

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047967**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.04

(21) Номер заявки
202290983

(22) Дата подачи заявки
2020.09.15

(51) Int. Cl. **A61K 9/0056** (2006.01)
A61K 9/1617 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

(54) **ГЕЛЕВАЯ ЖЕВАТЕЛЬНАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА**(31) **62/906,839**(32) **2019.09.27**(33) **US**(43) **2022.06.09**(86) **PCT/IB2020/058550**(87) **WO 2021/059082 2021.04.01**

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

(72) Изобретатель:
Даве Випул, Пандей Анураг (US)

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

(56) **US-A1-2014242214
WO-A2-2008039052**

MUHAMMAD SHAFIQUE ET AL:
"Fabrication, Characterization, and In Vivo Evaluation of Famotidine Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Boosting Oral Bioavailability", JOURNAL OF NANOMATERIALS, vol. 2017, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 1-10, XP055746463, US ISSN: 1687-4110, DOI: 10.1155/2017/7357150 the whole document in particular: abstract page 1, left-hand column, line 12 - right-hand column, line 7 page 2, left-hand column, line 4 - line 23 page 7, right-hand column, line 8 - line 11 par. "Conclusion"; page 8

ROMER RASSING ET AL: "Chewing gum as a drug delivery system", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 13, no. 1-2, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 89-121, XP023861788, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/0169-409X(94)90028-0 [retrieved on 1994-01-01] the whole document

**WO-A1-0217731
WO-A1-2020079610**

(57) Настоящее изобретение относится к гелевой жевательной дозированной форме, содержащей первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидный материал, с заключением в гелевую жевательную дозированную форму, и при этом гелевая жевательная дозированная форма содержит, по меньшей мере, второй активный фармацевтический ингредиент, а также к способу лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта, с применением гелевой жевательной дозированной формы. Один пример включает в себя фамотидин, инкапсулированный в липидный материал и заключенный в гелевую жевательную дозированную форму, содержащую по меньшей мере один антацид. Липидная вставка/материал предотвращает попадание воды в частицы фамотицина и препятствует их дальнейшему взаимодействию, разложению и гидролизу.

047967 B1

047967 B1

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к гелевой жевательной дозированной форме, содержащей по меньшей мере первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидном материале/матрице, с заключением в гелевую жевательную дозированную форму, и при этом гелевая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент, а также к способу лечения субъекта, страдающего желудочным заболеванием или расстройством, с применением такой гелевой жевательной дозированной формы.

Предпосылки создания изобретения

Антагонисты H₂-рецептора гистамина, например циметидин, ранитидин, низетидин, роксатин и фамотидин, снижают секрецию кислоты, прямо воздействуя на секретирующие кислоту париетальные клетки, расположенные в желудочных железах стенки желудка.

Хотя антагонисты H₂-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 H₂-рецептора гистамина при лечении острых, самокупируемых желудочных расстройств.

Антагонисты H₂-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 H₂-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 H₂-рецептора гистамина действует независимо путем ингибирования секреции кислоты из париетальной клетки.

Применяемые в настоящее время антациды получают 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 и алюминиевую соль сульфата сахарозы (сукралфат).

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

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к разработке новой улучшенной гелевой жевательной дозированной формы, содержащей первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидном материале/матрице, с заключением в гелевую жевательную дозированную форму, и при этом гелевая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент. Один пример включает в себя фамотидин, инкапсулированный в липидный материал и заключенный в гелевую жевательную дозированную форму, содержащую по меньшей мере один антацид.

В настоящем изобретении впервые обеспечена доставка комбинации фамотидин/антацид в гелевой жевательной дозированной форме. Формат обеспечивает стабильность фамотидина и лучшее сенсорное восприятие в плане утоления боли и обволакивания болезненных тканей пищевода, что обеспечивает более быстродействующее средство лечения для потребителей.

Гелевые жевательные формы по своей природе 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. Кроме того, гелевая жевательная матрица настоящего изобретения может содержать антацидный компонент, который затем взаимодействует с фамотидином и способствует его разложению.

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

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлены результаты измерения усилия на образцах с различным количеством СЦТ и применением доступного в продаже Roloids® Softchew. На фиг. 2-5 представлены кривые зависимости усилия от сдвига образцов гелевых жевательных композиций.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Определения

В контексте настоящей заявки и изобретения применяются приведенные ниже определения.

Термин "гелевый жевательный продукт" или "гелевая жевательная композиция" предназначен для обозначения дозированной формы, которая сохраняет свою целостность и текстуру при жевании, не рас-

падает на отдельные твердые кусочки или частицы при жевании и предназначена для проглатывания. Мягкий жевательный продукт обладает приятным вкусом, пригоден для употребления в пищу, а по текстуре сходен с кондитерской тянучкой или нугой.

Термин "мас.%" предназначен для обозначения процентного содержания ингредиента(-ов) от общего 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" прежде всего предназначен для обозначения увеличения секреции вырабатываемой кислоты, что приводит к изжоге и беспокоящим симптомам метеоризма у субъекта, иное обозначение - расстройство 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. Кроме того, во время еды ощущение наполнения может быть раньше ожидаемого. Диспепсия представляет собой распространенную проблему и часто бывает вызвана гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) или гастритом.

Гелевая жевательная дозированная форма

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к гелевой жевательной дозированной форме, содержащей по меньшей мере первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидном материале/матрице, с заключением в гелевую жевательную дозированную форму, и при этом гелевая жевательная дозированная форма содержит по меньшей мере второй активный фармацевтический ингредиент.

В одном примере первый активный фармацевтический ингредиент содержит по меньшей мере один антагонист H₂-рецептора гистамина, такой как циметидин, ранитидин, низатидин, роксатидин и фамотидин, их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и соли изомеров.

В другом варианте осуществления антагонист H₂-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 мкм до примерно 5000 мкм, например от примерно 100 мкм до примерно 500 мкм, от примерно 200 мкм до примерно 2000 мкм.

Фамотидин заключен в дозированную форму и находится в ней внутри липидной матрицы в виде твердой гранулы. Гранулу можно наносить на поверхность или вводить (в качестве вставки) в гелевую жевательную дозированную форму. Для получения такой гранулы фамотидин суспендируют или диспергируют в липидной основе и осаждают в виде гранулы. Его можно осаждать и отверждать в виде гранулы, которую затем вносят в гелевый жевательный продукт; или его можно применять в жидкой форме и наносить на гелевый жевательный продукт для отверждения на месте. Гранулу можно помещать в форму или матрицу, после чего поверх гранулы заливают жидкую гелевую жевательную композицию с отверждением на месте. В ходе данной процедуры жидкая гелевая жевательная композиция находится при более низкой температуре по сравнению с температурой, при которой происходит размягчение или плавление липидной матрицы. После отверждения гранула может быть полностью заключена в гелевую жевательную композицию, или ее часть может выходить на поверхность.

Такое отверждение может включать дополнительную стадию охлаждения при комнатной температуре или температуре ниже комнатной температуры (25°C). Фамотидин присутствует в липидных гранулах в виде диспергированного твердого вещества или твердого раствора. В одном варианте осуществления температура, при которой липидную матрицу, содержащую фамотидин, вводят в гелевый жевательный состав (в жидком или полутвердом состоянии), ниже температуры, при которой может происходить размягчение или плавление липидного материала.

Диаметр липидной гранулы настоящего изобретения составляет от примерно 2 до примерно 15 мм или от примерно 3 до примерно 8 мм. Масса липидной гранулы может находиться в диапазоне от примерно 20 мг до примерно 150 мг или от примерно 30 мг до примерно 80 мг.

В другом варианте осуществления фамотидин присутствует в виде множества частиц, причем такие частицы покрыты по меньшей мере одним липидным материалом или полимером.

По меньшей мере один антацид выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида магния, оксида алюминия, гидроксида алюминия, оксида магния, карбоната магния, фосфата алюминия, магалдрата и трисиликата магния или их смесей. В одном варианте осуществления антацид диспергирован внутри матрицы гелевой жевательной композиции.

Липидный материал, инкапсулирующий/покрывающий активный фармацевтический ингредиент, выбран из группы, состоящей из цетостеарилового спирта, глицерилдигибегената, глицерилпальмитостеарата, моно-/диглицеридов или гидрогенизированного растительного масла или растительного масла. Другие примеры липидных материалов включают в себя, без ограничений, сложные эфиры жирных ки-

слот, такие как сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, моно-, ди- и триглицериды, глицерилмоно-стеарат, глицерилтристеарат, глицерилтрилаурат, глицерилмиририлат, GlycoWax-932, глицериды лауроилмакрогола-32 и глицериды стеароилмакрогола-32; фосфолипиды, такие как фосфолипиды, включая 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; а также свободные жирные кислоты и их соли. Эти липиды также приемлемы для применения в качестве основного липида в липидной грануле или материале.

Кроме того, липидный материал можно пластифицировать, чтобы обеспечить соответствие текстуре гелевой жевательной матрицы, например, с использованием пластификатора, такого как масло из среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) в диапазоне от примерно 5 до примерно 50 мас.% липидного материала.

В некоторых вариантах осуществления эмульгатор или второй липид можно добавлять к основному липиду для размягчения или модификации текстуры липидной гранулы или материала. Вторым липидом может также выступать в качестве пластификатора. Эмульгаторы включают, без ограничений, полиэтиленсорбитанмоноолеат (полисорбат 60 и 80), глицериды, сложные глицеридовые эфиры, глицерилмоноолеат и моноолеат. Вторые липиды, приемлемые для применения в качестве пластификатора, включают в себя, без ограничений, среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Эмульгатор или второй липид (пластификатор) может присутствовать в липидных гранулах или материале в количестве от примерно 5% до примерно 50% или от примерно 5% до примерно 30 мас.% липидных гранул или материала.

Если первым активным фармацевтическим ингредиентом является фамотидин, он может быть представлен в форме крошки, гранулы, прессованной таблетки, пеллет или минитаблеток.

Помимо фамотицина и антацида(-ов) мягкая жевательная дозированная форма может также содержать симетикон в качестве третьего активного фармацевтического ингредиента. Симетикон может присутствовать в мягкой жевательной основе, содержащей антацид, или в липидных гранулах или пеллетах, содержащих фамотидин.

Гелевая жевательная таблетка может дополнительно содержать один или более ингредиентов, выбранных из списка, состоящего из гелеобразующих агентов, жиров, белков, красителей, ароматизаторов, подсластителей, загустителей, эмульгаторов, антиоксидантов, консервантов, смазочных средств, веществ, способствующих скольжению, и веществ для улучшения распадаемости таблеток.

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

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

В другом варианте осуществления гелевая жевательная композиция может содержать растворитель, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или глицерин.

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

Приемлемые смазочные 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.

К приемлемым гелеобразующим агентам могут относиться, без ограничений, пектин, крахмалы, целлюлозы, производные крахмалы, желатин, каррагинан, альгинат и камеди. К приемлемым камедям относятся геллановая камедь, ксантановая камедь, гуаровая камедь, камедь бобов рожкового дерева, трагакант и гуммиарабик. В одном варианте осуществления используют более одного гелеобразующего агента. К предпочтительным гелеобразующим агентам относятся желатин, пектин, каппа-каррагинан, йота-каррагинан и комбинация каппа- и йота-каррагинана. Гелеобразующий агент можно использовать на уровне от примерно 0,1% до примерно 10 мас.% от гелевой жевательной дозированной формы.

Гелевая жевательная форма может содержать остаточное количество воды, что делает ее предпочтительной для инкапсулирования фамотицина в липидном материале, чтобы предотвратить разложение фамотицина. Количество, в котором может присутствовать вода, составляет от примерно 4% до примерно 15%, или от примерно 5% до примерно 12%, или от примерно 8% до примерно 12% от гелевой жевательной дозированной формы.

К примерам подсластителей относятся синтетические или природные сахара; искусственные подсластители, такие как сахарин, сахарин натрия, сукралоза, аспартам, ацесульфам, тауматин, глицирризин, 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 (сахароза), декстроза (также называемая глюкозой), фруктоза (также называемая леулозой) и лактоза (также называемая молочным сахаром); изомальт; кукурузный сироп, кукурузный сироп с высоким со-

держанием фруктозы, стевия и их смеси.

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

Примеры приемлемых наполнителей включают кукурузный сироп, сахарозу, крахмалы, жиры, белки и желатин. К дополнительным материалам, которые можно использовать 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 применения в пленочной оболочке включают, без ограничений, гипромеллозу, поливиниловый спирт и сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, а также их смеси.

Количество фамотидина может составлять от примерно 2 до примерно 30 мг, а количество антацида(-ов) - от примерно 200 до примерно 3000 мг. Количество фамотидина в липидной грануле может составлять от примерно 5% до примерно 40% или от примерно 10% до примерно 30 мас.% липидной гранулы.

Антагонист H₂-рецептора гистамина, такой как фамотидин, может присутствовать в количестве от примерно 2 мг до примерно 30 мг, например от 4 мг до 20 мг, или от 8 мг 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 примерно 200 мг до примерно 3000 мг. Если используют 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 примерно 400 до примерно 1000 мг, например 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, и гидроксид магния в количестве от примерно 50 до примерно 300 мг, например от примерно 100 до примерно 200 мг, например 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 165, 170, 180, 190 или 200 мг. Если используют оксид алюминия или гидроксид алюминия, то возможно количество от примерно 200 до примерно 600 мг, например 300, 400, 500 или 600 мг.

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

Кроме того, желательно, чтобы липидная гранула, содержащая фамотидин, и окружающая гелевая 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 липидной гранулой и гелевой жевательной основой. В других вариантах осуществления, хотя усилие для проникновения в липидную гранулу больше усилия для проникновения в гелевую жевательную композицию, разница в текстуре не ощущается потребителем в процессе разжевывания и проглатывания.

В другом аспекте настоящего изобретения фамотидин со временем не разлагается. В этом аспекте общее количество примесей фамотидина 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 случае любой отдельной примеси в условиях хранения при 40°C и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев.

В последнем аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего желудочно-кишечным заболеванием или расстройством, с использованием гелевой жевательной дозированной формы в соответствии с приведенным выше определением, а также к способу лечения субъекта, страдающего изжогой, с использованием гелевой жевательной дозированной формы в соответствии с приведенным выше определением.

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

Пример 1. Подготовка гранулы фамотидина (вставка) в плавкой съедобной матрице.

Раствор расплава фамотидина и интегрированный мягкий жевательный продукт готовили следующим образом:

1. В соответствии с составом базового соотношения, как показано в табл. 1, подготовили партии приблизительно по 30 г.

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 гранул, которые затем затвердевали при охлаждении, использовали пипетку.

4. Изменения по отдельным материалам в пределах основного состава представлены в табл. 2.

Таблица 1

Состав основы съедобной матрицы гранулы фамотидина

Ингредиент	мг/гранула	% МАСС./МАСС.
Плавкая съедобная матрица*	56,7	85,00
Фамотидин (измельченный порошок)	10,0	15,00
ВСЕГО	66,7	100,00

* Липофильный термопластичный материал, который в некоторых примерах также содержит пластификатор для смягчения материала. К предпочтительным пластификаторам относятся среднецепочечные моноглицериды, диглицериды и триглицериды.

Таблица 2

Исходные ингредиенты для содержащих фамотидин гранул

СОСТАВ 1		
Ингредиент	мг/таб.	% МАСС./МАСС.
SP Crodacol CS50 ¹ (цетостеариловый спирт)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
СОСТАВ 2		
Ингредиент	мг/таб.	% МАСС./МАСС.
Compritol 888 АТО ² (глицерилдибегенат)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
СОСТАВ 3		
Ингредиент	мг/таб.	% МАСС./МАСС.
Geleol ³ (моно-/диглицериды, NF)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
СОСТАВ 4		
Ингредиент	мг/таб.	% МАСС./МАСС.
Стеротекс (гидрогенизированное хлопковое масло, NF)	56,67	85,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
СОСТАВ 5		
Ингредиент	мг/таб.	% МАСС./МАСС.
SP Crodacol CS50 ¹ (цетостеариловый спирт)	43,34	65,00
Gelucire ⁴ 50/13 (глицериды стеароилполиоксила-32)	13,33	20,00
Фамотидин	10,00	15,00
	66,67	100,00
СОСТАВ 6		
Ингредиент	мг/таб.	% МАСС./МАСС.
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. Приготовление частиц фамотидина.
 Часть А. Приготовление гранул фамотидина.

Таблица 3

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

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

*воду удаляют при сушке в процессе грануляции

1. Моногидрат лактозы и фамотидин пропускали через сито 40 меш.
2. Примерно 2/3 общего количества воды нагревали до 70-80°C. При перемешивании с помощью миксера с высоким сдвиговым усилием в воду медленно добавляли полимер. Добавляли остальное количество воды. Раствор охлаждали и оставляли для деаэрирования.
3. Гранулирование проводили в установке Nuttlin Diskjet, распыляя гранулирующую жидкость 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 18 меш перед нанесением покрытия из расплава.

Часть В. Покрытие из расплава.

Для покрытия из расплава Precirol нагревают до температуры примерно 60°C и напыляют на гранулы фамотидина из части А. Частицы покрывают с увеличением массы на 30%.

Пример 3. Оценка стабильности.

Для определения стабильности фамотидина гранулы из примера 1 (составы 1-6) подвергали воздействию различных условий в сосудах из янтарного стекла. 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 мм × 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 минут);

скорость потока: 1,0 мл/мин;

объем введенной пробы: 15 л;

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. 4 приведены результаты исследования стабильности.

Таблица 4

Результаты исследования стабильности - гранулы хранили в сосудах из янтарного стекла

Образец	Условие	Анализ	FAM-A1 ^a	FAM-A3 ^b	FAM-A6 ^c	FAM-UDP ^d	FAM-UDP2 ^d
Состав 1	2 недели, КТ	104,3	Не обнаружено	0,125	Не обнаружено	0,145	Не обнаружено
Состав 2	2 недели, КТ	101,9	Не обнаружено	0,124	Не обнаружено	0,141	Не обнаружено
Состав 3	2 недели, КТ	104,3	Не обнаружено	0,123	Не обнаружено	0,149	Не обнаружено
Состав 4	2 недели, КТ	103,8	Не обнаружено	0,119	0,144	0,136	Не обнаружено
Состав 5	2 недели, КТ		Не обнаружено				
Состав 6	2 недели, КТ		Не обнаружено				
Состав 1	2 недели, 40 °С/ОВ 75%	103,2	Не обнаружено	0,122	Не обнаружено	0,140	Не обнаружено
Состав 2	2 недели, 40 °С/ОВ 75%	100,6	Не обнаружено	0,124	Не обнаружено	0,158	Не обнаружено
Состав 3	2 недели, 40 °С/ОВ 75%	102,6	Не обнаружено	0,123	0,17	0,169	Не обнаружено
Состав 4	2 недели, 40 °С/ОВ 75%	103,4	Не обнаружено	0,123	Не обнаружено	0,141	Не обнаружено
Состав 5	2 недели, 40 °С/ОВ 75%		Не обнаружено				
Состав 6	2 недели, 40 °С/ОВ 75%		Не обнаружено				
Состав 1	3 месяца, КГ	130,3	Не обнаружено	0,158	0,1	0,128	Не обнаружено
Состав 2	3 месяца, КТ	121,2	Не обнаружено	0,142	0,127	0,122	Не обнаружено
Состав 3	3 месяца, КТ	120,3	Не обнаружено	0,139	0,125	0,125	Не обнаружено
Состав 4	3 месяца, КТ	123,4	Не обнаружено	0,145	0,122	0,124	Не обнаружено
Состав 5	3 месяца, КТ	100,0	Не обнаружено	0,115		0,096	Не обнаружено
Состав 6	3 месяца, КТ	94,8	0,102	0,110	0,107	0,118	Не обнаружено
Состав 1	3 месяца, 40 °С/ОВ 75%	123,4	Не обнаружено	0,151	0,095	0,121	Не обнаружено
Состав 2	3 месяца, 40 °С/ОВ 75%	126,5	Не обнаружено	0,161	0,107	0,219	Не обнаружено
Состав 3	3 месяца, 40 °С/ОВ 75%	112,1	Не обнаружено	0,152	0,107	0,605	0,731
Состав 4	3 месяца, 40 °С/ОВ 75%	124,9	Не обнаружено	0,156	0,131	0,125	Не обнаружено
Состав 5	3 месяца, 40 °С/ОВ 75%	94,8	Не обнаружено	0,112	Не обнаружено	0,091	Не обнаружено
Состав 6	3 месяца, 40 °С/ОВ 75%	99,0	Не обнаружено	0,118	Не обнаружено	0,277	Не обнаружено

a: FAM-A1: примесь фамотидина А1

b: FAM-A3: примесь фамотидина А3

c: FAM-A6: примесь фамотидина А6

d: FAM UDP: неопределенный продукт разложения фамотидина

КТ — комнатная температура

ОВ — относительная влажность

Часть В. Хранение в открытой чашке.

Составы 1 и 2 из примера 1 выбирали для оценки стабильности в открытой чашке. Образцы помещали в открытую чашку в соответствующей устойчивой среде.

В табл. 5 приведены сводные результаты стабильности фамотидина в гранулах во время исследования в открытой чашке при 40°С/RH 75% (относительная влажность) в течение 3 месяцев. Минимальное разложение фамотидина наблюдали через 3 месяца.

Таблица 5

Результаты исследований стабильности. Стабильность в открытой чашке

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

Пример 4. Образцы с различными уровнями среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) и измерением усилия.

Часть А. Анализ гранулированных составов.

Чтобы размягчить гранулы так, чтобы текстура была аналогична текстуре мягкого жевательного продукта, в Crodacol и Compritol добавляли различные уровни СЦТ, как показано в табл. 6, с соответствующими измерениями усилия.

Анализировали измерения усилия для более точного соответствия органолептической текстуры между гелевым жевательным ингредиентом и гранулой.

Твердость измеряли с помощью анализатора профиля текстуры со следующими параметрами испытания:

толщина материала - твердый блок прибл. 20 мм;

датчик - взаимозаменяемая игла-датчик;

тензометрический датчик - 5 кг;

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

Результаты. Смеси, содержащие 30% масло СЦТ, имели самые низкие значения твердости (не включены в график). Для исследований стабильности выбрали 15% масло СЦТ, чтобы свести к минимуму вымывание масла из гранул в гелевую жевательную матрицу.

Таблица 6

Образцы с различными уровнями содержания СЦТ

Все содержат 15% фамотидина	Состав	Измерение усилий Область F-T 1 : 2 (г.с)
Crodacol без СЦТ	Состав 7	24 217,775
Compritol без СЦТ	Состав 8	16 318,691
Crodacol 15% СЦТ	Состав 9	13 159,655
Compritol 15% СЦТ	Состав 10	8805,754
Crodacol 20% СЦТ	Состав 11	9599,951
Compritol 20% СЦТ	Состав 12	7040,707
Crodacol 30% СЦТ	Состав 13	8713,572
Compritol 30% СЦТ	Состав 14	4254,296

Результаты. Смеси, содержащие 30% масло СЦТ, имели самые низкие значения твердости (не включены в график). Для исследований стабильности выбрали 15% масло СЦТ, чтобы свести к минимуму вымывание масла из гранул в гелевую жевательную матрицу.

На фиг. 1 представлены результаты измерения усилия на образцах с различным количеством СЦТ и применением доступного в продаже Roloids® Softchew.

Часть В. Анализ гелевых жевательных составов.

Анализ текстуры.

Испытания гелевой жевательной матрицы в качестве плацебо и гелевой жевательной композиции, содержащей гранулы фамотидина (как в примере 4), проводили с использованием ТА ХТ с анализатором текстуры, снабженным тензометрическим датчиком на 5000 г. Все испытания проводили в режиме компрессии. Для анализа использовали цилиндрический датчик размером 1 мм.

Использовали следующие условия испытаний:

режим испытаний: сжатие;
 скорость до испытания: 1,0 мм/с;
 испытательная скорость: 2,0 мм/с;
 скорость после испытания: 10,0 мм/с;
 общее расстояние: 14 мм;
 тип спускового механизма: усилие;
 сила спускового механизма: 1,0 г.

Вкратце, образец гелевой жевательной композиции помещали на испытательную платформу и испытывали в режиме компрессии с использованием цилиндрического датчика размером 1 мм. Скорость датчика задавали равной 2,0 мм/с и отслеживали нагрузку по мере проникновения датчика в образец. Для каждого образца строили кривую зависимости усилия от сдвига, как показано на фиг. 2-5.

Пример 5. Приготовление гелевой жевательной композиции с содержащими фамотидин гранулами.

Таблица 7

Гелевая жевательная композиция, содержащая гранулы

	% (масс./масс.)	Мг/дозированная форма	Граммов для партии массой 1,0 кг
Глицерин	50,00	2500,0	500
Пропиленгликоль	1,50	75,0	15,0
Карбонат кальция	15,0	750,0	150,0
Кукурузный сироп с декстрозным эквивалентом 63	9,00	450,0	90,0
Желатин	9,50	475,0	95,0
Пектин	0,25	12,5	25,0
Сукралоза	0,05	2,50	0,50
Модифицированный крахмал	1,50	75,0	15,0
Ароматизатор	0,10	5,0	1,00
Краситель	0,30	15,0	3,00
Гранула фамотицина*	1,33	66,67	*
Очищенная вода, USP	11,5	573,3	115,0
ВСЕГО	100,0	5000,0	

* Добавляют отдельно, индивидуально к каждой гелевой жевательной композиции в конце обработки

Составы в примере 5 готовят в соответствии со следующей процедурой.

1. Глицерин и пропиленгликоль добавляют в сосуд приемлемого размера. Диспергируют карбонат кальция с помощью мешалки с верхним приводом и нагревают до 40-50°C.

2. После стадии 1 к смеси добавляют кукурузный сироп и очищенную воду и нагревают до 60-70°C.

3. К смеси при перемешивании мешалкой с верхним приводом добавляют желатин, пектин, сукралозу, ароматизатор, модифицированный крахмал и краситель и перемешивают до полной гомогенизации.

4. В силиконовую форму помещают гранулу и поверх гранулы заливают жидкую смесь, содержащую карбонат кальция, до получения дозированной формы массой 5 г. Смесь охлаждают до комнатной температуры (приблизительно 25°C) до формирования гелевой жевательной композиции.

Пример 6. Приготовление гелевой жевательной композиции с частицами фамотицина.

Таблица 8

Гелевая жевательная композиция, содержащая частицы

	% (масс./масс.)	Мг/дозированная форма	Граммов для партии массой 1,0 кг
Глицерин	48,13	2406,5	481,3
Пропиленгликоль	1,50	75,0	15,0
Карбонат кальция	15,0	750,0	150,0
Кукурузный сироп с декстрозным эквивалентом 63	9,49	474,5	94,9
Желатин	9,40	470,0	94,0
Пектин	0,25	12,5	25,0
Сукралоза	0,05	2,50	0,50
Модифицированный крахмал	1,50	75,0	15,0
Ароматизатор	0,10	5,0	1,00
Краситель	0,30	15,0	3,00
Частицы фамотицина с покрытием*	3,08	154,0	30,8
Очищенная вода, USP	11,2	560,0	112,0
ВСЕГО	100,0	5000,0	1000,0

* Эквивалентно 10 мг фамотицина из ПРИМЕРА 2

Составы в примере 6 готовят в соответствии со следующей процедурой.

1. Глицерин и пропиленгликоль добавляют в сосуд приемлемого размера. Диспергируют карбонат кальция с помощью мешалки с верхним приводом и нагревают до 40-50°C.
2. После стадии 1 к смеси добавляют кукурузный сироп и очищенную воду и нагревают до 60-70°C.
3. К смеси при перемешивании мешалкой с верхним приводом добавляют желатин, пектин, сукра-лозу, ароматизатор, модифицированный крахмал и краситель и перемешивают до полной гомогенизации, после чего охлаждают до 45-50°C.
4. Частицы фамотидина с покрытием добавляют к смеси на стадии 3 и перемешивают.
5. 5 г жидкой смеси, содержащей карбонат кальция и фамотидин, выливают в отдельные силиконо-вые формы. Смесь охлаждают до комнатной температуры (приблизительно 25°C) до формирования геле-вой жевательной композиции.

Таблица 9

Дополнительные составы, содержащие гранулы фамотидина

СОСТАВ 15		
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
СОСТАВ 16		
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 гранул

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гелевая жевательная дозированная форма, содержащая, по меньшей мере, первый активный фармацевтический ингредиент, инкапсулированный в липидном материале, причем инкапсулированный в липид активный фармацевтический ингредиент заключен в гелевую жевательную дозированную форму, и при этом гелевая жевательная дозированная форма содержит, по меньшей мере, второй активный фармацевтический ингредиент и один или более гелеобразующих агентов, выбранных из списка, состоящего из пектина, крахмалов, целлюлозы, производных крахмала, желатина, каррагинана, альгината и камеди, отличающаяся тем, что первый активный фармацевтический ингредиент содержит по меньшей мере один антагонист H2-рецептора гистамина, которым является фамотидин, и второй активный фармацевтический ингредиент представляет собой по меньшей мере один антацид, и при этом липидный материал пластифицирован для обеспечения соответствия текстуре гелевой жевательной матрицы, и пластификатором является масло со среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) в диапазоне от 5 до 50 мас.% липидного материала.

2. Гелевая жевательная дозированная форма по п. 1, в которой размер частиц инкапсулированного в липиде фамотидина составляет от 100 до 5000 мкм, например от 200 до 2000 мкм.

3. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из пп. 1 или 2, 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 или их смесей.

4. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой липидный материал выбран из группы, состоящей из цетостеарилового спирта, глицерилдибегената, моно-/диглицеридов, гидрогенизированного растительного масла и растительного масла или их смесей.

5. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой фамотидин представлен в форме крошки, гранулы или прессованной таблетки, пеллет или минитаблеток.

6. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, которая содержит третий активный фармацевтический ингредиент, и при этом третий активный фармацевтический ингредиент содержит симетикон.

7. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, которая до-

полнительно содержит по меньшей мере один ингредиент, выбранный из перечня, состоящего из красителей, ароматизаторов, подсластителей, загустителей, эмульгаторов, антиоксидантов, консервантов, гелеобразующих агентов и веществ для улучшения распадаемости таблеток.

8. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, 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 или их смесей.

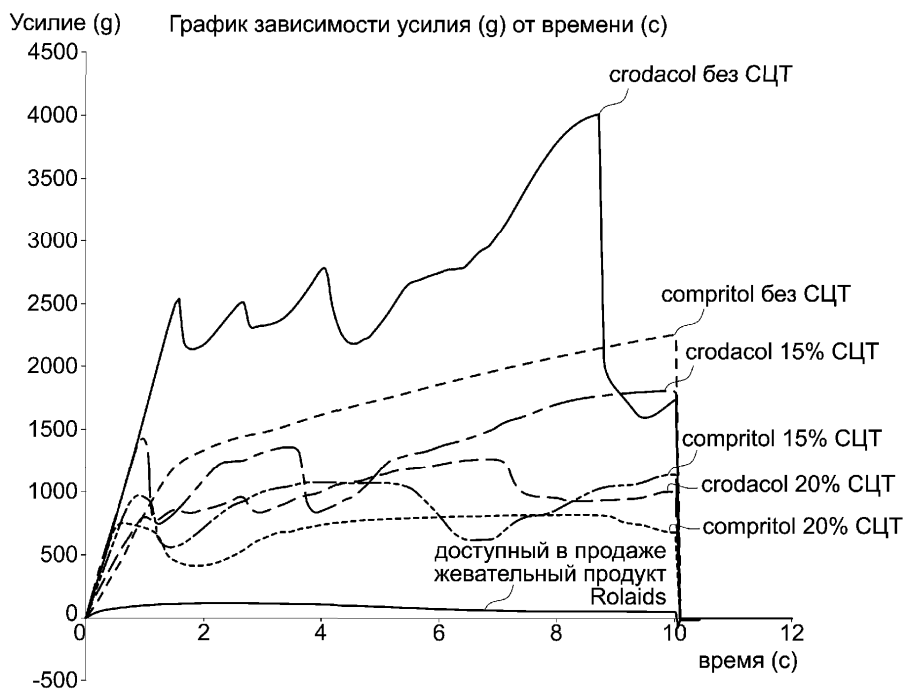
9. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой вкус активного(-ых) фармацевтического(-их) ингредиента(-ов) замаскирован.

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

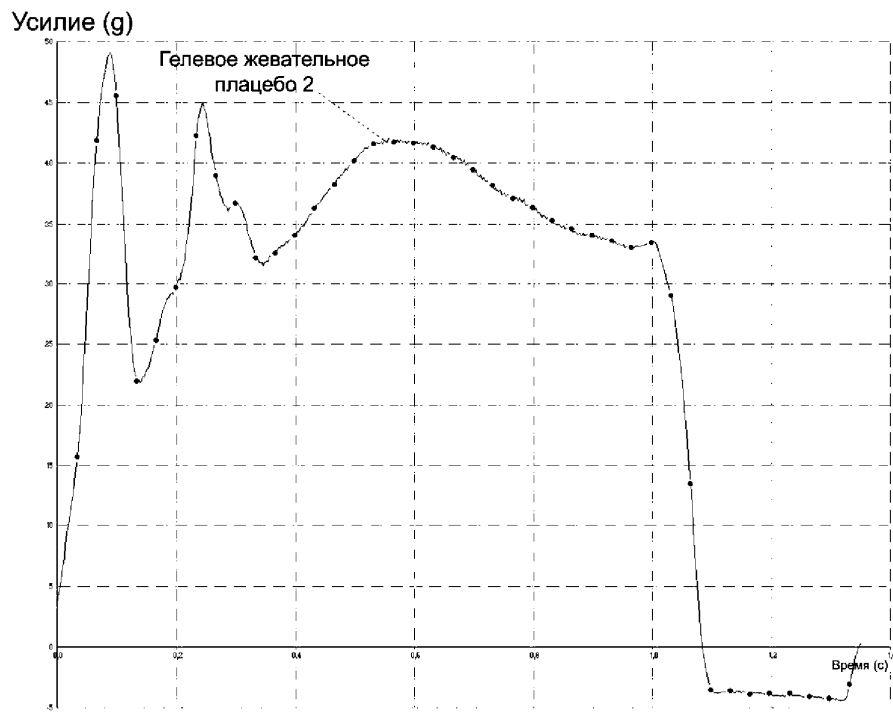
11. Гелевая жевательная дозированная форма по любому из предшествующих пунктов, в которой антацид присутствует в количестве от 200 до 3000 мг.

12. Применение гелевой жевательной дозированной формы по любому из пп.1-11 в способе лечения субъекта, страдающего желудочным заболеванием или расстройством.

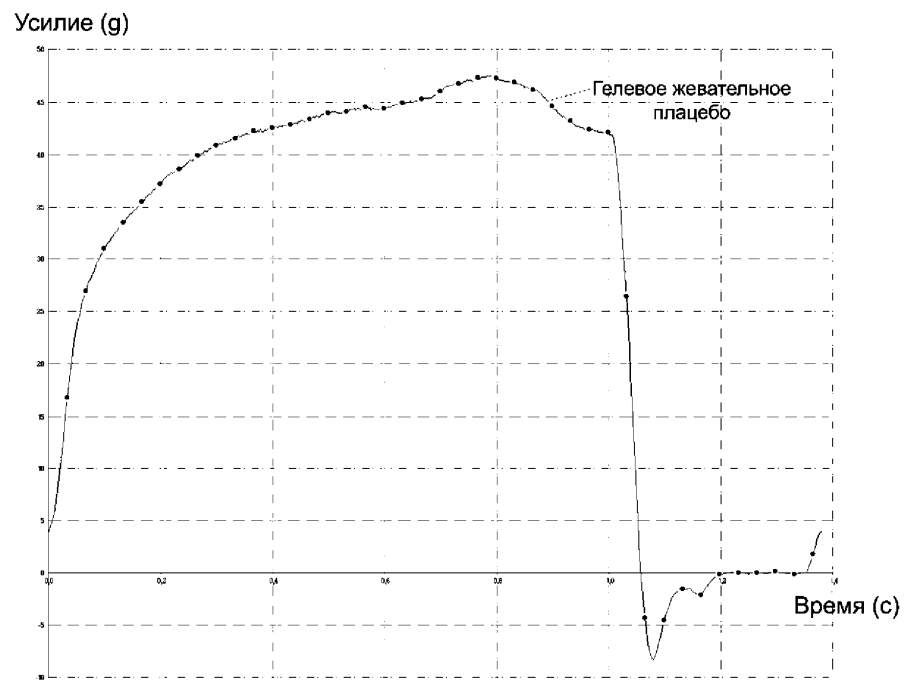
13. Применение гелевой жевательной дозированной формы по любому из пп.1-11 в способе лечения субъекта, страдающего изжогой.



Фиг. 1

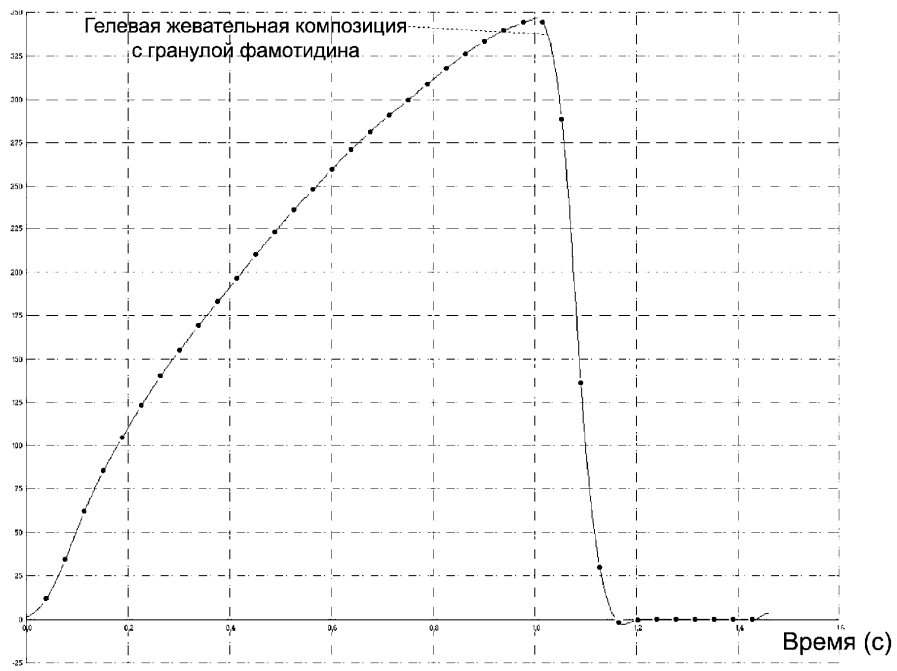


Фиг. 2



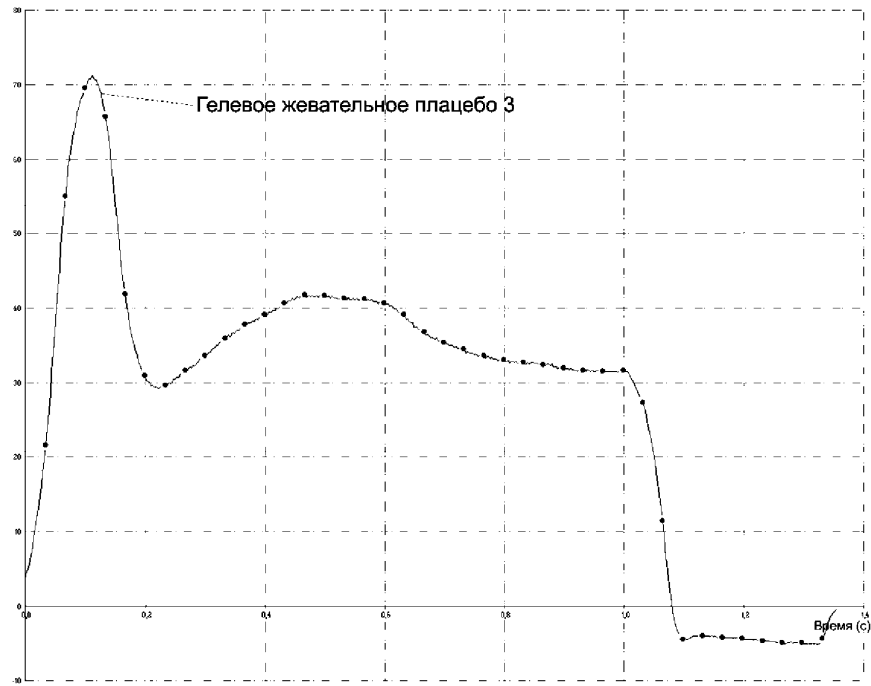
Фиг. 3

Усилие (g)



Фиг. 4

Усилие (g)



Фиг. 5

