСОН ЭНД ДЖОНСОН  
КОНСЬЮМЕР ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Колл Грегори И., Макналли  
Джерард П., Дэйв Вайпул (US)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,  
Соколов Р.А. (RU)**

(56) **WO-A1-2017091166  
WO-A1-9412180**

(57) Настоящее изобретение относится к мягкой жевательной дозированной форме, содержащей первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидный материал, который встроен в мягкую жевательную дозированную форму, при этом мягкая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент, а также способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта, с применением мягкой жевательной дозированной формы.

**B1**

**044415**

**044415  
B1**

### **Область применения изобретения**

Настоящее изобретение относится к мягкой жевательной дозированной форме, содержащей первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидном материале/матрице, который внедрен в мягкую жевательную дозированную форму, при этом мягкая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент, а также способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта, с применением такой мягкой жевательной дозированной формы.

### **Предпосылки создания изобретения**

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецептора гистамина, например циметидин, ранитидин, низетидин, роксатин и фамотидин, снижают секрецию кислоты, прямо воздействуя на секретирующие кислоту париетальные клетки, находящиеся в желудочных железах стенки желудка.

Хотя антагонисты H<sub>2</sub>-рецептора гистамина являются в высшей степени эффективными при лечении многих желудочных расстройств, в частности пептических и желудочных язв, существуют определенные группы пациентов, которые не отвечают на лечение. Кроме того, промежуток времени между введением и началом действия ограничивает потенциальное преимущество антагонистов H<sub>2</sub>-рецептора гистамина при лечении острых, самокупируемых желудочных расстройств.

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецептора гистамина обладают потенциальными преимуществами для самостоятельного лечения острых, самокупируемых желудочных расстройств, таких как гиперацидность. Однако замедленное начало их действия вряд ли удовлетворит требование потребителя к быстрому облегчению симптомов.

Было исследовано совместное введение антагонистов H<sub>2</sub>-рецептора гистамина с другими фармацевтически активными веществами, включая антациды. Обоснованием для совместного введения с антацидом служит то, что антацид приносит быстрое облегчение симптомов избыточной кислотности желудка путем нейтрализации, тогда как антагонист H<sub>2</sub>-рецептора гистамина действует независимо путем ингибирования секреции кислоты из париетальной клетки.

Применяемые в настоящее время антациды изготавливают из различных неорганических солей, таких как карбонат кальция, бикарбонат натрия, соли магния и соли алюминия. Гидроксид магния и гидроксид алюминия - самые сильнодействующие соли магния и алюминия, которые часто применяют в комбинации. Кроме того, также используют оксид алюминия, оксид магния, карбонат магния, фосфат алюминия, магалдрат, трисиликат магния, алюминиевую соль сульфата сахарозы (сукралфат).

Однако совместное введение фамотидина зачастую представляет большую сложность, поскольку фамотидин чрезвычайно чувствителен к влажности и может немедленно начать разлагаться в таких условиях.

### **Изложение сущности изобретения**

Настоящее изобретение относится к разработке новой улучшенной мягкой жевательной дозированной формы, содержащей первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидном материале/матрице, которая заключена в мягкую жевательную дозированную форму, при этом мягкая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент. Один пример содержит фамотидин, инкапсулированный в липидный материал и внедренный в мягкую жевательную дозированную форму, содержащую по меньшей мере один антацид.

Настоящее изобретение впервые позволяет доставлять комбинацию фамотидин/антацид в мягкой жевательной дозированной форме. Формат обеспечивает стабильность фамотидина и лучшее сенсорное восприятие в плане болеутоления и обволакивания болезненных тканей пищевода, что дает потребителям более быстродействующее средство лечения.

Мягкие жевательные формы по умолчанию отличаются высоким содержанием воды. Высокое содержание воды может способствовать разложению (гидролизу фамотидина), если в матрицу добавляют необработанный фамотидин. В случае настоящего изобретения липидная вставка/материал предотвращает попадание воды в частицы фамотидина, их дальнейшее взаимодействие и гидролиз.

Наконец, данное изобретение относится к способу применения мягкой жевательной таблетки, как определено выше и ниже в заявке, для лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта, например, изжогой.

### **Краткое описание графических материалов**

На фигуре представлены результаты измерения усилия на образцах с различным количеством СЦТ.

### **Подробное описание вариантов осуществления изобретения**

#### **Определения**

В контексте настоящей заявки и изобретения применяются приведенные ниже определения.

Термин "мягкий жевательный продукт" предназначен для обозначения дозированной формы, которая сохраняет свою целостность и текстуру при жевании, не распадается на отдельные твердые кусочки или частицы при жевании и предназначена для проглатывания. Мягкий жевательный продукт обладает приятным вкусом, пригоден для употребления в пищу, и по текстуре сходен с кондитерской тянучкой или нугой.

Термин "мас.%" предназначен для обозначения процентного содержания ингредиента(ов) от обще-

го массового процентного состава композиции (100%).

В настоящем документе термины "дозировка", "дозированная форма", "стандартная доза" или "доза" означают количество фармацевтического ингредиента, содержащего терапевтически активный(ые) агент(ы), вводимый(ые) за один раз.

"Дозировка", "дозированная форма", "стандартная доза" или "доза" включает введение одной или более единиц фармацевтического ингредиента, вводимых в одно и то же время.

Термин "желудочное заболевание или расстройство" предназначен для обозначения, прежде всего, увеличения секреции вырабатываемой кислоты, которое приводит к изжоге и беспокоящим симптомам метеоризма у субъекта, и также называется расстройством пищеварения. Расстройство пищеварения, также известное как диспепсия, является состоянием нарушения пищеварения. Симптомы могут включать чувство наполнения в верхней части живота, изжогу, тошноту, отрыжку или боль в верхней части живота. Люди также могут во время еды ощущать наполнение раньше, чем ожидалось. Диспепсия представляет собой распространенную проблему и часто бывает вызвана гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) или гастритом.

Мягкая жевательная дозированная форма.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к мягкой жевательной дозированной форме, содержащей первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидном материале/матрице, которая заключена в мягкую жевательную дозированную форму, при этом мягкая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент.

В одном примере инкапсулированный активный фармацевтический ингредиент содержит по меньшей мере один антагонист H<sub>2</sub>-рецептора гистамина, такой как циметидин, ранитидин, низатидин, роксатидин и фамотидин, их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и соли изомеров.

В другом варианте осуществления антагонист H<sub>2</sub>-рецептора представляет собой фамотидин, а второй активный фармацевтический ингредиент представляет собой по меньшей мере один антацид.

Размер частиц инкапсулированного в липид фамотидина составляет от примерно 100 до 5000 мкм или от примерно 200 до 2000 мкм.

Фамотидин внедрен и присутствует в дозированной форме внутри липидной матрицы в виде твердого шарика. Шарик может быть нанесен на поверхность или вставлен (в качестве вставки) в мягкую жевательную дозированную форму. Для получения такого шарика фамотидин суспендируют или диспергируют в липидной основе и осаждают в виде шарика. Его можно осаждать и отверждать в виде шарика, который позже накладывают на мягкий жевательный продукт; или применять в жидком виде и наносить на мягкий жевательный продукт для отвердевания на месте. Такое отверждение может быть облегчено с помощью дополнительной стадии охлаждения при комнатной температуре или температурного охладителя до комнатной температуры (25°C). Фамотидин присутствует в липидных шариках в виде диспергированного твердого вещества или твердого раствора.

Диаметр липидного шарика настоящего изобретения составляет от приблизительно 2 до приблизительно 15 миллиметров или от приблизительно 3 до приблизительно 8 миллиметров. Масса липидного шарика может находиться в диапазоне от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг.

В другом варианте осуществления фамотидин присутствует в виде множества частиц, причем такие частицы покрыты по меньшей мере одним липидным материалом или полимером. В настоящем документе множество частиц образовано по меньшей мере из двух единиц частиц, содержащих фамотидин.

По меньшей мере один антацид выбирают из группы, состоящей из карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида магния, оксида алюминия, гидроксида алюминия, оксида магния, карбоната магния, фосфата алюминия, магалдрата и трисиликата магния.

Липидный материал, инкапсулирующий/покрывающий активный фармацевтический ингредиент, выбран из группы, состоящей из цетостеарилового спирта, глицерилдибегената, глицерилпальмитостеарата, моно-/диглицеридов или гидрогенизированного растительного масла или растительного масла. Другие примеры липидных материалов включают в себя, без ограничений, сложные эфиры жирных кислот, такие как сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, моно-, ди- и триглицериды, глицерилмоностеарат, глицерилтристеарат, глицерилтрилаурат, глицерилмирилат, GlycoWax-932, глицериды лауроилмакрогола-32 и глицериды стеароилмакрогола-32; фосфолипиды, такие как фосфолипиды, включают фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит и фосфатидную кислоту; воски, такие как карнаубский воск, спермацетовый воск, пчелиный воск, канделильский воск, шеллачный воск, микрокристаллический воск и парафиновый воск; и жиры, такие как гидрогенизированные растительные масла, например, масло какао, гидрогенизированное пальмоядровое масло, гидрогенизированное хлопковое масло, гидрогенизированное подсолнечное масло и гидрогенизированное соевое масло; и свободные жирные кислоты и их соли. Эти липиды также подходят для применения в качестве основного липида в липидных шариках или материале.

В некоторых вариантах осуществления эмульгатор или второй липид можно добавлять к основному липиду для размягчения или модификации текстуры липидных шариков или материала. Второй липид

может также выступать в качестве пластификатора. Эмульгаторы включают, без ограничений, полиэтиленсорбитанмоноолеат (полисорбат 60 и 80), глицериды, сложные глицеридовые эфиры, глицерилмоноолеат и моноолеат. Вторые липиды, подходящие для применения в качестве пластификатора, включают в себя, без ограничений, среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Эмульгатор или второй липид (пластификатор) может присутствовать в липидных шариках или материале в количестве от приблизительно 5 процентов до приблизительно 50 процентов или от приблизительно 5 процентов до приблизительно 30 процентов по массе липидных шариков или материала.

Если активным фармацевтическим ингредиентом является фамотидин, он может быть представлен в форме гранулята, шариков или прессованных таблеток.

В дополнение к фамотидину и антациду(ам) мягкая жевательная дозированная форма может также содержать симетикон в качестве активного фармацевтического ингредиента. Симетикон может присутствовать в мягкой жевательной основе, содержащей антацид, или в липидных шариках или гранулах, содержащих фамотидин.

Мягкая жевательная таблетка может дополнительно содержать один или более ингредиентов, выбранных из списка, состоящего из жиров, белков, красителей, ароматизаторов, подсластителей, загустителей, эмульгаторов, антиоксидантов, консервантов, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, гелеобразующих агентов и разрыхлителей.

Примерами ароматизаторов являются мята перечная, мята колосовая, эвкалипт, солодка, ваниль, карамель, ягодное ассорти, фруктовое ассорти, черная смородина, голубика, вишня и лимон.

При необходимости маскируется вкус одного или более активных фармацевтических ингредиентов. Технологии маскировки вкуса хорошо известны специалистам в данной области.

Примеры эксципиентов включают жиры, белки, наполнители, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители, наполнители, связующие/гелеобразующие агенты и их смеси.

Приемлемые смазывающие средства включают длинноцепочечные жирные кислоты и их соли, такие как стеарат магния и стеариновая кислота, тальк, глицеридные воски и их смеси.

Приемлемым веществом, способствующим скольжению, является коллоидный диоксид кремния.

Примеры подсластителей включают синтетические или натуральные сахара; искусственные подсластители, такие как сахарин, сахарин натрия, сукралоза, аспартам, ацесульфам, тауматин, глицирризин, сукралоза, цикламат, дигидрохалькон, алитам, миракулин и монеллин; сахарные спирты, такие как сорбит, маннит, глицерин, лактит, мальтит и ксилит; сахара, экстрагируемые из сахарного тростника и сахарной свеклы (сахарозу), декстрозу (также называемую глюкозой), фруктозу (также называемую левулозой) и лактозу (также называемую молочным сахаром); изомальта, стевии и их смесей.

Примеры красителей включают лаки и красители, утвержденные в виде пищевой добавки.

Примеры подходящих наполнителей включают кукурузный сироп, сахарозу, крахмалы, жиры, белки и желатин. К дополнительным материалам, которые могут использоваться в мягкой жевательной основе, относятся твердые вещества кукурузного сиропа, сахароза, крахмалы, жиры, белки и/или желатин.

В одном варианте осуществления дозированная форма покрыта оболочкой. Дозированная форма может быть покрыта оболочкой на основе сахара или сахарного спирта или пленочной оболочкой. Примеры материалов для покрытий на основе сахара или сахарного спирта включают, без ограничений, сахарозу, декстрозу или ксилит.

Примеры полимеров для использования в пленочной оболочке включают, помимо прочего, гипромеллозу, поливиниловый спирт и сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, а также их смеси.

Количество фамотидина может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 30 мг, а количество антацида(ов) - от приблизительно 200 до приблизительно 3000 мг. Количество фамотидина в липидном шарике может составлять от приблизительно 5 процентов до приблизительно 40 процентов или от приблизительно 10 процентов до приблизительно 30 процентов по массе липидного шарика.

Антагонист H<sub>2</sub>-рецептора гистамина, такой как фамотидин, может присутствовать в количестве от около 2 мг до около 30 мг, например, от 4 до 20 мг или от 8 до 12 мг, или 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 мг.

Антацид может присутствовать в количестве от около 200 мг до около 3000 мг. Если используются два разных антацида, то они могут присутствовать в одинаковых или в разных количествах, в зависимости от конкретных комбинаций. Примеры представляют собой дозированную форму, содержащую карбонат кальция в количестве от около 400 до около 1000 мг, например, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, и гидроксид магния в количестве от около 50 до около 300 мг, например, от около 100 до около 200 мг, например, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 165, 170, 180, 190 или 200 мг. Если используется оксид алюминия или гидроксид алюминия, то он может использоваться в количестве от около 200 до около 600 мг, например 300, 400, 500 или 600 мг.

В другом аспекте изобретение относится к мягкой жевательной таблетке, в которой инкапсулированным активным фармацевтическим ингредиентом является лоперамид, а другим активным фармацевтическим ингредиентом является по меньшей мере один симетикон.

Также желательно, чтобы липидный шарик, содержащий фамотидин, и окружающая мягкая жевательная основа, содержащая антацид, имели аналогичную текстуру при жевании. Текстуру можно определить посредством анализа усилия в зависимости от времени. В этом аспекте изобретения разница в общей площади усилия в зависимости от времени составляет менее 10000 г/с между липидным шариком и мягкой жевательной основой.

В другом аспекте настоящего изобретения фамотидин со временем не разлагается. В этом аспекте общее количество примесей фамотида в дозированной форме составляет менее 1,5% в условиях хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев и менее 1,0% в условиях хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации, без ограничений, настоящего изобретения в любом образе, форме или виде, явно или неявно.

Пример 1. Подготовка шарика фамотида (вставка) в плавкой съедобной матрице.

Раствор расплава фамотида и интегрированный мягкий жевательный продукт готовили следующим образом.

1. Были подготовлены партии приблизительно по 30 г в соответствии с формулой базового соотношения, приведенной в табл. 1.

2. Материалы в плавкой съедобной матрице расплавляли в сосуде из нержавеющей стали при температуре приблизительно 70°C. Фамотидин диспергировали в расплавленном материале и непрерывно перемешивали до достижения равномерного распределения.

3. Для транспортировки отмеренного количества расплавленной смеси для образования шариков, которые затем затвердевали при охлаждении, использовали пипетку.

4. Вариации отдельных материалов, входящих в состав основы, представлены в табл. 2.

Таблица 1  
Состав основы съедобной матрицы шарика фамотида

Ингредиент	мг/шарик	% масс./масс.
Плавкая съедобная матрица*	56,7	85,00
Фамотидин (мелкодисперсный порошок)	10,0	15,00
ИТОГО	66,7	100,00

\* Липофильный термопластичный материал, который в некоторых примерах также содержит пластификатор для смягчения материала.

Таблица 2  
Исходные ингредиенты для шариков, содержащих фамотидин

ФОРМУЛА 1		
Ингредиент	мг/таб.	% масс./масс.
SP Crodacol CS50 <sup>1</sup> (цетостеариловый спирт)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
ФОРМУЛА 2		
Ингредиент	мг/таб.	% масс./масс.
Compritol 888 ATO <sup>2</sup> (глицерилдибегенат)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
ФОРМУЛА 3		
Ингредиент	мг/таб.	%

		<b>масс./масс.</b>
Geleol <sup>3</sup> (моно-/диглицериды, NF)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
<b>ФОРМУЛА 4</b>		
<b>Ингредиент</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>% масс./масс.</b>
Стеротекс (гидрогенизированное хлопковое масло, NF)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
<b>ФОРМУЛА 5</b>		
<b>Ингредиент</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>% масс./масс.</b>
SP Crodacol CS50 <sup>1</sup> (цетостеариловый спирт)	43,34	65,00
Gelucire <sup>4</sup> 50/13 (глицериды стеароилполиоксила-32)	13,33	20,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
<b>ФОРМУЛА 6</b>		
<b>Ингредиент</b>	<b>мг/таб.</b>	<b>% масс./масс.</b>
Compritol 888 АТО (глицерилдибегенат)	43,34	65,00
Gelucire 50/13 (глицериды стеароилполиоксила-32)	13,33	20,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00

1: производства Croda Corporation;

2: производства Gattefosse Corporation;

3: производства Gattefosse Corporation;

4: производства Gattefosse Corporation.

Пример 2. Оценка стабильности.

Шарики из примера 1 (формула 1-6) подвергали воздействию различных условий в сосудах из янтарного стекла для определения стабильности фамотидина. Количественный анализ фамотидина и примесей фамотидина проводили в сравнении со стандартным раствором фамотидина, приготовленным в концентрации 400 мкг/мл, с использованием ВЭЖХ со следующими параметрами.

Колонка: Advanced Chromatography Technologies (ACE) C8, 3 мкм (150×4,6 мм внутр. диам.), ACE-112-1546;

подвижная фаза: градиентный способ натрий-фосфатного буфера: ACN (от 98:2 об./об. до 30:70 в течение 26 мин);

скорость потока: 1,0 мл/мин;

объем введенной пробы: 15 мл;

УФ-детектор при 278 нм.

Подготовка образцов включала в себя следующие стадии:

для образцов, содержащих глицерилдибегенат (Compritol): добавляли 50 мл хлороформа и перемешивали до растворения, доводили до объема хлороформом и тщательно перемешивали;

для образцов, содержащих цетостеариловый спирт (Crodacol): добавляли 50 мл метилового спирта и перемешивали с помощью механического шейкера до растворения; доводили до объема метиловым спиртом и тщательно перемешивали.

Часть А. Хранение в сосудах из янтарного стекла.

В табл. 3 приведены результаты исследования стабильности.

Таблица 3

Результаты исследования стабильности. Шарики, хранящиеся в сосудах из янтарного стекла

Образец	Условия	Анализ	FAM-A1 <sup>a</sup>	FAM-A3 <sup>b</sup>	FAM-A6 <sup>c</sup>	FAM-UDP <sup>d</sup>	FAM-UDP2 <sup>d</sup>
Формула 1	2 недели, КТ	104,3	Не обнаружено	0,125	Не обнаружено	0,145	Не обнаружено
Формула 2	2 недели, КТ	101,9	Не обнаружено	0,124	Не обнаружено	0,141	Не обнаружено
Формула 3	2 недели, КТ	104,3	Не обнаружено	0,123	Не обнаружено	0,149	Не обнаружено
Формула 4	2 недели, КТ	103,8	Не обнаружено	0,119	0,144	0,136	Не обнаружено
Формула 5	2 недели, КТ		Не обнаружено				
Формула 6	2 недели, КТ		Не				

			обнаружен о				
Формула 1	2 недели, 40°C/ОВ 75%	103,2	Не обнаружен о	0,122	Не обнаруже но	0,140	Не обнаружено
Формула 2	2 недели, 40°C/ОВ 75%	100,6	Не обнаружен о	0,124	Не обнаруже но	0,158	Не обнаружено
Формула 3	2 недели, 40°C/ОВ 75%	102,6	Не обнаружен о	0,123	0,17	0,169	Не обнаружено
Формула 4	2 недели, 40°C/ОВ 75%	103,4	Не обнаружен о	0,123	Не обнаруже но	0,141	Не обнаружено
Формула 5	2 недели, 40°C/ОВ 75%		Не обнаружен о				
Формула 6	2 недели, 40°C/ОВ 75%		Не обнаружен о				
Формула 1	3 месяца, КТ	130,3	Не обнаружен о	0,158	0,1	0,128	Не обнаружено
Формула 2	3 месяца, КТ	121,2	Не обнаружен о	0,142	0,127	0,122	Не обнаружено
Формула 3	3 месяца, КТ	120,3	Не обнаружен о	0,139	0,125	0,125	Не обнаружено
Формула 4	3 месяца, КТ	123,4	Не обнаружен о	0,145	0,122	0,124	Не обнаружено
Формула 5	3 месяца, КТ	100,0	Не обнаружен	0,115		0,096	Не обнаружено

			о				
Формула б	3 месяца, КТ	94,8	0,102	0,110	0,107	0,118	Не обнаружено
Формула 1	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	123,4	Не обнаружено	0,151	0,095	0,121	Не обнаружено
Формула 2	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	126,5	Не обнаружено	0,161	0,107	0,219	Не обнаружено
Формула 3	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	112,1	Не обнаружено	0,152	0,107	0,605	0,731
Формула 4	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	124,9	Не обнаружено	0,156	0,131	0,125	Не обнаружено
Формула 5	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	94,8	Не обнаружено	0,112	Не обнаружено	0,091	Не обнаружено
Формула б	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	99,0	Не обнаружено	0,118	Не обнаружено	0,277	Не обнаружено

а: FAM-A1: примесь фамотидина А1;

б: FAM-A3: примесь фамотидина А3;

с: FAM-A6: примесь фамотидина А6;

д: FAM UDP: неопределенный продукт разложения фамотидина;

КТ - комнатная температура;

ОВ - относительная влажность.

Часть В. Хранение в открытой чашке Петри.

Для оценки стабильности в открытых чашках Петри выбрали составы в образцах 1 и 2. Образцы помещали в открытую чашку в соответствующей устойчивой среде.

В табл. 4 приведены сводные результаты стабильности фамотидина в шариках во время исследования в открытой чашке Петри при 40°C/ОВ 75% (относительная влажность) в течение 3 месяцев. Минимальное разложение фамотидина наблюдалось через 3 месяца.

Таблица 4

Результаты исследований стабильности. Стабильность в открытой чашке Петри

Образец	Условия	Анализ	FAM-A1	FAM-A3	FAM-A6	FAM-UDP	FAM-UDP2
Формула 1	Исходно	100,4	Не обнаружено	0,119	Не обнаружено	0,107	Не обнаружено
Формула 2	Исходно	126,1	Не обнаружено	0,148	Не обнаружено	0,135	Не обнаружено
Формула 1	2 недели, 40°C/ОВ 75%	98,6	Не обнаружено	0,117	Не обнаружено	0,094	Не обнаружено
Формула 2	2 недели, 40°C/ОВ 75%	120,0	Не обнаружено	0,146	Не обнаружено	0,126	Не обнаружено
Формула 1	4 недели, 40°C/ОВ 75%	100,2	Не обнаружено	0,133	Не обнаружено	0,112	Не обнаружено
Формула 2	4 недели, 40°C/ОВ 75%	115,8	Не обнаружено	0,151	Не обнаружено	0,133	Не обнаружено
Формула 1	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	101,7	Не обнаружено	0,157	Не обнаружено	Не обнаружено	0,12
Формула 2	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	123,4	0,102	0,181	Не обнаружено	Не обнаружено	0,15

Пример 3. Образцы с различными уровнями среднецепочечных триглицеридов (СЦГ) и измерением усилия.

Чтобы размягчить шарики так, чтобы текстура была аналогична мягкому жевательному продукту, в Crodacol и Compritol добавляли различные уровни СЦГ, как показано в табл. 5, с соответствующими измерениями усилия.

Измерения усилия анализировали для сравнения шариков из табл. 5 с коммерческим продуктом Ro-laid® Soft Chew, чтобы максимально приблизить органолептическую текстуру мягкого жевательного ингредиента и шарика. Твердость измеряли с помощью анализатора профиля текстуры со следующими параметрами испытания:

толщина материала - твердый блок приблизительно 20 мм;

зонд - сменный зонд с иглой;

датчик усилия - 5 кг;

профиль испытания - проникновение на 2 мм при 0,2 мм/с.

Результаты.

Смеси, содержащие 30% масла СЦГ, имели самые низкие значения твердости (не включены в график). Для исследований стабильности было выбрано 15% масло СЦГ, чтобы свести к минимуму вымывание масла из шариков в мягкую жевательную матрицу.

Таблица 5  
Образцы с различными уровнями содержания СЦТ

Все они содержат 15% фамотидина	Состав	Область измерения усилия F-T 1:2 (г/с)
Crodacol без СЦТ	Формула 7	24 217,775
Compritol без СЦТ	Формула 8	16 318,691
Crodacol 15% СЦТ	Формула 9	13 159,655
Compritol 15% СЦТ	Формула 10	8 805,754
Crodacol 20% СЦТ	Формула 11	9 599,951
Compritol 20% СЦТ	Формула 12	7 040,707
Crodacol 30% СЦТ	Формула 13	8713,572
Compritol 30% СЦТ	Формула 14	4254,296
Мягкий жевательный продукт		
** Rolaidс® Chew коммерческий продукт 2**	6312A	858,712

На фиг. 1 представлены результаты измерения усилия на образцах с различным количеством СЦТ.

Пример 4. Стабильность шариков фамотидина в мягком жевательном продукте.

Для исследования стабильности основания использовали мягкий жевательный продукт Rolaidс® в сочетании с шариками фамотидина. Данные стабильности представлены в табл. 7.

Ингредиенты шариков для применения в комбинации с мягким жевательным продуктом представлены в табл. 6.

Таблица 6  
Ингредиенты в комбинации с мягким жевательным продуктом

<b>ФОРМУЛА 15</b>		
Ингредиент	мг/таб.	% масс./масс.
Compritol 888 АТО (глицерилдибегенат)	46,7	70,00
Labrafac Lipophile WL 1349 (масло СЦТ)*	10,0	15,00
Фамотидин	10,0	15,00
	66,7	100,00
<b>ФОРМУЛА 16</b>		
Ингредиент	мг/таб.	% масс./масс.
SP Crodacol CS50 (цетостеариловый спирт)	46,7	70,00
Labrafac Lipophile WL 1349 (масло СЦТ)*	10,0	15,00
Фамотидин	10,0	15,00
	66,7	100,00

\* масло СЦТ добавляли для размягчения матрицы шариков.

Подготовка образцов для исследования стабильности: 5 г Rolaidс® Softchew нарезали на 6 кусочков. Для каждого условия тестирования взвешивали приблизительно 200 мг шариков с фамотидином. В каждый нарезанный кусок жевательного продукта вставляли один или два шарика и выполняли тестирование дважды для каждого условия.

Хранение образцов: образцы помещали в сосуд из янтарного стекла и выдерживали в устойчивой среде при исходной температуре 40°C/ОВ 75% в течение 2 недель, 4 недель, 2 месяцев и 3 месяцев.

Следующие ингредиенты отображаются на упаковке для коммерческого продукта Rolaidс® Softchew.

Активные компоненты.

В каждом жевательном продукте: карбонат кальция Фарм. США (1330 мг), гидроксид магния Фарм. США (235 мг).

Неактивные компоненты:

кукурузный крахмал, кукурузный сироп, твердые вещества кукурузного сиропа, глицерин, гидрогенизированное кокосовое масло, лецитин, натуральный и искусственный ароматизаторы, пищевой краситель Red 40 Lake, сахароза, вода.

Другая информация.

Каждый жевательный продукт содержит: кальций 535 мг, магний 100 мг. Хранение при температуре от 68° до 77°F (от 20° до 25°C) в сухом месте.

Таблица 7

Результаты стабильности шарика фамотидина в комбинации с мягким жевательным продуктом

Образец	Условия	Анали з	FAM- A1 <sup>a</sup>	FAM- A3 <sup>b</sup>	FAM- A6 <sup>c</sup>	FAM- UDP	FAM- UDP2
<b>Формула 15+мягкий жевательны й продукт</b>							
Образец 1	Исходно	122,0	0,062	0,148	Не обнаружено	0,161	Не обнаружено
Образец 2	Исходно	122,1	0,063	0,148	Не обнаружено	0,157	Не обнаружено
Образец 3	2 недели, 40°C/ОВ 75%	121,6	0,095	0,154	Не обнаружено	Не обнаружено	0,150
Образец 4	2 недели, 40°C/ОВ 75%	125,8	0,101	0,160	0,045	Не обнаружено	0,156
Образец 5	4 недели, 40°C/ОВ 75%	123,5	0,097	0,160	Не обнаружено	Не обнаружено	0,145
Образец 6	4 недели, 40°C/ОВ 75%	121,0	0,094	0,155	Не обнаружено	Не обнаружено	0,149
Образец 7	2 месяца, 40°C/ОВ 75%	114,8	0,086	0,143	0,054	Не обнаружено	0,128
Образец 8	2 месяца, 40°C/ОВ 75%	116,2	0,086	0,144	0,053	Не обнаружено	0,131
Образец 9	2 месяца, 40°C/ОВ 75%	98,4	0,073	0,122	0,062	Не обнаружено	0,111
Образец 10	2 месяца, 40°C/ОВ 75%	94,3	0,067	0,115	0,052	Не обнаружено	0,107
Образец 11	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	123,0	0,065	0,146	Не обнаружено	Не обнаружено	0,118
Образец 12	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	121,5	0,074	0,144	0,039	Не обнаружено	0,119

Образец 13	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	98,0	He обнаружено	0,111	He обнаружено	He обнаружено	0,088
Образец 14	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	97,1	0,044	0,108	0,043	He обнаружено	0,091
<b>Формула</b> <b>16+мягкий</b> <b>жевательны</b> <b>й продукт</b>							
Образец 1	Исходно	99,1	0,048	0,121	He обнаружено	0,129	He обнаружено
Образец 2	Исходно	99,8	0,05	0,122	He обнаружено	0,129	He обнаружено
Образец 3	2 недели, 40°C/ОВ 75%	88,4	0,044	0,110	He обнаружено	He обнаружено	0,188
Образец 4	2 недели, 40°C/ОВ 75%	95,9	0,074	0,122	0,060	He обнаружено	0,393
Образец 5	4 недели, 40°C/ОВ 75%	86,3	0,064	0,112	He обнаружено	He обнаружено	0,280
Образец 6	4 недели, 40°C/ОВ 75%	92,6	0,070	0,120	0,054	He обнаружено	0,317
Образец 7	2 месяца, 40°C/ОВ 75%	74,7	He обнаружено	0,091	He обнаружено	He обнаружено	0,095
Образец 8	2 месяца, 40°C/ОВ 75%	72,0	He обнаружено	0,087	He обнаружено	He обнаружено	0,091
Образец 9	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	63,0	He обнаружено	0,072	He обнаружено	He обнаружено	0,057
	40°C/ОВ 75%		обнаружено		обнаружено	обнаружено	
Образец 10	3 месяца, 40°C/ОВ 75%	63,5	He обнаружено	0,073	He обнаружено	He обнаружено	0,059

Пример 5. Частицы с покрытием и дозированная форма.  
Часть А. Гранулирование фамотидина.

Таблица 8  
Ингредиенты для гранулирования частиц фамотидина (партия 1,5 кг)

	% (масс./масс.)	Грамм для партии массой 1,5 кг
Моногидрат лактозы, не содержащий на ощупь твердых частичек, NF	81,00	1215
Фамотидин по Фарм. США	13,00	195
Гипромеллоза E5 Premium USP	6,00	90
Очищенная вода по Фарм. США	xxx	810

1. Моногидрат лактозы и фамотидин пропускали через сито с размером ячеек 40.
  2. Две трети общего количества воды нагревали до 70-80°C. При перемешивании с помощью миксера с высоким сдвиговым усилием медленно добавляли в воду гипромеллозу. Добавляли остальную часть воды. Раствор охлаждали и оставляли для деаэрирования.
  3. Гранулирование проводили в установке Huttlin Diskjet, распыляя гранулирующую жидкость, полученную на этапе 2, со скоростью 50 куб. см/мин. После завершения гранулирования частицы сушили и выгружали для нанесения покрытия из расплава.
  4. После гранулирования материал пропускали через сито с размером ячеек 18 перед нанесением покрытия из расплава.
- Часть В. Покрытие из расплава.  
Для нанесения покрытия из расплава глицерилпальмитостеарат (доступный в продаже под названием Precirol ATO производства Gattefosse Corporation) нагревают до температуры приблизительно 60°C и распыляют на грануляцию фамотидина из части А в установке Huttlin Diskjet. Частицы покрывали покрытием с увеличением массы на 30%.
- Часть С. Мягкий жевательный состав со встроенными частицами с покрытием.  
Следующая дозированная форма была приготовлена с использованием частиц с покрытием фамотидина из части А.

Таблица 9

	С фамотидином (г на партию)	%	мг/кусоч 5 г
Декстрозный эквивалент 42 кукурузная патока (85% твердых веществ)	126	31,5	1575
Карбонат кальция	64	16	800
Гидроксид магния	13,2	3,3	165
Фамотидин с покрытием	12,4	3,1	155
Кондитерский продукт 10-кратный сахар	116	29	1450
Твердые вещества кукурузного сиропа	32	8	400
Сукралоза	2,8	0,7	35
Глицерин	6	1,5	75
Кокосовое масло	24	6	300
Лецитин	2,4	0,6	30
Ароматизатор	1,2	0,3	15
Итого	400	100	5000
Примечание. Фамотидин с покрытием имеет активность 6,5%			

1. Способ смешивания: кукурузный сироп 42, нагревали до 90°C и смешивали с глицерином с помощью лабораторного миксера.
2. На этапе 1 в жидкую смесь добавляли кондитерский сахар, карбонат кальция, гидроксид магния, твердые вещества кукурузного сиропа.
3. В отдельном контейнере кокосовое масло нагревали до 40-45°C и смешивали с лецитином.
4. Частицы фамотидина с покрытием, полученные на этапе А, смешивали со смесью кокосового масла и лецитина, а затем добавляли к смеси, полученной на этапе 2. В конце добавляли ароматизатор и краситель. Температура конечной смеси в процессе добавления фамотидина с покрытием составила при-

близительно 40°C.

5. Мягкую жевательную смесь перемешивали до однородного состояния.

6. Смесь охлаждали и отверждали, и вручную разрезали на куски по 5 г.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Мягкая жевательная дозированная форма, предназначенная для лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта, содержащая первый активный фармацевтический ингредиент, представляющий собой фамотидин, инкапсулированный в липидном материале/матрице, при этом липидный материал включает основной липид и второй липид, причем второй липид представляет собой среднецепочечный триглицерид (СЦТ), в которой инкапсулированный в липиде активный фармацевтический ингредиент заключен в мягкую жевательную дозированную форму, и в которой мягкая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент, представляющий собой по меньшей мере один антацид.

2. Мягкая жевательная дозированная форма по п.1, в которой размер частиц инкапсулированного в липиде фамотицина составляет от 100 до 5000 микрон, например, от 200 до 2000 микрон.

3. Мягкая жевательная дозированная форма по п.1, в которой по меньшей мере один антацид выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида магния, гидроксида алюминия, оксида алюминия, оксида магния, карбоната магния, фосфата алюминия, магалдрата и трисиликата магния.

4. Мягкая жевательная дозированная форма по пп.1-3, в которой основной липид в липидном материале выбран из группы, состоящей из цетостеарилового спирта, глицерилдиглицерата, моно-/диглицеридов, гидрогенизированного растительного масла или растительного масла.

5. Мягкая жевательная дозированная форма по любому из пп.1-4, в которой фамотидин представляет собой гранулят, шарик или прессованную таблетку, пеллеты или мини-таблетки.

6. Мягкая жевательная дозированная форма по любому из пп.1-5, в которой липидный материал пластифицирован для соответствия текстуре мягкой жевательной матрицы.

7. Мягкая жевательная дозированная форма по п.6, в которой пластификатором является масло со среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) в диапазоне от 5 до 50% по массе липидного материала.

8. Мягкая жевательная дозированная форма по пп.1-7, в которой по меньшей мере один антацид выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида магния, гидроксида алюминия, оксида алюминия, оксида магния, карбоната магния, фосфата алюминия, магалдрата и трисиликата магния.

9. Мягкая жевательная дозированная форма по пп.1-8, дополнительно содержащая третий активный фармацевтический ингредиент, представляющий собой симетикон.

10. Мягкая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, где мягкая жевательная дозированная форма дополнительно содержит один или более ингредиентов, выбранных из перечня, состоящего из красителей, ароматизаторов, подсластителей, загустителей, эмульгаторов, антиоксидантов, консервантов, гелеобразующих агентов и разрыхлителей.

11. Мягкая жевательная дозированная форма по п.10, в которой ароматизатор выбран из группы, состоящей из мяты перечной, мяты колосовой, эвкалипта, солодки, ванили, карамели, ягодного ассорти, фруктового ассорти, черной смородины, голубики, вишни и лимона.

12. Мягкая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой вкус активного(ых) фармацевтического(их) ингредиента(ов) замаскирован.

13. Мягкая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой фамотидин присутствует в количестве от 2 до 30 мг.

14. Мягкая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой антацид присутствует в количестве от 200 до 3000 мг.

15. Способ лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта, путем применения мягкой жевательной дозированной формы по любому из пп.1-14.

16. Способ лечения субъекта, страдающего изжогой, путем применения мягкой жевательной дозированной формы по любому из пп.1-14.

