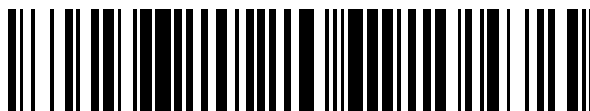


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 628**

51 Int. Cl.:

A61K 31/223 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 31/265 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2013** **PCT/US2013/048573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014** **WO14005021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2013** **E 13737926 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016** **EP 2866802**

54 Título: **Composición líquida de racecadotril**

30 Prioridad:

28.06.2012 US 201261665458 P

15.03.2013 US 201361787496 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2017

73 Titular/es:

JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)

199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US

72 Inventor/es:

LEE, DER-YANG y
MUKHERJEE, TUSHARMOULI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 600 628 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).

Composición líquida de racecadotril**Descripción**

5 ANTECEDENTES DEL INVENTO

Área del Invento

10 **[0001]** Este invento se refiere a composiciones líquidas. Más específicamente, este invento se refiere a composiciones líquidas que contienen racecadotril y el método para hacer dichas composiciones. Técnicas anteriores relacionadas

15 **[0002]** La diarrea es una enfermedad intestinal que se caracteriza por un incremento en la frecuencia de defecaciones acuosas. Podría resultar por una variedad de causas incluyendo diarreas inducidas por bacterias o por virus. La intolerancia a la comida causada por alergias o por el consumo de alimentos tales como comidas grasosas o picantes podría resultar en diarrea. Una intoxicación alimentaria también podría conllevar a diarrea. En algunas instancias, la diarrea podría ser un síntoma de otras condiciones o enfermedades.

20 **[0003]** La diarrea es sintomática de una enfermedad intestinal o de otra función corporal. Varios productos que necesitan prescripciones y otros que no necesitan prescripciones pueden tomarse para aliviarla. Sin embargo, muchos de estos productos suministran un alivio con algunos efectos colaterales.

25 **[0004]** El racecadotril también se utiliza en el tratamiento de la diarrea. Reduce (i) la hipersecreción de agua y los electrolitos en el lumen intestinal, (ii) la incidencia y duración de la diarrea aguda y (iii) los síntomas asociados con la diarrea.

[0005] Actualmente, racecadotril está disponible en formas de dosis orales.

30 RESUMEN DEL INVENTO

[0006] Este invento se dirige a una composición líquida que contiene racecadotril y ciclodextrina.

35 **[0007]** En una implementación, la composición del invento contiene a una cantidad que varía desde alrededor del 0,01% masa a alrededor de 24,0% masa de racecadotril y desde alrededor del 1% masa a alrededor del 95% masa de ciclodextrina, donde cada porcentaje de masa se basa en una composición de 100 ml.

[0008] Este invento también comprende tratar a un sujeto que está experimentando diarrea que consiste del paso de una administración oral al sujeto de una composición que comprende a racecadotril y a ciclodextrina.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

45 **[0009]** Tal como se utiliza en este documento, el término estable se refiere a una composición líquida sustancialmente libre de degradaciones químicas de racecadotril o de cambios sustanciales de color. En una implementación, los productos totales de degradantes químicos de racecadotril deberían ser menores que el 0,2% masa (porcentaje de masa), por ejemplo, menos que el 0,1% masa basándose en el porcentaje de masa total de racecadotril cuando se lo almacena durante 3 meses a 40 °C. En otra implementación, los productos totales de degradación química de racecadotril deberían ser menores que el 0,2% masa (porcentaje de masa), por ejemplo, menos del 0,1% masa basándose en el porcentaje de masa total de racecadotril cuando se almacena durante 6 meses y a 40 °C.

50 **[0010]** Los productos de degradación porcentual se determinan al calcular el % de área pico de las áreas pico de degradación del producto en relación a las áreas pico de los picos de racecadotril en los cromatogramas HPLC. En una implementación, el total de productos de degradación química de racecadotril deberían ser menores que el 0,5% de racecadotril, por ejemplo, menos del 0,2% basándose en el porcentaje total de racecadotril cuando se almacena durante 3 meses a 40 °C.

[0011] Este invento es una composición líquida que comprende a racecadotril y a ciclodextrina.

60 **[0012]** La eficacia del racecadotril para reducir los síntomas de la diarrea se demostraron en varios estudios. Uno de los beneficios de usar racecadotril en vez de otros remedios es que, en ensayos comparativos, el racecadotril demostró tener menos eventos adversos tales como constipación después del tratamiento.

[0013] En este invento, el racecadotril se incluye en una composición líquida y estable.

65 **[0014]** El racecadotril es un compuesto con una poca solubilidad en el agua, lo cual dificulta formularlo en composiciones líquidas. Sin embargo, composiciones líquidas orales son la forma más preferida de las dosis para administrar medicamentos a la población pediátrica.

[0015] En una implementación, se utiliza una forma racémica de RS. En otra implementación, se utiliza una forma R de racecadotril.

[0016] Racecadotril se incluye en la composición líquida en un monto que va desde alrededor de 0,01 g a alrededor de 0,5 g por cada 100 ml de la composición líquida. Preferiblemente, el racecadotril está entre los 0,05 g a alrededor de los 0,4 g, y más preferiblemente, desde alrededor de los 0,1 g a alrededor de los 0,3 g por cada 100 ml de la composición líquida. En una implementación, el racecadotril está presente en alrededor de los 0,25 g por cada 100 ml de la composición líquida.

[0017] En una implementación, la viscosidad de la composición líquida varía desde alrededor de uno a alrededor de 500 centipoise a la temperatura del cuarto (25 °C) medido utilizando un viscosímetro Brookfield.

[0018] El pH de la composición líquida varía desde alrededor de 1 a alrededor de 6. Preferiblemente, el pH varía desde alrededor de 3 a alrededor de 5. Más preferiblemente, el pH es de alrededor de 4.5.

[0019] En una implementación, un sistema de amortiguamiento podría incluirse para mantener al pH en un valor o en un rango deseado. El amortiguador podría ser un citrato, un acetato, un fosfato o una de sus mezclas. Preferiblemente, se utiliza un amortiguador de acetato.

[0020] En una implementación, el racecadotril se disuelve en la composición líquida.

[0021] La ciclodextrina es un compuesto utilizado en una amplia variedad de productos, que incluye productos farmacéuticos, alimenticios, de consumo y químicos. Se sintetizan desde almidones mediante una reacción enzimática.

[0022] Ciclodextrinas adecuadas incluyen, por ejemplo, la alfa-ciclodextrina, la beta-ciclodextrina, la gama-ciclodextrina, la hidroxipropil-beta-ciclodextrina, la hidroxipropil-gama-ciclodextrina, o sus mezclas.

[0023] En una implementación, la ciclodextrina es la hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Una fuente de hidroxipropil-beta-ciclodextrina es CAVASOL W7 disponible de International Speciality Products Corporation (ISP).

[0024] En otra implementación, la ciclodextrina es un éter de sulfobutilo derivado de la β -ciclodextrina, vendido bajo la marca comercial CAPTISOL disponible de Captisol.

[0025] La ciclodextrina está incluida en la composición en un monto de alrededor de 1 g a alrededor de 70 g por cada 100 ml de la composición líquida. Preferiblemente, las ciclodextrina varía desde 5 g a alrededor de 60 g, y más preferiblemente, desde alrededor de 5 g a alrededor de 50 g por cada 100 ml de la composición líquida.

[0026] En una implementación, la ciclodextrina varía desde alrededor de 40 g a alrededor de 60 g por cada 100 ml de la composición líquida.

[0027] En otra implementación, las ciclodextrina varía desde alrededor de 15 g a alrededor de 30 g por cada 100 ml de la composición líquida.

[0028] La composición líquida también tiene agua. El agua es un solvente que llena el vacío después de que todos los otros componentes se agregan. El monto de agua incluido varía puesto que el agua se incluye para llevar a la composición a un monto deseado de volumen.

[0029] Opcionalmente, una variedad de ingredientes podría incluirse en la composición líquida de este invento.

[0030] Por ejemplo, se podría incluir glicol de propileno en la composición líquida. El glicol de propileno tiene muchos usos, tales como, por ejemplo, podría usarse como un humidificador en alimentos y medicinas, y es un solvente para colorantes y saborizantes de alimentos. Es incoloro, casi inodoro, es claro, es un líquido viscoso con un sabor ligeramente dulce, es higroscópico y puede mezclarse en agua, acetona y cloroformo.

[0031] Cualquier agente colorante que sea adecuado para su uso en un producto alimenticio farmacéutico podría utilizarse en la composición de este invento. Agentes colorantes comunes incluyen, por ejemplo, a colorantes azoicos, colorantes de quinoftalona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xantenos, colorantes índigos, óxidos de hierro, hidróxido de hierro, dióxidos de titanio, colorantes naturales, y sus mezclas. Más específicamente, los colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan, al azul patentado V, al verde ácido brillante BS, al rojo 2G, azorrubina, al Ponceau 4R, el amaranto, D&C rojo 33, D&C rojo 22, D&C rojo 26, D&C rojo 28, D&C amarillo 10, FD&C amarillo 5, FD&C amarillo 6, FD&C rojo 3, FD&C rojo 40, FD&C azul 1, FD&C azul 2, FD&C verde 3, negro brillante BN, negro carbón, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antocianinas, cúrcuma, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina, y sus mezclas.

[0032] Así mismo se podría incluir sabor a la composición líquida. El monto de sabor agregado a la composición dependerá de las características deseadas de sabor.

[0033] La composición podría contener otros ingredientes o componentes, tales como aromas; endulzantes tales como, el sorbitol, el jarabe de maíz de alta fructosa, el azúcar, endulzantes de alta intensidad tales como la sucralosa, el aspartamo y la sacarina y similares; modificadores de la viscosidad tales como la goma xantana; conservantes tales como el benzoato de sodio NF, amortiguadores tales como el ácido cítrico y/o el cloruro de sodio; surfactantes tales como el polisorbato 80 y/o sulfato de laurilo de sodio o sus mezclas.

[0034] En una implementación, la composición líquida del invento incluye a alrededor de 0,1 por ciento a alrededor del 0,3 por ciento masa de racecadotril y desde alrededor del 40% masa a alrededor de 65% masa de ciclodextrina, donde cada porcentaje masa se basa en 100 mililitros de la composición.

[0035] En otra implementación, la composición líquida del invento incluye a alrededor de 0,1 por ciento a alrededor de 0,3 por ciento masa de racecadotril y desde alrededor del 2% masa a alrededor del 40% masa de ciclodextrina, donde cada porcentaje masa se basa en 100 ml de la composición.

[0036] La solubilidad del racecadotril en la composición del invento es de alrededor de 1,5 a alrededor de 4,0 miligramos/mililitro.

[0037] La composición líquida de este invento podría elaborarse mediante cualquier método conocido para aquellas personas con conocimiento en Austria siempre y cuando resulte en la composición deseada.

[0038] Métodos adecuados incluyen, por ejemplo, combinar a cada ingrediente en una tetera mezcladora, donde los ingredientes pueden agregarse subsiguientemente o de cualquier forma siempre y cuando se logren los resultados deseados. Además, la acción de mezcla debería ser suficiente como para incorporar a cada ingrediente a la composición.

[0039] En una implementación, el líquido de este invento comprende a un 2º ingrediente activo. El 2º ingrediente activo podría estar, por ejemplo, presente en un estado suspendido, o podría estar solubilizado en la composición líquida. En una implementación, el 2º ingrediente activo es un ingrediente activo de salud digestiva y podrían incluir a, por ejemplo, laxantes, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, agentes anti gases, antieméticos, bloqueadores de H2, un 2º agente anti diarrea, y similares. En una implementación, el 2º ingrediente activo esta microencapsulado.

[0040] Agentes anti gases adecuados incluyen, pero no se limitan a la simeticona.

[0041] Agentes anti diarrea adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a la loperamida.

[0042] La composición líquida del invento podría entregarse en cualquier sistema adecuado de entrega. Por ejemplo, en una implementación, la composición líquida se entrega oralmente. En otra implementación, la composición es una forma de dosis líquida. En otra implementación, se utiliza a una dosis sólida de carcasa suave para entregar a la composición líquida. En otra implementación, se utiliza a una forma de dosis sólida de carcasa dura para entregar a la composición líquida. En otra implementación, se utiliza una forma de dosis en tabletas para entregar a la composición líquida.

[0043] Este invento también incluye el tratamiento de un sujeto que experimenta diarrea que comprende el paso de administrar oralmente al sujeto una composición comprendida de racecadotril y ciclodextrina.

[0044] El siguiente ejemplo se presenta para ilustrar en mayor detalle las composiciones y los métodos de este invento.

EJEMPLO 1

FORMULACIÓN LÍQUIDA ORAL DE RACECADOTRIL

[0045] Se presenta en la tabla 1 a la composición para un líquido de racecadotril oral. Se usaron los siguientes pasos de mezcla utilizando los materiales en la tabla 1:

[0046] Paso 1: Se forma una solución mezclando el agua purificada y la beta-ciclodextrina de hidroxipropilo en un contenedor adecuado con un mezclador de laboratorio.

[0047] Paso 2: Se agregó racecadotril a la solución en el paso uno y se mezcló en un agitador de laboratorio durante por lo menos 12 horas y se formó una solución transparente.

[0048] Paso 3: El ácido cítrico, la solución de sorbitol, el jarabe de maíz de alta fructosa y el cloruro de sodio se mezclaron para formar una solución y se mezclaron utilizando un mezclador de laboratorio hasta que se disolvieron.

[0049] Paso 4: Se preparó una mezcla separada mezclando el sabor con el glicol de polietileno 400 en un contenedor adecuado. La mezcla se agregó a la solución del paso 3 y se diluyó a un volumen específico con agua purificada.

Tabla 1: Composición Líquida Oral de Racecadotril (2.5 miligramos/gramo)

Ingrediente	Porcentaje masa por masa
Racecadotril	0,25
Beta-ciclodextrina de hidroxipropilo ¹	7,00
Ácido cítrico	0,21
Sorbitol (70% masa/masa)	17,50
Jarabe de maíz de alta fructosa (42% masa/masa)	49,75
Cloruro de sodio	0,25
Glicol de polietileno 400	0,50
Sabor	0,10
Agua purificada	24,44
Total	100,0*

1: Disponible comercialmente de ISP como CAVASOL W7

EJEMPLO 2: Composición Concentrada Acuosa de Racecadotril

[0050] Se prepararon 3 formulaciones de racecadotril en un amortiguador acuoso de acetato y se prepararon 3 formulaciones de racecadotril en un amortiguador acuoso de citrato. Estas formulaciones se prepararon utilizando una mezcla de racecadotril en el éter de sulfobutilo derivado de β -ciclodextrina (Captisol®) y se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Éter de Sulfobutilo de Racecadotril Derivado de β -ciclodextrina que se Basa en Composiciones Acuosas

Sistema Solvente				Composición Real				
Lote Número	Captisol (masa/volumen)	Amortiguador de Acetato (mililitro)	Racecadotril mediante un Ensayo (miligramo/mililitro)	Captisol (gramos)	Amortiguador de Acetato (mililitros)	Captisol (masa/masa %)	Amortiguador de Acetato (masa/masa %)	Racecadotril (masa/masa %)
Fórmula 1	60%	100	2,62	59,9972	54,0	52,49	47,25	0,26
Fórmula 3	70%	100	2,41	70,0018	48,0	59,18	40,58	0,24
Fórmula 5	78%	100	2,26	80,0035	54,6	59,30	40,47	0,23
Sistema solvente				Composición real				
Lote Número	Captisol (masa/volumen)	Amortiguador de Citrato	Racecadotril Real mediante un Ensayo (miligramos/mililitro)	Captisol (gramos)	Amortiguador de Citrato (mililitros)	Captisol (masa/masa %)	Amortiguador de Citrato (masa/masa %)	Racecadotril (masa/masa %)
Formula 2	60%	100	2,43	60,0120	66,0	47,51	52,25	0,24
Fórmula 4	69%	100	2,39	70,0016	62,0	52,90	46,86	0,24
Fórmula 6	80%	50	1,92	39,9954	33,0	54,69	45,12	0,19

[0051] Utilizando los materiales en la tabla 2, se tomaron los siguientes pasos de mezcla para formar a las soluciones.

Paso 1: En una botella adecuada de vidrio, se pesó, se mezcló y se preparó el Captisol® como el 60%, 70% y el 78% en amortiguadores de acetato con un pH de 4,5, respectivamente (**Fórmulas 1, 3 y 5**). También, se pesó y se preparó al Captisol® como el 60%, el 69% y el 80% en un amortiguador citrato con un pH 4,5, respectivamente (**Fórmulas 2, 4 y 6**).

Paso 2: El pH de cada botella se ajustó a 4,5 ya sea con un ácido acético glacial (17.4 M) o ácido cítrico (3 M).

Paso 3: El racecadotril se agregó lentamente a cada botella en el paso 2, utilizando el agitador vórtex para mezclar durante 5 minutos, y luego se colocó a cada botella en el agitador de laboratorio y se mezcló durante 24 horas hasta que se formó la solución.

Estabilidad del Racecadotril en las Soluciones Acuosas

[0052] Para propósitos de comparación, se probó la estabilidad del racecadotril a la temperatura del cuarto y a 40 °C.

Tabla 3: Estabilidad del Racecadotril en Agua

Tiempo	Racecadotril (%) en Agua a la Temperatura del Cuarto (%)	Racecadotril (%) en Agua a 40 °C
Inicial	74,88	78,88
12 horas	44,9	N/A
1 semana	1,0	0
2 semanas	0,0	0,2
3 semanas	N/A	N/A

[0053] Estos resultados muestran que bajo condiciones a la temperatura del cuarto y a 40 °C, el racecadotril es inestable después de 12 horas. Además, a la una semana, el racecadotril está presente a niveles inferiores al 1%.

Estabilidad del Racecadotril en Soluciones de Amortiguamiento

[0054] Para propósitos comparativos, la estabilidad del racecadotril se analizó cuando se solubilizó en un amortiguador de acetato de un pH 4,5 y en un amortiguador de citrato con un pH 4,5 (Tabla 4).

Tabla 4: Estabilidad del Racecadotril en Amortiguadores

Tiempo	Racecadotril en un Amortiguador de Acetato con un pH 4,5 a 40 °C (Porcentaje de Racecadotril)	Racecadotril en un Amortiguador de Citrato de un pH 4,5 a 40 °C (porcentaje de racecadotril)
Inicial	99,86	99,74
12 horas	99,69	99,63
1 semana	96,7	95,3
2 semanas	93,3	91,2
3 semanas	91,5	89,0
4 semanas	88,0	85,4

[0055] La información muestra que a 40 °C y después de 4 semanas que, aunque la estabilidad se compromete hasta cierto punto, es más estable en un amortiguador que en agua. La información también demuestra que el racecadotril es más soluble en amortiguadores que en agua.

Estabilidad del Racecadotril en Beta-Hidroxipropil-Ciclodextrina (Beta-HPCD)

[0056] Se evaluó la estabilidad del racecadotril en beta-hidroxipropil-ciclodextrina (Tabla 5).

Tabla 5: Estabilidad del Racecadotril en Beta-hidroxipropil-ciclodextrina (Beta-HPCD)

Tiempo	Racecadotril en Beta-HPCD a 40 °C (%) Sin un Ajuste de pH, Amortiguador de Acetato	Racecadotril en Beta-HPCD a 40 °C (%) con un ajuste de pH a 4,5, Amortiguador de Acetato	Racecadotril en Beta-HPCD a 40 °C (%) Sin un Ajuste de pH, Amortiguador de Citrato	Racecadotril en Beta-HPCD a 40 °C (%) Con un Ajuste de pH a 4,5, Amortiguador de Citrato
Inicial	99,5	99,58	99,3	99,58
12 horas	96,9	98,07	96,9	98,12
1 semana	94,1	96,16	93,6	96,20
2 semanas		92,7		92,91
3 semanas		88,95		89,59
4 semanas		85,84		86,80

[0057] La información muestra que la estabilidad es similar a aquella en los amortiguadores individuales, pero se alcanzó una solubilidad más alta utilizando el beta-HPCD.

Estabilidad del Racecadotril en el Éter de Sulfobutilo Derivado de la Solución de B-ciclodextrina ¹

[0058] Se analizó la estabilidad de las muestras que se prepararon anteriormente en el ejemplo 2 utilizando éter de sulfobutilo derivado de β -ciclodextrina (Captisol®). La información se muestra en la tabla 6.

TABLA 6: La Información de Estabilidad del Racecadotril en el Éter de Sulfobutilo Derivado de Soluciones Acuosas que se basan en β -Ciclodextrina (3 meses a 40 °C).

	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4	Fórmula 5	Fórmula 6
Racecadotril (%)	90,95	89,23	91,32	91,28	92,54	92,64
Tiorfano (%)	0,08	0,13	0,07	0,09	0,06	0,05
Alcohol bencílico (%)	1,3	1,29	1,3	1,11	1,22	0,87
Impureza C (%)	1,68	1,41	1,68	1,24	1,59	0,94
Impureza G (%)	0,96	7,42	1,14	5,73	1,33	4,93
Solubilidad (miligramos/mililitro)	2,62	2,43	2,41	2,39	2,26	1,92
Fórmula 1 - 60% masa/masa de Captisol® en un amortiguador de acetato con un pH 4,5. 2 - 60% de masa/masa de Captisol® en un amortiguador de citrato con un pH 4,5 3 - 70% de masa/masa de Captisol® en un amortiguador de acetato con un pH 4,5. 4 - 69% masa/masa de Captisol® en un amortiguador de citrato con un pH 4,5 5 - 78% masa/masa de Captisol® en un amortiguador de acetato con un pH 4,5. 6 - 80% masa/masa de Captisol® en un amortiguador de citrato con un pH 4,5.						

Métodos de Prueba

Preparación de las muestras:

[0059]

1. Agregar con pipeta a 1 ml de la solución de racecadotril a un matraz volumétrico (V.F. – volumetric flask) de 100 ml.

2. Diluya a un volumen específico con el mismo amortiguador utilizado en la preparación de la solución.

3. Diluir más a la solución de muestra a alrededor de 0,1 mg/mililitro, si fuese necesario.

Análisis de las Muestras

[0060] Inyectar los estándares (0,1 mg/mililitro de racecadotril en acetonitrilo) y las muestras en un sistema adecuado de HPLC bajo condiciones similares a aquellas que se sugieren más adelante. Los parámetros podrían modificarse para optimizar la cromatografía.

[0061] El ensayo de racecadotril se determina utilizando el estándar externo inyectado. Los niveles de degradación

de los productos se determinan mediante el área relativa porcentual del pico en relación al pico de racecadotril.

Condiciones cromatográficas (método de racecadotril de farmacopea europea)

Columna:	Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100Å; 250 mm x 4.6 mm identificación (identificación de columna en EP es 4,0 mm)
Calefactor de columna:	30 °C
Longitud de onda:	210 nm
Volumen de la inyección:	10 µl
Caudal:	1 ml/minuto

Tabla de gradientes:

Tiempo (minutos)	Flujo	%A	%B
Inicial	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

[0062] Fase móvil A: amortiguador de fosfato, pH 2,5 (preparación del amortiguador: disolver 1 g de fosfato de dihidrógeno de potasio en agua, ajuste el pH a 2,5 con ácido fosfórico, dilúyase a 1000 ml con agua) **Fase móvil B:** 100% de Acetonitrilo.

Estabilidad del Racecadotril en Beta-Hidroxipropil-Ciclodextrina (Beta-HPCD)

		RAC			Alcohol benzoico		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
Acetato	Inicial	99,93	100	99,68	0	0	0,02
	1 semana	97,21	97,01	96,33	0,69	0,7	0,022
	2 semanas	94,88	95,02	92,61	1,4	1,39	0,4
	3 semanas	93,01	92,23	89,29	2,13	2,09	0,59
	4 semanas	90,15	89,5	86,5	2,84	2,84	0,79
	6 semanas	85,75	83,98	80,25	4,33	4,28	1,14
	8 semanas	80,68	78,53	75,06	5,78	5,37	1,51

		RAC			Alcohol benzoico		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
Citrato	Inicial	99,91	100	99,71	0	0	0,02
	1 semana	96,45	95,93	96,44	0,79	0,89	0,22
	2 semanas	92,01	93,19	93,19	1,72	1,41	0,4
	3 semanas	88,22	89,81	90,2	2,59	2,36	0,59
	4 semanas	84,51	86,78	87,41	3,38	2,79	0,79
	6 semanas	77,91	80,7	82,05	5,09	4,19	1,14
	8 semanas	71,51	75,46	77,34	6,64	5,54	1,51

ES 2 600 628 T3

5	Acetato	Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,02	0,07	0	0,21
		0	0	0,02	0,93	0,93	0,21	1,17	1,36	3,17
		0,11	0,07	0,04	1,87	1,82	0,4	1,74	1,7	6,5
		0,14	0,19	0,06	2,78	2,83	0,58	1,93	2,66	9,43
		0,3	0,38	0,11	3,56	3,52	0,72	3	3,62	11,84
		0,57	0,71	0,2	5,17	5,16	1,04	3,82	5,67	17,32
10	Acetato	1	1,19	0,36	6,33	6,2	1,25	5,28	8,46	21,73
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
15	Citrato	1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
20	Citrato	0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
25	Citrato	0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
30	Citrato	0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
35	Citrato	0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
40	Citrato	0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
45	Citrato	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
50	Citrato	Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
55	Citrato	1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
		0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
60	Citrato	1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04
		0,31	0,21	0,06	3,36	2,82	0,52	5,52	4,79	8,66
65	Citrato	0,47	0,4	0,1	4,23	3,43	0,62	7,38	6,57	11,16
		1,11	0,85	0,17	6,13	4,98	0,9	9,72	9,24	15,86
		1,8	0,42	0,29	7,54	6,22	1,11	12,47	11,26	19,95
		Tiorfano			Impureza C			Impureza G		
		pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5	pH 3,6	pH 4,0	pH 4,5
		0	0	0,01	0	0	0,01	0,09	0	0,19
		0	0	0,01	0,98	1,23	0,18	1,78	1,95	3,15
		0,13	0,11	0,03	2,3	1,82	0,36	3,81	3,47	6,04

Reivindicaciones

1. Una composición líquida que comprende a racecadotril y a ciclodextrina.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, donde el racecadotril está en una forma racémica RS o en una forma R.
3. La composición de la reivindicación 1, donde el racecadotril está presente en un monto que varía desde alrededor de 0,10 g a alrededor de 0,30 g por cada 100 ml de la composición líquida.
- 10 4. La composición de la reivindicación 1, donde la ciclodextrina es alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, o sus mezclas.
- 15 5. La composición de la reivindicación 1, donde la ciclodextrina está presente en un monto de alrededor de 40% masa a alrededor del 65% masa por cada 100 ml de la composición líquida.
6. La composición de la reivindicación 1, que comprende además a un ingrediente opcional seleccionado de un grupo que consiste de amortiguadores, conservantes, endulzantes, modificadores de la viscosidad, colores, aromas, sabores, y sus mezclas.
- 20 7. La composición de la reivindicación 6, donde el amortiguador es un citrato, un acetato, un fosfato, o una de sus mezclas.
8. La composición de la reivindicación 6, donde el endulzante es sorbitol, jarabe de maíz de alta fructosa, sucralosa, aspartamo, sacarina, sacarosa, o una de sus mezclas.
- 25 9. La composición de la reivindicación 6, donde el conservante es benzoato de sodio, benzoato de potasio, parabeno de propilo, parabeno de metilo, parabeno de butilo, o una de sus mezclas.
- 30 10. La composición de la reivindicación 1, donde la ciclodextrina es éter de sulfobutilo derivado de β -ciclodextrina.
11. La composición de la reivindicación 1, donde la composición se entrega oralmente.
- 35 12. La composición de la reivindicación 1, donde la composición es una forma de dosis oral líquida.
13. La composición de la reivindicación 1, donde la composición líquida tiene un pH que varía desde alrededor de 3 a alrededor de 5 a 25 °C.
- 40 14. Una forma de dosis que comprende a la composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 13, donde la forma de dosis es una forma de dosis oral líquida, una forma de dosis sólida con una carcasa suave, una forma de dosis sólida con una carcasa dura o una forma de dosis en tableta.
- 45 15. La composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 13, que comprende además a un 2º ingrediente activo que es un ingrediente activo de salud digestiva.
16. Una composición líquida que comprende a:
 - Alrededor del 0,1% masa a alrededor de 0,3% masa de racecadotril;
 - Alrededor del 6% masa a alrededor del 8% masa de ciclodextrina;
 - Alrededor del 16% masa a alrededor del 19% masa de sorbitol;
 - Alrededor del 45% masa a alrededor del 55% masa de jarabe de maíz de alta fructosa;
 - Alrededor de 0,1% masa a alrededor del 0,4% masa de cloruro de sodio;
 - Alrededor del 0,1% masa a alrededor del 0,8% masa de glicol de polietileno;
 - Alrededor del 15% masa a alrededor del 30% masa de agua; y
 - Alrededor del 0% masa a alrededor del 0.5 por ciento masa de sabor,
 - Donde cada porcentaje masa se basa en una composición de 100 ml.

17. La composición de la reivindicación 16, donde la ciclodextrina es un éter de sulfobutilo derivado de β -ciclodextrina, de alfa-ciclodextrina, de beta-ciclodextrina, de gamma-ciclodextrina, de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, de hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, o de una de sus mezclas.

5 18. Una composición conformada de racecadotril o ciclodextrina para su uso en un método en el tratamiento de un sujeto que experimenta diarrea, que comprende el paso de administrar oralmente al sujeto dicha composición conformada de racecadotril y ciclodextrina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65