

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 900 823**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **06 04302**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 9/36** (2006.01), A 61 K 31/137, A 61 P 1/12

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 15.05.06.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.11.07 Bulletin 07/46.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *BIOPROJET Société civile* — FR.

⑦② Inventeur(s) : SCHWARTZ JEAN CHARLES et
LECOMTE JEANNE MARIE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤④ NOUVELLE FORME D'ADMINISTRATION DU RACECADOTRIL.

⑤⑦ La présente invention concerne une nouvelle formula-
tion de racécadotril sous forme de comprimés, leur procédé
de préparation et leur utilisation pour traiter les diarrhées.

FR 2 900 823 - A1



La présente invention concerne une nouvelle formulation du racécadotril, son procédé de préparation et son utilisation dans le traitement des diarrhées.

Le racécadotril ou acétorphan est le composé racémique de formule (RS)-2-[[2-[(acétylsulfanyl)méthyl]-3-phénylpropanoyl]amino]acétate de benzyle.

5 C'est un puissant inhibiteur de l'enképhalinase, présentant une activité antisécrétoire intestinale originale, par protection des enképhalines endogènes contre leur dégradation. En améliorant l'activité biologique de ces neuropeptides au niveau des récepteurs opiacés delta, le racécadotril diminue les débits hydroélectrolytiques dans le lumen intestinal, ces débits étant, sinon,
10 augmentés dans les maladies diarrhéiques d'origines diverses. De façon tout à fait intéressante, l'activité antidiarrhéique puissante du racécadotril est sélective en ce que l'hypersécrétion intestinale (ou la réabsorption électrolytique diminuée) caractérisant les diarrhées et responsable des états de déshydratation sévère est fortement diminuée sans modification du transit
15 (Matheson A. J. & Noble S., *Drugs* 2000, 59, 829 ; Schwartz J.-C., *Int. Antimicrob. Agents*, 2000, 14, 81). Ce modèle, unique parmi les antidiarrhéiques, contribue au profil particulièrement intéressant du racécadotril, tel que cela a été désormais démontré dans de multiples essais cliniques et dans l'étude post-marketing, après utilisation par de millions de patients (Lecomte et al., *Int. J.*
20 *Antimicrob. Agents*, 2000, 14, 81).

Dans les essais cliniques ainsi que dans la pratique courante, le racécadotril est généralement administré en gélules de 100 mg, prises trois fois par jour afin d'assurer une inhibition complète de la peptidase cible, et ce tout au long de la journée, sans interruption. Bien que très efficace, ce schéma
25 d'administration ne favorise pas l'observance du traitement par le patient, notamment chez les patients qui ne souhaitent pas interrompre leur rythme habituel d'activité professionnelle. A cette fin, une prise deux fois par jour (b.i.d.) est préférable.

Il est donc désirable d'améliorer l'observance du traitement au moyen
30 d'une formulation du racécadotril permettant une administration deux fois par jour.

Néanmoins, dans la mesure où la demi-vie du racécadotrilate, le métabolite biologiquement actif de la prodrogue racécadotril, n'est que de 3-4 heures, il est nécessaire d'augmenter la biodisponibilité de la substance active pour permettre une inhibition de 24 heures de l'enképhalinase.

5 La biodisponibilité peut être modulée au moyen d'une formulation différente. Néanmoins, les comprimés sont considérés comme inférieurs aux gélules, les gélules étant généralement considérées comme la formulation permettant la biodisponibilité orale la plus importante.

10 Contre toute attente, et c'est là un des objets de la présente invention, les inventeurs ont découvert de façon inattendue que la formulation du racécadotril sous forme de comprimés permettait une biodisponibilité améliorée de la substance active, permettant ainsi une administration deux fois par jour.

15 Cette formulation permet donc une inhibition sur 24 heures de l'enzyme cible et une efficacité clinique améliorée comparée à la gélule habituellement utilisée, laquelle est administrée trois fois par jour.

Selon un premier objet, la présente invention concerne un comprimé de racécadotril.

20 *A priori*, le racécadotril semble particulièrement inapproprié pour la préparation de comprimés. En effet, sa forme cristalline consistant en de longues aiguilles et sa très faible solubilité dans l'eau en rendent la compression directe difficile. De plus, de grandes quantités de racécadotril sont nécessaires, alors que il est généralement désirable d'obtenir un comprimé de petite taille (entre 10 et 15 mm de diamètre au plus) afin d'améliorer l'acceptabilité et l'observance du traitement par le patient. Par ailleurs, le
25 racécadotril est insoluble dans l'eau, ce qui rend plus difficile une libération rapide de la molécule par désintégration du comprimé. Enfin, le racécadotril a un goût amer et une mauvaise odeur due à la présence de soufre dans la molécule ; il est donc nécessaire de mettre à disposition un comprimé masquant le goût et l'odeur.

Le racécadotril présente donc des propriétés particulièrement défavorables pour la formulation sous forme de comprimés pouvant être facilement produite à l'échelle industrielle et parfaitement acceptable et efficace pour les patients. Malgré ces préjugés, les présents inventeurs ont découvert
5 que des comprimés comprenant du racécadotril répondent à ces différents critères.

Selon un premier aspect, les comprimés de racécadotril selon l'invention permettent une administration deux fois par jour (b.i.d.).

Selon un autre aspect, les comprimés de racécadotril selon l'invention
10 permettent l'administration d'une dose de racécadotril comprise entre 170 et 180 mg par comprimé, de préférence environ 175 mg par comprimé.

Selon un autre aspect, les comprimés de racécadotril selon l'invention comprennent de 20 % à 50 % en poids de racécadotril.

Préférentiellement, lesdits comprimés sont constitués d'un noyau enrobé,
15 ledit noyau comprenant du racécadotril. Le comprimé a un poids compris entre 350 et 600 mg.

Ledit noyau comprend, en plus du racécadotril, divers excipients habituellement utilisés, tels que :

- éventuellement une ou plusieurs charge(s) : telle que le monohydrate de
20 lactose, permettant la préparation du comprimé par granulation humide, notamment le lactose de type "200 mesh" ou "110 mesh", présentant une granulométrie définie ou encore le monohydrate de lactose de type "Flowlac®" sous forme de poudre desséchée par nébulisation ; une autre charge possible est la cellulose microcristalline (par exemple de type Avicel® PH102). On peut
25 également utiliser le mannitol ou sorbitol. A titre de charge, on préfère le monohydrate de lactose, type "200 mesh" ou "110 mesh", notamment « 110 mesh » ou de type "Flowlac®", ou encore la cellulose microcristalline (par exemple de type Avicel® PH102).

- éventuellement un ou plusieurs liant(s) tel que l'hydroxypropylcellulose ou la polyvidone; on préfère utiliser l'hydroxypropylcellulose, par exemple de type Klucel® EF, dans les granulés et la phase externe ;

5 - éventuellement un ou plusieurs désintégrant(s), tel que le carmellose calcium, l'amidon de maïs ou l'amidon prégélatinisé ; on préfère le carmellose calcium dans les granulés et la phase externe et/ou l'amidon prégélatinisé dans la phase externe;

10 - éventuellement un ou plusieurs lubrifiant(s), tel que le stéarate de magnésium, pour empêcher la masse de poudre compactée de coller à l'équipement; on préfère tout particulièrement le stéarate de magnésium dans la phase externe;

15 L'enrobage du noyau est constitué d'un ou plusieurs excipient(s) utilisés habituellement, de façon à masquer l'odeur de soufre et l'amertume de l'ingrédient actif. A titre de formulation d'enrobage, on peut citer les agents augmentant la viscosité, tels que l'alcool polyvinylique ; les opacifiants, tels que le dioxyde de titane ; les agents plastifiants hydrophiles, tels que les molécules de type Macrogol (par exemple Macrogol 3350) améliorant la flexibilité du film ; et les agents opacifiants colorants tels que le talc.

20 Pour préparer l'enrobage, ces divers ingrédients d'enrobage peuvent être mis en dispersion dans de l'eau purifiée. De façon particulièrement avantageuse, on peut utiliser le mélange prêt à l'emploi Opadry® comprenant :

- 40 % d'alcool polyvinylique,
- 25 % de dioxyde de titane,
- 20,2 % de Macrogol 3350, et
- 25 - 14,8 % de talc.

Selon un aspect préféré, les comprimés de racécadotril selon l'invention ont un noyau de composition suivante:

- 20 à 50 % de racécadotril ;
- 30 - 25 à 50 % de charge(s) ;

- 9 à 25 % de désintégrant(s) ;

- 2 à 10 % de liant(s) ;

- 0,5 à 5 % de lubrifiant(s) ;

et plus préférentiellement :

5 - 20 à 50 % de racécadotril ;

- 20 à 40 % de monohydrate de lactose ;

- 7 à 15 % de carmellose calcium ;

- 2 à 10 % d'hydroxypropylcellulose ;

- 5 à 10 % de cellulose microcristalline ;

10 - 2 à 10 % d'amidon prégélatinisé ;

- 0,5 à 5 % de stéarate de magnésium.

Et encore plus préférentiellement, les noyaux des comprimés selon

l'invention ont la composition suivante :

- 175 mg de racécadotril ;

15 - 144,1 mg de monohydrate de lactose ;

- 41 mg de carmellose calcium ;

- 18 mg d'hydroxypropylcellulose ;

- 32,5 mg de cellulose microcristalline ;

- 25 mg d'amidon prégélatinisé ;

20 - 4,4 mg de stéarate de magnésium.

Selon un autre objet, la présente invention concerne également le procédé de préparation d'un comprimé de racécadotril selon l'invention, comprenant les étapes de :

25 1) la préparation du noyau comprenant le racécadotril, puis

2) l'enrobage dudit noyau.

La première étape comprend :

(i) la granulation

(ii) le séchage des granules obtenus ;

30 (iii) l'ajout et le mélange de la phase externe ; et

(iv) la compression du mélange final.

La granulation est réalisée par la méthode de granulation dite de granulation par voie humide. L'étape de granulation comprend :

a) la préparation d'un mélange de phase interne ;

5 b) l'ajout et le mélange du liquide de granulation à ladite phase interne.

La phase interne est généralement constituée, en sus du racécadotril, de charge(s) et désintégrant(s). Préférentiellement, la phase interne est constituée de racécadotril, monohydrate de lactose, carmellose calcium, et/ou éventuellement d'amidon de maïs.

10 Le liquide de granulation comprend le liant, préférentiellement l'hydroxypropylcellulose, et l'eau.

La phase externe est généralement constituée de lubrifiant(s), de charge(s), désintégrant(s) et/ou liant(s). Préférentiellement, la phase externe est constituée de monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, carmellose calcium et stéarate de magnésium, et éventuellement l'amidon prégélatinisé, l'hydroxypropylcellulose.

Préférentiellement, les ingrédients de la phase interne sont ajoutés dans un agitateur tel que ceux habituellement utilisés, pendant une durée et à une vitesse suffisante permettant l'obtention d'un mélange homogène. On peut
20 notamment citer l'agitateur de type Erweka ou Colette. Les durées de mélange sont comprises entre 1 et 20 minutes, à des vitesses de rotation comprises entre 150 et 500 rpm, de préférence environ 3 minutes à environ 200 rpm ou environ 10 minutes à environ 60 rpm.

Le liquide de granulation est préparé au moyen d'un agitateur à hélice en
25 dispersant le liant dans l'eau jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Généralement, l'agitation est maintenue pendant 10 à 30 minutes, et les vitesses sont comprises entre 100 et 1000 rpm, de préférence environ 15 minutes à 500 rpm. Le liquide est ensuite ajouté au mélange précédent sous agitation ; de l'eau purifiée peut être ajoutée.

L'étape de séchage est réalisée avec un lit fluidisé (de type Glatt par exemple) ou dans un four à une température telle qu'une perte de poids au séchage de 1 % à 3 %, préférentiellement inférieure à 1,5 % est obtenue. Généralement, un séchage d'environ 20 heures à 40° est approprié. Le temps
5 de séchage est ajusté de façon à permettre la calibration des granulés tout en limitant le taux de particules inclassables obtenues. Généralement, une humidité résiduelle de 1 % permet des résultats satisfaisants. Les granules secs obtenus sont généralement calibrés sur un tamis oscillant de 0,8 mm, tel que le tamis de type Frewitt.

10 Les ingrédients de la phase externe sont ajoutés aux granules et mélangés dans un agitateur, tel que ceux habituellement utilisés, pendant une durée et à une vitesse suffisante permettant l'obtention d'un mélange homogène. On peut notamment citer l'agitateur de type Turbula, Roehn ou Soneco. Les durées de mélange sont comprises entre 5 et 30 minutes, à des
15 vitesses de rotation comprises entre 10 et 100 rpm, de préférence environ 15 minutes à environ 30 rpm ou environ 5 minutes à environ 10 rpm.

Préférentiellement, le stéarate de magnésium est préalablement tamisé sur un tamis de 0,315 mm ; il n'est ajouté qu'après mélange des autres ingrédients de la phase externe aux granules, puis le tout est mélangé pendant
20 environ 1 à 5 minutes.

Pour la compression du mélange final, les paramètres d'équipement tels que la masse et la force de compression ainsi que la vitesse de compression peuvent être ajustés de façon à obtenir les comprimés désirés. La compression peut être effectuée sur tout type de machine permettant la préparation de
25 comprimés, notamment les appareils de type Frogerais ou Courtoy R190 équipés de poinçon de type 11R11 ou 12R12. La dureté est fixée approximativement à 80N.

Les noyaux sont alors transférés sur une plateforme d'enrobage (par exemple de type Accela Cota) et chauffés (environ 40°C de préférence)
30 pendant l'enrobage par pulvérisation de la suspension d'enrobage décrite plus haut. La pulvérisation est poursuivie jusqu'à un gain de poids d'environ 10 mg.

Selon un autre objet, la présente invention concerne également l'utilisation de racécadotril pour la préparation d'un comprimé pour le traitement de la diarrhée pour administration deux fois par jour, de préférence permettant l'administration de 175 mg de racécadotril par comprimé.

5 Ledit comprimé est tel que défini selon les comprimés selon l'invention décrits plus haut.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

10

Exemple 1

Les comprimés de racécadotril ont été préparés avec la composition suivante :

Phase interne

15	Racécadotril	175
	Monohydrate de lactose	100
	Carmellose calcium	35

Liquide de granulation

	Hydroxypropylcellulose	12
20	Eau purifiée	sq

Phase externe

	Monohydrate de lactose	44
	Cellulose microcristalline	32.5
	Carmellose calcium	6
25	Stéarate de magnésium	2.5
	Amidon pré-gélatinisé	25
	Hydroxypropylcellulose	6

Enrobage

	Opadry® White	10
30	Eau purifiée	sq

Les quantités indiquées ci-dessus sont données en mg.

Soit :

- 175 mg de racécadotril ;
- 144,1 mg de monohydrate de lactose ;
- 41 mg de carmellose calcium ;
- 5 - 18 mg d'hydroxypropylcellulose ;
- 32,5 mg de cellulose microcristalline;
- 25 mg d'amidon prégélatinisé ;
- 4,4 mg de stéarate de magnésium.
- 10 mg d'enrobage (Opadry® white)

10

Exemple 2

Les comprimés de l'exemple 1 ont été préparés de la façon suivante : les ingrédients de la phase interne sont mélangés dans un agitateur de type Erweka pendant 3 minutes à 180 rpm. Une solution d'hydroxypropylcellulose à 15 7,5 % (poids/volume) est préparée dans l'eau afin d'améliorer les propriétés de liaison. Le liquide de granulation obtenu est ajouté au mélange de poudre obtenu précédemment, sous mélange à 180 rpm. Selon l'aspect des granulés, la granulation est achevée avec de l'eau purifiée.

Les granulés sont séchés dans un four à 40°C jusqu'à l'obtention d'une 20 perte de 1-3 % et les granulés séchés sont calibrés sur un tamis de 0,8 mm.

Les ingrédients de la phase externe, à l'exception du stéarate de magnésium, c'est-à-dire le monohydrate de lactose de type Flowlac®, la cellulose microcristalline de type Avicel® PH 102 et le carmellose calcium, sont ajoutés aux granulés et mélangés avec un agitateur de type Turbula pendant 25 15 minutes. Le stéarate de magnésium, tamisé à 0,315 mm, est ajouté en dernier puis mélangé pendant 5 minutes.

Le mélange final est comprimé sur une machine à comprimer équipée de poinçons 12R12.

Enfin, un enrobage est préparé avec le mélange Opadry® White constitué 30 de polyvinylalcool, dioxyde de titane, macrogol 3350 et de talc, afin de supprimer l'odeur et le goût du racécadotril.

Exemple 3

Biodisponibilité comparée *in vivo* chez des volontaires humains sains

L'étude croisée à double aveugle a été conduite chez huit volontaires
5 sains afin de comparer la biodisponibilité relative de la nouvelle formulation
sous forme de comprimés de 175 mg de racécadotril à la formulation de
référence (gélules de 100 mg de racécadotril).

Les comprimés ont été administrés deux fois par jour, le matin et le soir, et
les gélules trois fois, le matin, à midi et le soir, selon les recommandations
10 actuelles. Par conséquent, les patients ont reçu les comprimés et capsules à
une dose totale de 350 mg par 24 heures et 300 mg par 24 heures
respectivement. La biodisponibilité a été évaluée par mesure des taux de
racécadotrilate, le métabolite actif du racécadotril dans le sérum sanguin, à
différents moments sur une période de 24 heures. Pour cela, un test validé
15 hautement spécifique et hautement sensible basé sur l'évaluation HPLC/MS de
racécadotrilate prédérivé a été utilisé. Plusieurs observations ont indiqué
que, de façon inattendue, la formulation sous forme de comprimés démontre un
profil de biodisponibilité supérieur, à savoir :

- les valeurs T_{max} moyennes, c'est-à-dire les périodes nécessaires pour
20 observer le pic des taux sanguins après injection étaient de 1,15 heures et 1,66
heure pour les comprimés et les gélules, respectivement. Ceci est inattendu
dans la mesure où les gélules permettent en général de rendre l'ingrédient actif
biodisponible plus rapidement.

- les valeurs AUC (Aire sous la courbe) totales sur 24 heures, exprimées
25 en nM.h, étaient de 4669 et 2552 pour les comprimés et gélules,
respectivement, correspondant à des aires sous la courbe par mg de 13,34 et
8,50 respectivement. Cela indique que le racécadotril était plus disponible de
56 % lorsqu'il était formulé sous forme de comprimés que dans la gélule
standard habituellement utilisée.

30 - la meilleure biodisponibilité des comprimés a permis ainsi une
administration des gélules deux fois par jour en comparaison avec
l'administration actuelle de trois fois par jour. En conséquence, les

concentrations du sérum de racécadotrilate 12 heures après l'administration des comprimés (et immédiatement avant l'administration suivante) étaient encore suffisamment élevées (environ 4 nM) pour inhiber l'enzyme enképhalinase cible, qui présente une valeur K_i de 2 nM pour le métabolite actif.

Exemple 4

Effet clinique comparé dans la diarrhée sévère

10 Cette comparaison a été conduite dans le cadre d'une étude multicentrique, à double aveugle et double placebo sur 221 sujets adultes ambulatoires souffrant de diarrhée aiguë. Les patients ont reçu soit un comprimé de 175 mg deux fois par jour (110 patients) soit la gélule traditionnelle de 100 mg trois fois par jour (111 patients). Les critères d'inclusion
15 correspondaient à l'apparition soudaine de diarrhée aiguë, définie par la présence d'au moins trois selles liquides ou semi-solides durant les dernières 24 heures et pendant une durée n'excédant pas 72 heures. Les critères de non inclusion comprenaient la présence de sang ou pus dans les selles ainsi qu'une diarrhée chronique.

20 Le critère d'évaluation principal correspondait au nombre de selles diarrhéiques ayant eu lieu entre le début du traitement et la guérison ou le jour 7 si les patients n'étaient pas guéris. Les critères additionnels incluaient le pourcentage de guérison lors de la visite finale, la durée de la diarrhée, l'évolution des symptômes associés, le besoin d'un traitement additionnel, le
25 pourcentage de disparition de la diarrhée.

Les traitements ont débuté lors de la première visite ; les patients ont également été observés au jour 3 et au jour 7 et ont dû remplir un agenda décrivant leurs symptômes. Le nombre moyen de selles diarrhéiques avant guérison, c'est-à-dire le critère d'efficacité principal, était de $4 \pm 3,8$ pour les comprimés versus 6.2 ± 11.2 pour les gélules. La comparaison de ces valeurs
30 au moyen d'une transformation racine carrée et ajustement de la sévérité de la

diarrhée à la ligne de base a démontré que le traitement deux fois par jour avec les comprimés était, de façon inattendue, significativement supérieur à l'administration traditionnelle trois fois par jour avec la gélule ($P \leq 0,0001$). Les critères secondaires ont montré les mêmes tendances et les seuls événements défavorables étaient mineurs, généralement liés à la pathologie plutôt qu'au traitement.

Il peut donc être conclu que le nouveau traitement est au moins aussi efficace que le traitement traditionnel et qu'il démontre les avantages d'une administration plus aisée et d'une amélioration de l'observance du traitement, en particulier chez les patients qui ne veulent pas interrompre leur rythme journalier.

REVENDEICATIONS

1. Comprimé de racécadotril constitué d'un noyau enrobé, ledit noyau comprenant du racécadotril.
- 5 2. Comprimé selon la revendication 1 permettant une administration deux fois par jour (b.i.d.).
3. Comprimé selon la revendication 1 ou 2 tel que ledit comprimé comprend entre 170 et 180 mg de racécadotril par comprimé.
4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes
10 comprenant environ 175 mg de racécadotril par comprimé.
5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant de 20 % à 50 % en poids de racécadotril.
6. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes tel que ledit noyau comprend, en plus du racécadotril, un ou plusieurs
15 excipients choisis parmi les charge(s), liant(s), désintégrant(s), lubrifiant(s).
7. Comprimé selon la revendication 6 tel que la ou les charges sont choisies parmi le monohydrate de lactose, la cellulose microcristalline, le mannitol, le sorbitol.
8. Comprimé selon la revendication 6 tel que le ou les liants sont
20 choisis parmi l'hydroxypropylcellulose, la polyvidone.
9. Comprimé selon la revendication 6 tel que le ou les désintégrants sont choisis parmi le carmellose calcium, l'amidon de maïs ou l'amidon pré-gélatinisé.
10. Comprimé selon la revendication 6 tel que le ou les lubrifiants sont
25 choisis parmi le stéarate de magnésium.
11. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes tel que l'enrobage est constitué d'un ou plusieurs excipients choisis parmi les agents augmentant la viscosité, les opacifiants, les agents plastifiants hydrophiles et les agents opacifiants colorants.

12. Comprimé selon la revendication 11 tel que l'enrobage est constitué d'alcool polyvinylique, de dioxyde de titane, de Macrogol et de talc.

13. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes tel que le noyau comprend, en poids :

- 5 - 20 à 50 % de racécadotril ;
- 25 à 50 % de charge(s) ;
- 9 à 25 % de désintégrant(s) ;
- 2 à 10 % de liant(s) ;
- 0,5 à 5 % de lubrifiant(s).

10 14. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes tel que le noyau comprend, en poids :

- 20 à 50 % de racécadotril ;
- 20 à 40 % de monohydrate de lactose ;
- 7 à 15 % de carmellose calcium ;
- 15 - 2 à 10 % d'hydroxypropylcellulose ;
- 5 à 10 % de cellulose microcristalline ;
- 2 à 10 % d'amidon pré-gélatinisé ;
- 0,5 à 5 % de stéarate de magnésium.

20 15. Comprimé selon l'une quelconque des revendications précédentes tel que le noyau comprend :

- 175 mg de racécadotril ;
- 144,1 mg de monohydrate de lactose ;
- 41 mg de carmellose calcium ;
- 18 mg d'hydroxypropylcellulose ;
- 25 - 32,5 mg de cellulose microcristalline ;
- 25 mg d'amidon pré-gélatinisé ;
- 4,4 mg de stéarate de magnésium.

16. Procédé de préparation d'un comprimé de racécadotril selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant les étapes de :

- 30 1) la préparation du noyau comprenant le racécadotril, puis
- 2) l'enrobage dudit noyau.

17. Procédé selon la revendication 16 tel que l'étape 1) comprend :

(i) la granulation ;

(ii) le séchage des granules obtenus ;

(iii) l'ajout et le mélange de la phase externe ; et

5 (iv) la compression du mélange final.

18. Procédé selon la revendication 17 tel que la granulation est réalisée par la méthode de granulation dite de granulation par voie humide.

19. Procédé selon la revendication 17 ou 18 tel que l'étape de granulation comprend :

10 a) la préparation d'un mélange de phase interne, comprenant, en sus du racécadotril, un(e) ou plusieurs charge(s) et désintégrant(s);

b) l'ajout et le mélange du liquide de granulation, comprenant un ou plusieurs liant(s) et de l'eau, à ladite phase interne.

20. Procédé selon la revendication 17 tel que la phase externe
15 comprend un ou plusieurs lubrifiant(s), charge(s), désintégrant(s) et/ou liant(s).

21. Utilisation de racécadotril pour la préparation d'un comprimé pour le traitement de la diarrhée pour administration deux fois par jour.

22. Utilisation selon la revendication 21 telle que ledit comprimé permet l'administration de 175 mg de racécadotril.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 681508
FR 0604302

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 1 563 848 A (BIOPROJET SOC CIV [FR]) 17 août 2005 (2005-08-17) * colonne 1, alinéa 3 - colonne 2, alinéa 8 * * colonne 4, alinéa 10 - colonne 5, alinéa 17 * * colonne 5, alinéa 25 - colonne 6, alinéa 28 * * colonne 7, ligne 17-22 * * colonne 8, alinéa 41 * * revendications 1-19 *	1-13, 16-22	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	SANKAR, D. GOWRI ET AL: "Spectrophotometric determination of famciclovir and racecadotril" ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 17, no. 3, 2005, pages 2043-2045, XP008073284	21,22	
A	* abrégé * * page 2044, alinéa 4 * * page 2045; tableau 2 *	1-20	
Y	WO 01/97801 A2 (BIOPROJET SOC CIV [FR]) 27 décembre 2001 (2001-12-27)	21,22	
A	* page 2, ligne 20-29 * * page 3, ligne 26-31 * * page 5; exemple 1 * * revendications 1-11 *	1-20	A61K A61P
A	WO 01/97803 A (GLAXOSMITHKLINE LAB [FR]) 27 décembre 2001 (2001-12-27) * page 1, ligne 25 - page 2, ligne 18 * * page 4, ligne 23 - page 5, ligne 7 * * page 5, ligne 17 - page 6, ligne 2 * * page 8 - page 10; exemples 1-3 * * revendications 1-10 *	1-22	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
17 janvier 2007		GOMEZ GALLARDO, S	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0604302 FA 681508**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17-01-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
EP 1563848	A	17-08-2005	AU 2005215262 A1	01-09-2005
			CA 2553827 A1	01-09-2005
			WO 2005079850 A1	01-09-2005

WO 0197801	A2	27-12-2001	AT 301999 T	15-09-2005
			AU 8960601 A	02-01-2002
			BG 107481 A	30-09-2003
			CA 2415957 A1	27-12-2001
			CN 1635884 A	06-07-2005
			CZ 20030185 A3	14-05-2003
			DE 60112756 D1	22-09-2005
			DE 60112756 T2	08-06-2006
			DK 1294372 T3	19-09-2005
			ES 2247163 T3	01-03-2006
			SK 762003 A3	01-07-2003
			US 2003166718 A1	04-09-2003

WO 0197803	A	27-12-2001	AU 6608401 A	02-01-2002
