

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 929**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/223** (2006.01)

**A61P 1/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2007 E 07731453 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2018158**

54 Título: **Nueva forma de administración de racecadotril**

30 Prioridad:

**15.05.2006 FR 0604302**

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

**06.09.2013**

73 Titular/es:

**BIOPROJET (100.0%)  
30, RUE DES FRANCS-BOURGEOIS  
75003 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**SCHWARTZ, JEAN-CHARLES y  
LECOMTE, JEANNE-MARIE**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 421 929 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

Nueva forma de administración de racecadotril.

5 **[0001]** La presente invención se refiere a una nueva formulación de racecadotril, a su procedimiento de preparación y a su utilización en el tratamiento de diarreas.

**[0002]** El racecadotril o acetorfán es el compuesto racémico de fórmula (RS)-2-[[2-[(acetilsulfanil)metil]-3-fenilpropanoil]amino]acetato de bencilo.

10 **[0003]** Es un potente inhibidor de la encefalinasa, que presenta una actividad anti-secretora intestinal original, mediante la protección de las encefalinas endógenas frente a su degradación. Al mejorar la actividad biológica de estos neuropéptidos a nivel de los receptores opiáceos delta, el racecadotril disminuye los flujos hidroelectrolíticos en el lumen intestinal, flujos que en caso contrario aumentan en las enfermedades diarreicas de diferentes orígenes. De forma muy interesante, la potente actividad antidiarreica del racecadotril es selectiva en la medida en que la hipersecreción intestinal (o la reabsorción electrolítica reducida) que caracteriza las diarreas y que es responsable de estados de deshidratación grave está enormemente reducida sin modificación del tránsito (Matheson A. J. & Noble S., Drugs 2000, 59, 829; Schwartz J.-C., Int. Antimicrob. Agents, 2000, 14, 81). Este modelo, único entre los antidiarreicos, contribuye al perfil particularmente interesante del racecadotril, como ahora se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos y en estudios de post-comercialización, tras la utilización por parte de millones de pacientes (Lecomte y col., Int. J. Antimicrob. Agents, 2000, 14, 81).

20 **[0004]** Tanto en ensayos clínicos como en la práctica habitual, el racecadotril generalmente se administra en cápsulas de 100 mg, en un régimen de tres veces al día con el fin de garantizar una inhibición completa de la peptidasa diana, y durante todo el día sin interrupción. A pesar de que es muy eficaz, este régimen de administración no favorece el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, en particular en pacientes que no quieren interrumpir su ritmo habitual de actividad profesional. Por este motivo, se prefiere un régimen de dosificación dos veces al día (b.i.d.).

25 **[0005]** La patente EP 1563848 A describe composiciones que comprenden racecadotril y ondansetrón para el tratamiento de la diarrea. Estas composiciones preferentemente se presentan en forma de comprimidos, cápsulas o polvos. La administración se realiza de 2 a 4 veces al día.

30 **[0006]** Por tanto es deseable mejorar el cumplimiento del tratamiento por medio de una formulación de racecadotril que permita una administración dos veces al día.

35 **[0007]** No obstante, puesto que la semi-vida del racecadotrilato, el metabolito biológicamente activo del profármaco racecadotril, únicamente es de 3-4 horas, es necesario aumentar la biodisponibilidad de la sustancia activa para permitir una inhibición de la encefalinasa durante las 24 horas.

40 **[0008]** La biodisponibilidad se puede modular por medio de una formulación diferente. No obstante, los comprimidos se consideran inferiores a las cápsulas, con las cápsulas que en general se consideran la formulación que permite la biodisponibilidad oral más elevada.

45 **[0009]** Contra todo pronóstico, y que constituye uno de los objetos de la presente invención, los inventores han descubierto de forma inesperada que la formulación de racecadotril en forma de comprimidos permite una mejora de la biodisponibilidad del principio activo, lo que posibilita una administración dos veces al día.

50 **[0010]** Esta formulación permite por tanto una inhibición de la enzima diana durante 24 horas y una eficacia clínica mejorada en comparación con las cápsulas utilizadas habitualmente, que se administran tres veces al día.

55 **[0011]** De acuerdo con un primer objeto, la presente invención se refiere a un comprimido de racecadotril como se define en la reivindicación 1. De acuerdo con un segundo objeto, la presente invención se refiere a un comprimido de racecadotril para su utilización en el tratamiento de la diarrea mediante su administración dos veces al día como se define en la reivindicación 7.

60 **[0012]** A priori, el racecadotril parece particularmente inapropiado para la preparación de comprimidos. De hecho, su forma cristalina que consiste en agujas largas y su muy baja solubilidad en agua hacen que su compresión directa sea difícil. Además, son necesarias grandes cantidades de racecadotril, al tiempo que en general es deseable obtener un comprimido de pequeño tamaño (entre 10 y 15 mm de diámetro como máximo) con el fin de mejorar la aceptación y cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Por otra parte, el racecadotril es insoluble en agua, lo que hace que sea muy difícil una liberación rápida de la molécula por desintegración del comprimido. Por último, el racecadotril tiene un sabor amargo y un olor desagradable debido a la presencia de azufre en su molécula; por tanto es necesario ofrecer un comprimido que enmascare el sabor y el olor.

65 **[0013]** Así, el racecadotril presenta propiedades particularmente desfavorables para su formulación en forma de

comprimidos que se pueden producir fácilmente a escala industrial y que sean totalmente aceptables y eficaces para los pacientes. A pesar de estos inconvenientes, los presentes inventores han descubierto que los comprimidos que contienen racecadotril cumplen con estos diferentes criterios.

5 **[0014]** Según un primer aspecto, los comprimidos de racecadotril de acuerdo con la invención permiten una administración dos veces al día (b.i.d.).

10 **[0015]** Según otro aspecto, los comprimidos de racecadotril de acuerdo con la invención permiten la administración de una dosis de racecadotril comprendida entre 170 y 180 mg por comprimido, preferentemente de 175 mg por comprimido aproximadamente.

**[0016]** Según otro aspecto, los comprimidos de racecadotril de acuerdo con la invención comprenden del 20 al 50% en peso de racecadotril.

15 **[0017]** Preferentemente, dichos comprimidos están constituidos de un núcleo recubierto, dicho núcleo que comprende racecadotril. El comprimido tiene un peso comprendido entre 350 y 600 mg.

20 **[0018]** Dicho núcleo comprende, además de racecadotril, diversos excipientes utilizados habitualmente, tales como:

- opcionalmente uno o más agentes de relleno: tal como monohidrato de lactosa, que permite la preparación del comprimido por granulación en mojado, en particular lactosa de tipo "200 mesh" o "110 mesh", que presenta una granulometría definida o incluso monohidrato de lactosa de tipo "FlowLac<sup>®</sup>" en forma de polvo desecado por nebulización; otro posible agente de relleno es la celulosa microcristalina (por ejemplo de tipo Avicel<sup>®</sup> PH102).  
25 También se puede utilizar manitol o sorbitol. Como agente de relleno, se prefiere el monohidrato de lactosa, de tipo "200 mesh" o "110 mesh", en particular "110 mesh" o de tipo "FlowLac<sup>®</sup>", o celulosa microcristalina (por ejemplo de tipo Avicel<sup>®</sup> PH102).

30 - opcionalmente uno o varios aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa o polividona; se prefiere la utilización de hidroxipropilcelulosa, por ejemplo de tipo Klucel<sup>®</sup> EF, tanto en los gránulos como en la fase externa;

- opcionalmente uno o varios desagregantes, tales como carmelosa de calcio, fécula de maíz o fécula pregelatinizada; se prefiere la carmelosa de calcio en los gránulos y en la fase externa y/o la fécula pregelatinizada en la fase externa;

35 - opcionalmente uno o varios lubricantes, tal como estearato de magnesio, para evitar que la masa de polvo compactado se adhiera al equipo; muy en particular se prefiere el estearato de magnesio en la fase externa.

40 **[0019]** El recubrimiento del núcleo está constituido por uno o varios excipientes utilizados habitualmente, para así enmascarar el olor del azufre y el amargor del principio activo. Como formulación de recubrimiento, se pueden citar los agentes que incrementan la viscosidad, tales como alcohol polivinílico; opacificantes, tales como el dióxido de titanio; agentes plastificantes hidrófilos, tales como moléculas de tipo Macrogol (por ejemplo Macrogol 3350) que mejoran la flexibilidad de la película; y agentes opacificantes colorantes como el talco.

45 **[0020]** Para preparar el recubrimiento, estos diferentes principios de recubrimiento se pueden dispersar en agua purificada. De forma particularmente ventajosa, se puede utilizar la mezcla Opadry<sup>®</sup> lista para su uso que comprende:

- 50 - 40% de alcohol polivinílico,  
- 25% de dióxido de titanio,  
- 20,2% de Macrogol 3350, y  
- 14,8% de talco.

55 **[0021]** Según un aspecto preferido, los comprimidos de racecadotril de acuerdo con la invención tienen un núcleo con la siguiente composición:

- del 20 al 50% de racecadotril;  
- del 25 al 50% de agente(s) de relleno;  
- del 9 al 25% de desagregante(s);  
60 - del 2 al 10% de aglutinante(s);  
- del 0,5 al 5% de lubricante(s);  
y más preferentemente:  
- del 20 al 50% de racecadotril;  
- del 20 al 40% de monohidrato de lactosa;  
65 - del 7 al 15% de carmelosa de calcio;  
- del 2 al 10% de hidroxipropilcelulosa;

- del 5 al 10% de celulosa microcristalina;
- del 2 al 10% de fécula pregelatinizada;
- del 0,5 al 5% de estearato de magnesio.

5 **[0022]** Y más preferentemente, los núcleos de los comprimidos de acuerdo con la invención tienen la siguiente composición:

- 175 mg de racecadotriilo;
- 144,1 mg de monohidrato de lactosa;
- 10 - 41 mg de carmelosa de calcio;
- 18 mg de hidroxipropilcelulosa;
- 32,5 mg de celulosa microcristalina;
- 25 mg de fécula pregelatinizada;
- 15 - 4,4 mg de estearato de magnesio.

**[0023]** Según otro objeto, la presente invención también se refiere al procedimiento de preparación de un comprimido de racecadotriilo de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de:

- 1) la preparación del núcleo que comprende el racecadotriilo, y
- 20 2) el recubrimiento de dicho núcleo.

**[0024]** La primera etapa comprende:

- (i) la granulación
- 25 (ii) el secado de los gránulos obtenidos;
- (iii) la adición y mezcla de la fase externa, y
- (iv) la compresión de la mezcla final.

30 **[0025]** La granulación se lleva a cabo por el método de granulación ya mencionado de granulación en mojado. La etapa de granulación comprende:

- a) la preparación de una mezcla de fase interna;
- b) la adición y mezcla del líquido de granulación a dicha fase interna.

35 **[0026]** La fase interna en general está constituida, además de racecadotriilo, de agente(s) de relleno y desagregante(s). Preferentemente, la fase interna está constituida de racecadotriilo, monohidrato de lactosa, carmelosa de calcio, y/u opcionalmente de fécula de maíz.

40 **[0027]** El líquido de granulación comprende el aglutinante, preferentemente la hidroxipropilcelulosa, y el agua.

**[0028]** La fase externa en general está constituida de lubricante(s), agente(s) de relleno, desagregante(s) y/o aglutinante(s). Preferentemente, la fase externa está constituida de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, carmelosa de calcio y estearato de magnesio, y opcionalmente de la fécula pregelatinizada, hidroxipropilcelulosa.

45 **[0029]** Preferentemente, los principios de la fase interna se añaden en un agitador como los que se utilizan habitualmente, durante un tiempo y a una velocidad suficientes que permitan la obtención de una mezcla homogénea. En particular se pueden mencionar los agitadores de tipo Erweka o Colette. Los tiempos de mezcla están comprendidos entre 1 y 20 minutos, a velocidades de rotación comprendidas entre 150 y 500 rpm, preferentemente durante 3 minutos aproximadamente a 200 rpm aproximadamente o durante 10 minutos aproximadamente a 60 rpm aproximadamente.

50 **[0030]** El líquido de granulación se prepara por medio de un agitador de hélice al dispersar el aglutinante en agua hasta que se obtiene una solución clara. En general, la agitación se mantiene durante 10 a 30 minutos, y la velocidad está comprendida entre 100 y 1000 rpm, preferentemente durante 15 minutos a 500 rpm aproximadamente. A continuación se añade el líquido a la mezcla anterior con agitación; y se puede añadir agua purificada.

55 **[0031]** La etapa de secado se lleva a cabo con un lecho fluidizado (por ejemplo, de tipo Glatt) o en un horno a una temperatura tal que se obtiene una pérdida de peso en el secado del 1% al 3%, preferentemente inferior al 1,5%. En general, es adecuado un secado de 20 a horas a 40 °C aproximadamente. El tiempo de secado se ajusta de forma que permita la calibración de los gránulos al tiempo que limita la tasa de partículas inclasificables obtenidas. En general, una humedad residual del 1% permite resultados satisfactorios. Los gránulos secos obtenidos en general se calibran en un tamiz oscilante de 0,8 mm, tal como el tamiz de tipo Frewitt.

65 **[0032]** Los principios de la fase externa se añaden a los gránulos y se mezclan en un agitador, como los que se utilizan habitualmente, durante un período y a una velocidad suficientes que permitan la obtención de una mezcla

homogénea. En particular se pueden citar los agitadores de tipo Turbula, Roehn o Soneco. Los tiempos de mezcla están comprendidos entre 5 y 30 minutos, y las velocidades de rotación están comprendidas entre 10 y 100 rpm, preferentemente durante 15 minutos aproximadamente a 30 rpm aproximadamente o durante 5 minutos aproximadamente a 10 rpm aproximadamente.

5 **[0033]** Preferentemente, el estearato de magnesio se tamiza previamente a través de un tamiz de 0,315 mm; sólo se añade a los gránulos después de la mezcla de los otros principios de la fase externa, y el conjunto se mezcla durante 1-5 minutos aproximadamente.

10 **[0034]** Para la compresión de la mezcla final, se pueden ajustar los parámetros del equipo tales como la masa y la fuerza de compresión así como la velocidad de compresión, para obtener los comprimidos deseados. La compresión se puede llevar a cabo en todo tipo de máquinas que permitan la preparación de comprimidos, en particular aparatos de tipo Frogerais o Courtoy R190 equipados con una troqueladora de tipo 11R11 o 12R12. La dureza se fija en 80 N aproximadamente.

15 **[0035]** A continuación los núcleos se transfieren a una plataforma de recubrimiento (por ejemplo de tipo Accela Cota) y se calientan (preferentemente a 40 °C aproximadamente) durante el recubrimiento por pulverización de la suspensión de recubrimiento descrita anteriormente. Se prosigue con la pulverización hasta que se consigue un aumento de peso de 10 mg aproximadamente.

20 **[0036]** Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustrativo y no limitante de la presente invención.

**Ejemplo 1**

25 **[0037]** Los comprimidos de racecadotril se prepararon con la siguiente composición:

<b>Fase interna</b>		
	Racecadotril	175
	Monohidrato de lactosa	100
	Carmelosa de calcio	35
<b>Líquido de granulación</b>		
	Hidroxipropilcelulosa	12
	Agua purificada	c.s.
<b>Fase externa</b>		
	Monohidrato de lactosa	44
	Celulosa microcristalina	32,5
	Carmelosa de calcio	6
	Estearato de magnesio	2,5
	Fécula pregelatinizada	25
	Hidroxipropilcelulosa	6
<b>Recubrimiento</b>		
	Opadry® White	10
	Agua purificada	c.s.

**[0038]** Las cantidades mencionadas anteriormente se dan en mg.

30 **[0039]** O bien:

- 175 mg de racecadotril;
- 144,1 mg de monohidrato de lactosa;
- 41 mg carmelosa de calcio;
- 35 - 18 mg de hidroxipropilcelulosa;
- 32,5 mg de celulosa microcristalina;
- 25 mg de fécula pregelatinizada;
- 4,4 mg de estearato de magnesio.
- 10 mg de recubrimiento (Opadry® White)

**Ejemplo 2**

**[0040]** Los comprimidos del Ejemplo 1 se prepararon de la manera siguiente: los principios de la fase interna se mezclaron en un agitador de tipo Erweka durante 3 minutos a 180 rpm. Se preparó una solución de hidroxipropilcelulosa al 7,5% (peso/volumen) en agua con el fin de mejorar las propiedades de unión. El líquido de granulación obtenido se añadió a la mezcla en polvo obtenida previamente, mezclando a 180 rpm. Según el aspecto de los gránulos, la granulación se completa con el agua purificada.

**[0041]** Los gránulos se secan en un horno a 40 °C hasta la obtención de una pérdida del 1-3% y los gránulos secos se calibran a través de un tamiz de 0,8 mm.

**[0042]** Los principios de la fase externa, con excepción del estearato de magnesio, es decir, el monohidrato de lactosa de tipo FlowLac<sup>®</sup>, la celulosa microcristalina de tipo Avicel<sup>®</sup> PH 102 y la carmelosa de calcio, se añadieron a los gránulos y se mezclaron con un agitador de tipo Turbula durante 15 minutos. Por último se añade el estearato de magnesio, tamizado a 0,315 mm, y se mezcla durante 5 minutos.

**[0043]** La mezcla final se comprime en una troqueladora equipada con troqueles 12R12.

**[0044]** Por último, con la mezcla Opadry<sup>®</sup> White constituida de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, Macrogol 3350 y talco se prepara un recubrimiento con el fin de suprimir el olor y el sabor del racecadotrilato.

**Ejemplo 3**

**[0045]** Biodisponibilidad comparada in vivo en voluntarios humanos sanos

**[0046]** Se llevó a cabo un estudio cruzado doble ciego sobre ocho voluntarios sanos con el fin de comparar la biodisponibilidad relativa de la nueva formulación en forma de comprimidos de 175 mg de racecadotrilato con la formulación de referencia (cápsulas de 100 mg de racecadotrilato).

**[0047]** Los comprimidos se administraron dos veces al día, por la mañana y por la noche, y las cápsulas se administraron tres veces al día, por la mañana, al mediodía, y por la noche, de acuerdo con las recomendaciones actuales. En consecuencia, los pacientes recibieron los comprimidos y cápsulas a una dosis total de 350 mg en 24 horas, y 300 mg en 24 horas, respectivamente. Se evaluó la biodisponibilidad por medio del nivel de racecadotrilato, el metabolito activo del racecadotrilato en el suero sanguíneo, en diferentes momentos a lo largo de un período de 24 horas. Para ello, se utilizó un ensayo validado altamente específico y muy sensible por medio de la evaluación con HPLC/MS del racecadotrilato prederivado. Varias observaciones indicaban que, de forma inesperada, la formulación en forma de comprimidos muestra un perfil de biodisponibilidad superior, a saber:

- los valores de la  $T_{m\acute{a}x}$  media, es decir, el tiempo necesario para observar los niveles máximos en sangre después de la inyección fueron de 1,15 horas y de 1,66 horas para los comprimidos y cápsulas, respectivamente. Esto es un resultado inesperado, en la medida en que las cápsulas en general permiten que el principio activo esté disponible más rápidamente.

- los valores del AUC (área bajo la curva) total a lo largo de las 24 horas, expresados como nM·h, fueron de 4669 y de 2552 para los comprimidos y cápsulas, respectivamente, que corresponden a un área bajo la curva por mg de 13,34 y 8,50 respectivamente. Esto indica que el racecadotrilato tenía una disponibilidad un 56% superior cuando se formula en forma de comprimidos que en las cápsulas convencionales utilizadas habitualmente.

- la mejor biodisponibilidad de los comprimidos permite así una administración dos veces al día en comparación con la administración actual de tres veces al día. En consecuencia, las concentraciones en suero de racecadotrilato 12 horas después de la administración de los comprimidos (e inmediatamente antes de la siguiente toma) aún eran lo suficientemente elevadas (4 nM aproximadamente) para inhibir la enzima diana encefalinasa, que tiene un valor de  $K_i$  de 2 nM para el metabolito activo.

**Ejemplo 4**

Efecto clínico comparado en diarrea severa

**[0048]** Esta comparación se realizó en el ámbito de un estudio multicéntrico doble ciego y con doble placebo sobre 221 pacientes ambulatorios adultos que padecían diarrea aguda. Los pacientes recibieron un comprimido de 175 mg dos veces al día (110 pacientes) o la cápsula tradicional de 100 mg tres veces al día (111 pacientes). Los criterios de inclusión correspondían a la aparición repentina de diarrea aguda, definida por la presencia de al menos tres deposiciones líquidas o semi-sólidas durante las últimas 24 horas y en el transcurso de un período no superior a las 72 horas. Los criterios de no inclusión comprendían la presencia de sangre o pus en las heces así como diarrea crónica.

**[0049]** El criterio de valoración principal correspondía al número de deposiciones diarreas producidas entre el inicio del tratamiento y la recuperación o 7 días si los pacientes no se han recuperado. Los criterios adicionales incluían el porcentaje de recuperación en la visita final, la duración de la diarrea, la evolución de los síntomas asociados, la necesidad de tratamiento adicional, y el porcentaje de desaparición de la diarrea.

5  
10  
15  
**[0050]** Los tratamientos se iniciaron en la primera visita; los pacientes también se sometieron a observación el día 3 y el día 7 y debían completar una agenda en la que describan sus síntomas. El número medio de heces diarreas antes de la recuperación, es decir, el criterio de eficacia principal, fue de  $4 \pm 3,8$  para los comprimidos frente a  $6,2 \pm 11,2$  para las cápsulas. La comparación de estos valores por una transformación raíz cuadrada y el ajuste de la gravedad de la diarrea a los valores de referencia ha demostrado que el tratamiento con los comprimidos dos veces al día era, de forma inesperada, significativamente superior a la administración tradicional con las cápsulas tres veces al día ( $P \leq 0,0001$ ). Los criterios de valoración secundarios mostraron las mismas tendencias y las únicas reacciones adversas fueron de poca importancia, en general relacionadas con la enfermedad más que con el tratamiento.

**[0051]** Más específicamente, el análisis de la duración de la diarrea mostró que la administración de comprimidos dos veces al día permitió reducir de manera significativa la duración de la diarrea en comparación con la administración de cápsulas tres veces al día (13,73 h vs 17,48 h,  $p = 0,0238$ ).

20  
**[0052]** Por tanto, se puede concluir que el nuevo tratamiento es más eficaz que el tratamiento tradicional y que presenta las ventajas de una administración más fácil y una mejora del cumplimiento del tratamiento, en particular en aquellos pacientes que no quieren interrumpir su ritmo diario.

**REIVINDICACIONES**

1. Comprimido de racecadotril constituido de un núcleo recubierto, dicho núcleo que comprende racecadotril, de forma que el núcleo contiene, en peso:
- 5
- del 20 al 50% de racecadotril;
  - del 20 al 40% de monohidrato de lactosa;
  - del 7 al 15% de carmelosa de calcio;
  - del 2 al 10% de hidroxipropilcelulosa;
  - 10 - del 5 al 10% de celulosa microcristalina;
  - del 2 al 10% de fécula pregelatinizada;
  - del 0,5 al 5% de estearato de magnesio.
2. Comprimido de racecadotril de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho comprimido comprende entre 170 y 180 mg de racecadotril por comprimido.
- 15
3. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende 175 mg de racecadotril por comprimido.
- 20
4. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el núcleo comprende:
- 175 mg de racecadotril;
  - 144,1 mg de monohidrato de lactosa;
  - 25 - 41 mg de carmelosa de calcio;
  - 18 mg de hidroxipropilcelulosa;
  - 32,5 mg de celulosa microcristalina;
  - 25 mg de fécula pregelatinizada;
  - 4,4 mg de estearato de magnesio.
- 30
5. Procedimiento de preparación de un comprimido de racecadotril de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende las etapas de:
- 35
- 1) la preparación del núcleo que comprende el racecadotril, y
  - 2) el recubrimiento de dicho núcleo.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la etapa 1) comprende:
- 40
- (i) la granulación
  - (ii) el secado de los gránulos obtenidos;
  - (iii) la adición y mezcla de la fase externa, y
  - (iv) la compresión de la mezcla final.
7. Comprimido de racecadotril constituido de un núcleo recubierto, dicho núcleo que comprende racecadotril, para su utilización en el tratamiento de la diarrea, mediante la administración de dicho comprimido dos veces al día.
- 45
8. Comprimido de racecadotril para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho comprimido comprende entre 170 y 180 mg de racecadotril por comprimido.
- 50
9. Comprimido para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 que comprende 175 mg de racecadotril por comprimido.
10. Comprimido para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 que comprende del 20% al 50% en peso de racecadotril.
- 55
11. Comprimido para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 en el que dicho núcleo comprende, además de racecadotril, uno o varios excipientes seleccionados entre agente(s) de relleno, aglutinante(s), desagregante(s), y lubricante(s).
- 60
12. Comprimido para su utilización de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el o los agentes de relleno se seleccionan entre monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, manitol y sorbitol.
13. Comprimido para su utilización de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el o los aglutinantes se seleccionan entre hidroxipropilcelulosa y polividona.
- 65

14. Comprimido para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 en el que el recubrimiento está constituido de uno o varios excipientes seleccionados entre agentes que incrementan la viscosidad, opacificantes, agentes plastificantes hidrófilos y agentes opacificantes colorantes.
- 5 15. Comprimido para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14 en el que el núcleo comprende, en peso:
- del 20 al 50% de racecadotril;
  - del 25 al 50% de agente(s) de relleno;
  - 10 - del 9 al 25% de desagregante(s);
  - del 2 al 10% de aglutinante(s);
  - del 0,5 al 5% de lubricante(s);
- 15 16. Comprimido para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15 en el que el núcleo comprende, en peso:
- del 20 al 50% de racecadotril;
  - del 20 al 40% de monohidrato de lactosa;
  - del 7 al 15% de carmelosa de calcio;
  - 20 - del 2 al 10% de hidroxipropilcelulosa;
  - del 5 al 10% de celulosa microcristalina;
  - del 2 al 10% de fécula pregelatinizada;
  - del 0,5 al 5% de estearato de magnesio.
- 25 17. Comprimido para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16 en el que el núcleo comprende:
- 175 mg de racecadotril;
  - 144,1 mg de monohidrato de lactosa;
  - 30 - 41 mg de carmelosa de calcio;
  - 18 mg de hidroxipropilcelulosa;
  - 32,5 mg de celulosa microcristalina;
  - 25 mg de fécula pregelatinizada;
  - 4,4 mg de estearato de magnesio.