



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710405-7 A2**

(22) Data de Depósito: 14/05/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



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

(54) Título: **COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL,
PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO
DE RACECADOTRIL E USO DE RACECADOTRIL**

(57) Resumo: COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL E USO DE RACECADOTRIL. A presente invenção se refere a uma nova formulação de racecadotril em forma de comprimidos, seu processo de preparação e seu uso no tratamento de diarreias.

(30) Prioridade Unionista: 15/05/2006 FR 0604302

(73) Titular(es): Bioprojet

(72) Inventor(es): Jean-Charles Schwartz, Jeanne-Marie Lecomte

(74) Procurador(es): Paola Calabria Mattioli

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007000814 de 14/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/132091 de 22/11/2007



PI0710405-7

1

“COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL E USO DE RACECADOTRIL”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma nova formulação de racecadotril, a seu processo de preparação e seu uso no tratamento das diarreias.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O racecadotril ou acetorfan é o composto racêmico de fórmula (RS)-2-[[2-[(acetilsulfanil)metil]-3-fenilpropanoil]amino]acetato de benzila.

Trata-se de um inibidor poderoso da encefalinase, apresentando uma atividade anti-secretora intestinal original, por proteção da encefalinas endógenas contra sua degradação. Ao melhorar a atividade biológica desses neuropeptídeos nos receptores opiáceos delta, o racecadotril diminui os fluxos hidroeletrolíticos no lúmen intestinal, sem o quê esses fluxos ficam aumentados nas doenças diarréicas de origens diversas. De modo absolutamente interessante, a atividade antidiarréica do racecadotril é seletiva pelo fato da hipersecreção intestinal (ou a reabsorção eletrolítica diminuída) que caracteriza as diarreias e responsável pelos casos de desidratação severa ficar fortemente diminuída sem modificação do trânsito (Matheson A. J. & Noble S., *Drugs* 2000, 59, 829; Schwartz J.-C, *Int. Anti- microb. Agentes*, 2000, 14, 81). Esse modelo, único entre os antidiarréicos, contribui para o perfil particularmente interessante do racecadotril, tal como foi agora demonstrado em diversos ensaios clínicos e no estudo de pós-marketing, após uso por milhões de pacientes (Lecomte e al., *Int. J. Antimicrob. Agentes*, 2000, 14, 81).

Nos ensaios clínicos bem como na prática habitual, o racecadotril é geralmente administrado em cápsulas gelatinosas de 100 mg, três vezes ao dia, a fim de assegurar uma inibição completa da peptidase alvo, ao longo do dia inteiro, sem interrupção. Embora muito eficaz esse esquema de

administração não favorece a observação do tratamento por parte do paciente, em particular nos pacientes que não desejam interromper seu ritmo normal de atividade profissional. Para esse fim, uma ingestão duas vezes por dia (b.i.d.) é preferível.

5 É, portanto, preferível melhorar a observação do tratamento por meio de uma formulação do racecadotril que permite uma administração duas vezes por dia.

Entretanto, pelo fato da meia-vida do racecadotrilato, o metabólito biologicamente ativo da pró-droga ser de apenas 3-4 horas, é preciso aumentar
10 a biodisponibilidade da substância ativa para permitir uma inibição da encefalinase de 24 horas.

A biodisponibilidade pode ser modulada por meio de uma formulação diferente. Entretanto, os comprimidos são considerados inferiores às cápsulas gelatinosas; pois as cápsulas gelatinosas são geralmente
15 consideradas como a formulação que permite a biodisponibilidade oral mais elevada.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Contra qualquer expectativa, e este é um dos objetos da presente invenção, os inventores desenvolveram de modo inesperado que a formulação
20 do racecadotril em forma de comprimidos permitia uma biodisponibilidade melhorada à substância ativa, permitindo assim uma administração duas vezes por dia.

Essa formulação permite, portanto, uma inibição durante 24 horas da enzima alvo e uma eficácia clínica melhorada em comparação com a
25 cápsula gelatinosa utilizada habitualmente, a qual é administrada três vezes por dia.

De acordo com um primeiro objeto, a presente invenção refere-se a um comprimido de racecadotril.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A priori, o racecadotril parece particularmente inadequado para a preparação de comprimidos. De fato, sua forma cristalina constituída de longas agulhas e sua baixíssima solubilidade na água tornam sua compressão direta
5 difícil. Além disso, são necessárias grandes quantidades de racecadotril, quando é geralmente desejável obter um comprimido de pequeno tamanho (entre 10 e 15 mm de diâmetro no máximo) a fim de melhorar a aceitabilidade e a observação do tratamento por parte do paciente. Ademais, o racecadotril é insolúvel na água, o que torna mais difícil uma liberação rápida da molécula por
10 desintegração do comprimido. Finalmente, o racecadotril tem um gosto amargo e um cheiro desagradável devido à presença de enxofre na molécula; é, portanto necessário disponibilizar um comprimido que mascare o sabor e o cheiro.

O racecadotril apresenta, portanto, propriedades particularmente
15 desfavoráveis para a formulação em forma de comprimidos que possa ser facilmente produzida na escala industrial e perfeitamente aceitável e eficaz para os pacientes. Apesar desses preconceitos, os presentes inventores desenvolveram que comprimidos que compreendem correspondem a esses diferentes critérios.

20 De acordo com um primeiro aspecto, os comprimidos de racecadotril de acordo com a presente invenção permitem uma administração duas vezes por dia (*b.i.d.*).

De acordo com outro aspecto, os comprimidos de racecadotril de acordo com a presente invenção permitem a administração de uma dose de
25 racecadotril compreendida entre 170 e 180 mg por comprimido, de preferência aproximadamente 175 mg por comprimido.

De acordo com outro aspecto, os comprimidos de racecadotril de acordo com a presente invenção compreendem de 20% a 50% em peso de

racecadotril.

Preferencialmente, os referidos comprimidos são constituídos por um núcleo revestido, e o referido núcleo compreende racecadotril. O comprimido possui um peso compreendido entre 350 e 600 mg.

5 O referido núcleo compreende, além do racecadotril, diversos excipientes habitualmente utilizados, tais como:

- eventualmente uma ou mais cargas: tal como o monodrato de lactose, que permite a preparação do comprimido por granulação úmida, em particular a lactose de tipo "200 mesh" ou "110 mesh", que apresenta uma
10 granulometria definida ou ainda o monodrato de lactose de tipo "Flowlac[®]" em forma de pó seco por nebulização; outra carga possível é a celulose microcristalina (por exemplo de tipo Avicel[®] PH 102). Pode-se também utilizar o manitol ou sorbitol. A título de carga, prefere-se o monodrato de lactose, tipo "200 mesh" ou "110 mesh", em particular « 110 mesh » ou de tipo "Flowlac[®]",
15 ou ainda a celulose microcristalina (por exemplo de tipo Avicel[®] PH 102).

- eventualmente um ou mais ligantes tal como a hidroxipropilcelulose ou a polividona; prefere-se utilizar a hidroxipropilcelulose, por exemplo de tipo Klucel[®] EF, nos granulados e na fase externa;

- eventualmente um ou mais desintegrantes, tal como a carmelose
20 de cálcio, o amido de milho ou o amido pré-gelatinizado; prefere-se a carmelose de cálcio nos granulados e na fase externa e /ou o amido pré-gelatinizado na fase externa;

- eventualmente um ou mais lubrificantes tal como o estearato de magnésio, para impedir que a massa de pó grude no equipamento; prefere-se
25 em particular o estearato de magnésio na fase externa;

O revestimento do núcleo é constituído de um ou mais excipientes utilizados habitualmente, de modo a mascarar o cheiro do enxofre e o amargor do ingrediente ativo. A título de formulação de revestimento, pode-se citar os

agentes que aumentam a viscosidade, tais como o álcool polivinílico; os opacificantes, tais como o dióxido de titânio; os agentes plastificantes hidrófilos, tais como as moléculas de tipo Macrogol (por exemplo Macrogol 3350) que melhoram a flexibilidade do filme; e os agentes opacificantes colorantes tais como o talco.

Para preparar o revestimento, esses diversos ingredientes de revestimento podem ser colocados em dispersão na água purificada. De modo particularmente vantajoso, pode-se citar a mistura pronta para o uso Opadry[®] que compreende:

- 10 - 40% de álcool polivinílico,
- 25% de dióxido de titânio,
- 20,2% de Macrogol 3350, e
- 14,8% de talco.

De acordo com um aspecto preferido, os comprimidos de racecadotril de acordo com a presente invenção possuem um núcleo com a seguinte composição:

- 20 a 50% de racecadotril;
- 25 a 50% de carga(s);
- 9 a 25% de desintegrante(s);
- 20 - 2 a 10% de ligante(s);
- 0,5 a 5% de lubrificante(s);
- e mais preferencialmente:
- 20 a 50% de racecadotril;
- 20 a 40% de monoidrato de lactose;
- 25 - 7 a 15% de carmelose de cálcio;
- 2 a 10% de hidroxipropilcelulose;
- 5 a 10% de celulose microcristalina;
- 2 a 10% de amido pré-gelatinizado;

- 0,5 a 5% de estearato de magnésio.

E mais preferencialmente ainda, os núcleos dos comprimidos de acordo com a presente invenção possuem a seguinte composição:

- 175 mg de racecadotril;

5 - 144,1 mg de monoidrato de lactose;

- 41 mg de carmelose de cálcio;

- 18 mg de hidroxipropilcelulose;

- 32,5 mg de celulose microcristalina;

- 25 mg de amido pré-gelatinizado;

10 - 4,4 mg de estearato de magnésio.

De acordo com outro objeto, a presente invenção refere-se também a um processo de preparação de um comprimido de racecadotril de acordo com a presente invenção, que compreende as etapas de:

1) a preparação do núcleo que compreende o racecadotril, e

15 2) o revestimento do referido núcleo.

A primeira etapa compreende:

(i) a granulação

(ii) a secagem dos grânulos obtidos;

(iii) a adição e a mistura da fase externa; e

20 (iv) a compressão da mistura final.

A granulação é realizada pelo método de granulação chamado de granulação por via úmida. A etapa de granulação compreende:

a) a preparação de uma mistura de fase interna;

25 b) a adição e a mistura do líquido de granulação à referida fase interna.

A fase interna é geralmente constituída, além do racecadotril, de carga(s) e desintegrante(s). Preferencialmente, a fase interna é constituída de racecadotril, monoidrato de lactose, carmelose de cálcio, e/ou eventualmente

de amido de milho.

O líquido de granulação compreende o ligante, preferencialmente a hidroxipropilcelulose, e a água.

5 A fase externa é geralmente constituída de lubrificante(s), de carga(s), desintegrantes(s) e/ou ligante(s). Preferencialmente, a fase externa é constituída de monoidrato de lactose, celulose microcristalina, carmelose de cálcio e estearato de magnésio, e eventualmente o amido pré-gelatinizado, a hidroxipropilcelulose.

10 Preferencialmente, os ingredientes da fase interna são adicionados em um agitador tais como os habitualmente utilizados, durante um tempo e a uma velocidade suficiente que permitam a obtenção de uma mistura homogênea. Pode-se em particular citar o agitador de tipo Erweka ou Colette. Os tempos de mistura estão compreendidos entre 1 e 20 minutos, em velocidades de rotação compreendidas entre 150 e 500 rpm, de preferência 15 aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 200 rpm ou aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 rpm.

O líquido de granulação é preparado com um agitador de hélice dispersando o ligante na água até a obtenção de uma solução límpida. Geralmente, a agitação é mantida durante 10 a 30 minutos, e as velocidades 20 estão compreendidas entre 100 e 1000 rpm, de preferência aproximadamente 15 minutos a 500 rpm. O líquido é adicionado em seguida à mistura anterior sob agitação; pode-se adicionar água purificada.

A etapa de secagem é realizada com um leito fluidizado (de tipo Glatt, por exemplo) ou em um forno a uma temperatura tal que uma perda de 25 pesa na secagem de 1% a 3%, preferencialmente inferior a 1,5% seja obtida. Geralmente uma secagem de aproximadamente 20 horas a 40° é apropriada. O tempo de secagem é ajustado de modo a permitir a calibração dos grânulos, limitando ao mesmo tempo a taxa de partículas inclassificáveis obtidas.

Geralmente, uma umidade residual de 1% permite resultados satisfatórios. Os grânulos secos obtidos são geralmente calibrados com uma peneira que oscila em 0,8 mm, tal como uma peneira de tipo Frewitt.

Os ingredientes da fase externa são adicionados aos grânulos e misturados em um agitador, tal como os habitualmente utilizados, durante um tempo e a uma velocidade suficiente que permitam a obtenção de uma mistura homogênea. Pode-se citar em particular o agitador de tipo Turbula, Roehn ou Soneco. Os tempos de mistura estão compreendidos entre 5 e 30 minutos, com velocidades de rotação compreendidas entre 10 e 100 rpm, de preferência aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 rpm ou aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 rpm.

Preferencialmente, o estearato de magnésio é previamente peneirado em uma peneira de 0,315 mm; ele só é adicionado após a mistura dos outros ingredientes da fase externa aos grânulos, e depois tudo é misturado durante aproximadamente 1 a 5 minutos.

Para a compressão da mistura final, os parâmetros de equipamento tais como a massa e a força de compressão bem como a velocidade de compressão podem ser adicionados de modo a obter os comprimidos desejados. A compressão pode ser efetuada com qualquer tipo de máquina que permita a preparação de comprimidos, em particular os aparelhos de tipo Frogerais ou Courtoy R190 dotados de punção de tipo 11 R11 ou 12R12. O tempo é fixado aproximadamente em 80N.

Os núcleos são então transferidos para uma plataforma de revestimento (por exemplo de tipo Accela Cota) e aquecidos (aproximadamente 40°C de preferência) durante o revestimento por pulverização da suspensão de revestimento descrita acima. A pulverização prossegue até um ganho de peso de aproximadamente 10 mg.

De acordo com outro objeto, a presente invenção refere-se ainda

ao uso de racecadotril para a preparação de um comprimido para o tratamento da diarreia para administração duas vezes por dia, de preferência que permita a administração de 175 mg de racecadotril por comprimido.

O referido comprimido é tal como definido segundo os comprimidos de acordo com a presente invenção descritos acima.

Os exemplos a seguir são dados a título ilustrativo e não limitativo da presente invenção.

EXEMPLO 1

Os comprimidos de racecadotril foram preparados com a seguinte composição:

Fase interna

Racecadotril	175
Monidrato de lactose	100
Carmelose de cálcio	35

Líquido de granulação

Hidroxipropilcelulose	12
Água purificada	sq

Fase externa

Monidrato de lactose	44
Celulose microcristalina	32,5
Carmelose de cálcio	6
Estearato de magnésio	2,5
Amido pré-gelatinizado	25
Hidroxipropilcelulose	6

Revestimento

Opadry® White	10
Água purificada	sq

As quantidades acima são dadas em mg.

Ou seja:

- 175 mg de racecadotril;
- 144,1 mg de monoidrato de lactose;
- 41 mg de carmelose de cálcio;
- 5 - 18 mg de hidroxipropilcelulose;
- 32,5 mg de celulose microcristalina;
- 25 mg de amido pré-gelatinizado;
- 4,4 mg de estearato de magnésio.
- 10 mg de revestimento (Opadry® white).

10

EXEMPLO 2

Os comprimidos do exemplo 1 foram preparados da seguinte maneira: os ingredientes da fase interna são misturados em um agitador de tipo Erweka durante 3 minutos a 180 rpm. Uma solução de hidroxipropilcelulose a 7,5% (peso/volume) é preparada na água a fim de melhorar as propriedades de
15 ligação. O líquido de granulação obtido é adicionado à mistura de pó obtida anteriormente, sob mistura a 180 rpm. De acordo com o aspecto dos granulados, a granulação é terminada com água purificada.

Os granulados são secados em um forno 40°C até a obtenção de uma perda de 1-3% e os granulados secados são calibrados com uma peneira
20 de 0,8 mm.

Os ingredientes da fase externa, com exceção do estearato de magnésio, ou seja, o monoidrato de lactose de tipo Flowlac®, a celulose microcristalina de tipo Avicel® PH 102 e a carmelose de cálcio, são adicionados aos granulados e misturados com um agitador de tipo Turbula durante 15
25 minutos. O estearato de magnésio, peneirado a 0,315 mm, é adicionado por último e depois misturado durante 5 minutos.

A mistura final é comprimida com uma máquina de comprimir dotada de punções 12R12.

Finalmente, um revestimento é preparado com a mistura Opadry® White constituída de polivinil álcool, dióxido de titânio, macrogol 3350 e de talco, a fim de eliminar o cheiro e o gosto do racecadotril.

EXEMPLO 3

5 BIODISPONIBILIDADE COMPARADA *IN VIVO* EM VOLUNTÁRIOS HUMANOS SADIOS

O estudo cruzado em duplo cego foi realizado com oito voluntários sadios a fim de comparar a biodisponibilidade relativa da nova formulação em forma de comprimidos de 175 mg de racecadotril com a formulação de referência (cápsulas gelatinosas de 100 mg de racecadotril).

10 Os comprimidos foram administrados duas vezes por dia, de manhã e à noite, e as cápsulas gelatinosas três vezes, de manhã, na hora do almoço e à noite, de acordo com as recomendações atuais. Conseqüentemente, os pacientes receberam os comprimidos e cápsulas em uma dose total de 350 mg por 24 horas e 300 mg por 24 horas
15 respectivamente. A biodisponibilidade foi avaliada por medição das taxas de racecadotrilato, o metabólito ativo do racecadotril no soro sanguíneo, em diferentes momentos durante um período de 24 horas. Para isso, um teste validado altamente específico e altamente sensível baseado na avaliação HPLC/MS de racecadotrilato pré-derivatizado foi utilizado. Diversas
20 observações indicaram, de modo inesperado, que a formulação em forma de comprimidos demonstra um perfil de biodisponibilidade superior, ou seja:

- os valores Tmax médios, ou seja, os períodos necessários para observar o pico de taxas sanguíneas após injeção foram de 1,15 horas e 1,66 hora para os comprimidos e as cápsulas gelatinosas, respectivamente. Isso é
25 inesperado pelo fato das cápsulas gelatinosas permitirem em geral tornar o ingrediente ativo biodisponível mais rapidamente.

- os valores AUC (área sob a curva) totais durante 24 horas, expressos em nM.h, foram de 4669 e 2552 para os comprimidos e as cápsulas

gelatinosas, respectivamente, correspondendo a áreas sob a curva por mg de 13,34 e 8,50 respectivamente. Isso indica que o racecadotril estava mais que 56% disponível quando foi formulado em forma de comprimidos do que na cápsula gelatinosa padrão habitualmente utilizada.

5 - a melhor biodisponibilidade dos comprimidos permitiu assim uma administração das cápsulas gelatinosas duas vezes por dia em comparação com a administração atual de três vezes por dia. Conseqüentemente, as concentrações do soro de racecadotrilato 12 horas após a administração dos comprimidos (e imediatamente antes da administração seguinte) estavam
10 ainda suficientemente elevadas (aproximadamente 4 nM) para inibir a enzima encefalinase alvo, que apresenta um valor K_i de 2 nM para o metabólito ativo.

EXEMPLO 4

EFEITO CLÍNICO COMPARADO NA DIARRÉIA SEVERA

Esta comparação foi realizada no âmbito de um estudo
15 multicêntrico, em duplo cego e duplo placebo com 221 pacientes adultos ambulatorios acometidos de diarréia aguda. Os pacientes receberam quer um comprimido de 175 mg duas vezes por dia (110 pacientes), quer a cápsula gelatinosa tradicional de 100 mg três vezes por dia (111 pacientes). Os critérios de inclusão correspondiam ao aparecimento súbito de diarréia aguda, definida
20 pela presença de pelo menos três fezes líquidas ou semi-sólidas durante as últimas 24 horas e durante um período não superior a 72 horas. Os critérios de não inclusão compreendiam a presença de sangue ou pus nas fezes bem como uma diarréia crônica.

O critério de avaliação principal correspondia ao número de fezes
25 diarréicas que surgiram entre o início do tratamento e a cura ou no dia 7 se os pacientes não estivessem curados. Os critérios adicionais incluíam a porcentagem de cura na visita final, a duração da diarréia, a evolução dos sintomas associados, a necessidade de um tratamento adicional, a

porcentagem de desaparecimento da diarreia.

Os tratamentos tiveram início na primeira visita; os pacientes foram também observados no dia 3 e no dia 7 e tiveram de preencher uma agenda descrevendo seus sintomas. O número médio de fezes diarréicas antes da cura, ou seja, o critério de eficácia principal foi de $4 \pm 3,8$ para os comprimidos contra $6,2 \pm 11,2$ para as cápsulas gelatinosas. A comparação desses valores por meio de uma transformação de raiz quadrada e ajuste da severidade da diarreia na linha de base demonstrou que o tratamento duas vezes por dia com os comprimidos foi, de modo inesperado, significativamente superior à administração tradicional três vezes por dia com a cápsula gelatinosa ($P < 0,0001$). Os critérios secundários mostraram as mesmas tendências e apenas os eventos desfavoráveis foram menos significativos, geralmente mais ligados à patologia do que ao tratamento.

Mais particularmente, a análise da duração da diarreia revelou que a administração dos comprimidos duas vezes por dia permitia reduzir significativamente a duração da diarreia em relação à administração de cápsulas gelatinosas três vezes por dia (13,73 h vs 17,48 h; $p = 0,0238$).

Pôde-se, portanto, concluir que o novo tratamento é mais eficaz que o tratamento tradicional e que ele demonstra as vantagens de uma administração mais fácil e de uma melhora da observação do tratamento, em particular nos pacientes que não querem interromper seu ritmo diário.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL, caracterizado pelo fato de ser constituído de um núcleo revestido, núcleo esse que compreende racecadotril.

5 2. COMPRIMIDO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido comprimido compreende entre 170 e 180 mg de racecadotril por comprimido.

3. COMPRIMIDO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende aproximadamente 175 mg de
10 racecadotril por comprimido.

4. COMPRIMIDO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que compreende de 20% a 50% em peso de racecadotril.

5. COMPRIMIDO, de acordo com uma das reivindicações 1 a
15 4, caracterizado pelo fato de que o referido núcleo compreende, além do racecadotril, um ou mais excipientes escolhidos entre a(s) carga(s), o(s) ligante(s), o(s) desintegrante(s), o(s) lubrificante(s).

6. COMPRIMIDO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a ou as cargas são escolhidas entre o
20 monodrato de lactose, a celulose microcristalina, o manitol, o sorbitol.

7. COMPRIMIDO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o ou os ligantes são escolhidos entre a hidroxipropilcelulose, a polividona.

8. COMPRIMIDO, de acordo com a reivindicação 5,
25 caracterizado pelo fato de que o ou os desintegrantes são escolhidos entre a carmelose de cálcio, o amido de milho ou o amido pré-gelatinizado.

9. COMPRIMIDO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o ou os lubrificantes são escolhidos entre o

estearato de magnésio.

10. COMPRIMIDO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o revestimento é constituído de um ou mais excipientes escolhidos entre os agentes que aumentam a viscosidade, os opacificantes, os agentes plastificantes hidrófilos e os agentes opacificantes colorantes.

11. COMPRIMIDO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o revestimento é constituído de álcool polivinílico, de dióxido de titânio, de Macrogol e de talco.

12. COMPRIMIDO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende, em peso:

- 20 a 50% de racecadotril;
- 25 a 50% de carga(s);
- 9 a 25% de desintegrante(s);
- 2 a 10% de ligante(s);
- 0,5 a 5% de lubrificante(s);

13. COMPRIMIDO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende, em peso:

- 20 a 50% de racecadotril;
- 20 a 40% de monoidrato de lactose;
- 7 a 15% de carmelose de cálcio;
- 2 a 10% de hidroxipropilcelulose;
- 5 a 10% de celulose microcristalina;
- 2 a 10% de amido pré-gelatinizado;
- 0,5 a 5% de estearato de magnésio.

14. COMPRIMIDO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende:

- 175 mg de racecadotril;

- 144,1 mg de monoidrato de lactose;
- 41 mg de carmelose de cálcio;
- 18 mg de hidroxipropilcelulose;
- 32,5 mg de celulose microcristalina;
- 5 - 25 mg de amido pré-gelatinizado;
- 4,4 mg de estearato de magnésio.

15. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL, de acordo com uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

- 10 1) preparação do núcleo que compreende o racecadotril, e
2) revestimento do referido núcleo.

16. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a etapa 1 compreende:

- 15 (i) a granulação
(ii) a secagem dos grânulos obtidos;
(iii) a adição e a mistura da fase externa; e
(iv) a compressão da mistura final.

17. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a granulação é realizada pelo método de
20 granulação chamado de granulação por via úmida.

18. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que a etapa de granulação compreende:

- 25 a) a preparação de uma mistura de fase interna, que compreende, além do racecadotril, um(a) ou mais carga(s) e desintegrante(s);
b) a adição e a mistura do líquido de granulação, que compreende um ou mais ligante(s) e água, à referida fase interna.

19. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a fase externa compreende um ou mais

lubrificante(s), carga(s), desintegrante(s) e/ou ligante(s).

20. USO DE RACECADOTRIL, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um comprimido para o tratamento da diarreia para administração duas vezes por dia.

5 21. USO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o comprimido permite a administração de 175 mg de racecadotril.

RESUMO**“COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE
UM COMPRIMIDO DE RACECADOTRIL E USO DE RACECADOTRIL”**

A presente invenção se refere a uma nova formulação de
5 racecadotril em forma de comprimidos, seu processo de preparação e seu uso
no tratamento de diarréias.