

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035038**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.21

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/265 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791794

(22) Дата подачи заявки
2015.12.23

(54) **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРЕПАРАТА РАЦЕКАДОТРИЛ**

(31) **TO2015A000086**

(56) **WO-A1-0197803**
CN-A-102166197
US-A1-2009186084

(32) **2015.02.09**

(33) **IT**

(43) **2017.12.29**

(86) **PCT/EP2015/081187**

(87) **WO 2016/128098 2016.08.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РИВОФАРМА СА (CH)

(72) Изобретатель:
**Поли Пиеро, Фиорно Алессандро,
Пиаззолла Томасо Роберто (CH)**

(74) Представитель:
**Черняев М.А., Котлов Д.В., Акуленко
Е.С., Пустовалова М.Л., Яремчук А.А.
(RU)**

(57) Задачей настоящего изобретения является лекарственная форма препарата рацекадотрил, отличающаяся высокой биодоступностью, в частности настоящее изобретение относится к способу сухого гранулирования рацекадотрила в присутствии моногидрата лактозы и прежелатинизированного крахмала с низким содержанием влаги, где моногидрат лактозы представляет собой разбавитель, а прежелатинизированный крахмал представляет собой разрыхлитель; причем упомянутый способ реализован с использованием таблеточной машины или в качестве альтернативы роликового пресса, причем этап спрессовывания выполняется с силой спрессовывания менее 30 кН и равным или более 4 кН, а на этапе размельчения плиток и скрининга получают гранулят, не более 50% веса которого имеет размер частиц менее 90 мкм.

B1

035038

035038

B1

Область техники

Задачей настоящего изобретения является лекарственная форма препарата рацекадотрил, отличающаяся высокой биодоступностью.

Уровень техники

Рацекадотрил или ацеторфан, (\pm)-N-[2-[(ацетилтио)метил]-1-оксо-3-фенилпропил]глицин фенилметил эфир, является педиатрическим и непедиатрическим противодиарейным лекарственным средством с чистым антисекреторным действием, используемым для лечения острой диареи. Химически является синтетическим дипептидом, обладающим возможностью ингибировать периферийную энкефалиназу. Противодиарейный эффект достигается за счет уменьшения секреции воды и интестинальных электролитов, выделяемых в полость желудочно-кишечного тракта через миэнтерическое и подслизистое сплетение. Данное вещество изучается с 1993 года и запатентовано компанией Bioprojet Pharma laboratories; препарат реализуется на рынках некоторых стран мира под названиями Hidrasec (Гидрасек), Tiorfan (Тиорфан), Tiorfix (Тиорфикс).

Данный препарат, тем не менее, имеет проблему низкой растворимости и очень низкой смачиваемостью в воде, что негативно сказывается на его биодоступности. В сущности, растворимость в воде и скорость растворения являются двумя ключевыми факторами, которые влияют на усвоение препарата в желудочно-кишечном тракте и тем самым на его биодоступность для его перорального введения.

Задачей настоящего изобретения, таким образом, является создание лекарственной формы рацекадотрила, обладающей более высокой скоростью растворения и, как следствие, улучшенной биодоступностью.

Сущность изобретения

Задачей настоящего изобретения является способ приготовления лекарственной формы, содержащей рацекадотрил, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

Дополнительные особенности и преимущества процесса в соответствии с настоящим изобретением будут очевидными из нижеприведенного описания предпочтительных вариантов осуществления упомянутого изобретения, представленного в форме указания, но не ограничения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 демонстрирует влияние силы спрессовывания и при втором анализе распределение размера частиц по динамике растворения препарата в лекарственной форме. Фигура показывает график растворения трех различных спрессованных образцов, полученных из гранулята, приготовленного в соответствии с настоящим изобретением, и спрессованного образца, полученного из состава контрольных капсул Tiorfan® 100 мг, на котором ордината показывает процентную долю растворенного препарата, а абсцисса показывает время растворения.

Фиг. 2 демонстрирует влияние марки разрыхлителя на динамику растворения препарата в лекарственной форме; фигура показывает график растворения двух различных спрессованных образцов, полученных из гранулята, приготовленного в соответствии с настоящим изобретением, в сравнении с профилем растворения спрессованных образцов, полученных из состава контрольных капсул Tiorfan® 100 мг, на котором ордината показывает процентную долю растворенного препарата, а абсцисса показывает время растворения;

Фиг. 3 показывает график растворения двух различных образцов капсул, содержащих 100 мг активного гранулята в соответствии с настоящим изобретением, и контрольных капсул Tiorfan® 100 мг, на котором ордината показывает процентную долю растворенного препарата, а абсцисса показывает время растворения.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения лекарственной формы, содержащей рацекадотрил. Такая композиция получается в соответствии с настоящим изобретением способом сухого гранулирования в присутствии гидрофильного эксципиента и разрыхлителя, предпочтительно с низким содержанием влаги. В предпочтительном варианте осуществления изобретения гидрофильным эксципиентом является моногидрат лактозы, а разрыхлителем - прежелатинизированный крахмал с низким содержанием влаги.

Метод сухого гранулирования является процессом, с помощью которого лекарственные порошки эффективно агломерируются для формирования гранул даже в отсутствие жидкой суспензии. Формирование гранул в отсутствие влаги требует спрессовывания и уплотнения порошков. В этом процессе первичные частицы порошков соединяются под высоким давлением.

Существует два различных способа сухого гранулирования. Первый способ, известный как "агрегирование", обеспечивает формирование большой таблетки (называемой "плитка") в таблеточном прессе, в то время как второй состоит в прохождении порошка под двумя прессовочными роликами, которые формируют спрессованную ленту. В обоих случаях полученные "плитки" или лента подвергаются размазыванию и последующему методу калибровки с целью получения гранул, характеризующихся подходящим распределением размера частиц.

Было доказано, что при использовании метода сухого гранулирования три параметра важны для определения более короткого времени растворения. Первым является сила спрессовывания, которой под-

вергается интрагранулярная смесь для получения плиток или ленты, вторым является размер частиц гранул, полученный после размалывания и калибровки плиток, третьим является тип разрыхлителя, используемого в лекарственной форме.

Было доказано, что с целью получения гранулята, обладающего динамикой растворения, сравнимой с динамикой контрольного препарата Tiorfan®, должна применяться сила спрессовывания интрагранулярной смеси, меньшая чем 30 кН и равная или большая чем 4 кН. В частности, такая сила предпочтительно должна быть в диапазоне между 4 и 15 кН. Кроме того после размалывания и калибровки плиток должен получаться гранулят, в котором не более 50 вес.% продукта имеет размер частицы менее 90 мкм.

Кроме того, было доказано, что с целью получения композиции с динамикой растворения, сравнимой с контрольным препаратом Tiorfan® 100 мг, и достижения оптимизации процесса необходимо использовать в композиции разрыхлитель на основе крахмала, предпочтительно прежелатинизированного с низким содержанием влаги. Описание данного эксципиента можно найти в "Руководстве по фармацевтическим эксципиентам" под редакцией Рэймонда Си. Роу (Raymond C. Rowe), Пола Джей. Шески (Paul J. Sheskey), Уолтера Джи. Кука (Walter G. Cook) и Мариана И. Фентона (Marian E. Fenton), 2012.

Данный эксципиент, в частности, подходит и для процесса сухого гранулирования (осуществляемого путем "агрегирования" или спрессовывания роликами) и для композиции препаратов, плохо растворимых в воде, в связи со своими качествами, такими как

разбавитель: помогает улучшить характеристики текучести порошка, гарантируя равномерный уровень заполнения матрицы в ходе процесса; таким образом создаются идеальные устройства производства ровных плиток/ленты и при последнем анализе однородных гранул с точки зрения плотности;

разрыхлитель: при контакте с водной средой растворения прежелатинизированный крахмал вспухает и запускает механизм разрушения гранул, с помощью которого позволяет высвободить активный компонент, который, таким образом, быстрее становится доступным для сольватирования средой растворения; предпочтительный выбор прежелатинизированного крахмала с низким содержанием влаги расширяет механизм раздробления, увеличивая динамику попадания активного компонента в раствор;

не липкий: значительно снижает прилипание порошков к механическим элементам производственной установки во время агрегирования, что позволяет оптимизировать процесс.

Способ в соответствии с настоящим изобретением содержит следующие этапы:

a) смешивают определенное количество рацекадотрила с разбавителем и фармацевтически приемлемыми эксципиентами с получением интрагранулярной смеси;

b) подвергают смесь по этапу a) спрессовыванию в соответствии с технологией агрегирования с силой спрессовывания большей или равной 4 кН и меньшей 30 кН для получения "плиток" или ленты;

c) размалывают и калибруют плитки/ленту, полученные на этапе b), для получения гранулята, в котором не более 50 вес.% продукта имеет размер частицы менее 90 мкм;

d) Добавляют экстрагранулярные эксципиенты к грануляту по этапу c) и таким образом получают конечную смесь, содержащую рацекадотрил.

Способ по настоящему изобретению может содержать дополнительный этап разделения окончательной смеси, содержащей рацекадотрил, на удобные капсулы для перорального введения и высвобождения в желудочно-кишечный тракт.

Этап a).

Разбавитель предпочтительно является моногидратом лактозы. Разбавитель может использоваться в количествах в диапазоне между 30 и 50% по весу по отношению к рацекадотрилу.

Фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые могут быть выбраны для гранулята по настоящему изобретению, являются смазывающее вещество, и/или скользящее вещество, и/или разрыхлитель. Другие эксципиенты, такие как связывающее вещество, разрыхлители и т.д., также могут использоваться.

Смазывающее вещество предпочтительно должно содержаться в грануляте с весом, равным от 5 до 10% по отношению к рацекадотрилу.

Скользящее вещество предпочтительно должно содержаться в смеси с весом, равным от 0,5 до 3% по отношению к рацекадотрилу.

Разрыхлитель предпочтительно должен содержаться в смеси с весом, равным от 50 до 70% по отношению к рацекадотрилу.

Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.

Предпочтительным скользящим веществом является коллоидная окись кремния.

Предпочтительным разрыхлителем является прежелатинизированный крахмал, предпочтительно с низким содержанием влаги.

Этап b).

Технология "агрегирования" является традиционной методикой.

Например, описание этой технологии можно найти в Справочнике по фармацевтической технологии гранулирования под редакцией Дилипа М. Париха (Dilip M. Parikh), 1997.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения сила спрессовывания, которому под-

вергается интрагранулярная смесь, находится в диапазоне между 4 до 20 кН, предпочтительно между 4 и 15 кН.

Предпочтительно используется таблеточная машина роторного типа, и формируемые плитки должны весить примерно 1 г. В качестве альтернативы таблеточной машине роторного типа может использоваться роликовая прессовочная машина.

Этап с).

После размалывания плиток и последующей калибровки получается гранулят, как упомянуто, в котором не более 50% продукта имеет размер частицы менее 90 мкм.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения между 30 и 80% в грануляте содержатся частицы размером в диапазоне между 90 и 710 мкм, и не более 20 вес.% продукта имеет размер частицы, равный или превышающий 710 мкм.

Этап d).

Экстрагранулярными эксципиентами предпочтительно являются смазывающее вещество, и/или разбавитель, и/или разрыхлитель. Разрыхлитель добавляется на этом этапе, только если он отсутствует в смеси по этапу а).

Разрыхлитель при его использовании содержится в смеси с весом равным от 50 до 70% по отношению к рацекадотрилу. Предпочтительным разрыхлителем является прежелатинизированный крахмал, предпочтительно с низким содержанием влаги.

Экстрагранулярное смазывающее вещество предпочтительно должно использоваться с весом, равным от 1 до 3% по отношению к рацекадотрилу. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.

Примеры композиций в соответствии с настоящим изобретением показаны ниже (табл. 1).

Таблица 1. Примеры композиций в соответствии с настоящим изобретением

	ПРИМЕР 1	ПРИМЕР 2	ПРИМЕР 3	ПРИМЕР 4
Компоненты	мг/капсула	мг/капсула	мг/капсула	мг/капсула
Интрагранулярная фаза				
Рацекадотрил	100,00	100,00	100,00	100,00
Моногидрат лактозы	41,00	41,00	41,00	41,00
Коллоидная окись кремния	2,00	2,00	2,00	2,00
Стеарат магния	11,00	9,00	11,00	9,00
Прежелатинизированный крахмал	59,00	/	/	61,00
Экстрагранулярная фаза				
Прежелатинизированный крахмал	/	61,00	59,00	/
Стеарат магния	2,00	2,00	2,00	2,00
ВСЕГО	215,00	215,00	215,00	215,00

Три различных типа гранулятов были подготовлены в соответствии с настоящим изобретением с помощью технологии агрегирования, начиная с композиции, в процентных долях приведенной в табл. 2., плитки были приготовлены путем работы с силой спрессовывания, равной 15 ± 2 кН (образец А), 20 ± 2 кН (образец В) и 10 ± 2 кН (образец С) соответственно и с использованием стандартного прежелатинизированного крахмала в качестве разрыхлителя.

Таблица 2. Примеры плиток, приготовленных с различными силами спрессовывания

Компоненты	А	В	С
	Примененная сила спрессовывания		
	15 ± 2 кН	20 ± 2 кН	10 ± 2 кН
Рацекадотрил	46,51%		
Моногидрат лактозы	19,07%		
Прежелатинизированный крахмал	27,44%		
Коллоидная окись кремния	0,93%		
Стеарат магния	6,05%		
ВСЕГО	100,00%		

После этого были проведены испытания на растворимость с целью определить влияние силы спрессовывания и распределения размера частицы (табл. 3) на скорость растворения препарата в композиции.

Таблица 3. Распределение размера частиц гранулятов, произведенных с применением различных сил спрессовывания

	Образец А	Образец В	Образец С
Просеиватель	15 кН	20 кН	10 кН
> 710 мкм	8,49%	10,47%	4,50%
< 500 мкм	73,11%	69,77%	82,00%

Для предотвращения того, что скорость растворения капсулы снизит динамику растворения активного компонента, конечная смесь, содержащая гранулят рацекадотрила, была обогащена суперразрыхлителем (кросповидон, 60 мг/ед дозирования), и таблетки были приготовлены со смесью, полученной, таким образом, с использованием круглого двояковыпуклого пуансона (диаметр 7 мм, радиус изгиба 9 мм) при очень низкой силе спрессовывания ($1,5 \pm 0,1$ кН), и, таким образом, получаются мягкие, пористые и быстро разрушающиеся таблетки. Используемые параметры спрессовывания и особенности полученных таблеток приведены в табл. 4.

Таблица 4. Параметры спрессовывания и физические характеристики таблеток рацекадотрила, произведенных для испытания на растворимость

Сила спрессовывания	$1,5 \pm 0,5$ кН
Средний вес	~ 280 мг
Толщина	$7,5 \pm 0,1$ мм
Время разрушения	< 30''

Таблетки, полученные таким образом, были вставлены в опору, состоящую из металлической проволоки спиральной формы (как пружина), которая позволяет удерживать таблетку погруженной в воду (в противном случае таблетка всплывет в связи со своей низкой плотностью), но не ограничивающую способность таблетки к смачиванию путем растворения.

Результаты испытаний на растворимость показаны на фиг. 1. Как видно из графика, меньшие силы спрессовывания и, таким образом, более мелкое распределение размера частиц соответствуют более высокой динамике растворения. В то же время уменьшение применяемой силы спрессовывания приводит к увеличению скорости растворения, профили растворения, относящиеся к плиткам, полученным в соответствии с настоящим изобретением, не сравнимы с тем, что обнаружено у контрольного препарата.

После этого в соответствии с настоящим изобретением были получены два гранулята с использованием технологии агрегирования, начальные значения процентного содержания для которых показаны в табл. 2. Были приготовлены "плитки" с использованием силы спрессовывания 10 ± 2 кН и соответственно по следующей рецептуре:

образец С - стандартный прежелатинизированный крахмал (спецификация влажности согласно дан-

ным производителя 0-14%);

образец D - прежелатинизированный крахмал с низким содержанием влаги (спецификация влажности согласно данным производителя 0-7%).

Затем были проведены испытания на растворимость с целью оценки влияния разрыхлителя на скорость растворения препарата в лекарственной форме.

Чтобы предотвратить влияние скорости растворения капсулы на динамику растворения активного ингредиента, этапы были такими, как описано выше.

Результаты испытаний на растворимость показаны на фиг. 2. Как видно из диаграммы, при одинаковой силе спрессовывания использование прежелатинизированного крахмала с низким содержанием влаги позволяет получить более быструю и аналогичную динамику растворения, чем те, которые были найдены для контрольной капсулы Тиорфан 100 мг.

После этого было проведено сравнительное испытание на растворимость между контрольной капсулой Тиорфан® 100 мг и двумя различными гранулами, полученными в соответствии с настоящим изобретением, разделенными на капсулы:

образец 1, полученный с применением силы спрессовывания 10 кН и с использованием в качестве разрыхлителя прежелатинизированного крахмала с низким содержанием влаги;

образец 2, полученный с применением силы спрессовывания 30 кН и с использованием в качестве разрыхлителя прежелатинизированного крахмала с низким содержанием влаги.

Таблица 5. Распределение размера частиц образца 1

Просеиватель мкм	% удержания
Дно	28,8%
90	26,7%
250	25,8%
500	12,1%
710	6,6%

Образец 1 имеет следующее распределение размера частиц.

Результаты испытаний на растворимость показаны на фиг. 3 и в табл. 6. Как видно, образец 1 демонстрирует профиль растворения, аналогичный профилю растворения контрольного образца Тиорфан®, тогда как профиль растворения образца 2 является неудовлетворительным.

Таблица 6. Процент рацекадотрила, выделяемый из образцов при испытании в очищенной воде объемом 900 мл плюс 2,0% лаурилсульфат натрия, 37,0±0,5°C, 150 об/мин, аппарат IT (USP)

	Рацекадотрил 100 мг Образец 1	Рацекадотрил 100 мг Образец 2	Тиорфан® 100 мг
Время (мин)	% высвобождено	% высвобождено	% высвобождено
10	51,21±3,4	50,2±2,3	66,1±2,2
15	66,4±2,4	61,9±1,2	73,6±3,6
20	76,2±2,0	69,0±1,2	79,1±3,2
30	86,5±3,2	80,9±1,6	85,1±2,9
45	93,1±2,3	87,9±1,3	91,9±3,3

Были также рассчитаны следующие значения f2:

между Тиорфан® и образцом 2 =47,

между Тиорфан® и образцом 1 =53.

Эти значения были рассчитаны в соответствии с рекомендациями "Об исследовании биоэквивалентности CPMP/EWP QWP/1401/98 Rev 1".

Эти значения показывают, что тождественность *in vitro* (f2 > 50) может быть достигнута только при образце 1, который получен с силой спрессовывания 10 кН. Образец 1 также был биоэквивалентным *in vivo* по сравнению с контрольными капсулами Тиорфан® 100 мг (табл. 7).

Таблица 7. Фармакокинетические параметры, полученные в результате исследования биоэквивалентности между капсулами Тиорфан® 100 мг (контрольные) и образцом 1

Параметр	CV% меж-субъектн.	Геометрический предел среднего		Соотношение (%) Образец 1/Контрольная капсула	90% рамки достоверности (%)	
		Образец 1	Контрольная капсула Тиорфан		Нижний предел	Верхний предел
C_{\max}	35,9	164,83	173,29	95,12	87,02	103,97
AUCt	19,1	263,99	272,73	96,80	92,21	101,61

Единица измерения: нг/мл для C_{\max} и н/мл для AUCt

На основании полученных результатов впоследствии были также получены капсулы рацекадотрила 100 мг, в которых были воспроизведены качественный и количественный состав образца 1 с применением роликового пресса на этапе сухого гранулирования. В частности, был получен гранулят с физическими и химическими свойствами, эквивалентными тем, которые описаны для образца 1. Полученный гранулят затем был смешан со стеаратом магния и полученная таким образом смесь была разделена на капсулы.

Были оценены характеристики динамики растворения капсул рацекадотрила 100 мг, полученные способом сухой грануляции с использованием роликового пресса. Результаты показаны в табл. 8.

Таблица 8. Процент рацекадотрила, высвобождаемого из образцов, испытанных в очищенной воде объемом 900 мл +2,0% лаурилсульфата натрия, при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 150 об/мин, аппарат II (USP)

	Рацекадотрил 100 мг Образец 1 Сухая грануляция с машиной агрегирования	Рацекадотрил 100 мг Образец 1 Грануляция с роликовым прессом	Тиорфан® 100 мг
Время (мин)	% высвобождено	% высвобождено	% высвобождено
10	51,2±3,4	57,4±3,7	66,1±2,2
15	66,4±2,4	69,3±4,6	73,6±3,6
20	76,2±2,0	76,2±3,8	79,1±3,2
30	86,5±3,2	86,1±2,7	85,1±2,9
45	93,1±2,3	93,7±2,2	91,9±3,3

Были также рассчитаны следующие значения f_2 :

- i) между Тиорфан® и образцом 1 (сухая грануляция с машиной агрегирования) =53;
- ii) между Тиорфан® и образцом 1 (сухая грануляция с роликовым прессом) =64;
- iii. между образцом 1 (сухая грануляция с машиной агрегирования) и образцом 1 (сухая грануляция с роликовым прессом) =72.

Эти значения были рассчитаны согласно руководящим принципам "Об исследовании биоэквивалентности CPMP/EWP/QWP/1401/98 изд. 1". Эти значения показывают сходство *in vitro* ($f_2 \geq 50$) между различными испытанными образцами независимо от используемого способа сухой грануляции. Следовательно, способ производства гранулята рацекадотрила не зависит от типа используемого оборудования (машина для прессования таблеток или роликовый пресс).

Из вышесказанного ясно, что способ в соответствии с настоящим изобретением позволяет получать гранулят рацекадотрила, биоэквивалентный контрольному коммерческому продукту Тиорфан®, и преимущество этого способа заключается в его простоте и экономичности. Фактически, оперируя меньшей силой спрессовывания и с более крупными по размерам частицами, нежели известные лекарственные формы, способ позволяет снизить издержки (уменьшить износ плунжера/спрессовывающего ролика и сэкономить потребляемую энергию) и время процесса. Способ производства также позволяет получить продукт, который сохраняет стабильные характеристики с течением времени (табл. 8).

Таблица 8. Стабильность образца 1, хранящегося при 25°C, относительной влажности 60% и 40°C, относительной влажности 75% в алюминиево-пластиковой блистерной упаковке (Alu/PVC-PVDC)

25° - 60% отн.влажн.									
Испытание	Технические характеристики	Единица	0 месяцев	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Внешний вид	Жесткие желатиновые непрозрачные желтые-непрозрачные желтые капсулы размером 2. Капсулы содержат белый или почти белый порошок		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Идентификация	Положительно (сверхэффективная жидкостная хроматография)		Положительно	Положительно	Положительно	Положительно	Положительно	Положительно	Положительно
Испытание на растворимость	> 75% после 45 минут	%	92,7	95,0	101,2	97,7	98,0	94,9	96,8
Проба	95,0% - 105,0%	%	100,5	99,5	99,3	99,9	100,2	99,1	101,4
Связанные вещества	Примеси C < 0,2%	%	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Каждая неизвестная примесь < 0,2%	%	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Всего (известная + неизвестная) 1,0%	%	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Содержание воды (KF)	Анализ и запись	%	3,2	4,0	4,2	4,3	4,3	4,5	4,5

40°C - 75% отн. влажн.							
Испытание	Технические характеристики	Единица	0 месяцев	1 месяцев	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Жесткие желатиновые непрозрачные желтые-непрозрачные желтые капсулы размером 2. Капсулы содержат белый или почти белый порошок		Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Идентификация	Положительно (сверхэффективная жидкостная хроматография)		Положительно	Положительно	Положительно	Положительно	Положительно
Испытание на растворимость	> 75% после 45 минут	%	92,7	н/д	н/д	95,4	92,7
Проба	95,0% - 105,0%	%	100,5	101,0	98,6	100,1	99,3
Связанные вещества	Примеси C < 0,2%	%	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	Каждая неизвестная примесь < 0,2%	%	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	пт0,33: 0,10 пт0,97: 0,10 пт: 1,45: 0,10 пт1,47: 0,11
	Всего (известная + неизвестная) 1,0%	%	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,41
Содержание воды (KF)	Анализ и запись	%	3,2	н/д	н/д	5,0	5,3

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ сухого гранулирования рацекадотрила в присутствии разбавителя, представляющего собой моногидрат лактозы, и разрыхлителя, представляющего собой прежелатинизированный крахмал, причем способ осуществляется посредством технологии сухого гранулирования путем использования этапа спрессовывания с силой спрессовывания менее чем 30 кН и равной или более чем 4 кН, и этапа размельчения и калибровки плитки/ленты, направленного на то, чтобы получить гранулят, в котором не более чем 50% от массы продукта имеет размер частиц менее чем 90 мкм.

2. Способ гранулирования по п.1, в котором содержание влаги в прежелатинизированном крахмале составляет 0-7 вес. %.

3. Способ по п.1 или 2, содержащий следующие этапы:

а) смешивают определенное количество рацекадотрила с разбавителем и фармацевтически приемлемыми эксципиентами с получением интрагранулярной смеси;

б) подвергают смесь по этапу а) спрессовыванию в соответствии с технологией агрегирования или технологией роликового прессования с силой спрессовывания более чем или равной 4 кН и менее чем 30 кН с тем, чтобы получить плитки или спрессованный продукт;

с) размельчают и калибруют плитки/ленту по этапу б) для получения гранулята, в котором не более 50% от массы продукта имеет размер частиц менее чем 90 мкм;

д) добавляют экстрагранулярные эксципиенты на этапе с) и получают конечную смесь, содержащую рацекадотрил, причем разрыхлитель вводят на стадии а) или д).

4. Способ по любому из пп.1-3, содержащий дополнительную стадию инкапсулирования конечной смеси, содержащей рацекадотрил, в капсулы для перорального введения и высвобождения в желудочно-кишечном тракте.

5. Способ по любому из пп.3-4, в котором на стадии а) разбавитель используют в количестве, находящемся в диапазоне между 30 и 50% по весу относительно рацекадотрила.

6. Способ по любому из пп.3-5, в котором смесь на этапе а) содержит смазывающее вещество, и/или скользящее вещество, и/или разрыхлитель, причем смазывающее вещество предпочтительно содержится в смеси в весовом количестве, находящемся в диапазоне между 5 и 10% относительно рацекадотрила, скользящее вещество предпочтительно содержится в смеси в весовом количестве, находящемся в диапазоне между 0,5 и 3% относительно рацекадотрила, а разрыхлитель предпочтительно содержится в смеси в весовом количестве, находящемся в диапазоне между 50 и 70% относительно рацекадотрила.

7. Способ по п.6, в котором смазкой является стеарат магния и/или скользящее вещество представляет собой коллоидный кремнезем.

8. Способ по любому из пп.3-7, в котором на стадии б) сила спрессовывания, которой подвергается конечная смесь, содержащая рацекадотрил, находится в диапазоне между 4 и 20 кН, предпочтительно между 4 и 15 кН.

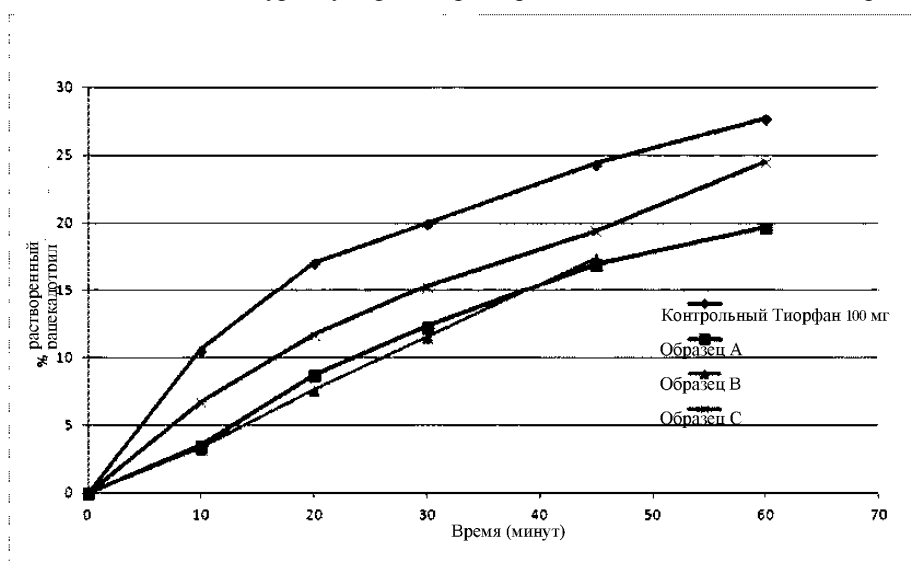
9. Способ по любому из пп.3-8, в котором от 30 до 80% гранулята имеет размер частиц от 90 до 710 мкм и не более чем 20 вес.% гранулята имеет размер частиц, равный или больше чем 710 мкм.

10. Способ по любому из пп.3-7, где на этапе d) экстрагранулированные эксципиенты являются смазкой, и/или разбавителем, и/или разрыхлителем, причем разрыхлитель добавляют на этом этапе только в том случае, если он отсутствует в интрагранулярной смеси этапа а).

11. Способ по п.10, в котором разрыхлитель, если он используется, присутствует в весовом количестве, находящемся в диапазоне между 50 и 70% относительно рацекадотрила, причем разрыхлитель представляет собой прежелатинизированный крахмал с низким содержанием влаги.

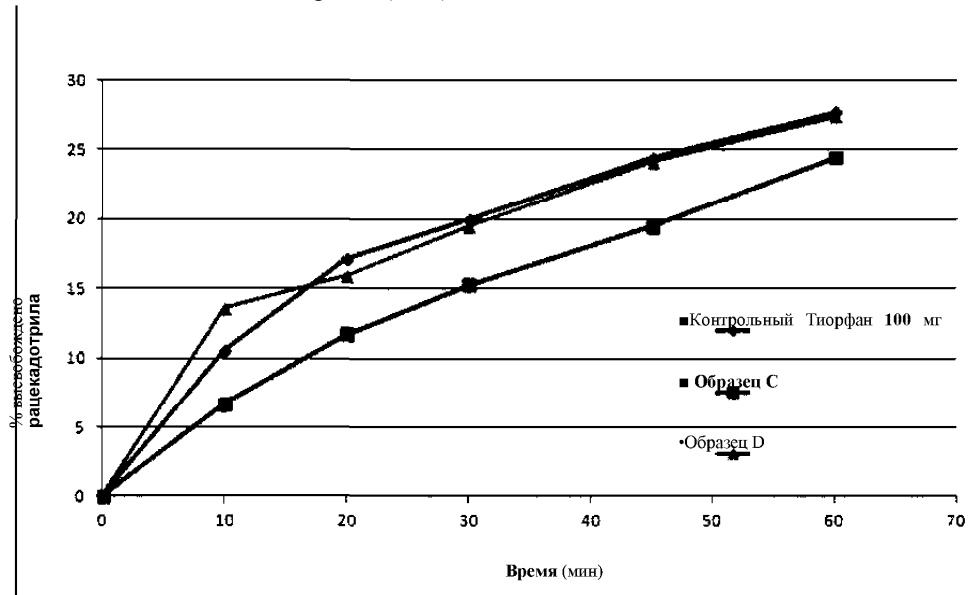
12. Способ по п.10 или 11, в котором экстрагранулированная смазка используется в весовом количестве, находящемся в диапазоне между 1 и 3% относительно рацекадотрила, причем упомянутая смазка представляет собой предпочтительно стеарат магния.

Профили растворения таблеток рацекадотрила, полученных с применением различных сил спрессовывания для производства плиток по сравнению с Тиорфаном® 100 мг. Испытание проводят в очищенной воде объемом 900 мл+0,25% лаурилсульфат натрия при $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 75 об/мин, аппарат II (USP)



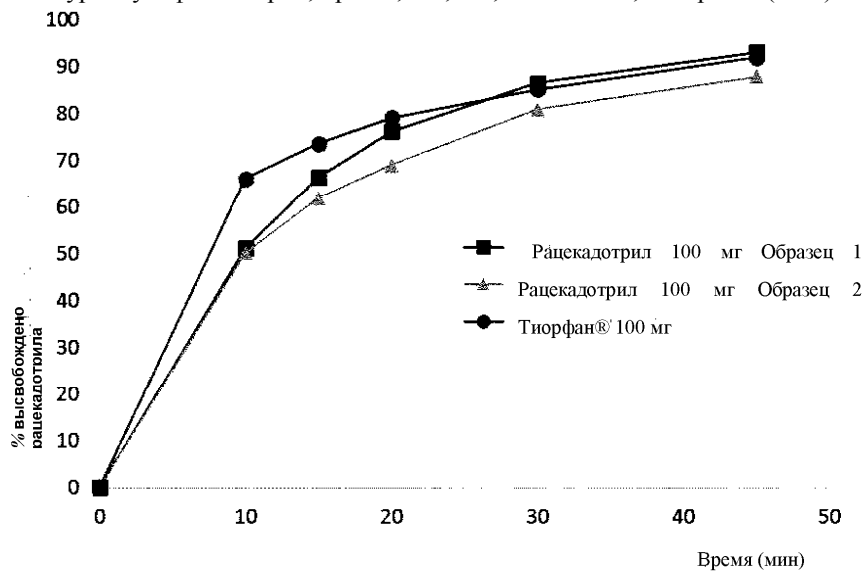
Фиг. 1

Профили растворения таблеток рацекадотрила, полученных с применением таких же сил спрессовывания для производства плиток на разных уровнях прежелатинизированного крахмала по сравнению с Тиорфаном® 100 мг. Испытание проводят в очищенной воде объемом 900 мл+0,25% лаурилсульфат натрия, при $37,0\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 75 об/мин, аппарат II (USP)



Фиг. 2

Профили растворения капсул рацекадотрила (полученных с применением различных сил спрессовывания для производства плиток) по сравнению с капсулами Тиорфан® 100 мг, в очищенной воде объемом 900 мл+2,0% лаурилсульфата натрия, при $37,0\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 150 об/мин, аппарат II (USP)



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2