

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392630** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.11.09

(22) Дата подачи заявки
2022.03.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФАМОТИДИН**

(31) 63/165,198; 2150425-3

(32) 2021.03.24; 2021.04.06

(33) US; SE

(86) PCT/IB2022/052110

(87) WO 2022/200897 2022.09.29

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

(72) Изобретатель:
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)**

(57) Изобретение относится к частице фамотидина с покрытием, имеющей, по меньшей мере, ядро и слой покрытия, причем ядро частицы содержит фамотидин, первый наполнитель и первое связующее вещество; и при этом слой покрытия по существу не содержит фамотидина и содержит второй наполнитель и второе связующее вещество. Изобретение также относится к твердым дозированным формам, содержащим указанную частицу фамотидина с покрытием, и к применению частицы фамотидина с покрытием для лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта.

A1

202392630

202392630

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФАМОТИДИН

5 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Изобретение относится к частице фамотидина с покрытием, имеющей по меньшей мере ядро и слой покрытия, причем ядро частицы содержит фамотидин, первый наполнитель и первое связующее вещество; и при этом слой покрытия по существу не содержит фамотидина и содержит второй наполнитель и второе связующее вещество. Изобретение также относится к твердой дозированной форме, содержащей указанную частицу фамотидина с покрытием, и к применению частицы фамотидина с покрытием для лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта.

15 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Антагонисты H₂-рецептора гистамина, например циметидин, ранитидин, низетидин, роксатин и фамотидин, снижают секрецию кислоты, прямо воздействуя на секреторирующие кислоту париетальные клетки, находящиеся в желудочных железах стенки желудка.

20 [0003] 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.

25 [0004] 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
30 нейтрализации, тогда как антагонист H₂-рецептора гистамина действует независимо путем ингибирования секреции кислоты из париетальной клетки.

[0005] 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).

[0006] Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов, такие как фамотидин, имеют горький вкус. Чтобы фамотидин был более привлекательным для потребителя, до включения в пероральные дозированные формы, которые распадаются/диспергируются в полости рта, требуется, например, эффективная маскировка его вкуса.

[0007] Уже сообщалось о гранулах фамотицина с маскирующим вкус покрытием, предназначенных для лечения желудочных расстройств: в US5817340A описана твердая пероральная дозированная форма для лечения желудочно-кишечных расстройств, содержащая терапевтически эффективное количество гуанидинотиазольного соединения; и терапевтически эффективное количество антацида, причем фармацевтический компонент и антацид разделены барьером, который является по существу непроницаемым для антацида. В WO2017091166 и EP0538034 описаны частицы фамотицина с покрытием, но ничего не говорится о различных наполнителях и связующих веществах, которые обеспечивают новые улучшенные свойства.

[0008] В данном документе предложен новый тип частиц фамотицина с покрытием с улучшенными свойствами.

25

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Изобретение относится к разработке новой частицы фамотицина с покрытием, имеющей по меньшей мере ядро и слой покрытия, причем

- ядро частицы содержит от 5% до 20% масс./масс. фамотицина, от 70% до 93% масс./масс. первого наполнителя и от 2% до 10% масс./масс. первого связующего вещества, и
- слой покрытия по существу не содержит фамотицина и содержит второй наполнитель и второе связующее вещество,

30

при этом первый и второй наполнитель могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга; и первое и второе связующие могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга,

% масс./масс. указан относительно общей массы ядра частицы.

5

[0010] Изобретение относится к твердой дозированной форме, содержащей новую частицу фамотидина с покрытием по изобретению, причем частица фамотидина с покрытием составляет от 3% до 6% масс./масс. общей массы твердой дозированной формы.

10

[0011] Изобретение также относится к способу получения новой частицы фамотидина с покрытием по изобретению, включающему следующие стадии:

- распыление первого связующего вещества на смесь фамотидина и грануляционной партии первого наполнителя для получения влажного ядра частиц фамотидина,
- распыление второго связующего вещества при одновременном смешивании указанного влажного ядра частиц фамотидина и наслаиваемой партии, содержащей второй наполнитель, для превращения ядра частицы фамотидина в частицу фамотидина с покрытием,

15

20 при этом первый и второй наполнитель могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга; и первое и второе связующие вещества могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0012] Наконец, изобретение относится к способу применения новой частицы фамотидина с покрытием и твердой дозированной формы, содержащей новую частицу фамотидина с покрытием по изобретению, для лечения субъекта, страдающего заболеванием или расстройством желудочно-кишечного тракта, например изжогой.

25

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30

Определения

[0013] В контексте настоящей заявки и изобретения применяются приведенные ниже определения:

[0014] 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.

[0015] Термин «по существу не содержит фамотидина» означает, что слой покрытия содержит менее 5% масс./масс. фамотидина, предпочтительно менее 1% масс./масс., более предпочтительно менее 0,5% масс./масс. или даже менее 0,1% масс./масс. фамотидина (% масс./масс. указан относительно общей массы слоя покрытия).

[0016] 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 желудка, также известное как диспепсия, представляет собой состояние 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.

[0017] Согласно настоящему изобретению связующее вещество определяется как материал, используемый для сцепления частиц с другими частицами и облегчения агломерации, обычно посредством добавления воды в виде распыляемого раствора или внутри гранулята. Как правило, эти связующие вещества имеют высокую степень смачивания поверхности и способность к растеканию, а также высокую степень адгезии во влажном состоянии (прочные жидкие мостики во влажных гранулах), что делает возможным образование агломератов, в то же время они также обладают пластичностью в сухом состоянии, достаточной для преодоления неблагоприятной сыпучести порошков, и имеют механические свойства.

[0018] В соответствии с настоящим изобретением наполнитель определяется как фармацевтически инертный водорастворимый или нерастворимый порошок. Наполнители добавляются в состав таблетки и выступают в качестве разбавителя. Наполнители увеличивают объем таблеток, часто содержащий сильнодействующее лекарственное вещество в очень малых количествах. Наполнители также могут способствовать улучшению показателя сыпучести порошка и таблетирования.

[0019] В одном варианте осуществления изобретение относится к частице фамотидина с покрытием, имеющей по меньшей мере ядро и слой покрытия, причем

- ядро частицы содержит от 5% до 20% масс./масс. фамотидина, от 70% до 93% масс./масс. первого наполнителя и от 2% до 10% масс./масс. второго связующего вещества, и
- слой покрытия по существу не содержит фамотидина и содержит второй наполнитель и второе связующее вещество,

при этом первый и второй наполнитель могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга; и первое и второе связующие могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга,
% масс./масс. указан относительно общей массы ядра частицы.

[0020] Предпочтительно первый наполнитель и второй наполнитель могут быть одинаковыми.

[0021] Предпочтительно первое связующее вещество и второе связующее вещество могут быть одинаковыми.

[0022] Предпочтительно первый наполнитель и второй наполнитель могут быть одинаковыми, и первое связующее вещество и второе связующее вещество могут быть одинаковыми.

[0023] Массовый процент фамотидина в ядре частиц может быть выбран из: от 5% до 15% масс./масс., от 10% до 20% масс./масс., от 10% до 15% масс./масс., от 5% до 10% масс./масс., предпочтительно от 12% до 14% масс./масс. (% масс./масс. относится к общей массе ядра частицы).

[0024] Массовый процент первого наполнителя в ядре частиц может быть выбран из: от 70% до 85% масс./масс., от 75% до 85% масс./масс., от 70% до 82% масс./масс., от 75% до 90% масс./масс., от 75% до 82% масс./масс., от 78% до 90% масс./масс., от 78% до 85% масс./масс., предпочтительно от 78% до 82% масс./масс. (% масс./масс. относится к общей массе ядра частицы).

[0025] Массовый процент первого связующего вещества в сердцевине частиц может быть выбран из: от 2% масс./масс. до 7% масс./масс., от 5% масс./масс. до 10% масс./масс., от 5% масс./масс. до 8% масс./масс., предпочтительно от 5% масс./масс. до 7% масс./масс. (% масс./масс. относится к общей массе ядра частицы).

[0026] В одном примере частицы фамотидина с покрытием первое связующее вещество и второе связующее вещество могут быть выбраны из группы, состоящей из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы или ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), метилцеллюлозы, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, коповидона (сополимер поливинилового спирта и повидона), предварительно желатинизированного крахмала или их комбинации. Действие первого связующего вещества способствует прилипанию частиц фамотидина друг к другу, что способствует росту частиц.

[0027] В другом примере частицы фамотидина с покрытием первый наполнитель и второй наполнитель могут быть выбраны из группы, состоящей из лактозы, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, декстрозы, маннита, сорбита, ксилита, мальтита или их комбинации. Первый наполнитель используется как наполнитель частиц в течение фазы их роста из частиц фамотидина при добавлении первого связующего вещества.

[0028] В предпочтительном варианте осуществления частицы фамотидина с покрытием первое связующее вещество и второе связующее вещество представляют собой гидроксипропилметилцеллюлозу (или ГПМЦ), а первый наполнитель и второй наполнитель представляют собой лактозу или ее производное. Второе связующее вещество позволяет второму наполнителю прилипать к частицам, создавая слой,

маскирующий вкус, который не содержит фамотидина. Этот слой, маскирующий вкус, состоит из второго связующего вещества и второго наполнителя.

- 5 [0029] Необязательно ядро частицы фамотидина с покрытием может содержать антикомкователь, выбранный из группы, состоящей из диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, высокодисперсного диоксида кремния, алюмометасиликата, предпочтительно коллоидного диоксида кремния, такого как аморфный диоксид кремния.
- 10 [0030] Массовый процент антикомкователя в ядре частиц может быть выбран из: от 0,05% до 3% масс./масс., от 0,1% до 2,5% масс./масс., от 0,1% до 2% масс./масс., от 0,1% до 1,5% масс./масс., от 0,1% до 1% масс./масс., предпочтительно от 0,4% до 0,6% масс./масс. (% масс./масс. относится к общей массе ядра частицы).
- 15 [0031] Частица фамотидина с покрытием по изобретению может иметь слой покрытия, составляющий от 10% до 30% масс./масс. от общей массы частиц фамотидина с покрытием.
- 20 [0032] Слой покрытия может содержать более 90% масс./масс. или более 95% масс./масс., предпочтительно более 97% масс./масс. второго наполнителя (% масс./масс. относится к общей массе слоя покрытия). Второй наполнитель, присутствующий в слое покрытия, может представлять собой такой же наполнитель, что и первый наполнитель в ядре частиц.
- 25 [0033] Слой покрытия может содержать менее 5% масс./масс., предпочтительно менее 2% масс./масс. второго связующего вещества (% масс./масс. относится к общей массе слоя покрытия). Второе связующее вещество, присутствующее в слое покрытия, может быть таким же связующим веществом, что и первое связующее вещество в ядре частиц.
- 30 [0034] Слой покрытия может содержать менее 2% масс./масс., предпочтительно менее 1,5% масс./масс. антикомкователя (% масс./масс. относится к общей массе слоя покрытия). Антикомкователь, присутствующий в слое покрытия, может представлять собой тот же антикомкователь, что и в ядре частиц.

[0035] Например, слой покрытия может иметь толщину от 50 мкм до 300 мкм, предпочтительно от 100 мкм до 200 мкм.

5 [0036] В одном варианте осуществления частицы фамотидина с покрытием могут содержаться в ядре частиц и в слое покрытия:

от 10% до 15% масс./масс. фамотидина, предпочтительно от 12% до 14% масс./масс.,
от 3% до 10% масс./масс. связующих веществ (первого и второго связующих веществ),
предпочтительно от 5% до 6,5% масс./масс.,

10 от 75% до 90% масс./масс. наполнителей (первого и второго наполнителей),
предпочтительно от 80% до 83% масс./масс.,

от 0,1% до 1% масс./масс. антикомкователя, предпочтительно от 0,5% до
0,7% масс./масс.,

причем все % масс./масс. относятся к общей массе частиц фамотидина с покрытием.

15

[0037] Частица фамотидина с покрытием по изобретению может иметь размер частиц от 200 мкм до 500 мкм, предпочтительно от 300 мкм до 350 мкм.

20 [0038] В одном варианте осуществления изобретение относится к твердой дозированной форме, содержащей описанные выше частицы фамотидина с покрытием, причем частицы фамотидина с покрытием могут составлять от 3% до 6% масс./масс. общей массы твердой дозированной формы.

25 [0039] Предпочтительно твердая дозированная форма по изобретению может оставаться в полости рта в течение периода времени, достаточного для частичного разрушения либо жеванием, либо путем распада под воздействием слюны. Предпочтительно, чтобы твердую дозированную форму можно было не проглатывать непосредственно после помещения в полость рта.

30 [0040] Подходящая твердая дозированная форма может быть выбрана из группы, состоящей из жевательных таблеток, таблеток для рассасывания в полости рта, тонких пленок, пастилок, мягких жевательных продуктов, жвачек.

[0041] Предпочтительно твердая дозированная форма по изобретению может представлять собой жевательную таблетку или таблетку для рассасывания в полости рта.

5 [0042] 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
10 нугой.

[0043] Предпочтительно твердая дозированная форма может содержать антацид в дополнение к частице фамотидина с покрытием, причем антацид может составлять от 50% до 60% масс./масс. от общей массы дозированной формы.

15 [0044] В одном примере твердая дозированная форма содержит антацид, который может быть выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида магния, оксида алюминия, гидроксида алюминия, оксида магния, карбоната магния, фосфата алюминия, магальдрата, трисиликата магния, салицилата висмута, субсалицилата висмута или их комбинации. Предпочтительно твердая дозированная
20 форма содержит в качестве антацида карбонат кальция и гидроксид магния.

[0045] Предпочтительно антацид находится в дополнительном слое твердой дозированной формы.

25 [0046] Твердая дозированная форма может иметь содержание фамотидина от 50 мг до 200 мг, предпочтительно от 70 мг до 150 мг.

[0047] Твердая дозированная форма может дополнительно содержать один или
30 более ингредиентов, выбранных из списка, состоящего из красителей, ароматизаторов, подсластителей, антиоксидантов, консервантов, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, и разрыхлителей.

[0048] Примерами ароматизаторов являются мята перечная, мята колосовая, эвкалипт, солодка, ваниль, карамель, ягодное ассорти, фруктовое ассорти, черная смородина, голубика, вишня и лимон.

5 [0049] 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.

10 [0050] 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
15 (сахарозу), декстрозу (также называемую глюкозой), фруктозу (также называемую левулозой) и лактозу (также называемую молочным сахаром); изомальт, стевию и их смеси.

[0051] Примеры красителей включают лаки и красители, утвержденные в виде
20 пищевой добавки.

[0052] В другом варианте осуществления изобретение относится к способу получения описанных выше частиц фамотидина с покрытием, включающему следующие стадии:

- 25
- распыление первого связующего вещества на смесь фамотидина и грануляционной партии первого наполнителя для получения влажного ядра частиц фамотидина,
 - распыление второго связующего вещества при одновременном смешивании указанного влажного ядра частиц фамотидина и наслаиваемой партии,
30 содержащей второй наполнитель, для превращения ядра частицы фамотидина в частицу фамотидина с покрытием,

при этом первый и второй наполнитель могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга; и первое и второе связующие вещества могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0053] Необязательно способ может включать дополнительную стадию распыления второго связующего вещества на частицу фамотидина с покрытием для герметизации частицы с покрытием.

5

[0054] Распыление первого связующего вещества на смесь фамотидина и грануляционной партии первого наполнителя для получения влажного ядра частиц фамотидина может представлять собой стадию гранулирования.

10 [0055] Распыление второго связующего вещества при смешивании указанных влажных ядер частиц фамотидина и наслаиваемой партии, содержащей второй наполнитель, может представлять собой стадию наслаивания или покрытия.

15 [0056] Распыление второго связующего вещества на частицы фамотидина с покрытием может представлять собой стадию герметизации.

20 [0057] Способ может также охватывать ситуацию, в которой первый наполнитель и второй наполнитель, используемые в грануляционной партии и наслаиваемой партии соответственно, являются одинаковыми. Например, наполнитель может представлять собой лактозу или ее производное для обеих стадий.

25 [0058] Способ может также охватывать ситуацию, в которой первое связующее вещество и второе связующее вещество, распыляемые на фамотидин и грануляционную партию и распыляемые на влажное ядро частиц фамотидина и наслаиваемую партию соответственно, являются одинаковыми. Например, связующее вещество может представлять собой гидроксипропилметилцеллюлозу для обеих стадий.

30 [0059] Предпочтительно способ может не требовать использования органического растворителя на любой из стадий.

[0060] В другом варианте осуществления изобретение относится к применению описанной выше частицы фамотидина с покрытием для изготовления твердой дозированной формы для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного

тракта, такого как изжога, симптомы метеоризма, расстройство пищеварения, диспепсия, нарушение пищеварения, чувство наполнения в верхней части живота, тошнота, отрыжка, боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или гастрит.

5

[0061] Другими словами, описанную выше частицу фамотидина с покрытием можно использовать для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, такого как изжога, изжога, симптомы метеоризма, расстройство пищеварения, диспепсия, нарушение пищеварения, чувство наполнения в верхней части живота, тошнота, отрыжка, боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или гастрит.

10

[0062] Вышеописанную твердую дозированную форму можно использовать для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, такого как изжога, изжога, симптомы метеоризма, расстройство пищеварения, диспепсия, нарушение пищеварения, чувство наполнения в верхней части живота, тошнота, отрыжка, боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или гастрит.

15

[0063] Наконец, изобретение может относиться к способу лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, такого как изжога, изжога, симптомы метеоризма, расстройство пищеварения, диспепсия, нарушение пищеварения, чувство наполнения в верхней части живота, тошнота, отрыжка, боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или гастрит; с использованием описанной выше частицы фамотидина с покрытием или описанной выше твердой дозированной формы.

20

25

ПРИМЕРЫ

30 **Пример 1. Стадия гранулирования с использованием модуля для нанесения покрытия Nutlin с псевдооживленным слоем**

[0064] **Часть А. Получение раствора ГПМЦ**

1. 1200 г очищенной воды поместили в контейнер емкостью 2 л и нагрели до 70 оС.
2. Медленно добавили 150 г гипромеллозы (ГПМЦ) ESLV при перемешивании и отключили нагрев.
3. Раствор оставили охлаждаться при перемешивании и добавили к раствору очищенную воду до суммарной массы раствора 1500 г с получением раствора 10% масс./масс.

[0065] **Часть В.** Стадия гранулирования

10

[0066] Порошковая смесь для гранулирования

15

1. 1610 г моногидрата лактозы, не содержащего на ощупь твердых частичек NF, 300 г фамотидина HCl и 10 г коллоидного диоксида кремния (Syloid 244FP) взвесили в ламинированном взвешенном контейнере.
2. Смесь в виде смеси гранулята (как показано в таблице 1, одинаковую для испытаний 1, 2 и 3) вручную перемешали в контейнере.

[0067] Порошковая смесь для наслоения (испытания 1 и 2)

20

1. 400 г моногидрата лактозы, не содержащего на ощупь твердых частичек NF, 6 г ГПМЦ E5 LV и 4 г Syloid 244FP взвесили и поместили в ламинированный взвешенный контейнер.
2. Смесь в виде порошка для наслоения (как показано в таблице 2a для испытаний 1 и 2) вручную перемешали в контейнере.

Альтернативная порошковая смесь для наслоения раскрыта в таблице 2b (испытание 3).

25

[0068] Гранулирование и наслоение (Параметры процесса представлены в таблице 3)

30

1. 1920 г смеси гранулята загрузили в модуль для нанесения покрытия Nutlin с псевдооживленным слоем и распыляли раствор ГПМЦ из части А со скоростью 30–33 г/мин.
2. После распыления 350 г раствора ГПМЦ образец тестировали на потерю массы при сушке (LOD). Потеря массы при сушке составляла 3–4% масс./масс.

3. После распыления 400 г раствора ГПМЦ добавляли 100 г порошка для наслоения через боковое загрузочное отверстие в течение 3–4 минут, при этом распыляли раствор ГПМЦ со скоростью 30–33 г/мин.
4. Загрузку порошка для наслоения прекратили через 3–4 минуты, а раствор ГПМЦ продолжали распылять со скоростью 30–33 г/мин.
5. Затем в течение 3–4 минут добавляли еще 100 г порошка, а раствор ГПМЦ при этом распыляли со скоростью 30–33 г/мин.
6. Процесс стадий 4–5 повторили 4 раза для получения в общей сложности 410 г порошка для наслоения.
7. Образцы собирали в конце каждого добавления порошка и тестировали на LOD. LOD составляла 6–8% масс./масс.
8. Скорость распыления снизили до 20–25 г/мин, а температуру слоя повысили для превращения процесса гранулирования в процесс нанесения покрытия.
9. Конечное герметизирующее покрытие нанесли с использованием приблизительно 150 г раствора ГПМЦ. LOD образцов на этой стадии составляла 2–4% масс./масс.
10. Гранулы сушили при низком объеме воздуха в течение 3–5 минут до конечной LOD менее 1,0% масс./масс.
11. Параметры процесса представлены в таблице 3

Таблица 1. Состав смеси гранулята (одинаковый для испытаний 1, 2 и 3)

Ингредиент	Коммерческий поставщик	Функция	% масс./масс.
Фамотидин	Gedeon Richther	Активный фармацевтический ингредиент (АФИ)	14,6%
Моногидрат лактозы, не содержащий на ощупь твердых частичек NF	Kerry	Наполнитель	78,3%
Syloid 244 FP	WR Grace	Агент для повышения текучести	0,5%
ГПМЦ E5 LV	Ashland	Связующее вещество	6,6%
Вода *		Для раствора связующего вещества	--

Таблица 2а. Состав порошка для наслоения для испытаний 1 и 2

Компонент	Коммерческий поставщик	Функция	Гранулирование + наслоение (% масс./масс.)		
			Гранулирование	Наслоение	Конечные частицы
Лактоза, не содержащая на ощупь твердых частичек	Kerry	Наполнитель	78,3%	97,5%	81,5%
Syloid 244 FP	WR Grace	Агент для повышения текучести	0,5%	1,0%	0,6%
ГПМЦ Е5 LV	Ashland	Связующее вещество	6,6%	1,5%	5,7%

Таблица 2б. Состав порошка для наслоения для испытания 3

Компонент	Коммерческий поставщик	Функция	Гранулирование + наслоение (% масс./масс.)		
			Гранулирование	Наслоение	Конечные частицы
Микрокристаллическая целлюлоза PH 105	FMC	Наполнитель	—	94,5%	15,6%
Лактоза, не содержащая на ощупь твердых частичек	Kerry	Наполнитель	78,3%	—	65,4%
Syloid 244 FP	WR Grace	Агент для повышения текучести	0,5%	1,0%	0,6%
ГПМЦ Е5 LV	Ashland	Связующее вещество	6,6%	4,5%	6,2%

5 Таблица 3. Параметры процесса наслоения порошка (одинаковые для испытаний 1, 2 и 3)

Стадия процесса	Параметр процесса	Диапазон
Распыление 1, смачивание	Температура воздуха на входе	65 °С
	Поток технологического воздуха	75–100 м ³ /ч
	Температура продукта	24–26 °С
	Влажность воздуха в выходном отверстии	16–17 г/кг
	Время	10–12 мин (~ 30%-й раствор)
Распыление 1, наслоение*	Температура воздуха на входе	65 °С
	Поток технологического воздуха	75–100 м ³ /ч
	Температура продукта	24–26 °С

	Время	20 мин (60%-й раствор)
	Влажность воздуха в выходном отверстии	15–17 г/кг
Распыление 2 (добавление второго связующего вещества и герметизирующего покрытия)	Температура воздуха на входе	65–69 °С
	Поток технологического воздуха	100–120 м ³ /ч
	Температура продукта	30–35 °С
	Влажность воздуха в выходном отверстии	10–13 г/кг
	Время	4–7 мин

* 4 добавления порошка по 100–150 г каждое при распылении раствора гипромеллозы.

Пример 2. Прессование таблеток

- 5 1. Материалы, представленные в таблице 4, взвешивали и перемешивали вручную переворачиванием с доньшка на крышку в пластиковом пакете.
2. 1830 мг таблеток спрессовали с помощью таблеточного прессы Elizabeth с использованием 2 пуансонов при 10 об./мин, при усилии предварительного сжатия 2,3 кН и усилии основного сжатия 22 кН.
- 10 3. Пуансоны представляли собой круглый инструмент 11/16 дюймов с вогнутым центром.
4. Конечная толщина составляла приблизительно 5,75 мм, а усилие выталкивания составляло приблизительно 400 Н
5. Хрупкость образца 6 г составляла менее 1%.
- 15 6. Состав таблеток представлен в таблице 4, а параметры сжатия приведены в таблице 5.

Таблица 4. Состав таблетки

Ингредиент	Поставщик	г/партия	мг/таблетка	% масс./масс.
Моногидрат декстрозы	Dominos	915,79	1046	57,24
Гранулирование карбоната кальция / гидроксида магния	НПВ	562,08	642	35,13
Порошок-подсластитель № 694	Virginia Dare	13,13	15	0,82
Порошок сукралозы, NF	Tate & Lyle	2,19	2,5	0,14
Кросповидон NF	Ashland	26,27	30	1,64
Стеарат магния	Mallinckrodt	8,76	10	0,55
Частицы фамотидина с покрытием (в таблице 2a для испытаний 1 и 2; в таблице 2b для испытания 3)	Н/П	71,79	82	4,49

Примечание. Помимо частиц фамотидина с покрытием составы таблеток одинаковы для каждого испытания.

Таблица 5. Параметры сжатия

Номер испытания	Средн. масса таблетки	Целевая масса	Средн. толщина	Хрупкость	Твердость	Усилие основного сжатия	Усилие предварительного сжатия	Усилие выталкивания
Испытание 1	1830,1 мг	1826,1 мг	5,74 мм	0,107%	8,1 кПа	22,3 кН	2,3 кН	401 Н
Испытание 2	1827 мг	1826 мг	5,71 мм	0,234%	7,9 кПа	22,1 кН	2,1 кН	396 Н
Испытание 3	1831 мг	1826 мг	5,74 мм	0,211%	8,2 кПа	22,1 кН	2,1 кН	399 Н

5

кН: килоньютон

Н: ньютон

Пример 3. Оценка стабильности

10

[0069] Таблетки из примера 2, испытание 1, были испытаны на устойчивость к химическому разложению с использованием условий, приведенных в таблице 6. 50 таблеток поместили в бутылки из ПЭВП объемом 115 мл и вручную запечатали крышками (без термической герметизации). Дополнительные таблетки и частицы поместили в открытые чашки для прямого воздействия стабильной среды.

15

Таблица 6. Условия стабильности и усилие (испытание 1)

Условия стабильности / пул образцов		
40 °С, 75% ОВ		25 °С, 60% ОВ
Открытая чашка	Закрытый контейнер	Закрытый контейнер
1 неделя, 2 недели, + 1	1 месяц, 6 месяцев, + 1	6 месяцев, + 1

Пример 4. Стойкость к растворителям (таблетки из примера 2, испытание 1)

20

[0070] Растворение анализировали в исходный момент времени и в условиях открытой чашки с использованием 0,1 М ацетатного буфера при рН 4,5 с помощью

установки качающегося цилиндра, когда вместо лопасти или корзины, вращающейся вокруг своей вертикальной оси, использовали цилиндр с содержащимися в нем таблетками, который погружали в сосуд для растворения с предварительно заданной скоростью (30 погружений в мин). В каждый из шести сосудов для растворения емкостью 1 л ввели по 900 мл растворителя и уравнили при 37 °С. В каждый из 6 качающихся цилиндров, оснащенных верхним ситом 20 меш (840 мкм) и нижним ситом 40 меш (405 мкм), поместили по 1 таблетке (пример 2, испытание 1). Испытание начинали с 30 погружений в минуту без паузы, а через 3 мин, 10 мин и 30 мин извлекали около 5 мл растворителя из зоны, расположенной посередине между поверхностью растворителя и дном каждого сосуда, с использованием наконечников из нержавеющей стали для шприцов, оснащенных фильтрами 10–20 мкм. Объем среды, удаленной в качестве образца, пополняли свежим растворителем после каждого отбора проб.

[0071] Данные, полученные в исследовании растворения, анализировали в сравнении с рабочим стандартом растворения, обеспеченным с концентрацией 0,0112 мг/мл, с использованием ВЭЖХ со следующими параметрами:

Колонка: Inertsil ODS-2, длина 150 мм x внутренний диаметр 4,6 мм, размер частиц 5 мкм

Подвижная фаза: градиентный метод: 0,1 М ацетата натрия, рН 6,0: ацетонитрил (в течение 18 минут)

Скорость потока: 1,6 мл/мин

Объем введенной пробы: 20 мкл

Температура колонки: 40 °С

УФ-детектор при 270 нм

Предлагаемое время хроматографии: 18 мин

Таблица 7. Стойкость к растворителям (таблетки из примера 2, испытание 1)

Момент времени	Прессованные таблетки, содержащие частицу с покрытием из порошка лактозы (момент времени, % высвобождения через 30 минут)		
	3 мин	10 мин	30 мин
Исходный уровень	91	101	102
Неделя 1 в открытой чашке	91	99	100
Неделя 2 в открытой чашке	88	99	100

[0072] Примечание. Цель составляла в общей сложности 10 мг фамотидина на таблетку, но типичный приемлемый диапазон может составлять от 95% до 105%. Таким образом, 102% растворения не являются неожиданными, это связано просто с изменением дозы фамотидина.

5

Пример 5. Оценка фамотидина на химическую стабильность

[0073] Таблетки из примера 2 (испытания 1, 2 и 3) и частицы с порошковым покрытием из примера 1 (испытания 1, 2 и 3) оценивали на стабильность с использованием 2 наборов условий:

10

- 1) при комнатной температуре (комн. темп., 25 °С) и относительной влажности 60% (ОВ),
- 2) при 40 °С и 75% ОВ.

15

Данные собирали через 6 месяцев и 12 месяцев (испытание 1) или 9 месяцев (испытания 2 и 3).

20

[0074] Способ: Анализ фамотидина проводили в сравнении с рабочим стандартным раствором фамотидина, обеспеченным с концентрацией 80 мкг/мл, а анализ примесей фамотидина проводили в сравнении со стандартным раствором продуктов разложения, обеспеченным с 1,0% FAM (0,8 мкг/мл), с использованием ВЭЖХ со следующими параметрами:

Колонка: Advanced Chromatography Technologies (ACE) C8, 3 мкм (150 мм x 4,6 мм В.Д.), ACE-112-1546 или EXL-112-1546U.

25

[0075] Подвижная фаза: Градиентный метод 40 mM KPF6 в 10 mM фосфатном буфере: ацетонитрил (98 : 2 – 30 : 70, соотношение выражено в объеме, градиент в течение 26 минут)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Объем введенной пробы: 15 л

30

УФ-детектор при 278 нм

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Объем введенной пробы: 15 мкл

Температура колонки: 35 °С

УФ-детектор при 278 нм

Предлагаемое время хроматографии: 26 мин

[0076] На стабильность исследовали множество продуктов разложения, как показано в таблицах 8 и 9.

5

Таблица 8. Химическая стабильность фамотидина (испытание 1), значения выражены в % продуктов разложения в виде процентов от общей дозы фамотидина. Отслеживали следующие продукты разложения, возникающие в результате химического разложения фамотидина в различных условиях, включая гидролиз (FAM-A1 и FAM-A3) и окислительное разложение (FAM-A6).

10

Название пика	Испытание 1				
	T = 0 таблеток (%)	6 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	12 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	12 мин частицы 25 °C / 60% (%)	6 мин частицы 40 °C / 75% (%)
FAM	98	100,8	100,9	100,3	100,5
FAM-A1 (гидролиз)		H/O	H/O	0,07	H/O
FAM-A3 (гидролиз-щелочное)	0,12	0,12	0,11	0,11	0,20
FAM-A6 (окислительное разложение)	0,66	0,56	0,45	0,04	H/O
FAM-C1	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-DEXT1	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-DEXT2	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-DEXT3	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-ЕТОН	H/O	H/O	H/O	H/O	H/O
Название пика	T = 0 таблеток (%)	6 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	12 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	12 мин частицы 25 °C / 60% (%)	6 мин частицы 40 °C / 75% (%)
Всего продуктов разложения	0,8	0,986167	0,7	0,22	0,504187

Таблица 9. Химическая стабильность фамотидина (испытание 2 и 3), значения выражены в % продуктов разложения в виде процентов от общей дозы фамотидина

Название пика	Испытание 2		Испытание 3	
	9 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	9 мин частицы 25 °C / 60% (%)	9 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	9 мин частицы 25 °C / 60% (%)
FAM	98,2	100,4	96,5	98,3
FAM-A1 (гидролиз)	H/O	0,07	H/O	0,07
FAM-A3 (гидролиз-	0,13	0,10	0,10	0,09

щелочное)				
FAM-A6 (окислительное разложение)	0,65	H/O	0,83	0,07
FAM-C1	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-DEXT1	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-DEXT2	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-DEXT3	H/O	H/O	H/O	H/O
FAM-ЕТОН	H/O	H/O	H/O	H/O
	Испытание 2		Испытание 3	
Название пика	9 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	9 мин частицы 25 °C / 60% (%)	9 мин таблетки 25 °C / 60% (%)	9 мин частицы 25 °C / 60% (%)
Всего продуктов разложения	0,94	0,17	1,06	0,23

H/O: не обнаружено

[0077] Примечание. Цель составляла в общей сложности 10 мг фамотидина на таблетку, но типичный приемлемый диапазон может составлять от 95% до 105%. Более того, такие факторы, как относительный коэффициент чувствительности, стандарты количественного определения и их коэффициент чувствительности, а также то, как АФИ разлагается и объединяется с другими компонентами состава, будет определять % примеси или % продукта разложения. Следовательно, добавление % примеси к анализу может не приводить к сумме 100%. Желательно, чтобы уровень общего % разложения составлял менее 2,0%.

Пример 6. Анализ размера частиц

[0078] Определение распределения частиц по размерам для гранул фамотидина с покрытием из примера 2, испытание 1, проводили с использованием ультразвукового просеивания. Приблизительно 7–8 г порошка точно взвесили и просеяли в ультразвуковом просеивателе с использованием следующих номеров сит, расположенных по порядку.

1. 20 меш
2. 50 меш
3. 60 меш

4. 80 меш
5. 100 меш
6. Чашка.

- 5 [0079] После просеивания рассчитывали разницу между массой тары и конечной массой, чтобы определить количество порошка, которое оставалось на каждом сите. В примере, выбранном выше.

Таблица 10

Процент удержанных				
20	20 + 50	20 + 50 + 60	20 + 50 + 60 + 80	100 + чашка
0%	21%	38%	68%	32%

10

Пример 7. Хрупкость частиц

- [0080] Приблизительно 100 г гранул фамотидина с покрытием из примера 2, испытание 1, взвесили и поместили в пластиковый контейнер емкостью 500 г. Контейнер поместили в смеситель Turbula, моделируя процесс перемешивания. Измерение размера частиц повторили через 10 минут перемешивания.

Таблица 11

Процент удержанных				
20	20 + 50	20 + 50 + 60	20 + 50 + 60 + 80	100 + чашка
0%	17%	48%	82%	48%

- 20 Пример 8. Оценка уровней покрытия и уровней материала как план экспериментов

- [0081] План экспериментов выполняли для оценки влияния различных общих уровней покрытия и количеств связующего вещества и герметизирующего покрытия (или второго связующего вещества). В общей сложности получили 9 партий с уровнями покрытия 20, 25 и 30%; уровни гипромеллозы составляли 1,5, 2,75 и 4,0%, а уровни герметизирующего покрытия составляли 0,8, 1,2 и 1,6 процента. Слой герметизирующего покрытия представляет собой конечный слой раствора полимера (связующее вещество 2, в данном случае гипромеллоза), который распыляют на

25

частицы для создания покрытия из полимерной пленки, которое может обеспечивать прочность и уменьшать хрупкость частиц фамотидина с покрытием. Схема экспериментов показана в таблице 12. Размер частиц анализировали с использованием методики, описанной в примере 6, а данные по размеру частиц приведены в таблице 13.

5

Таблица 12

Партия	Уровень покрытия (прирост массы) %	Уровень ГПМЦ	Уровень герметизирующего покрытия ¹
1	20	4,0	0,8
2	20	4,0	1,6
3	30	4,0	0,8
4	30	1,5	1,6
5	25	2,75	1,2
6	30	1,5	0,8
7	20	1,5	0,8
8	20	1,5	1,6
9	30	4,0	1,6

1. Конечный слой или «герметизирующее покрытие», содержащее ГПМЦ, добавляли к частицам в конце процесса распыления

10

Таблица 13

Данные по размеру частиц для партий в схеме экспериментов

Партия	20	20 + 50	20 + 50 + 60	20 + 50 + 60 + 80	100 + чашка
1	1,4	61,6	76,6	94,1	5,9
2	0,2	75,5	86,3	97,9	2,1
3	2,1	68,1	81,5	95,7	4,3
4	0,1	61,8	75,5	93,8	6,2
5	0,0	63,4	77,0	92,8	7,2
6	0,0	56,1	70,0	91,0	9,0
7	0,5	61,7	73,1	90,4	9,6
8	0,0	68,2	80,5	95,7	4,3
9	0,2	67,8	79,5	94,0	6,0

15

[0082] Партии из схемы экспериментов также тестировали на продукты разложения FAM A1, FAM A2, FAM A3, FAM A6 и FAM C1 после 1 месяца хранения и при 40 °C / 75% относительной влажности. Кроме того, партии из схемы экспериментов смешивали и прессовали в таблетки с использованием состава из примера 2. Таблетки, содержащие партии 5, 7 и 9, также хранили в течение 3 месяцев и при 40 °C / 75%

относительной влажности. Ниже приведено краткое описание всех партий как частиц с покрытием, так и/или спрессованных таблеток во всех условиях (описанных выше) для партий 1–9.

- 5 FAM A1 составлял 0,10%
- FAM A2 не обнаружен
- FAM A3 составлял 0,2% или ниже
- FAM A6 составлял 0,1% или ниже
- FAM C1 не обнаружен

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Частица фамотидина с покрытием, имеющая по меньшей мере ядро и слой покрытия, причем
- 5 ядро частицы содержит от 5% до 20% масс./масс. фамотидина, от 70% до 93% масс./масс. первого наполнителя и от 2% до 10% масс./масс. первого связующего вещества, и
- слой покрытия по существу не содержит фамотидина и содержит второй наполнитель и второе связующее вещество,
- 10 при этом первый и второй наполнитель могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга; и выбраны из группы, состоящей из лактозы, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, декстрозы, маннита, сорбита, ксилита, мальтита или их комбинации, и
- причем первое и второе связующие вещества могут быть одинаковыми или
- 15 отличаться друг от друга и выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, сополимера поливинилового спирта и повидона, предварительно желатинизированного крахмала или их комбинации.
- 20
2. Частица фамотидина с покрытием по п. 1, в которой первый и второй наполнитель представляют собой лактозу, а первое и второе связующие вещества представляют собой гидроксипропилметилцеллюлозу.
- 25
3. Частица фамотидина с покрытием по пп. 1–2, в которой ядро содержит антикомкователь, выбранный из группы, состоящей из диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, высокодисперсного диоксида кремния, алюмометасиликата, предпочтительно коллоидного диоксида кремния, такого как аморфный диоксид кремния.
- 30
4. Частица фамотидина с покрытием по пп. 1–3, в которой слой покрытия составляет от 10% до 30% масс./масс. от общей массы частицы.

5. Частица фамотидина с покрытием по любому из предшествующих пунктов, в которой указанные ядро и слой покрытия содержат:
от 10% до 15% масс./масс. фамотидина, предпочтительно от 12% до 14% масс./масс.,
5 от 3% до 10% масс./масс. связующих веществ, предпочтительно от 5% до 6,5% масс./масс.,
от 75% до 90% масс./масс. наполнителей, предпочтительно от 80% до 83% масс./масс.,
от 0,1% до 1% масс./масс. антикомкователя, предпочтительно от 0,5% до 0,7% масс./масс.,
10 причём все % масс./масс. относятся к общей массе частиц фамотидина с покрытием.
6. Частица фамотидина с покрытием по любому из предшествующих пунктов, в которой слой покрытия имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм.
15
7. Частица фамотидина с покрытием по любому из предшествующих пунктов, в которой размер частиц составляет от 200 мкм до 500 мкм.
- 20 8. Твёрдая дозированная форма, содержащая частицы фамотидина с покрытием по любому из предшествующих пунктов, в которой частицы фамотидина с покрытием составляют от 3% до 6% масс./масс. общей массы твёрдой дозированной формы.
- 25 9. Твёрдая дозированная форма по п. 8, содержащая помимо частицы фамотидина с покрытием антацид, причём антацид составляет от 50% до 60% общей массы дозированной формы.
- 30 10. Твёрдая дозированная форма по п. 8 или 9, в которой антацид выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида магния, оксида алюминия, гидроксида алюминия, оксида магния, карбоната магния, фосфата алюминия, магальдрата, трисиликата магния, салицилата висмута, субсалицилата висмута или их комбинации.

11. Твердая дозированная форма по пп. 8–10, в которой содержание фамотидина составляет от 50 мг до 200 мг, предпочтительно от 70 мг до 150 мг.
12. Способ получения частицы фамотидина с покрытием, описанной в любом из пп. 1–6, включающий следующие стадии:
- распыление первого связующего вещества на смесь фамотидина и грануляционной партии первого наполнителя для получения влажного ядра частиц фамотидина,
 - распыление второго связующего вещества при одновременном смешивании указанного влажного ядра частиц фамотидина и наслаиваемой партии, содержащей второй наполнитель, для превращения ядра частицы фамотидина в частицу фамотидина с покрытием,
- при этом первый и второй наполнитель могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга; и первое и второе связующие вещества могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.
13. Способ по п. 12, в котором первый наполнитель и второй наполнитель, используемые в грануляционной партии и наслаиваемой партии соответственно, являются одинаковыми.
14. Способ по п. 12 или 13, в котором первое связующее вещество и второе связующее вещество, распыляемые на фамотидин и грануляционную партию и распыляемые на влажное ядро частиц фамотидина и наслаиваемую партию соответственно, являются одинаковыми.
15. Применение частицы фамотидина с покрытием по пп. 1–7 для получения твердой дозированной формы для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, такого как изжога, симптомы метеоризма, расстройство пищеварения, диспепсия, нарушение пищеварения, чувство наполнения в верхней части живота, тошнота, отрыжка, боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или гастрит.
16. Частица фамотидина с покрытием по пп. 1–7 или твердая дозированная форма по пп. 8–10 для применения в качестве лечения заболевания или расстройства

желудочно-кишечного тракта, такого как изжога, симптомы метеоризма, расстройство пищеварения, диспепсия, нарушение пищеварения, чувство наполнения в верхней части живота, тошнота, отрыжка, боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или гастрит.

5

17. Способ лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта путем использования частицы фамотидина с покрытием по пп. 1–7 или твердой дозированной формы по пп. 8–10.