



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/223 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/107 (2006.01); A61K 31/223 (2006.01); A61K 47/44 (2006.01); A61K 47/00 (2006.01); A61K 9/48 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015144013, 12.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.03.2014

Дата регистрации:
23.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/787,597

(43) Дата публикации заявки: 28.04.2017 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 23.07.2018 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2014/023903 (12.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/150660 (25.09.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛИ Дер-Ян (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДЖОНСОН ЭНД ДЖОНСОН
КОНСЬЮМЕР ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: CN 102133186 A, 27.07.2011. US
2009/0186084 A1, 23.07.2009. RU 2164134 C2,
20.03.2001.

(54) ЛИПИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ РАЦЕКАДОТРИЛА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине. Описана фармацевтическая микроэмульсионная композиция для лечения диареи, включающая рацекадотрил, полиоксил 35 касторовое масло в комбинации с глицерил моно-/дикаприлатом в качестве поверхностно-активного вещества,

триглицериды каприловой/каприновой кислот 70:30 в качестве липида и воду. Микроэмульсионная композиция для лечения диареи характеризуется прозрачным, термодинамически стабильным и изотропным внешним видом. 3 н. и 4 з.п. ф-лы, 8 табл., 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/107 (2006.01)*A61K 31/223* (2006.01)*A61K 47/44* (2006.01)*A61K 47/00* (2006.01)*A61K 9/48* (2006.01)*A61P 1/12* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/107 (2006.01); *A61K 31/223* (2006.01); *A61K 47/44* (2006.01); *A61K 47/00* (2006.01); *A61K 9/48* (2006.01)

(21)(22) Application: **2015144013, 12.03.2014**

(24) Effective date for property rights:
12.03.2014

Registration date:
23.07.2018

Priority:

(30) Convention priority:
15.03.2013 US 61/787,597

(43) Application published: **28.04.2017** Bull. № 13(45) Date of publication: **23.07.2018** Bull. № 21(85) Commencement of national phase: **15.10.2015**

(86) PCT application:
US 2014/023903 (12.03.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/150660 (25.09.2014)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskiji Partnery"**

(72) Inventor(s):

LI Der-Yan (US)

(73) Proprietor(s):

**DZHONSON END DZHONSON
KONSYUMER INK. (US)**

(54) **RACECADOTRIL LIPID COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: described is a pharmaceutical microemulsion composition for the treatment of diarrhea, comprising racecadotril, polyoxyl 35 castor oil in combination with glyceryl mono-/dicaprylate as a surfactant, caprylic/capric acid triglycerides 70:30 as

a lipid and water.

EFFECT: microemulsion composition for the treatment of diarrhea is characterised by a transparent, thermodynamically stable and isotropic appearance.

7 cl, 8 tbl, 2 ex

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данная заявка заявляет приоритет по подаче Предварительной заявки на патент США серийный № 61/787597, поданной 15 марта 2013 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем отсылки.

5 Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к микроэмульсионным липидным композициям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к микроэмульсионным липидным композициям, содержащим фармакологически активный ингредиент, и способу получения указанных композиций.

10 Смежный уровень техники

Диарея представляет собой кишечное расстройство, которое характеризуется увеличением частоты водянистых испражнений. Она может быть вызвана различными причинами, включая диарею бактериальной и вирусной природы. Непереносимость пищи в результате аллергии или употребления пищи, такой как жирная или острая
15 пища, может вызывать диарею. Пищевое отравление может также приводить к диарее. В некоторых случаях диарея может быть симптомом других расстройств и заболеваний.

Диарея является симптомом кишечного расстройства или другого расстройства функций организма. Для облегчения могут быть использованы различные рецептурные и безрецептурные препараты. Однако многие из этих препаратов обеспечивают
20 облегчение симптомов с некоторыми побочными эффектами.

Рацекадотрил также используют при лечении диареи. Он снижает (i) повышенную секрецию воды и электролитов в просвет кишечника, (ii) частоту случаев и продолжительность острой диареи и (iii) связанные с диареей симптомы.

Рацекадотрил является фармакологически активным ингредиентом, который
25 показывает слабую растворимость и слабую биодоступность при пероральном приеме. В настоящий момент рацекадотрил доступен в твердой дозированной форме для перорального приема.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к микроэмульсионным композициям, содержащим
30 рацекадотрил, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и липид.

В одном варианте осуществления микроэмульсионная композиция, обладающая признаками изобретения, содержит от приблизительно 0,01 до приблизительно 24,0 вес.% рацекадотрила, от приблизительно 1 до приблизительно 95 вес.% поверхностно-активного вещества в целом и от приблизительно 0,01 до приблизительно 60 вес.%
35 липида, причем каждый вес.% приведен в расчете на 100 мл композиции.

Настоящее изобретение также включает способ лечения субъекта, страдающего диареей, причем способ содержит стадию перорального введения субъекту композиции, содержащей рацекадотрил, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и
липид.

40 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Используемый в настоящем документе термин «микроэмульсия» относится к жидкой смеси липида, воды и по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества. Микроэмульсия характеризуется прозрачным, термодинамически стабильным и изотропным внешним видом.

Используемый в настоящем документе термин «стабильный» относится к композиции, прозрачной на невооруженный взгляд и по существу не содержащей продуктов химического разложения рацекадотрила, существенного изменения цвета, мутности или масляных шариков. В водных и/или неводных компонентах не должно наблюдаться

разделение фаз в течение по меньшей мере приблизительно 3 мес при 40°C. Более предпочтительно, чтобы в водных и/или неводных компонентах не наблюдалось разделения фаз в течение по меньшей мере приблизительно 6 мес при 40°C. В одном варианте осуществления общая доля продуктов химического разложения рацекадотрила должна составлять менее 0,5 процента по весу (вес.%), т.е. менее 0,2 вес.% на основании общего вес.% рацекадотрила при 3 мес хранения при 40°C. В другом варианте осуществления общая доля продуктов химического разложения рацекадотрила должна составлять менее 0,5 процента по весу (вес.%), т.е. менее 0,2 вес.% на основании общего вес.% рацекадотрила при 6 мес хранения при 40°C.

Используемый в настоящем документе термин «самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств» (SMEDDS) относится к смесям масел, поверхностно-активных веществ и иногда сорастворителей. SMEDDS могут быть использованы для изготовления систем для улучшения пероральной абсорбции соединений с высокой липофильностью. При введении в водную фазу SMEDDS эмульгируются спонтанно при использовании легкого встряхивания для образования мелких эмульсий типа «масло-в-воде». Лекарственное средство в SMEDDS имеет размер маленькой капли и показывает улучшенную растворимость и проницаемость. SMEDDS могут быть изготовлены как для жидких, так и для твердых лекарственных форм. Для использования в твердых формах твердое вещество упаковывают в капсулы или таблетки. Капсулы, заполненные жидкостью или полутвердыми веществами, являются предпочтительной дозированной формой для определенных потребителей, благодаря общему представлению о быстродействии, внешней привлекательности лекарственной композиции и легкости проглатывания.

Настоящее изобретение представляет собой микроэмульсионную композицию, содержащую рацекадотрил, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и липид.

Различные исследования показали, что рацекадотрил эффективно снижает симптомы диареи. Одним из преимуществ использования рацекадотрила в сравнении с другими препаратами является то, что рацекадотрил показал наличие меньшего количества побочных эффектов, таких как возникающий после лечения запор.

Рацекадотрил имеет низкую растворимость в воде (приблизительно 10 мкг/мл при комнатной температуре). В композиции, обладающей признаками изобретения, растворимость рацекадотрила может быть повышена за счет микроэмульсии.

Рацекадотрил включен в микроэмульсионную композицию в количестве от приблизительно 0,01 до приблизительно 24,0 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции. Предпочтительно рацекадотрил составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 18,0 вес.%, более предпочтительно - от приблизительно 0,01 до приблизительно 12,0 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции и еще более предпочтительно - от приблизительно 0,01 до приблизительно 10,0 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции. В одном варианте осуществления рацекадотрил составляет от приблизительно 4,0 до приблизительно 24,0 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции. В другом варианте осуществления рацекадотрил составляет от приблизительно 4,0 до приблизительно 18,0 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции. В еще одном варианте осуществления рацекадотрил составляет от приблизительно 4,0 до приблизительно 12,0 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции. В еще одном варианте осуществления рацекадотрил составляет от приблизительно 4,0 до приблизительно 10,0 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции.

Микроэмульсионная композиция, обладающая признаками изобретения, включает

по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активным веществом может быть, например, неионогенное поверхностно-активное вещество, катионное поверхностно-активное вещество, анионное поверхностно-активное вещество или их смеси.

- 5 Подходящие поверхностно-активные вещества включают, например, нерастворимые в воде поверхностно-активные вещества со значениями гидрофильно-липофильного баланса (HLB) менее 12 и водорастворимые поверхностно-активные вещества со значениям HLB выше 12. Поверхностно-активные вещества с высокими значениями HLB и гидрофильности способствуют формированию масляно-водяных капель.
- 10 Поверхностно-активные вещества имеют амфифильную природу и способны растворять или повышать растворимость относительно большого количества гидрофобных лекарственных соединений.

- Не имеющие ограничительного характера примеры включают твин, диметилацетамид (DMA), диметилсульфоксид (DMSO), этанол, глицерин, N-метил-2-пирролидон (NMP),
- 15 полиэтиленгликоль (PEG) 300, PEG 400, полоксамер 407, пропиленгликоль, фосфолипиды, гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (HSPC), дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG), L- α -димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), L- α -димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG), полиоксил 35 касторовое масло (CREMOPHOR EL, CREMOPHOR ELP), полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое
- 20 масло (CREMOPHOR RH 40), полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR RH 60), полисорбат 20 (TWEEN 20), полисорбат 80 (TWEEN 80), d- α -токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), солютол HS-15, сорбитанмоноолеат (SPAN 20), PEG 300 глицериды каприловой/каприновой кислот (SOFTIGEN 767), PEG 400 глицериды каприловой/каприновой кислот (LABRASOL), PEG 300 глицериды
- 25 олеиновой кислоты (LABRAFIL M-1944CS), полиоксил 35 касторовое масло (ETOCAS 35), глицерилкаприлат (моно- и диглицериды) (IMWITOR), PEG 300 глицериды линолевой кислоты (LABRAFIL M-2125CS), полиоксил 8 стеарат (PEG 400 моностеарат), полиоксил 40 стеарат (PEG 1750 моностеарат), масло перечной мяты и их комбинации.

- Кроме того, подходящие поверхностно-активные вещества включают, например,
- 30 полиоксиэтиленовые производные сорбитанмонолаурата, такие как полисорбат, глицериды каприлкапроилмакрогола, полиглицеролизированные глицериды и т.п.

В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой комбинацию полиоксила 35 касторового масла и глицерилкаприлата (моно- и диглицериды) NF.

- 35 В композиции, обладающей признаками изобретения, общий весовой процент поверхностно-активного вещества (веществ) составляет от приблизительно 1 до приблизительно 95 вес.% на 100 мл микроэмульсионной композиции. Предпочтительно поверхностно-активное вещество составляет от приблизительно 25 до приблизительно 95 вес.% и более предпочтительно - от приблизительно 30 до приблизительно 90 вес.%
- 40 на 100 мл микроэмульсионной композиции. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество составляет от приблизительно 45 до приблизительно 95 вес.% на 100 мл микроэмульсионной композиции.

- Другим существенным компонентом композиции, обладающей признаками изобретения, является липид. Липид способствует повышению растворимости
- 45 рацекадотриала, а также облегчает процесс самоэмульгирования. Подходящие липиды включают, например, растительные масла (модифицированные и/или гидролизованные), длинноцепочечные триглицериды и среднецепочечные триглицериды, имеющие разные степени насыщенности, также могут быть использованы их комбинации.

Кроме того, в качестве липида могут быть использованы моноглицеридные, диглицеридные и/или триглицеридные эмульгаторы (жиры и масла), которые являются липофильными и нерастворимы в воде (можно приобрести в Abitec Corporation, продаются под торговым названием CAPMUL®). Например, пчелиный воск, олеиновая кислота, соевые жирные кислоты, d- α -токоферол (витамин E), моно-, ди-, триглицериды кукурузного масла, среднецепочечные (C8/C10) моно- и диглицериды, длинноцепочечные триглицериды, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированное соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, среднецепочечные триглицериды, триглицериды каприловой/каприновой кислот, полученные из кокосового масла, пальмоядрового масла и их комбинации.

Липид входит в композицию в количестве от приблизительно 0,01 до приблизительно 60 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции. Предпочтительно липид составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 вес.%. В другом варианте осуществления липид составляет от приблизительно 1 до приблизительно 20 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции, более предпочтительно - от приблизительно 1 до приблизительно 15 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции и еще более предпочтительно - от приблизительно 1 вес.% до приблизительно 10 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции. В одном конкретном варианте осуществления липид составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2 вес.% на 100 мл эмульсионной композиции.

Желательно минимизировать количество воды в композиции. Количество воды в композиции будет в основном зависеть от содержания воды в каждом из компонентов, включенных в композицию. В одном варианте осуществления содержание воды в композиции составляет менее приблизительно 3,5 вес.% на основании общего вес.% композиции. В другом варианте осуществления содержание воды в композиции составляет менее приблизительно 2,5 вес.% на основании общего вес.% композиции. В еще одном варианте осуществления содержание воды в композиции составляет менее приблизительно 0,5 вес.% на основании общего вес.% композиции. В еще одном варианте осуществления содержание воды в композиции составляет менее приблизительно 0,2 вес.% на основании общего вес.% композиции.

Различные ингредиенты необязательно могут быть включены в эмульсионную композицию настоящего изобретения.

В настоящем изобретении могут быть использованы любые красители, подходящие для применения в пищевых или фармацевтических продуктах. Типичные красители включают, например, азокрасители, хинофталоновые красители, трифенилметановые красители, ксантеновые красители, индигоидные красители, оксиды железа, гидроксиды железа, диоксид титана, природные красители и их смеси. Более конкретно, подходящие красители включают без ограничений синий патентованный V, кислотный бриллиантовый зеленый BS, красный 2G, азорубин, пунцовый 4R, амарант, D&C красный 33, D&C красный 22, D&C красный 26, D&C красный 28, D&C желтый 10, FD&C желтый 5, FD&C желтый 6, FD&C красный 3, FD&C красный 40, FD&C синий 1, FD&C синий 2, FD&C зеленый 3, бриллиантовый черный BN, краситель черная сажа, краситель оксид железа черный, краситель оксид железа красный, краситель оксид железа желтый, диоксид титана, рибофлавин, каротины, антоцианины, куркумовая вытяжка, экстракт кошенили, хлорофиллин, кантаксантин, карамель, бетанин и их смеси.

Аналогичным образом в эмульсионную композицию может входить вкусовая добавка. Количество вкусовой добавки в композиции зависит от желаемых вкусовых

характеристик.

Композиция может содержать другие ингредиенты или компоненты, такие как ароматизаторы; подсластители, такие как сукралоза, сорбит, высокофруктозный кукурузный сироп, сахар и т.д.; модификаторы вязкости, такие как ксантановая камедь; консерванты, такие как бензоат натрия NF, буферы, такие как лимонная кислота и/или хлорид натрия; или их смеси.

Эмульсионная композиция настоящего изобретения может быть получена любым способом, известным специалистам в данной области, при условии, что такой способ приводит к желаемой композиции.

Подходящие способы включают, например, смешивание каждого ингредиента в смесительном реакторе, причем ингредиенты могут быть добавлены последовательно или иным способом, который обеспечивает достижение заданного результата. Более того, смешивание должно быть достаточным для полного введения в композицию каждого ингредиента.

Основной метод оценки стабильности эмульсии основан на анализе разложения. Эффективность самоэмульгирования можно оценить путем измерения скорости эмульгирования, распределения размеров капель и мутности.

Кроме того, стабильность можно оценить путем измерения мутности эмульсии. Эта оценка позволяет определить, достигает ли эмульсия равновесия быстро и в воспроизводимое время.

Стабильность также оценивают проверкой на перенасыщенность (выпадение осадка). Оценку проводят путем помещения 1 мл состава в лабораторный стакан с 250 мл 0,1 н. HCl. Если наблюдается образование осадка, система перенасыщена.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения микроэмульсионную композицию вводят в виде упакованной эмульсии для прямого перорального приема. В другом варианте осуществления микроэмульсионную композицию вводят перорально в виде мягкой желатиновой капсулы, содержащей микроэмульсионную композицию. В еще одном варианте осуществления микроэмульсионную композицию вводят в виде множества шариков микрогеля, содержащих микроэмульсионную композицию. В еще одном варианте осуществления микроэмульсионную композицию вводят в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей микроэмульсионную композицию. Когда микроэмульсионная композиция содержится в твердой желатиновой капсуле, твердая желатиновая капсула может быть перетянута. В еще одном варианте осуществления микроэмульсионную композицию вводят в виде суппозитория или клизмы, содержащей микроэмульсионную композицию.

Микроэмульсионная композиция настоящего изобретения необязательно содержит второй активный ингредиент. В одном варианте осуществления вторым активным ингредиентом является активный ингредиент, влияющий на состояние пищеварительного тракта. Не имеющие ограничительного характера примеры включают, например, слабительные средства, противокислотные средства, ингибиторы протонного насоса, ветрогонные средства, противорвотные средства, блокаторы H₂ или второе противодиарейное средство.

В одном варианте осуществления второй активный ингредиент включен в матрицу микроэмульсии. В другом варианте осуществления второй активный ингредиент присутствует в другой части дозированной формы композиции, которая отделена от микроэмульсионной композиции. В другом варианте осуществления второй активный ингредиент микроинкапсулирован.

Подходящие ветрогонные средства включают, без ограничений, симетикон.

Подходящие дополнительные противодиарейные средства включают, без ограничений, лоперамид.

В одном варианте осуществления микроэмульсионная композиция, обладающая признаками изобретения, включает от приблизительно 8,0 до приблизительно 10,0 вес.% рацекадотрила, от приблизительно 88 до приблизительно 91 вес.% поверхностно-активного вещества в целом и от приблизительно 1 до приблизительно 2 вес.% липида, причем каждый вес.% приведен в расчете на 100 мл композиции.

В другом варианте осуществления микроэмульсионная композиция, обладающая признаками изобретения, включает от приблизительно 0,01 до приблизительно 24,0 вес.% рацекадотрила, от приблизительно 1 до приблизительно 95 вес.% поверхностно-активного вещества в целом и от приблизительно 0,01 до приблизительно 60 вес.% липида, причем каждый вес.% приведен в расчете на 100 мл композиции.

В еще одном варианте осуществления микроэмульсионная композиция, обладающая признаками изобретения, включает от приблизительно 3,0 до приблизительно 7,0 вес.% рацекадотрила, от приблизительно 40 до приблизительно 53 вес.% поверхностно-активного вещества в целом и от приблизительно 40 до приблизительно 53 вес.% липида, причем каждый вес.% приведен в расчете на 100 мл композиции.

Микроэмульсионную композицию, обладающую признаками изобретения, могут доставлять в любой подходящей системе доставки. Например, в одном варианте осуществления микроэмульсионную композицию доставляют перорально. В другом варианте осуществления микроэмульсионную композицию доставляют в виде дозированной формы с мягкой оболочкой. В еще одном варианте осуществления микроэмульсионную композицию доставляют в виде дозированной формы с жесткой оболочкой. В еще одном варианте осуществления для доставки микроэмульсионной композиции используют дозированную форму таблетки.

Настоящее изобретение также включает способ лечения субъекта, страдающего диареей, причем способ содержит стадию перорального введения субъекту композиции, содержащей рацекадотрил, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество и липид.

Следующие примеры представлены для дополнительной иллюстрации композиций и способов настоящего изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается описанными примерами.

ПРИМЕР 1

КОНЦЕНТРИРОВАННАЯ ЛИПИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ РАЦЕКАДОТРИЛА: ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЗАПОЛНЕННЫХ ЖИДКОСТЬЮ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

ТАБЛИЦА 1 Композиция рацекадотрила на основе липида как процент композиции: триглицерид типа 1			
Компонент	Формула 1 (вес.%/вес.%)	Формула 3 (вес.%/вес.%)	Формула 5 (вес.%/вес.%)
Рацекадотрил	9,60	9,31	8,34
Полиоксил 35 касторовое масло ¹	79,55	52,60	27,50
Глицерилкаприлат (моно- и диглицериды) NF ²	9,04	36,27	62,33
Триглицерид средней цепи ³	1,81	1,81	1,83
Итого	100	100	100
Содержание рацекадотрила (мг/мл)	96,04	93,14	83,37

1: Доступен в продаже от компании CRODA Healthcare как ETOCAS® 35 USP/NF, EP, JP.
 2: Доступен в продаже от компании CREMER как IMWITOR® 988 USP/NF, EP, JP.
 3: Доступны в продаже от компании CREMER как MIGLYOL® 810N (триглицериды каприловой/каприновой кислот; 70:30/C8:

C10) USP/NF, EP, JP.

ТАБЛИЦА 2

Композиция рацекадотрила на основе липида как процент композиции: триглицерид типа 2

Компонент	Формула 2 (вес.%/вес.%)	Формула 4 (вес.%/вес.%)	Формула 6 (вес.%/вес.%)
Рацекадотрил	9,47	8,98	8,33
Полиоксил 35 касторовое масло ¹	79,67	52,79	27,50
Глицерилкаприлат (моно- и диглицериды) NF ²	9,05	36,41	62,33
Триглицерид средней цепи ³	1,81	1,82	1,83
Итого	100	100	100
Содержание рацекадотрила (мг/мл)	94,68	89,77	83,34

1: Доступен в продаже от компании CRODA Healthcare как ETOCAS® 35 USP/NF, EP, JP.

2: Доступен в продаже от компании CREMER как IMWITOR® 988 USP/NF, EP, JP.

3: Доступны в продаже от компании CREMER как MIGLYOL® 812N (триглицериды каприловой/каприновой кислот; 60:40/C8: C10) USP/NF, EP, JP.

Для получения микроэмульсии выполнены следующие стадии смешивания с использованием материалов из таблицы 1 и 2. Всего с использованием 3 соотношений приготовили 6 смесей, каждую из которых приготовили с MIGLYOL 810N (таблица 1) и MIGLYOL 812N (таблица 2).

Шаг 1: В подходящем сосуде приготовили три отдельные смеси: смесь полиоксил 35 касторового масла (ETOCAS® 35), глицерилкаприлата (IMWITOR® 988) и среднецепочечных триглицеридов (MIGLYOL® 810N и 812N) в следующих весовых соотношениях: 88:10:2 (соотношение 1), 58:40:2 (соотношение 2) и 30:68:2 (соотношение 3).

Шаг 2: Смесь(-и) из стадии 1 перемешали с использованием вортексного смесителя.

Шаг 3: К смеси(-ям) из стадии 2 медленно добавили рацекадотрил с использованием вортексного смесителя и перемешивали в течение 5 мин.

Шаг 4: Смесь из стадии 3 поместили в лабораторный шейкер и перемешивали в течение 36 ч до образования прозрачного раствора.

Стабильность липидной композиции рацекадотрила

Химическую стабильность композиций, приготовленных в примере 1, исследовали на предмет разложения рацекадотрила после хранения в течение 3 мес при 40°C в герметичных бутылках (данные приведены в таблице 3).

ТАБЛИЦА 3

Данные по стабильности рацекадотрила в растворе на основе липида (3 месяца при 40°C)

	Формула*					
	1	2	3	4	5	6
Рацекадотрил (%)	99,46	99,41	98,45	98,37	98,61	98,49
Тиорфан (%)	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о
Бензиловый спирт (%)	0,13	0,12	0,48	0,52	0,32	0,45
Примесь С (%)	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	0,04	Н/о
Примесь G (%)	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Растворимость (мг/мл)	96	94,7	93,1	89,8	83,4	83,3
Растворимость (мг/г)***	92,2	90,7	90,6	87,7	82,1	82,1

*: Формула:

1. 88% Super Refined Etoas 35, 10% Imwitor 988, 2% Miglyol 810N (соотношение 1)

2. 88% Super Refined Etoas 35, 10% Imwitor 988, 2% Miglyol 812N (соотношение 1)

3. 58% Super Refined Etoas 35, 40% Imwitor 988, 2% Miglyol 810N (соотношение 2)

4. 58% Super Refined Etoas 35, 40% Imwitor 988, 2% Miglyol 812N (соотношение 2)

5. 30% Super Refined Etoas 35, 68% Imwitor 988, 2% Miglyol 810N (соотношение 3)

6. 30% Super Refined Etoas 35, 68% Imwitor 988, 2% Miglyol 812N (соотношение 3)

н/о - не определяется.

Ингредиент:

A. Super Refined Etocas 35 (NF, EP, JP):

Производитель: CRODA Health Care

Полиоксил 35 касторовое масло

Значение HLB: 14

B. Imwitor 988: неполные среднецепочечные триглицериды

Производитель: CREMER

Глицерилкаприлат (моно- и диглицериды)

Температура плавления приблизительно 25°C

Значение HLB: 4

C. Imwitor 742: неполные среднецепочечные триглицериды

Производитель: CREMER

Глицериды каприловой/каприновой кислот

Температура плавления приблизительно 25°C

Значение HLB: 3-4

D. Miglyol: среднецепочечные триглицериды (масла из среднецепочечных триглицеридов, ректифицированное кокосовое масло)

Производитель: CREMER

Триглицериды каприловой (C8)/каприновой (C10) кислот

810N-70:30 смесь C8/C10

812N-60:40 смесь C8/C10

Степень превращения на основании плотности каждой формулы:

Формула 1/формула 2: 1,042 г/мл

Формула 3/формула 4: 1,028 г/мл

Формула 5/формула 6: 1,016 г/мл

Содержание воды (вес.%/вес.%):

Рацекадотрил 0,5%

Super Refined Etocas 0-3% (EP): 0%

Super Refined Etocas 0-1% (JP): 0%

Imwitor 988: 0,2%

Miglyol 810N: 0,01%

Miglyol 812N: 0,01%

Формула	Содержание воды (вес.%/вес.%)
1	0,02
2	0,02
3	0,08
4	0,08
5	0,13
6	0,13
7	0,09
8	0,09
9	0,10
10	0,10

ПРИМЕР 2

КОНЦЕНТРИРОВАННАЯ ЛИПИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ РАЦЕКАДОТРИЛА:
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЗАПОЛНЕННЫХ ЖИДКОСТЬЮ ЖЕЛАТИНОВЫХ
КАПСУЛАХ

Компонент	Формула 7 (вес.%/вес.%) ^a	Формула 8 (вес.%/вес.%)
Рацекадотрил	4,61	4,25
Глицерилкаприлат (моно- и диглицериды) NF ¹	47,95	48,00
Триглицерид средней цепи ²	47,44	-
Триглицерид средней цепи ³	-	47,75
Итого	100	100
Содержание рацекадотрила (мг/мл)	46,11	42,49
1: Доступен в продаже от компании CREMER как IMWITOR 742® USP/NF, EP, JP. 2: Доступны в продаже от компании CREMER как MIGLYOL® 810N (триглицериды каприловой/каприновой кислот; 70:30/C8: C10) USP/NF, EP, JP. 3: Доступны в продаже от компании CREMER как MIGLYOL® 812N (триглицериды каприловой/каприновой кислот; 60:40/C8: C10) USP/NF, EP, JP.		

ТАБЛИЦА 5		
Компонент	Формула 9 (51,5;48,5) ^a	Формула 10 (51,4;48,6)
Рацекадотрил	5,28	5,59
Глицерилкаприлат (моно- и диглицериды) NF ¹	48,83	48,54
Триглицерид средней цепи ²	45,90	-
Триглицерид средней цепи ³	-	45,87
Итого	100	100
Содержание рацекадотрила (мг/мл)	52,78	55,93
1: Доступен в продаже от компании CREMER как IMWITOR 988® USP/NF, EP, JP. 2: Доступны в продаже от компании CREMER как MIGLYOL® 810N (триглицериды каприловой/каприновой кислот; 70:30/C8: C10) USP/NF, EP, JP. 3: Доступны в продаже от компании CREMER как MIGLYOL® 812N (триглицериды каприловой/каприновой кислот; 60:40/C8: C10) USP/NF, EP, JP.		

Способы испытаний:

Приготовление образца (в ацетонитриле):

1. Пипеткой перенести 1 мл липидного раствора рацекадотрила в мерную колбу (V. F.) объемом 100 мл.

2. Разбавить до объема ацетонитрилом. При необходимости добавить приблизительно 20 мл диметилацетамида.

3. При необходимости дополнительно разбавить раствор образца ацетонитрилом до приблизительно 0,1 мг/мл.

Анализ образца

Ввести эталонные стандарты (0,1 мг/мл рацекадотрила в ацетонитриле) и образцы в подходящую систему ВЭЖХ в условиях, аналогичных предложенным ниже.

Параметры могут быть изменены для оптимизации хроматографии.

Определить содержание рацекадотрила, используя площади пика рацекадотрила в растворах с образцами в условиях проведения теста по сравнению с площадью пика рацекадотрила в стандартном растворе. Уровни продуктов разложения определяют как % площади пика относительно пика рацекадотрила.

Условия для проведения хроматографии (Европейская фармакопея, способ анализа рацекадотрила):

Колонка:	Phenomenex Luna 5 мкм C18 (2), 100Å; 250 мм × 4,6 мм внутр. диам. (внутр. диам. колонки в EP - 4,0 мм)
Нагрев колонки:	30°C
Длина волны:	210 нм
Ввод. объем:	10 мкл
Скорость потока:	1 мл/мин

Таблица градиентов:

время (мин)	поток	% А	% В
Исходн.	1,0	60	40
5	1,0	60	40
25	1,0	20	80
35	1,0	20	80
36	1,0	60	40
45	1,0	60	40

Подвижная фаза А: Фосфатный буфер, рН 2,5 (приготовление буфера: разбавить 1 г дигидрофосфата калия в воде, довести рН до 2,5 фосфорной кислотой, разбавить до 1000 мл водой)

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано выше со ссылкой на конкретные варианты осуществления изобретения, очевидно, что допускается множество изменений, модификаций и вариаций, не противоречащих сути изложенной в настоящем документе концепции, обладающей признаками изобретения. Таким образом, подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие изменения, модификации и вариации, которые попадают под сущность и широкую область применения прилагаемой формулы изобретения. Все заявки на патент, патенты и другие публикации, процитированные в настоящем документе, полностью включены в него посредством ссылки.

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая микроэмульсионная композиция для лечения диареи, включающая рацекадотрил, полиоксил 35 касторовое масло в комбинации с глицерил моно-/дикаприлатом в качестве поверхностно-активного вещества, триглицериды каприловой/каприновой кислот 70:30 в качестве липида и воду, при следующем соотношении указанных компонентов, вес. %:

от 4,0 до 10 вес. % рацекадотрила;

от 88 до 91 вес. % полиоксил 35 касторового масла в комбинации с глицерил моно-/дикаприлатом;

от 1 до 2 вес. % триглицеридов каприловой/каприновой кислот 70:30;

менее чем 3,5 вес. % воды;

где каждый вес. % рассчитывают на 100 мл композиции;

причем жидкая композиция стабильна в течение 3 мес при 40°C.

2. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая необязательный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из буферов, консервантов, подсластителей, модификаторов вязкости, красителей, ароматизаторов, вкусовых добавок и их смесей.

3. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая необязательный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из ксантановой камеди, лимонной кислоты, бензоата натрия, сукралозы, вкусовых добавок и их смесей.

4. Дозированная форма для лечения диареи, включающая фармацевтическую микроэмульсионную композицию по п. 1, причем дозированная форма представляет собой дозированную форму с мягкой оболочкой.

5. Дозированная форма для лечения диареи, включающая фармацевтическую микроэмульсионную композицию по п. 1, причем дозированная форма представляет собой дозированную форму с твердой оболочкой.

6. Дозированная форма для лечения диареи, включающая фармацевтическую

микроэмульсионную композицию по п. 1, причем дозированная форма представляет собой дозированную форму таблетки.

7. Способ лечения субъекта, страдающего диареей, включающий стадию перорального введения субъекту фармацевтической микроэмульсионной композиции по п. 1.

10

15

20

25

30

35

40

45