

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014707

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2011.02.28**

(21) Номер заявки: **200802324**

(22) Дата подачи: **2007.05.14**

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/223 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)

(54) НОВАЯ ФОРМА ВВЕДЕНИЯ РАЦЕКАДОТРИЛА

(31) **0604302**

(32) **2006.05.15**

(33) **FR**

(43) **2009.04.28**

(86) **PCT/FR2007/000814**

(87) **WO 2007/132091 2007.11.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОПРОЖЕ (FR)

(72) Изобретатель:
**Шварц Жан-Шарль, Лёкомт Жанн-Мари
(FR)**

(74) Представитель:
Саломатина И.С. (RU)

(56)

EP-A-1563848

SANKAR, D. GOWRI ET AL.:

"Spectrophotometric determination of
famciclovir and racecadotril". ASIAN
JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 17, no.
3, 2005, pages 2043-2045, XP008073284,
abrégé, page 2044, alinéa 4, page 2045;
tableau 2

WO-A2-0197801

WO-A-0197803

(57) Настоящее изобретение относится к новой лекарственной форме рацекадотрила в виде таблеток, способу их изготовления и их использованию для лечения диареи.

B1

014707

014707

B1

Настоящее изобретение относится к новой лекарственной форме рацекадотрила, способу ее изготовления и ее применению для лечения диареи.

Рацекадотрил или ацеторфан является рацематом, имеющим формулу (RS)-2-[[2-[(ацетилсульфанил)метил]-3-фенилпропаноил]амино]бензил ацетат.

Это мощный ингибитор энкефалиназы, который, защищая эндогенные энкефалины от разложения, обладает уникальным противосекреторным действием на железы кишечного тракта. Улучшая биологическую активность этих нейропептидов на уровне дельта опиатных рецепторов, рацекадотрил уменьшает объем водно-электролитных выбросов в просвет кишечника, поскольку в противном случае при диарейных расстройствах любого происхождения эти выбросы увеличиваются. Удивительным образом, мощное антидиарейное действие рацекадотрила отличается селективностью по отношению к кишечной гиперсекреции (или снижению реабсорбции электролитов), характерной для диареи и ответственной за состояние сильного обезвоживания, и проявляется в ее значительном уменьшении без нарушения прохождения пищи (Matheson A.J. & Noble S., *Drugs* 2000, 59, 829; Schwartz J.-C., *Int. Anti-microb. Agents*, 2000, 14, 81). Эта модель действия, уникальная для антидиарейных препаратов, дополняет комплекс очень интересных свойств рацекадотрила, которые были продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового мониторинга после использования препарата миллионами пациентов (Lecomte et al., *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, 14, 81).

В ходе клинических исследований, а также в обычной практике рацекадотрил обычно вводят пациентам в виде желатиновых капсул по 100 мг три раза в день для обеспечения полного подавления являющейся мишенью пептидазы, все это протекает в течение всего дня без перерыва. Несмотря на свою высокую эффективность, эта схема приема не благоприятствует соблюдению режима приема пациентами, особенно теми, кто не желает прерывать свой обычный ритм профессиональной деятельности. Для этих целей более предпочтительным будет двухразовый прием препарата.

Таким образом, желательно улучшить соблюдение режима приема при помощи лекарственной формы рацекадотрила, позволяющей принимать препарат два раза в день.

Однако поскольку период полураспада рацекадотрилата, биологически активного метаболита пролекарства рацекадотрила, составляет всего лишь 3-4 ч, необходимо увеличить биодоступность действующего вещества для обеспечения ингибирования энкефалиназы в течение 24 ч.

Биодоступность можно изменять посредством использования иной лекарственной формы. Все же таблетки считаются менее эффективной лекарственной формой, чем желатиновые капсулы, обычно желатиновые капсулы считают лекарственной формой, обеспечивающей наибольшую биодоступность при пероральном введении препарата.

Против всякого ожидания, в этом и заключается одна из задач настоящего изобретения; авторы неожиданно обнаружили, что рацекадотрил в форме таблеток позволяет улучшить биодоступность действующего вещества и, таким образом, перейти на прием препарата два раза в день.

Так, эта лекарственная форма позволяет ингибировать фермент-мишень в течение 24 ч, она обладает повышенной клинической эффективностью по сравнению с обычно используемыми желатиновыми капсулами, которые принимают три раза в день.

В соответствии с первой задачей настоящее изобретение относится к таблетке рацекадотрила.

На первый взгляд рацекадотрил совершенно не подходит для изготовления таблеток. Действительно, его кристаллическая форма, составленная из длинных иголок, и очень слабая растворимость в воде затрудняют прямое формование таблеток. Кроме того, необходимо ввести в таблетку большое количество рацекадотрила, а обычно желательно, чтобы таблетки были небольшого размера (от 10 до 15 мм максимум), чтобы улучшить приемлемость препарата и соблюдение пациентом предписанного режима приема. Кроме того, рацекадотрил нерастворим в воде и это затрудняет быстрое высвобождение молекулы при разрушении таблетки. И, наконец, из-за присутствия серы в молекуле рацекадотрил обладает горьким вкусом и неприятным запахом; в связи с этим необходимо предложить пациенту таблетку, маскирующую этот вкус и запах.

Следовательно, рацекадотрил обладает свойствами, крайне неблагоприятными для изготовления лекарственной формы в виде таблеток, которые было бы несложно производить в промышленном масштабе и которые были бы приемлемы и эффективны для пациентов. Несмотря на такое предубеждение, авторы обнаружили, что таблетки, содержащие рацекадотрил, отвечают этим разным критериям.

По первому аспекту таблетки рацекадотрила по изобретению позволяют проводить их прием два раза в день.

По другому аспекту таблетки рацекадотрила по изобретению обеспечивают введение дозы рацекадотрила от 170 до 180 мг на таблетку, предпочтительно около 175 мг на таблетку.

По еще одному аспекту таблетки рацекадотрила по изобретению содержат от 20 до 50% рацекадотрила по весу.

Предпочтительно вышеупомянутые таблетки состоят из ядра в оболочке, и это ядро содержит рацекадотрил. Вес таблетки составляет от 350 до 600 мг.

Помимо рацекадотрила упомянутое ядро содержит обычно используемые различные индифферентные вещества, такие как

при случае один или несколько наполнителей, например моногидрат лактозы, позволяющий изготавливать таблетки способом влажной грануляции, более конкретно лактозы типа "200 меш" или "110 меш", имеющий определенный гранулометрический состав, или моногидрат лактозы типа "Флоулак" ("Flowlac®") в форме порошка, высушенного распылением; еще одним возможным наполнителем является микрокристаллическая целлюлоза (например, типа Avicel® PH 102). Можно также использовать маннитол или сорбитол. В качестве наполнителя предпочтительным является моногидрат лактозы типа "200 меш" или "110 меш", в частности "110 меш", или типа "Флоулак" ("Flowlac®"), или микрокристаллическая целлюлоза (например, типа Avicel® PH 102);

при случае одно или несколько связывающих веществ, таких как гидроксипропилцеллюлоза или поливидон; предпочтительно использовать гидроксипропилцеллюлозу, например, типа Ключсел (Klucel® EF) в гранулах и во внешней фазе;

при случае один или несколько дезинтегрантов, таких как кармеллоза кальция, кукурузный крахмал или предварительно желатинизированный крахмал; предпочтительно использовать кармеллозу кальция в гранулах и во внешней фазе и/или предварительно желатинизированный крахмал во внешней фазе;

при случае один или несколько смазывающих веществ, таких как стеарат магния, для предотвращения прилипания спрессованной порошкообразной массы к оборудованию; более конкретно, предпочтительно использовать стеарат магния во внешней фазе.

Оболочка ядра состоит из одного или нескольких обычно используемых наполнителей для маскировки серного запаха и горечи действующего вещества. В рецептуре оболочки можно назвать вещества, увеличивающие вязкость, такие как поливиниловый спирт; вещества, придающие непрозрачность, такие как диоксид титана; гидрофильные пластификаторы, такие как молекулы типа макрогол (например, макрогол 3350), улучшающие гибкость пленки; и окрашивающие и придающие непрозрачность вещества, такие как тальк.

Для приготовления оболочки эти различные ингредиенты оболочки могут быть диспергированы в очищенной воде. Наиболее предпочтительно использовать готовую к употреблению смесь Opadry® White, состоящую из 40% поливинилового спирта, 25% диоксида титана, 20,2% макрогола 3350 и 14,8% талька.

По предпочтительному аспекту таблетки рацекадотрила по изобретению имеют ядро следующего состава: 20-50% рацекадотрила; 25-50% наполнителя; 9-25% дезинтегранта; 2-10% связывающих веществ; 0,5-5% смазывающих веществ; более предпочтительно 20-50% рацекадотрила; 20-40% моногидрата лактозы; 7-15% кармеллозы кальция; 2-10% гидроксипропилцеллюлозы; 5-10% микрокристаллической целлюлозы; 2-10% предварительно желатинизированного крахмала; 0,5-5% стеарата магния.

Наиболее предпочтительно, чтобы ядра таблеток по изобретению имели следующую композицию: 175 мг рацекадотрила; 144,1 мг моногидрата лактозы; 41 мг кармеллозы кальция; 18 мг гидроксипропилцеллюлозы; 32,5 мг микрокристаллической целлюлозы; 25 мг предварительно желатинизированного крахмала; 4,4 мг стеарата магния.

В соответствии с еще одной задачей настоящее изобретение также относится к способу изготовления таблетки рацекадотрила по изобретению, включающему этапы:

- 1) изготовления ядра, включающего рацекадотрил, затем
- 2) заключения вышеупомянутого ядра в оболочку.

Первый этап включает:

- (i) грануляцию;
- (ii) высушивание полученных гранул;
- (iii) добавление внешней фазы и перемешивание с ней; и
- (iv) прессование окончательной смеси.

Грануляция проводится способом гранулирования, называемым влажной грануляцией. Этап грануляции включает:

- a) приготовление смеси внутренней фазы;
- b) добавление гранулирующей жидкости и перемешивание ее с вышеупомянутой внутренней фазой.

Помимо рацекадотрила обычно внутренняя фаза состоит из наполнителя(ей) и дезинтегранта(ов). Предпочтительно внутренняя фаза состоит из рацекадотрила, моногидрата лактозы, кармеллозы кальция и/или при случае из кукурузного крахмала.

Гранулирующая жидкость включает связывающее вещество, предпочтительно гидроксипропилцеллюлозу и воду.

Внешняя фаза обычно состоит из смазывающих(его) веществ(а), наполнителя(ей), дезинтегранта(ов) и/или связывающих(его) веществ(а). Предпочтительно внешняя фаза состоит из моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы, кармеллозы кальция и стеарата магния и при случае из предварительно желатинизированного крахмала, гидроксипропилцеллюлозы.

Преимущественно ингредиенты внутренней фазы помещают в смеситель обычно используемого типа, устанавливают продолжительность и скорость, достаточные для получения гомогенной смеси. Бо-

лее конкретно, можно назвать смеситель типа Egweka или Colette. Продолжительность смешивания составляет от 1 до 20 мин при скорости вращения от 150 до 500 об/мин, предпочтительно примерно 3 мин при скорости около 200 об/мин или примерно 10 мин при скорости около 60 об/мин.

Гранулирующую жидкость готовят при помощи пропеллерной мешалки путем размешивания связывающего вещества в воде до получения прозрачного раствора. Как правило, смешивание проводят в течение 10-30 мин при скорости от 100 до 1000 об/мин, предпочтительно примерно в течение 15 мин при 500 об/мин. После этого жидкость при перемешивании добавляют к предыдущей смеси; можно добавить очищенную воду.

Этап сушки проводится в кипящем слое (например, типа Glatt) или в печи при температуре, при которой достигается потеря веса при сушке от 1 до 3%, преимущественно менее 1,5%. Обычно подходит сушка в течение примерно 20 ч при 40°C. Время сушки регулируется таким образом, чтобы можно было проводить калибровку гранул и ограничить долю полученных неклассифицируемых частиц. Как правило, остаточная влажность на уровне 1% позволяет достичь удовлетворительных результатов. Полученные сухие гранулы обычно калибруют на вибрационном сите 0,8 мм, например на сите типа Frewitt.

Ингредиенты внешней фазы добавляют к гранулам и смешивают в смесителе обычно используемого типа, устанавливают продолжительность и скорость, достаточные для получения гомогенной смеси. Более конкретно можно назвать смеситель типа Turbula, Roehn или Sonoco. Продолжительность смешивания составляет от 5 до 30 мин при скорости вращения от 10 до 100 об/мин, предпочтительно примерно 15 мин при скорости около 30 об/мин или примерно 5 мин при скорости около 10 об/мин.

Предпочтительно стеарат магния предварительно просеивают через сито 0,315 мм; его добавляют только после смешивания других ингредиентов внешней фазы с гранулами, после этого все смешивают в течение примерно от 1 до 5 мин.

Для прессования окончательной смеси с целью получения желаемых таблеток можно регулировать такие параметры оборудования, как масса и сила сжатия, а также скорость сжатия. Прессование можно проводить на любом типе машин, позволяющем изготавливать таблетки, более конкретно на аппаратах типа Frogegaís или Courtoy R190, оснащенных пуансоном типа 11R11 или 12R12. Твердость устанавливается на уровне около 80N.

Затем ядра переносят на платформу, где они будут покрываться оболочкой (например, типа Accela Cota), и нагревают (предпочтительно до температуры около 40°C) во время процедуры покрытия оболочкой путем распыления суспензии для оболочки, описанной выше. Распыление продолжается до увеличения веса примерно на 10 мг.

В соответствии с еще одной задачей настоящее изобретение также относится к использованию рацекадотрила для изготовления таблеток для лечения диареи, которые принимают два раза в день и которые предпочтительно обеспечивают введение 175 мг рацекадотрила с одной таблеткой.

Упомянутая таблетка соответствует описанию таблеток по изобретению, приведенному выше.

Следующие примеры даны для иллюстрации и не являются ограничивающими для данного изобретения.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Пример 1.

Таблетки рацекадотрила были изготовлены из следующей композиции.

Внутренняя фаза	Рацекадотрил	175
	Моногидрат лактозы	100
	Кармеллоза кальция	35
Гранулирующая жидкость	Гидроксипропилцеллюлоза	12
	Очищенная вода	gs
Внешняя фаза	Моногидрат лактозы	144
	Микрокристаллическая целлюлоза	32,5
	Кармеллоза кальция	6
	Стеарат магния	2,5
	Предварительно желатинизированный крахмал	25
	Гидроксипропилцеллюлоза	6
Оболочка	Opadry® White	10
	Очищенная вода	gs

Приведенные выше количества ингредиентов даны в мг.

А именно: 175 мг рацекадотрила; 144,1 мг моногидрата лактозы; 41 мг кармеллозы кальция; 18 мг гидроксипропилцеллюлозы; 32,5 мг микрокристаллической целлюлозы; 25 мг предварительно желатини-

зированной крахмала; 4,4 мг стеарата магния; 10 мг материала оболочки (Opadry® White).

Пример 2.

Таблетки в примере 1 были изготовлены следующим образом: ингредиенты внутренней фазы смешивали в смесителе типа Egweka в течение 3 мин при 180 об/мин. 7,5% раствор гидроксипропилцеллюлозы (масса/объем) готовили в воде с целью улучшения связывающих свойств. Полученную гранулирующую жидкость приливали к ранее полученной порошкообразной смеси при перемешивании при 180 об/мин. По аспекту гранул грануляция завершалась с помощью очищенной воды.

Гранулы высушивали в печи при 40°C до достижения потери веса 1-3%, высушенные гранулы калибровали на сите 0,8 мм.

Ингредиенты внешней фазы за исключением стеарата магния, более конкретно моногидрат лактозы типа Flowlac®, микрокристаллическую целлюлозу типа Avicel® PH 102 и кармеллозу кальция, добавляли к гранулам и перемешивали с помощью смесителя типа Turbula в течение 15 мин. Стеарат магния, просеянный через сито с отверстиями 0,315 мм, добавляли в последнюю очередь, после этого перемешивали в течение 5 мин.

Окончательную смесь прессовали на прессе, оснащенном пуансонами 12R12.

Наконец, приготовили оболочку из смеси Opadry® White, состоящей из поливинилового спирта, диоксида титана, макрогола 3350 и талька, для подавления запаха и вкуса рацекадотрила.

Пример 3.

Сравнительная биодоступность *in vivo* у здоровых волонтеров.

С участием восьми здоровых волонтеров было проведено двойное слепое перекрестное исследование с целью сравнения биодоступности новой лекарственной формы в виде таблеток, содержащих 175 мг рацекадотрила, с эталонной лекарственной формой (желатиновые капсулы, содержащие 100 мг рацекадотрила).

Волонтеры принимали таблетки два раза в день, утром и вечером, а желатиновые капсулы три раза в день, утром, днем и вечером в соответствии с существующими рекомендациями. Следовательно, пациенты получали с таблетками и капсулами общую дозу 350 мг за 24 ч и 300 мг за 24 ч соответственно. Биодоступность оценивали путем определения содержания рацекадотрилата, активного метаболита рацекадотрила в сыворотке крови в различные моменты в течение 24 ч. Для этого использовали обладающий высокой специфичностью и высокой чувствительностью утвержденный метод анализа на базе оценки содержания рацекадотрилата, предварительно полученного химическим способом, с помощью системы ВЭЖХ/МС. Многочисленные факты указывали на то, что лекарственная форма в виде таблеток неожиданно демонстрировала более высокий профиль биодоступности, а именно

средние значения T_{max} , а именно продолжительность периодов, необходимых для регистрации пиковой концентрации препарата в крови после введения, составляла 1,15 и 1,66 ч для таблеток и желатиновых капсул соответственно. Это было неожиданно, поскольку, как правило, желатиновые капсулы быстрее позволяют сделать действующее вещество биодоступным;

общие показатели ППК (площадь под кривой) за 24 ч, выраженные в нМ·ч, составляли 4669 и 2552 для таблеток и желатиновых капсул соответственно, что соответствовало площади под кривой на мг - 13,34 и 8,50 соответственно. Это указывает на то, что рацекадотрил был на 56% более доступным, если он вводился в форме таблеток по сравнению с обычно используемыми стандартными желатиновыми капсулами;

улучшенная биодоступность таблеток также позволила проводить прием желатиновых капсул два раза в день по сравнению с трехкратным приемом, практикуемым в настоящее время. Вследствие этого, содержание рацекадотрилата в сыворотке крови через 12 ч после приема таблеток (и непосредственно перед следующим приемом) было еще достаточно высоким (около 4 нМ) для ингибирования являющегося мишенью фермента энкефалиназы, показатель K_i которой составляет 2 нМ для активного метаболита.

Пример 4.

Сравнительная клиническая эффективность при сильной диарее.

Это сравнение проводилось в рамках многоцентрового двойного слепого исследования с двойным плацебо контролем на 221 взрослых пациентах, страдающих острой диареей и находящихся на амбулаторном режиме. Пациенты получали таблетки по 175 мг два раза в день (110 пациентов) или традиционные желатиновые капсулы по 100 мг три раза в день (111 пациентов). Критерии включения в группу соответствовали внезапному появлению острой диареи, которая определялась наличием по меньшей мере трехразового жидкого или полужидкого стула за последние 24 ч и в течение периода, не превышающего 72 ч. К критериям невключения относилось наличие крови или гноя в испражнениях и хроническая диарея. Основным критерий оценки соответствовал числу жидких испражнений, которые имели место в период от начала лечения до выздоровления или до седьмого дня, если пациенты не выздоровели. К дополнительным критериям относились процент выздоровевших на момент заключительного визита, продолжительность диареи, развитие сопутствующих симптомов, потребность в дополнительном лечении и процент исчезновения диареи.

Лечение начиналось во время первого визита; пациентов также осматривали на третий и на седьмой

день; они были должны вести ежедневник, в котором описывали свои симптомы. Среднее число жидких испражнений до выздоровления, т.е. основной критерий эффективности, составил $4 \pm 3,8$ для пациентов, получавших таблетки, против $6,2 \pm 11,2$ для пациентов, получавших желатиновые капсулы. Сравнение этих показателей при помощи преобразования квадратного корня и корректировка интенсивности диареи по базисной линии показали, что лечение таблетками, принимаемыми два раза в день, неожиданно было значительно более эффективным по сравнению с традиционным приемом желатиновых капсул три раза в день ($P < 0,0001$). Дополнительные критерии показали те же тенденции и только показатель неблагоприятных событий был ниже, как правило, это было связано скорее с патологией, чем с лечением.

Более конкретно, анализ продолжительности диареи выявил, что прием таблеток два раза в день позволяет значительно сократить продолжительность диареи по сравнению с приемом желатиновых капсул три раза в день (13,73 ч против 17,48 ч; $P = 0,0238$).

Таким образом, можно сделать вывод, что новое лечение является более эффективным, чем традиционное лечение, что оно продемонстрировало преимущества более удобного приема и упрощения соблюдения режима лечения пациентами, особенно теми, кто не желает прерывать свой обычный ежедневный ритм.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка рацекадотрила, состоящая из ядра в оболочке, в которой упомянутое ядро содержит рацекадотрил.
2. Таблетка по п.1, содержащая 170-180 мг рацекадотрила в таблетке.
3. Таблетка по п.1 или 2, содержащая приблизительно 175 мг рацекадотрила в таблетке.
4. Таблетка по любому из предшествующих пунктов, содержащая от 20 до 50 вес.% рацекадотрила.
5. Таблетка по любому из предшествующих пунктов, в которой упомянутое ядро содержит помимо рацекадотрила одно или несколько индифферентных веществ, выбранных из числа наполнителей, связывающих веществ, дезинтегрантов, смазывающих веществ.
6. Таблетка по п.5, в которой наполнитель или наполнители выбраны из моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы, маннитола, сорбитола.
7. Таблетка по п.5, в которой связывающее вещество или связывающие вещества выбраны из гидроксипропилцеллюлозы, поливидона.
8. Таблетка по любому из предшествующих пунктов, в которой оболочка состоит из одного или нескольких индифферентных веществ, выбранных из числа веществ, увеличивающих вязкость, придающих непрозрачность, гидрофильных пластификаторов и окрашивающих придающих непрозрачность веществ.
9. Таблетка по любому из предшествующих пунктов, ядро которой состоит из 20-50 вес.% рацекадотрила; 25-50 вес.% наполнителя; 9-25 вес.% дезинтегранта; 2-10 вес.% связывающих веществ; 0,5-5 вес.% смазывающих веществ.
10. Таблетка по любому из предшествующих пунктов, ядро которой состоит из 20-50 вес.% рацекадотрила; 20-40 вес.% моногидрата лактозы; 7-15 вес.% кармеллозы кальция; 2-10 вес.% гидроксипропилцеллюлозы; 5-10 вес.% микрокристаллической целлюлозы; 2-10 вес.% предварительно желатинизированного крахмала; 0,5-5 вес.% стеарата магния.
11. Таблетка по любому из предшествующих пунктов, ядро которой состоит по весу из 175 мг рацекадотрила; 144,1 мг моногидрата лактозы; 41 мг кармеллозы кальция; 18 мг гидроксипропилцеллюлозы; 32,5 мг микрокристаллической целлюлозы; 25 мг предварительно желатинизированного крахмала; 4,4 мг стеарата магния.
12. Способ изготовления таблетки рацекадотрила по любому из предшествующих пунктов, включающий следующие этапы:
 - 1) изготовление ядра, содержащего рацекадотрил, включающее:
 - (i) грануляцию;
 - (ii) высушивание полученных гранул;
 - (iii) добавление внешней фазы и смешивание с ней и
 - (iv) прессование окончательной смеси;
 - 2) заключение вышеупомянутого ядра в оболочку.
13. Применение рацекадотрила для изготовления таблетки для лечения диареи с приемом два раза в день.
14. Применение по п.13, в котором упомянутая таблетка обеспечивает введение 175 мг рацекадотрила.

