

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 992**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/265 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2015** **PCT/EP2015/081187**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016** **WO16128098**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015** **E 15819831 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020** **EP 3256107**

54 Título: **Formulación farmacéutica de racecadotril**

30 Prioridad:

09.02.2015 IT TO20150086

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.05.2021

73 Titular/es:

RIVOPHARM SA (100.0%)

Centro Insema

6928 Manno, CH

72 Inventor/es:

POLI, PIERO;

FIORINO, ALESSANDRO y

PIAZZOLLA, TOMMASO ROBERTO

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 822 992 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica de racecadotril

5 Campo de la invención

El objeto de la presente invención es una formulación farmacéutica de racecadotril caracterizada por alta biodisponibilidad.

10 Técnica anterior

El racecadotril o acetorfan, éster fenilmetílico de $(\pm)$ -N-[2-[(acetiltio)metil]-1-oxo-3-fenilpropil]glicina, es un fármaco antidiarreico pediátrico y no pediátrico que tiene un mecanismo antiselector puro, usado para tratar diarrea aguda. Químicamente, es un dipéptido sintético que tiene la capacidad de inhibir la encefalinasa periférica. El efecto antidiarreico se obtiene debido a una disminución en la secreción de agua y electrolitos intestinales, secretados a la luz del tracto digestivo por el plexo mientérico y submucoso.

El documento WO 01/97803 se refiere a formulaciones novedosas del compuesto racecadotril y a su uso en el tratamiento de la diarrea.

Esta sustancia se ha estudiado desde 1993 y se ha patentado por los laboratorios Bioprojet Pharma; se comercializa en algunos países del mundo con los nombres *Hidrasec*, *Tiorfan*, *Tiorfix*.

Sin embargo, este fármaco tiene el problema de tener una baja solubilidad y una humectabilidad muy baja en agua, lo que afecta negativamente a su biodisponibilidad. De hecho, la solubilidad acuosa y la velocidad de disolución son dos factores clave que influyen en la absorción de un fármaco en el tracto intestinal y, por tanto, en su biodisponibilidad para la administración oral.

Por tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de racecadotril que tenga una mayor velocidad de disolución y en consecuencia una biodisponibilidad mejorada.

Sumario de la invención

El objeto de la invención es un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende racecadotril tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Características y ventajas adicionales del procedimiento según la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones preferidas de la misma, facilitada a modo de indicación y no de limitación.

40 Breve descripción de las figuras

La figura 1 destaca la influencia de la fuerza de compactación y, en un segundo análisis, de la distribución de tamaño de partícula sobre la cinética de disolución del fármaco en la formulación. La figura muestra un diagrama de disolución de tres muestras compactadas diferentes obtenidas a partir de granulados preparados según la invención, y de una muestra compactada obtenida a partir del contenido de las cápsulas de Tiorfan® 100 mg como referencia, en el que el eje de ordenadas muestra el porcentaje de fármaco disuelto, y el eje de abscisas muestra el tiempo de disolución;

la figura 2 destaca la influencia del grado de disgregante sobre la cinética de disolución del fármaco en la formulación; la figura muestra un diagrama de disolución de dos muestras compactadas diferentes obtenidas a partir de granulados preparados según la invención, en comparación con el perfil de disolución de muestras compactadas obtenidas a partir del contenido de las cápsulas de Tiorfan® 100 mg como referencia, en el que el eje de ordenadas muestra el porcentaje de fármaco disuelto, y el eje de abscisas muestra el tiempo de disolución;

la figura 3 muestra un diagrama de disolución de dos muestras de cápsulas diferentes que contienen 100 mg de granulado activo según la invención y de cápsulas de Tiorfan® 100 mg como referencia, en el que el eje de ordenadas muestra el porcentaje de fármaco disuelto, y el eje de abscisas muestra el tiempo de disolución.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un método para obtener una composición farmacéutica que comprende racecadotril. Una composición de este tipo se obtiene según la invención mediante un método de granulación por vía seca en presencia de un excipiente hidrófilo y un disgregante a base de almidón, que tiene preferiblemente un bajo contenido en humedad. En una realización particularmente preferida, el excipiente hidrófilo es lactosa monohidratada y el disgregante es almidón pregelatinizado que tiene un bajo contenido en humedad de entre el 0 y el 7%.

La técnica de granulación por vía seca es un procedimiento mediante el cual los polvos farmacéuticos se aglomeran eficazmente para formar gránulos incluso en ausencia de una suspensión líquida. La formación de gránulos en ausencia de humedad requiere la compactación y densificación de los polvos. En este procedimiento, las partículas de polvo primarias se agregan a alta presión.

Hay dos métodos diferentes de granulación por vía seca. El primer método, conocido como “precompresión” (*slugging*), proporciona la formación de un comprimido grande (denominado “preforma” (*slug*)) en una prensa de comprimidos, mientras que el segundo consiste en hacer pasar el polvo por debajo de dos rodillos de compactación que forman una cinta compacta. En ambos casos, las “preformas” o la cinta obtenida se someten a una técnica de molienda y consiguiente calibración para obtener un granulado caracterizado por una adecuada distribución de tamaño de partícula.

Se ha demostrado que, mediante el uso de la técnica de granulación por vía seca, tres parámetros son importantes en la determinación de tiempos de disolución más cortos. El primero es la fuerza de compactación a la que se somete la mezcla intragranular para obtener las preformas o la cinta, el segundo es el tamaño de partícula del granulado obtenido después de la molienda y la calibración de las preformas, el tercero es el tipo de desintegrante usado en la formulación.

Se ha demostrado que para obtener un granulado que tenga una cinética de disolución comparable a la del producto Tiorfan® tomado como referencia, la fuerza de compactación debe estar en el intervalo de 4 y 20 kN, preferiblemente en el intervalo de entre 4 y 15 kN. Además, después de moler y calibrar las preformas, debe obtenerse un granulado en el que no más del 50% en peso de producto tenga un tamaño de partícula menor de 90 micrómetros.

Además, se ha demostrado que con el fin de obtener una formulación que tenga una cinética de disolución comparable a la del producto de referencia Tiorfan® 100 mg y lograr una optimización del procedimiento, es necesario usar un disgregante a base de almidón en la formulación, preferiblemente almidón pregelatinizado con un bajo contenido en humedad de entre el 0 y el 7%. Una descripción de este excipiente puede encontrarse en “Handbook of Pharmaceutical Excipients”, ed. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Walter G. Cook y Marian E. Fenton, 2012.

Este excipiente de disgregante a base de almidón es particularmente adecuado tanto para la técnica de procedimiento de granulación por vía seca (realizado por medio de “precompresión” o compactación por rodillo) como para la formulación de fármacos escasamente solubles en agua, debido a sus propiedades como:

- Diluyente: ayuda a mejorar las propiedades de flujo del polvo garantizando un nivel uniforme de llenado de las matrices durante el procedimiento; se crean así las condiciones ideales para la producción de preformas/cinta uniformes y, en el último análisis, de gránulos homogéneos en lo que se refiere a la densidad.
- Disgregante: en contacto con un medio de disolución acuoso, el almidón pregelatinizado se hincha y desencadena el mecanismo de disgregación de los gránulos, a través del cual permite la liberación del principio activo que, por tanto, está disponible más rápidamente para solvatare por el medio de disolución. La elección preferida de un almidón pregelatinizado con un bajo contenido en humedad potencia el mecanismo de disgregación, aumentando la cinética de paso del principio activo a la solución.
- Antiadherente: disminuye significativamente la adherencia de los polvos a los elementos mecánicos de la planta de producción durante la etapa de precompresión, permitiendo una optimización del procedimiento.

El método según la invención comprende las etapas siguientes:

- a) mezclar una cantidad de racecadotril con un diluyente y excipientes farmacéuticamente aceptables obteniendo una mezcla intragranular;
- b) someter la mezcla de la etapa a) a una compactación según la tecnología de precompresión, con una fuerza de compactación de entre 4 y 20 kN, para obtener “preformas” o una cinta;
- c) moler y calibrar las preformas/cinta obtenidas en la etapa b) para obtener un granulado en el que no más del 50% en peso del producto tiene un tamaño de partícula menor de 90 micrómetros;
- d) añadir excipientes extragranulares al granulado de la etapa c), obteniendo de ese modo la mezcla final que comprende racecadotril.

El método de la invención puede comprender una etapa adicional de dividir la mezcla final que comprende racecadotril en cápsulas adecuadas para administración oral y liberación en el tracto gastrointestinal.

Etapla a)

- 5 El diluyente es preferiblemente lactosa monohidratada. El diluyente puede usarse en cantidades en el intervalo de entre el 30% y el 50% en peso con respecto a racecadotriilo.
- 10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden seleccionarse para el granulado de la invención son un lubricante y/o un deslizante y/o un disgregante a base de almidón. También pueden usarse otros excipientes tales como aglutinantes, disgregantes, etc.
- 15 El lubricante está comprendido preferiblemente en el granulado en cantidades en peso de entre el 5% y el 10% con respecto a racecadotriilo.
- El deslizante está comprendido preferiblemente en la mezcla en cantidades en peso de entre el 0,5% y el 3% con respecto a racecadotriilo.
- 20 El disgregante a base de almidón está comprendido preferiblemente en la mezcla en cantidades en peso de entre el 50% y el 70% con respecto a racecadotriilo.
- Un lubricante preferido es estearato de magnesio.
- Un deslizante preferido es sílice coloidal.
- 25 Un disgregante preferido a base de almidón es almidón pregelatinizado que tiene un contenido en humedad de entre el 0 y el 7%.

Etapla b)

- 30 La tecnología de "precompresión" es una técnica convencional. Por ejemplo, una descripción de esta tecnología puede encontrarse en Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, ed. Dilip M. Parikh, 1997.
- La fuerza de compactación a la que se somete la mezcla intragranular está en el intervalo de entre 4 y 20 kN, preferiblemente entre 4 y 15 kN.
- 35 Preferiblemente se usa una máquina de comprimidos de tipo rotatorio y las preformas formadas tienen preferiblemente un peso de aproximadamente 1 g. Alternativamente a la máquina de comprimidos de tipo rotatoria, puede usarse una máquina de compactación de rodillos.

Etapla c)

- 40 Después de moler las preformas y de su posterior calibración, se obtiene un granulado que tiene, tal como se ha dicho, no más del 50% en peso del producto con un tamaño de partícula menor de 90 micrómetros.
- 45 En realizaciones preferidas, entre el 30% y el 80% del granulado tiene un tamaño de partícula que oscila entre 90 y 710 micrómetros, y no más del 20% en peso del producto tiene un tamaño de partícula igual a o mayor de 710 micrómetros.

Etapla d)

- 50 Los excipientes extragranulares son preferiblemente un lubricante y/o un diluyente y/o un disgregante a base de almidón. El disgregante a base de almidón se añade en esta etapa sólo si está ausente en la mezcla de la etapa a) .
- 55 El disgregante a base de almidón, cuando se usa, está presente en cantidades en peso de entre el 50% y el 70% con respecto a racecadotriilo. Un disgregante a base de almidón preferido es almidón pregelatinizado que tiene un contenido en humedad de entre el 0 y el 7%.
- El lubricante extragranular se usa preferiblemente en cantidades en peso de entre el 1% y el 3% con respecto a racecadotriilo. Un lubricante preferido es estearato de magnesio.
- 60 A continuación en el presente documento se muestran ejemplos de formulaciones según la invención (tabla 1).

Tabla 1: ejemplos de formulación de la invención.

	EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4
Componentes	mg/cápsula	mg/cápsula	mg/cápsula	mg/cápsula
Fase intragranular				

Racecadotril	100,00	100,00	100,00	100,00
Lactosa monohidratada	41,00	41,00	41,00	41,00
Sílice coloidal	2,00	2,00	2,00	2,00
Estearato de magnesio	11,00	9,00	11,00	9,00
Almidón pregelatinizado	59,00	/	/	61,00
Fase extragranular				
Almidón pregelatinizado	/	61,00	59,00	/
Estearato de magnesio	2,00	2,00	2,00	2,00
TOT	215,00	215,00	215,00	215,00

Se prepararon tres tipos diferentes de granulados según la invención por medio de tecnología de precompresión, partiendo de una composición en porcentaje mostrada en la tabla 2. Las preformas se prepararon trabajando con una fuerza de compactación de 15 ± 2 kN (muestra A), 20 ± 2 kN (muestra B) y 10 ± 2 kN (muestra C), respectivamente, y usando almidón pregelatinizado convencional como disgregante.

Tabla 2: ejemplos de preformas preparadas con diferentes fuerzas de compactación.

Componentes	A	B	C
	Fuerza de compactación aplicada		
	15 ± 2 kN	20 ± 2 kN	10 ± 2 kN
Racecadotril	46,51%		
Lactosa monohidratada	19,07%		
Almidón pregelatinizado	27,44%		
Sílice coloidal	0,93%		
Estearato de magnesio	6,05%		
TOT	100,00%		

Después, se llevaron a cabo pruebas de disolución con el fin de evaluar la influencia de la fuerza de compactación y la distribución de tamaño de partícula (tabla 3) sobre la velocidad de disolución del fármaco en la formulación.

Tabla 3: distribución de tamaño de partícula de los granulados producidos aplicando diferentes fuerzas de compactación.

	Muestra A	Muestra B	Muestra C
Tamiz	15 kN	20 kN	10 kN
> 710 μ m	8,49%	10,47%	4,50%
< 500 μ m	73,11%	69,77%	82,00%

Para impedir que la velocidad de disolución de la cápsula ponga en peligro la cinética de disolución del principio activo, la mezcla final que comprende el granulado de racecadotril se enriqueció con un superdisgregante (crospovidona, 60 mg/unidad de dosificación) y se prepararon comprimidos con la mezcla así obtenida usando un punzón biconvexo redondo (7 mm de diámetro, 9 mm de radio de curvatura) con una fuerza de compactación muy baja ($1,5 \pm 0,1$ kN), obteniendo de ese modo comprimidos blandos, porosos y que se disgregan rápidamente. Los parámetros de compactación usados y las características de los comprimidos obtenidos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: parámetros de compactación y características físicas de los comprimidos de racecadotril producidos para la prueba de disolución.

Fuerza de compactación	$1,5 \pm 0,5$ kN
Peso promedio	~ 280 mg
Grosor	$7,5 \pm 0,1$ mm
Tiempo de disgregación	< 30"

El comprimido así obtenido se insertó en un soporte que consiste en un hilo metálico de forma helicoidal (similar a un resorte), que permite mantener el comprimido sumergido en agua (de lo contrario, el comprimido flotaría debido a su baja densidad) pero sin impedir la humectabilidad del comprimido por los medios de disolución.

Los resultados de la prueba de disolución se muestran en la figura 1. Tal como puede observarse a partir del diagrama, las fuerzas de compactación más bajas y, de ese modo, las distribuciones de tamaño de partícula más finas corresponden a una cinética de disolución más rápida. Aunque una fuerza de compactación decreciente aplicada da como resultado una velocidad de disolución aumentada, los perfiles de disolución relacionados con las preformas obtenidas según la invención no son comparables a los encontrados para el fármaco de referencia.

Después se prepararon dos granulados según la invención por medio de tecnología de precompresión, partiendo de una composición en porcentaje mostrada en la tabla 2. Las preformas se prepararon usando una fuerza de compactación de 10 ± 2 kN y usando lo siguiente en la formulación, respectivamente:

5 MUESTRA C: almidón pregelatinizado convencional (especificación del contenido en humedad del fabricante: 0-14%)

10 MUESTRA D: almidón pregelatinizado con un bajo contenido en humedad (especificación del contenido en humedad del fabricante: 0-7%).

Entonces se llevaron a cabo pruebas de disolución con el fin de evaluar la influencia de la calidad del disgregante sobre la velocidad de disolución del fármaco en la formulación.

15 Con el fin de impedir que la velocidad de disolución de la cápsula influya en la cinética de disolución del principio activo, las etapas fueron tal como se describió anteriormente en la página 13.

20 Los resultados de la prueba de disolución se muestran en la figura 2. Tal como puede observarse a partir del diagrama, con igual fuerza de compactación, el uso de almidón pregelatinizado con un bajo contenido en humedad permite obtener cinéticas de disolución más rápidas y similares que las encontradas para Tiorfan 100 mg de referencia.

Después se llevó a cabo una prueba de disolución de comparación entre el producto de referencia, cápsulas de Tiorfan® 100 mg y dos granulados diferentes obtenidos según la invención, divididos en cápsulas:

- 25 - la muestra 1 obtenida aplicando una fuerza de compactación de 10 kN y usando almidón pregelatinizado con un bajo contenido en humedad como disgregante;
- la muestra 2 obtenida aplicando una fuerza de compactación de 30 kN y usando almidón pregelatinizado con un bajo contenido en humedad como disgregante.

30 La muestra 1 tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula:

Tabla 5: distribución de tamaño de partícula de la muestra 1

Tamiz, μm	% de retenido
Fondo	28,8%
90	26,7%
250	25,8%
500	12,1%
710	6,6%

35 Los resultados de la prueba de disolución se muestran en la figura 3 y la tabla 6. Tal como puede observarse, la muestra 1 muestra un perfil de disolución similar al del compuesto de referencia Tiorfan®, mientras que el perfil de disolución de la muestra 2 es insatisfactorio.

40 Tabla 6: porcentaje de racecadotril liberado de las muestras sometidas a prueba en 900 ml de agua purificada más laurilsulfato de sodio al 2,0%, $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 150 rpm, aparato II (USP).

Tiempo (min)	Racecadotril 100 mg, muestra 1, % liberado	Racecadotril 100 mg, muestra 2, % liberado	Tiorfan® 100 mg, % liberado
10	$51,2 \pm 3,4$	$50,2 \pm 2,3$	$66,1 \pm 2,2$
15	$66,4 \pm 2,4$	$61,9 \pm 1,2$	$73,6 \pm 3,6$
20	$76,2 \pm 2,0$	$69,0 \pm 1,2$	$79,1 \pm 3,2$
30	$86,5 \pm 3,2$	$80,9 \pm 1,6$	$85,1 \pm 2,9$
45	$93,1 \pm 2,3$	$87,9 \pm 1,3$	$91,9 \pm 3,3$

También se calcularon los siguientes valores de f2:

- 45 i) entre Tiorfan® y muestra 2 = 47
- ii) entre Tiorfan® y muestra 1 = 53.

50 Estos valores se calcularon según las directrices "On The Investigation Of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1".

Estos valores muestran que la similitud *in vitro* ($f_2 \geq 50$) sólo puede lograrse con la muestra 1 obtenida mediante compactación a 10 kN. La muestra 1 también fue bioequivalente *in vivo* en comparación con las cápsulas de referencia de Tiorfan® 100 mg (tabla 7).

- 5 Tabla 7: parámetros farmacocinéticos derivados del estudio de bioequivalencia entre cápsulas de Tiorfan® 100 mg (referencia) y la muestra 1.

Parámetro	% de CV dentro de un sujeto	Media geométrica de mínimos cuadrados		Razón (%) muestra 1/referencia	Límites de confianza del 90% (%)	
		Muestra 1	Tiorfan de referencia		Límite inferior	Límite superior
$C_{\text{máx}}$	35,9	164,83	173,29	95,12	87,02	103,97
AUC_T	19,1	263,99	272,73	96,80	92,21	101,61
Unidad de medida: ng/ml para $C_{\text{máx}}$ y h/ml para AUC_T						

- 10 Basándose en los resultados obtenidos, también se produjeron posteriormente cápsulas de racecadotril 100 mg replicando la composición cualitativa y cuantitativa de la muestra 1 y usando un compactador de rodillos en la etapa de granulación por vía seca. En particular, se preparó un granulado que tenía características físicas y químicas equivalentes a las descritas para la muestra 1. El granulado obtenido se mezcló entonces con estearato de magnesio y la mezcla así preparada se dividió en cápsulas.

- 15 Las cápsulas de racecadotril 100 mg obtenidas mediante el procedimiento de granulación por vía seca usando con compactador de rodillos se caracterizaron en lo que se refiere a la cinética de disolución. Los resultados se muestran en la tabla 8.

- 20 Tabla 8: porcentaje de racecadotril liberado de las muestras sometidas a prueba en 900 ml de agua purificada más laurilsulfato de sodio al 2,0%, $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 150 rpm, aparato II (USP).

	Racecadotril 100 mg, muestra 1, granulación por vía seca con máquina de precompresión	Racecadotril 100 mg, muestra 1, Granulación con compactador de rodillos	Tiorfan® 100 mg
Tiempo (min)	% liberado	% liberado	% liberado
10	$51,2 \pm 3,4$	$57,4 \pm 3,7$	$66,1 \pm 2,2$
15	$66,4 \pm 2,4$	$69,3 \pm 4,6$	$73,6 \pm 3,6$
20	$76,2 \pm 2,0$	$76,2 \pm 3,8$	$79,1 \pm 3,2$
30	$86,5 \pm 3,2$	$86,1 \pm 2,7$	$85,1 \pm 2,9$
45	$93,1 \pm 2,3$	$93,7 \pm 2,2$	$91,9 \pm 3,3$

También se calcularon los siguientes valores de f_2 :

- 25 i) entre Tiorfan® y la muestra 1 (granulación por vía seca con máquina de precompresión) = 53
- ii) entre Tiorfan® y la muestra 1 (granulación por vía seca con compactador de rodillos) = 64
- 30 iii) entre la muestra 1 (granulación por vía seca con compactador de rodillos) y la muestra 1 (granulación por vía seca con compactador de rodillos) = 72.

- 35 Estos valores se calcularon según las directrices "On The Investigation Of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1". Estos valores muestran las similitudes *in vitro* ($f_2 \geq 50$) entre las diferentes muestras sometidas a prueba, independientemente de la técnica de granulación por vía seca usada. Por tanto, el método de producción del granulado de racecadotril es independiente del tipo de equipo usado (prensa de comprimidos o compactador de rodillos).

- 40 A partir de lo anterior queda claro que el método según la invención puede producir un granulado de racecadotril bioequivalente al producto comercial de referencia Tiorfan® y tiene la ventaja de ser un método sencillo y eficaz. De hecho, trabajar con una fuerza de compactación menor y con un mayor tamaño de partícula que las formulaciones conocidas permite una reducción de costes (menor desgaste del punzón/rodillo de compactación y menor uso de energía) y los tiempos de procedimiento. El método de producción también permite obtener un producto que es estable a lo largo del tiempo (tabla 8).

- 45 Tabla 8: estabilidad de la muestra 1 almacenada a 25°C – 60% de humedad relativa y a 40°C – 75% de humedad relativa en un blíster de aluminio/PVC-PVDC

ES 2 822 992 T3

25°C – 60% HR									
Prueba	Especificaciones	Unidad	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Aspecto	Cápsulas de gelatina dura, de color amarillo opaco-amarillo opaco, tamaño 2. Las cápsulas contienen un polvo blanco o casi blanco		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Positiva (UPLC)		Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Prueba de disolución	≥ 75% después de 45 minutos	%	92,7	95,0	101,2	97,7	98,0	94,9	96,8
Valoración	95,0% - 105,0%	%	100,5	99,5	99,3	99,9	100,2	99,1	101,4
Sustancias relacionadas	Impureza C ≤ 0,2%	%	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Cada impureza desconocida ≤ 0,2%	%	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	Total (conocida + desconocida) ≤ 1,0%	%	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Contenido en agua (KF)	Analizar y registrar	%	3,2	4,0	4,2	4,3	4,3	4,5	4,5
40°C – 75% HR									
Prueba	Especificaciones	Unidad	0 meses	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses		
Aspecto	Cápsulas de gelatina dura, de color amarillo opaco-amarillo opaco, tamaño 2. Las cápsulas contienen un polvo blanco o casi blanco		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple		
Identificación	Positiva (UPLC)		Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva		
Prueba de disolución	≥ 75% después de 45 minutos	%	92,7	np	np	95,4	92,7		
Valoración	95,0% - 105,0%	%	100,5	101,0	98,6	100,1	99,3		
Sustancias relacionadas	Impureza C ≤ 0,2%	%	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1		
	Cada impureza desconocida ≤ 0,2%	%	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	rrt 0,33 : 0,10 rrt 0,97 : 0,10 rrt 1,45 : 0,10 rrt 1,47 : 0,11		
	Total (conocida + desconocida) ≤ 1,0%	%	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,41		
Contenido en agua (KF)	Analizar y registrar	%	3,2	np	np	5,0	5,3		

REIVINDICACIONES

1. Método de granulación por vía seca de racecadotril en presencia de un excipiente hidrófilo y un disgregante a base de almidón, llevándose a cabo dicho método por medio de una técnica de granulación por vía seca realizando la etapa de compactación con una fuerza de compactación de entre 4 y 20 kN, y la etapa de molienda y calibración de las preformas/cinta para obtener un granulado en el que no más del 50% en peso del producto tiene un tamaño de partícula menor de 90 micrómetros.
2. Método de granulación según la reivindicación 1, en el que el disgregante a base de almidón es un almidón pregelatinizado que tiene un contenido en humedad de desde el 0 hasta el 7%.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, que comprende las etapas siguientes:
 - a) mezclar una cantidad de racecadotril con un diluyente y excipientes farmacéuticamente aceptables obteniendo una mezcla intragranular;
 - b) someter la mezcla de la etapa a) a una compactación según la tecnología de precompresión o tecnología de compactación por rodillo, con una fuerza de compactación de entre 4 y 20 kN, para obtener preformas o un producto compactado;
 - c) moler y calibrar las preformas/cinta de la etapa b) para obtener un granulado en el que no más del 50% en peso del producto tiene un tamaño de partícula menor de 90 micrómetros;
 - d) añadir excipientes extragranulares al granulado de la etapa c), obteniendo de ese modo la mezcla final que comprende racecadotril.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una etapa adicional de encapsulación de la mezcla final que comprende racecadotril en cápsulas para administración oral y liberación en el tracto gastrointestinal.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que en la etapa a) el diluyente se usa en cantidades que oscilan entre el 30% y el 50% en peso con respecto a racecadotril.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el diluyente es lactosa monohidratada.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que la mezcla de la etapa a) contiene un lubricante y/o un deslizante y/o un disgregante a base de almidón, en el que el lubricante está contenido preferiblemente en la mezcla en cantidades en peso que oscilan entre el 5% y el 10% con respecto a racecadotril, el deslizante está contenido preferiblemente en la mezcla en cantidades en peso que oscilan entre el 0,5% y el 3% con respecto a racecadotril, y el disgregante a base de almidón está contenido preferiblemente en la mezcla en cantidades en peso que oscilan entre el 50% y el 70% con respecto a racecadotril.
8. Método según la reivindicación 7, en el que el lubricante es estearato de magnesio y/o el deslizante es sílice coloidal.
9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que en la etapa b) la fuerza de compactación a la que se somete la mezcla final que comprende racecadotril oscila entre 4 y 15 kN.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en el que entre el 30% y el 80% del granulado tiene un tamaño de partícula que oscila entre 90 y 710 micrómetros, y no más del 20% en peso del granulado tiene un tamaño de partícula igual a o mayor de 710 micrómetros.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en el que en la etapa d) los excipientes extragranulares son un lubricante y/o un diluyente/disgregante a base de almidón, en el que el disgregante a base de almidón se añade en esta etapa sólo si está ausente en la mezcla intragranular de la etapa a).
12. Método según la reivindicación 11, en el que el disgregante a base de almidón, cuando se usa, está presente en cantidades en peso que oscilan entre el 50% y el 70% con respecto a racecadotril, siendo dicho disgregante preferiblemente almidón pregelatinizado con un bajo contenido en humedad.
13. Método según la reivindicación 11 ó 12, en el que el lubricante extragranular se usa en cantidades en peso que oscilan entre el 1% y el 3% con respecto a racecadotril, siendo dicho lubricante preferiblemente estearato de magnesio.

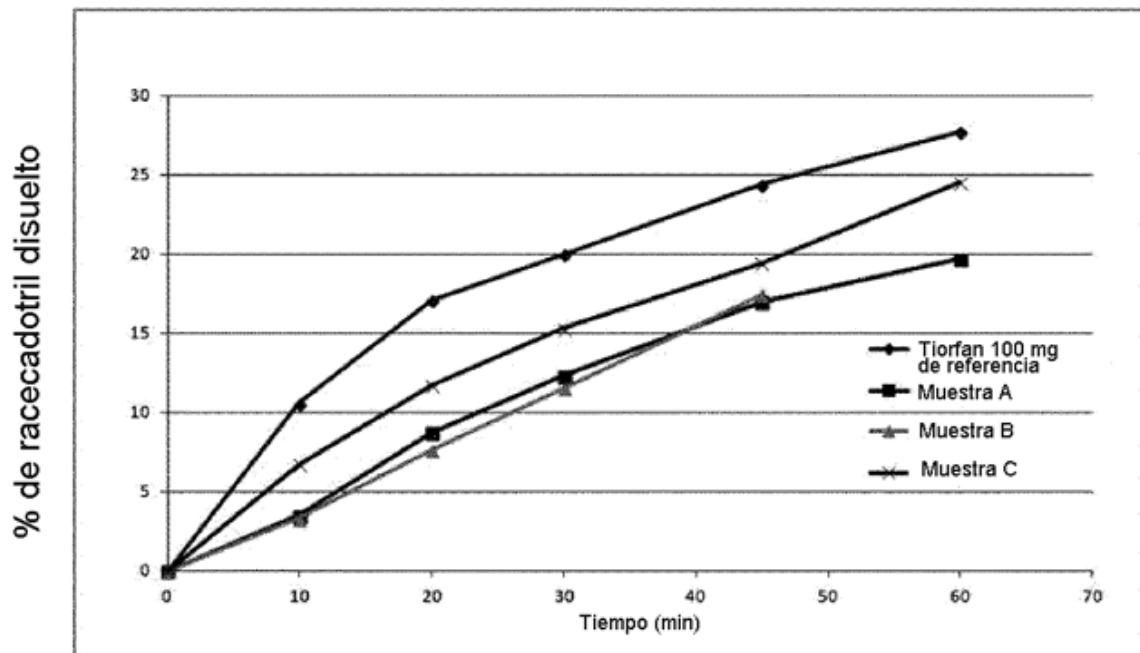


FIG. 1

Figura 1: Perfiles de disolución de comprimidos de racecadotril producidos aplicando diferentes fuerzas de compactación para la producción de preformas frente a Tiorfan® 100 mg. La prueba se lleva a cabo en 900 ml de agua purificada más laurilsulfato de sodio al 0,25%, $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 75 rpm, aparato II (USP).

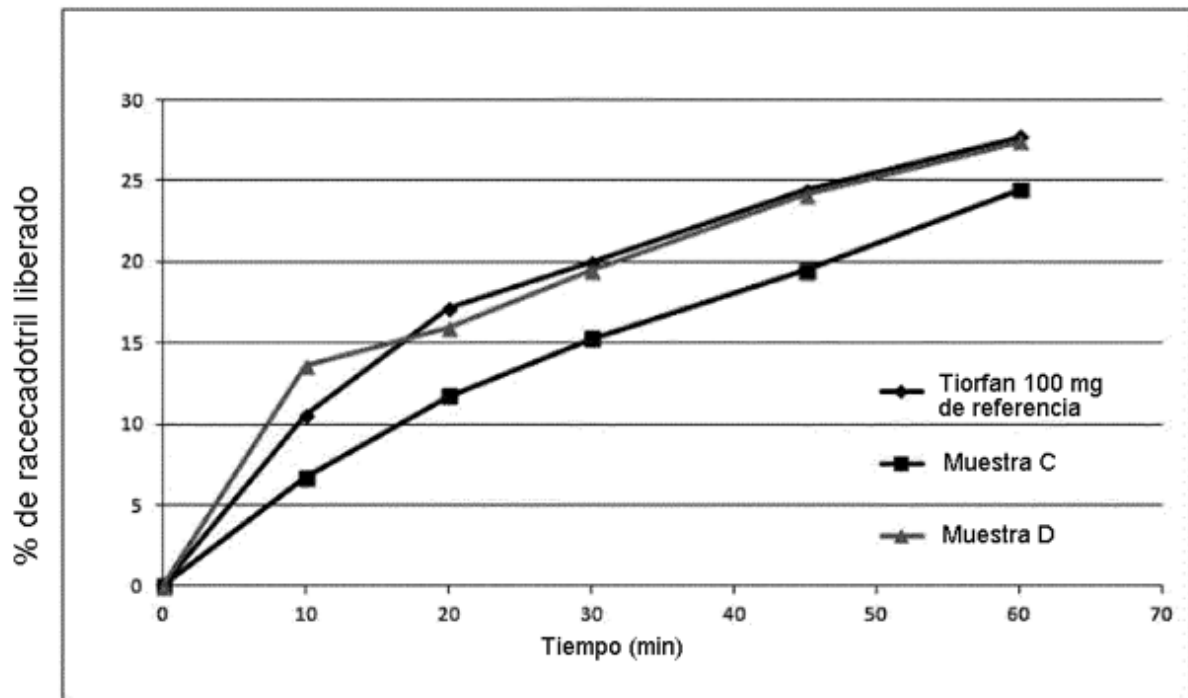
**FIG. 2**

Figura 2: Perfiles de disolución de comprimidos de racecadotril producidos aplicando la misma fuerza de compactación para la producción de preformas a diferentes niveles de almidón pregelatinizado frente a Tiorfan® 100 mg. La prueba se lleva a cabo en 900 ml de agua purificada más laurilsulfato de sodio al 0,25%, $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 75 rpm, aparato II (USP).

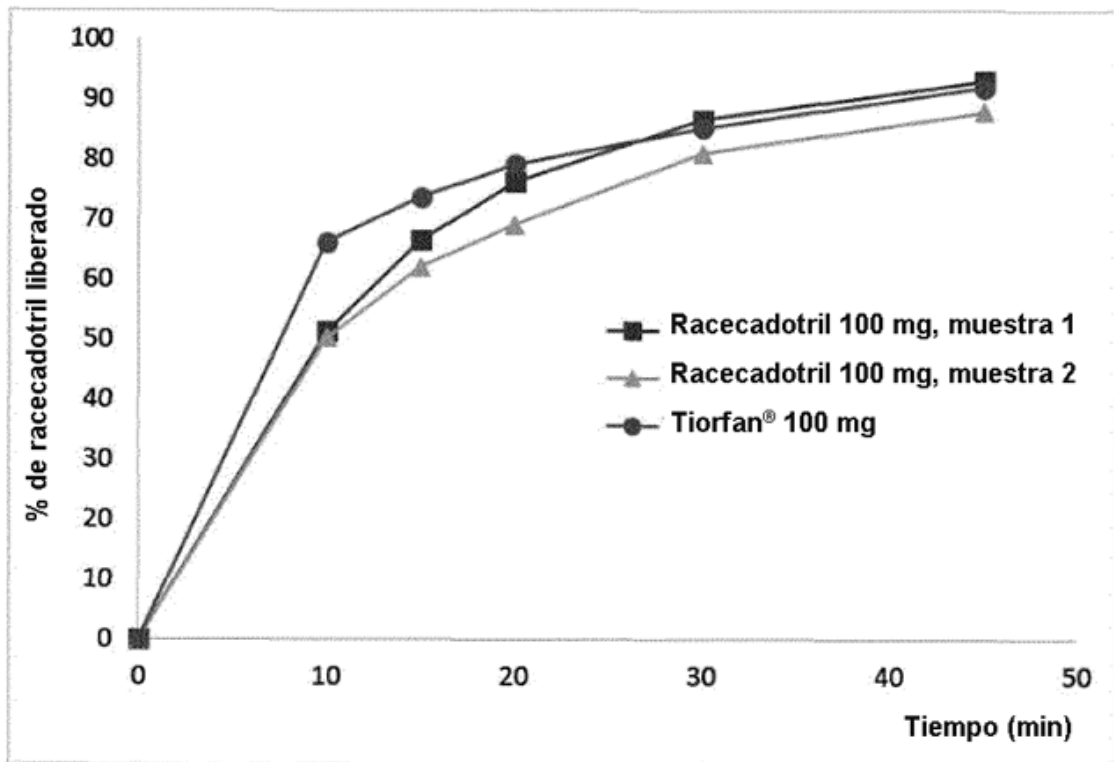
**FIG. 3**

Figura 3: Perfiles de disolución de cápsulas de racecadotril (producidas aplicando diferentes fuerzas de compactación para la producción de preformas) frente a cápsulas de Tiorfan® 100 mg, 900 ml de agua purificada más laurilsulfato de sodio al 2,0%, $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 150 rpm, aparato II (USP).