

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **66212 B1**



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(51) **Int.Cl.**

A 61 K 31/223 (2012.01)

A 61 K 9/16 (2012.01)

A 61 P 1/12 (2012.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 107481

(22) Заявено на 20.01.2003

(24) Начало на действие
на патента от: 22.06.2001

Приоритетни данни

(31) 00401799 (32) 23.06.2000 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2003

(45) Отпечатано на 31.05.2012

(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 31.05.2012

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

**BIOPROJET, F-75003 PARIS, 30, RUE DES
FRANCS BOURGEOIS (FR)**

(72) Изобретател(и):

Jeanne-Marie Lecomte

Jean-Charles Schwartz

75014 Paris (FR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Правда Георгиева Бойкова, 1408 София,
ул. "Димитър Манов" 20**

(86) № и дата на РСТ заявка:

РСТ/EP01/07086, 22.06.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

01/97801, 27.12.2001

(54) СУХ ПРАХООБРАЗЕН ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ СЪДЪРЖАЩ РАЦЕКАДОТРИЛ

(57) Изобретението се отнася до суха прахообразна гранулирана форма за приложение на съединението рацекадотрил и до използването ѝ за лечение на диария.

12 претенции

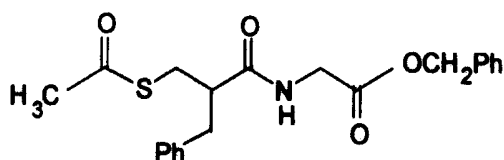
BG 66212 B1

(54) СУХ ПРАХООБРАЗЕН ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ СЪДЪРЖАЩ РАЦЕКАДОТРИЛ**Област на техниката**

Изобретението се отнася до нова форма за приложение на съединението рацекадотрил и използването му за лечение на диария, по-специално при педиатрични пациенти.

Предшестващо състояние на техниката

Рацекадотрилът е съединение със структурна формула (I), под формата на рацемат.



(I),

в която Ph означава фенил.

Съединението е по същество, както и по-подробно описано в патент EP 038758 B1 (еквивалент на US 4513009) и там е посочено, че между другото то има инхибиращо енкефалиназа действие и антидиарична активност. В този патент е посочено, че съединението може да се приложи на хората орално, парентерално или ректално, но не са дадени подробности за специфични форми за приложение на посоченото съединение. Освен това са дадени определен брой резултати от опити за определяне на биологичната активност на съединенията, но във всички случаи са посочени опити само с използване на интравенозна форма на приложение.

При опитите да се намери подходяща форма за приложение върху пациента е от значение да се осигури най-приемлив начин за приложение, свързан напр. с природата и външния вид на формата за приложение, както и леснотата на приложение. Тези качества са важни за осигуряване на форма за приложение, която да допринася за осигуряване на удобство на желания режим на дозиране. Когато се цели получаване на форма за дозиране при педиатрични пациенти (това означава деца на възраст до 14 години) е особено критично да се намери форма, която да осигури удобство за приемане от стра-

на на пациента. Така напр. децата често са затруднени в преглъщането на таблетки или капсули, поради което обикновено при тях са желани течните или суспензионни форми, които са най-често предпочитани за приложение при педиатрични пациенти.

Що се отнася до настоящото изобретение, съединението рацекадотрил се предлага на пазара на много страни под формата на капсули, напълнени със суха прахообразна форма за приложение при възрастни (продавана под името TIORFAN - търговска марка на фирмата Societe Civile de Recherche Bioprojet), но досега не е предложена педиатрична форма за приложение (напр. течна или суспензионна форма), поради специфичните трудности при обработване на съединението. По-специално, съединението е много хидрофобно, т.е. то не обича вода, поради което не е лесно от него да се приготви суспензия за педиатрично използване. Както е посочено по-горе, таблетите и капсулите не са предпочитана форма за приложение при деца, особено при по-малки деца, за които течната или суспензионната форма са общоприети като по-приемливи.

Техническа същност на изобретението

С цел да се преодолеят проблемите при осигуряване на подходяща педиатрична форма за приложение, сега е установено съгласно изобретението, че рацекадотрилът може да се приготви като суха прахообразна форма, която може директно да се дозира върху пациентите, или да се добави напр. към храна и така да се приеме от пациента.

Съгласно един пръв аспект, настоящото изобретение осигурява сух прахообразен фармацевтичен състав за орално приложение, съдържащ рацекадотрил и фармацевтично приемлив носител.

Подходящо е, сухият прахообразен състав да съдържа гранули от рацекадотрил. Гранулите от рацекадотрил могат да се приготвят с желан размер при използване на стандартна техника за гранулиране, както е описано тук в примерите. Обичайно гранулите от рацекадотрил се приготвят и върху тях се нанася покритие, за да помогне за прикриване на вкуса на състава, и след това се смесват с подсладители/

ароматизатори, до получаване на крайния състав.

Подходящо е, гранулите от рацекадотрил да съдържат рацекадотрила заедно с подсладител, който да подпомогне за прикриването на вкуса на крайния състав. Подходящ подсладител е напр. аспартам или захароза, за предпочитане захароза. Върху гранулите от рацекадотрил и захароза след това се нанася покритие, за да помогне по-нататък за прикриване на вкуса в крайния продукт. Филм-покритието на гранулите може да се нанесе при използване на стандартната техника. Подходящи средства за покритието са хидроксипропилцелулоза, акрилатни и/или метакрилатни съполимери, смоли и т.н. За предпочитане, покриващото средство е полимерен акрилат или метакрилат, най-добре EUDRAGIT NE 30B. Подходящо е гранулите от рацекадотрил с нанесено покритие след това да се смесят със смазващо вещество, за да се подобрят изтекаемостта на праха, и след това за подобряване на вкуса да се прибави маскиращо или подсладящо средство, за подобряване на вкусността на крайния състав.

Подходящи за използване смазващи вещества са познати на специалистите в тази област и включват напр. мастни киселини с дълга верига, като стеаринова киселина и нейните соли, по-специално соли с метали от II група на периодичната система, като магнезий, калций, или безводен колоиден силициев диоксид. Може да се използва както едно смазващо вещество, така и комбинация от такива, за постигане на желаните свойства за добро изтичане на сместа. Съгласно изобретението се предпочита използването на един разредител. За предпочитане, съгласно изобретението като единичен разредител се използва безводен колоиден силициев диоксид.

Подходящите подсладители и ароматизиращи средства също са добре известни на специалиста в тази област и включват напр. захароза и аспартам като подсладители и стандартните плодови ароматизиращи средства.

Общо взето е необходимо гранулатът да се смели и пресее, за да се получи фракция с подходящ размер. По-специално, предпочитаният размер на частиците е от 0.630 до 1.58 mm. Най-предпочитаният размер на частиците се получа-

ва чрез смилане и пресяване на гранулите до фракция с размер приблизително 1.01 mm.

Сухата прахообразна форма за приложение, съгласно изобретението се осигурява за предпочитане като форма за еднократно дозиране на пациента. Подходящо е единичната доза да съдържа от 1 до 50 mg рацекадотрил, по-добре 5 до 30 mg рацекадотрил. За предпочитане формата за еднократно дозиране съдържа 6, 10, 18 или 30 mg рацекадотрил. При едно предпочитано изпълнение на изобретението, формата за еднократно дозиране на сухия прахообразен състав е осигурена във вид на саше (малко пликче). Индивидуалните сашета осигуряват съставът да се запази сух преди употребата и осигуряват удобна за приложение форма, която да дозира праха.

Сухият прах съгласно изобретението може да се приложи директно върху пациента, т.е. директно в устата на пациента, или да се разпръсне върху храна преди приемането ѝ. Освен това, дори и да се мисли, че гранулите не могат да образуват суспензия поради хидрофобната природа на рацекадотрила, то прахът може също да се прибави към малко количество чиста вода преди употребата, да се осигури добро разбъркване на водата и гранулите и да се даде на пациента преди гранулите да са се утаили на дъното на чашата.

Както беше посочено по-горе, съставът съгласно изобретението е особено подходящ за приложение върху педиатрични пациенти, тъй като единствената прилагана досега форма за приложение са капсули, и като такива те не са предпочитани за приложение при деца, особено при деца на малка възраст. Съставът съгласно настоящото изобретение във вид на вкусен прах е много по-приемлив и ефективен, или чрез директно приложение в устата на пациента, или напр. чрез разпръскване в храната.

Примери за изпълнение на изобретението

Примерите служат за илюстриране на изобретението, но не трябва да се приемат като ограничаващи неговия обхват.

Примери

1. Получаване на партида от 250 kg суха прахообразна форма от рацекадотрил за следващо напълване в сашета (пликчета).

Компонент	Проценти (%)	Количество (kg)
Рацекадотрил	1.00	2.50
Захароза	96.65	241.625
Eudragit NE 30D* (като сухо тегло)	0.15	0.375
Аромат на кайсия	2.00	5.000
Колоиден силициев диоксид	0.20	0.500
Пречистена вода		1.250

* еквивалентно на 1.250 kg разтвор при партида от 250 kg.

Рацекадотрилет и 10 % от захарозата се смесват заедно в грануляционен миксер от вида Fielder в продължение на 10 min.

Eudragit се разтваря в пречистената вода и се бърка до получаване на хомогенна дисперсия, която се прибавя към сместа от рацекадотрил/захароза до образуване на гранули. Така получените гранули се сушат на сушилня с въздушен кипящ слой (напр. сушилня от вида Franco Moran, или от аероматичен вид), при температура на сушене между 45 и 55°C, до получаване на влажност на гранулите по-ниска от 1 %. След това гранулите се смесват с остатъка от захароза, колоидния силициев диоксид и ароматизатора в миксер (напр. роботизиран миксер от инвертиращ вид) и след това се уеднаквява размера на гранулите на вибриращ гранулятор от вида Frewitt, снабден със сито от 1.01 mm. Получената смес с желан размер след това се връща отново в миксера, докато се хомогенизира.

Получените накрая гранули, съдържащи 1 % от активното вещество, се пакетират в сашета, съдържащи от 6 до 30 mg рацекадотрил, чрез напълване на пликчетата с 0.6 g/саше до 3.0 g/саше от крайните гранули.

Патентни претенции

1. Сух прахообразен фармацевтичен състав за орално приложение, характеризира се с това, че съдържа покрити гранули, съдържащи

рацекадотрил заедно с фармацевтично приемлив носител, смесени с подслаждащи/ароматизиращи средства.

2. Фармацевтичен състав съгласно претенция 1, характеризира се с това, че фармацевтично приемливият носител съдържа подслаждащо средство.

3. Фармацевтичен състав съгласно претенция 1 или 2, характеризира се с това, че подслаждащите/ароматизиращите средства съдържат захароза.

4. Фармацевтичен състав съгласно претенции 1, 2 или 3, характеризира се с това, че гранулите на рацекадотрила са покрити с покриващо средство.

5. Фармацевтичен състав съгласно претенция 4, характеризира се с това, че покриващото средство на гранулата е полимерен акрилат или метакрилат.

6. Фармацевтичен състав съгласно претенции от 1 до 5, характеризира се с това, че съдържа единична доза от 1 до 50 mg от рацекадотрил.

7. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризира се с това, че съдържа единична доза от 5 до 30 mg от рацекадотрил.

8. Фармацевтичен състав съгласно претенция 7, характеризира се с това, че съдържа 6, 10, 18 или 30 mg от рацекадотрил.

9. Фармацевтичен състав съгласно всяка от претенции от 1 до 8, характеризира се с това,

66212 В1

че е под формата на саше.

10. Използване на фармацевтичен състав, съдържащ рацекадотрил съгласно всяка от претенции от 1 до 9, в терапия.

11. Използване на фармацевтичен състав 5 съгласно всяка от претенции от 1 до 9 за производството на медикамент за лечение на диария при бозайници.

12. Метод за получаване на фармацевтичен състав на рацекадотрил съгласно всяка една от претенции от 1 до 10, характеризиращ се с 10

това, че включва:

- получаване на гранули на рацекадотрил заедно с фармацевтично приемлив носител;

- покриване на споменатите гранули с покриващо средство; и

- смесване на споменатите покрити гранули с подслаждащи/ароматизиращи средства.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Г. Лъжовска

Пор. № 67471

Тираж: 40 СР