



MD 1472 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1472** (13) **G2**  
(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>**: A 61 K 31/44, 9/50;  
A 61 P 1/00

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) <b>Nr. depozit:</b> 96-0332 (22) <b>Data depozit:</b> 1993.06.16 (31) <b>Nr.:</b> 92/07249 (32) <b>Data:</b> 1992.06.16 (33) <b>Țara:</b> FR  (41) <b>Data publicării cererii:</b> 1998.03.31, BOPI nr. 3/1998	(43) <b>Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului:</b> 2000.05.31, BOPI nr. 5/2000  (85) 1996.09.18 (86) PCT/FR93/00582, 1993.06.16 (87) WO 93/25204;1993.12.23
(71) <b>Solicitant:</b> ETHYPHARM, ES (72) <b>Inventatori:</b> DEBREGEAS, Patrice, FR; LEDUC, Gerard, FR (73) <b>Titular:</b> ETHYPHARM, ES (74) <b>Mandatar:</b> Babak Alexandr, MD	

(54) **Microgranule de omeprazol gastro-rezistente și procedeu de obținere a lor**

(57) **Rezumat:**

1  
Invenția se referă la medicină și anume la farmacologie.

5  
Esența invenției constă în aceea că microgranulele de omeprazol conțin miez neutru, constituit din zahăr și amidon, strat activ de omeprazol combinat cu manitol și înveliș polimeric gastro-rezistent, totodată raportul omeprazolului și manitolului în stratul activ constituie 1:1.

10  
Procedeul solicitat de obținere a microgranulelor de omeprazol include amestecarea omeprazolului și manitolului în prezența unui liant coloidal polimeric, aplicarea amestecului obținut pe

2  
miezurile neutre și aplicarea ulterioară a stratului de polimer gastro-rezistent, după care fulgii obținuți se extrag, se usucă și se calibrează. Aplicarea omeprazolului și manitolului pe miezul neutru se realizează în stare uscată cu ajutorul unei soluții liante polimerice de tipul hidroxipropilmetilcelulozei cu o viscozitate înaltă în amestecul din 80% mas. etanol și 20% mas. apă.

15  
Rezultatul este ameliorarea stabilității stratului activ.

Revendicări: 9

MD 1472 G2

## MD 1472 G2

3

### Descriere:

Prezenta invenție se referă la microgranulele farmaceutice ale omeprazolului, protejate de acțiunea sucului gastric, ce posedă stabilitate într-un termen de timp, ce corespunde cerințelor farmacologice, și la procedeul de obținere a acestor granule.

5 Omeprazolul sau 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfonil]-1H-benzimidazol, substanță antiulceroasă, care reduce secreția acidă gastrointestinală, este bine cunoscută [1].

Omeprazolul posedă o solubilitate foarte joasă în apă, însă în soluțiile de baze el, dimpotrivă, este bine solubil și în mediul acid el repede se dezagregă. Perioada de semidezagregare a lui este de 10 min în soluțiile apoase cu pH mai mic decât 4, 18 h la pH egal cu 6.5, și aproximativ 10 300 zile la pH egal cu 11.

De aceea la recepția orală a omeprazolului este necesar de a proteja o astfel de formă farmaceutică a substanței active de suctul gastric prin forma de capsule de gelatină, pastile sau prafuri, pentru a preintampina orice contact al substanței active cu mediul acid până la dizolvarea completă în intestin, unde omeprazolul va fi absorbit; alias, până când pH-ul mediului 15 înconjurător va depăși 6.8.

Caracteristica dizolvării receptorilor orale ale omeprazolului *in vitro*, de asemenea ca rezultatele de efect biologic, obținute pentru om cu ajutorul acestor recepturi orale, ce constă din granule protejate, au fost descrise [2].

Însă a fost observat că granulele obișnuite intestinale nu posedă stabilitatea suficientă în timp 20 pentru a le utiliza în formă farmaceutică eficientă (capsule de gelatină sau pastile din microgranule), deoarece s-a observat dezagregarea rapidă a bazei active, dacă ele sunt depuse în condițiile obișnuite de utilizare (temperatura camerei 25°C, umiditatea între 40 și 75%) cu formarea produselor nocive ale dezagregării, astfel cum sunt descrise, de exemplu, în Acta 25 Chemica Scandinavia, 43, 1989, 536-548 (Arne Brandstrom et al.).

Pentru a înlătura aceste dezavantaje a fost propus un procedeul de obținere a microgranulelor de omeprazol cu înveliș din polimer, rezistent la acțiunea sucului gastric prin amestecarea omeprazolului și manitolului în prezența liantului coloidal polimeric, după care amestecul se aplică pe granulele neutre din zahăr și amidon, apoi se aplică stratul protector polimeric cu aplicarea ulterioară a stratului de polimer, rezistent la acțiunea sucului gastric, fulgii se extrag, se usucă și se calibrează [3]. 30

Apoi microgranulele, obținute astfel, de obicei sunt protejate de acțiunea sucului gastric, pentru ca ele să corespundă standardelor de dizolvare și rezistență la acțiunea sucului gastric, determinate pentru recepția orală optimă a produsului, adică dizolvarea - mai mult de 75% peste 30 min în mediu apos cu pH 6.8 și rezistența la acțiunea sucului gastric - mai mult de 85 % peste 2 h 35 în mediu cu pH 1.2. Microgranulele descrise și procedeul de preparare a lor sunt cele mai apropiate, după esență, de prezenta invenție.

Însă, acest procedeul de obținere posedă un șir de neajunsuri serioase, atât din punct de vedere al tehnicii, cât și din punct de vedere economic. Primul din aceste neajunsuri constă în necesitatea preparării compoziției, produselor și amestecurilor cu riscul de intoxicare generală și instabilitate în procesul fabricării. Suplimentar este necesară utilizarea aparatului specializate și scumpe, ceea ce majorează prețul bazei active și duce spre costul produsului final extrem de înalt pentru utilizare largă la nivel mondial, totodată costul tratamentului zilnic cu utilizarea acestui produs este mult mai mare decât costul tratamentului cu utilizarea sării de bismut și metronidazol sau macrolid, ce acționează în calitate de agenți antiacizi și agenți, ce distrug *Helicobacter pylori* (agenți 45 responsabili pentru majoritatea ulcerelor gastrointestinale).

Problema prezentei invenții constă în elaborarea unui procedeul mai economic de obținere a microgranulelor de omeprazol, și obținerea unor microgranule cu un conținut uniform de omeprazol.

Pentru soluționarea acestei probleme a fost propus un procedeul de obținere a microgranulelor de omeprazol cu înveliș polimeric, rezistent la acțiunea sucului gastric prin amestecarea omeprazolului și manitolului, în prezența unui liant coloidal polimeric, după care se aplică pe granulele neutre din zahăr și amidon, apoi se aplică stratul protector de polimer, rezistent la acțiunea sucului gastric, fulgii se extrag, se usucă și se calibrează, totodată, aplicarea omeprazolului și manitolului se realizează în stare uscată cu ajutorul unei soluții liante de tipul hidroxipropilmetilcelulozei cu o viscozitate înaltă în amestec de 80% mas. de etanol și 20% mas. de apă. 50

Invenția se referă de asemenea la microgranulele de omeprazol cu înveliș de polimer, rezistent la acțiunea sucului gastric, care conține un miez neutru ce constă din zahăr și amidon cu un strat coloidal de polimer și stratul activ al omeprazolului în combinație cu manitolul și învelișul de polimer, raportul omeprazolului la manitol constituie 1:1. 55

## MD 1472 G2

4

Rezultatul tehnic constă în ameliorarea uniformității conținutului de omeprazol în microgranule.

Acest rezultat se obține datorită faptului că aplicarea omeprazolului și manitolului se realizează în stare uscată cu ajutorul soluției liante de polimer cu o viscozitate înaltă.

5 În conformitate cu invenția omeprazolul este utilizat în formă de praf, diluat cu o cantitate practic egală de manitol până la obținerea unei suspensii omogene stabile, și asigurarea uniformității conținutului omeprazolului la aplicarea pe miezul neutru, care constă din amestec de zahăr și amidon.

10 Deci, invenția prezentă se referă la microgranulele stabile de omeprazol, caracterizate prin aceea că ele conțin un miez neutru, ce constă din zahăr și amidon, acoperit cu un strat activ, ce conține omeprazol diluat cu manitol în cantitate practic egală, și stratul exterior care protejează de acțiunea sucului gastric.

Praful diluat conform invenției reprezintă un amestec de omeprazol, praf de manitol, laurilsulfat de natriu și carboximetilamidon.

15 Preferențial, praful este amestecat cu mărimea particulelor relativ egală, această mărime fiind mai mică decât 100 μ.

Mărimea practic egală înseamnă, că raportul de mase omeprazol/praf de manitol este 1, adică între 0.9 și 1.2.

20 Miezurile neutre, ce constau din zahăr și amidon în raport de masă: 4 părți la 1 parte de praf de omeprazol, au diametrul mediu între 0.7 mm și 0.9 mm.

Stratul de bază activă sau stratul activ, aplicat pe miezurile neutre, preferențial va avea grosimea de aproximativ între 100 și 300 μm (0.1 și 0.3 mm).

Pentru asigurarea bazei active în decursul păstrării microgranulelor conform invenției umiditatea stratului activ este de 1%, preferențial mai puțin de 0.5%.

25 În conformitate cu invenția stratul exterior conține stratul ce constă din manitol și liant, care izolează miezul pe care este aplicat omeprazolul, și stratul exterior, menit pentru protejarea stratului activ de acțiunea sucului gastric.

30 Preferențial, în calitate de agent liant este utilizată hidroxipropilmetilceluloza (HPMC), atunci când stratul, ce se opune acțiunii sucului gastric, include ftalat de hidroxipropilmetilceluloză (FHPMC) sau copolimeri anionici ai acidului metacrilic și talc.

35 Cu scopul satisfacerii criteriilor de dizolvare a microgranulelor de omeprazol *in vitro*, în corespundere cu care, cel puțin, 75% de omeprazol trebuie să fie dizolvate peste 30 min, dacă microgranulele sunt introduse într-un mediu de apă cu pH=6.3 la temperatura de 37°C, amestecul inițial de omeprazol și manitol este prelucrat cu aproximativ 10% carboximetilamidon (EXPLOTAB® comercializat de către compania MENDELL) cu scopul dezagregării complete a granulelor la pH=6.8 și aproximativ 5% de substanță superficial-activă, astfel ca laurilsulfat de natriu, care ameliorează dizolvarea omeprazolului în mediul intestinului.

40 Mai mult ca atât, soluțiile de hidroxipropilmetilceluloză (PHARMACOAT®, comercializat de către compania CHEN-ETSU), ce posedă viscozitate înaltă, de ordinul 15 centipuas (15x10<sup>-3</sup>P.s.) și utilizate în formă de soluții în amestecul a cel puțin 80% etanol și nu mai mult de 20% apă, de exemplu, în amestec a 10 părți de apă la 90 părți de etanol de 95°, și utilizate în cantități mici cu scopul de a limita încât este posibil conținutul solvenților și apei în granule la obținerea granulelor active, sunt utilizate în calitate de soluții liante pentru aplicarea stratului activ pe miezul neutru și apoi protecție suplimentară de manitol.

45 La obținerea granulelor de omeprazol după prelucrarea preliminară a granulelor de omeprazol activ și manitol prin depunere a siropului de zaharoză de 33% în amestec 44/56 de masă de apă și etanol cu formarea stratului intermediar este aplicată acoperirea stabilă la acțiunea sucului gastric ce constă din ftalat de hidroxipropilmetilceluloză (marca HP 50R, comercializată de către firma SHIN-ETSU) în formă de soluție de 7.5% în amestecul de 80/20 din masă de acetonă și etanol de 95°, totodată masa generală de zaharoză în siropul de zahăr este de 25% din masa acoperirii finale, care protejează contra acțiunii sucului gastric. Acest strat extern poate conține talc în calitate de mijloc de alunecare.

55 În decursul tuturor etapelor de aplicare a acoperirilor temperatura granulelor este menținută între 32 și 38°C; între toate etapele este efectuată uscarea astfel ca conținutul de solvenți și apă să fie minimal, totodată conținutul final de apă este mai mic de 1%, iar de etanol - mai puțin de 2000 ppm.

Alte caracteristici și avantaje ale acestei invenții vor deveni mai clare în lumina exemplurilor următoare.

## MD 1472 G2

5

**Exemplul 1.** Procedeu de obținere a microgranulelor, ce conțin 8.41% de masă de omeprazol.

Toate cantitățile indicate sunt exprimate în kg de masă uscată a cantității finale egale cu 237.80 kg de microgranule cu conținut de omeprazol de 84.1 mg/g de microgranule.

5

	Compoziția
Granule neutre de zahăr și amidon	80.00
Stratul activ:	
Omeprazol	20.00
Manită	20.00
Carboximetilamidon (CMA)	4.00
Laurilsulfat de natriu	2.00
Stratul protector suplimentar:	
Manită	50.00
Zaharoză	8.00
HPMC 15 centipuas	3.20
Stratul ce opune rezistență sucului gastric	
FHPMC	32.00
Talc	18.60
	<hr/>
	237.80

10        Procedeu în conformitate cu invenția constă în aceea că 20 kg de omeprazol sunt diluate cu 20  
kg de manită în prezența CMA și 2 kg de laurilsulfat de natriu și amestecul uscat obținut este legat  
cu 80 kg de miezuri neutre de zahăr și amidon cu diametrul între 0.7 și 0.9 mm, soluția HPMC  
15        (1.6 kg) de 4% în amestec cu apa (20 părți) și etanol de 95° (80 părți) într-o turbină rotativă cu  
fundul plan oblic se aplică pe granulele active obținute astfel cu ajutorul a 50 kg de manită, cu  
prelucrare ulterioară a granulelor obținute astfel cu sirop de zahăr de 33% (8 kg de zaharoză), ce  
constă din 44 părți de apă la 56 părți de etanol de 95°, și în sfârșit, este aplicată acoperirea, de  
protecție contra acțiunii sucului gastric, cu ajutorul încărcării a 32 kg de FHPMC în formă de  
soluție de 7% în amestec a 80 părți de etanol de 95° la 20 părți de acetonă.

20        Granulele obținute astfel opun rezistență acțiunii sucului gastric mai mult decât cu 85% în  
mediul cu pH egal cu 1.2, deoarece peste 2 h la temperatura 37°C cantitatea de omeprazol  
neeliberat în acest mediu este de 91.7%. În mediu apos cu pH=6.8 dizolvarea granulelor peste 30  
min prezintă conținutul de omeprazol de 92%, adică cantitatea mai mare decât 72%, ce reprezintă  
standardul minimal admisibil.

25        La sfârșitul a 12 și 24 luni valorile corespunzătoare a rezistenței la acțiunea sucului gastric  
este de 92.1% și 92.8%, iar dizolvarea la pH egal cu 6.8 se realizează la 91.4% și 93.8% în  
aceleași condiții de lucru.

30        Mai mult ca atât, culoarea bej foarte deschisă a granulelor, ce sunt păstrate în capsule de  
gelatină la temperatura camerei și umiditatea mediului înconjurător (60%) în butelii de sticlă,  
astupate cu dop de protecție și care conține agent de uscarea, rămâne neschimbată în decurs de cel  
puțin 24 luni.

### **Exemplul 2.** Cercetarea stabilității

35        Cercetarea stabilității omeprazolului a fost efectuată la 4 grupe de capsule de gelatină, ce  
includ microgranule conform invenției, și la o grupă de microgranule. Mai jos sunt prezentate  
datele referitoare la cercetările grupelor de probe, condițiilor de păstrare, metodelor de analiză și  
rezultatele.

#### 1. CERCETĂRILE GRUPELOR DE PROBE

Capsule de gelatină cu omeprazol

C458-1-2, C458-1-6, C458-2-3 și C458-2-4

40        Microgranule de omeprazol

UQM 001-3

Grupele	Data fabricării	Timpu păstrării
---------	-----------------	-----------------

## MD 1472 G2

6

		(luni)
C458-1-2,	iunie 1983	36
C458-1-6,	februarie 1984	36
C458-2-3	septembrie 1984	24
C458-2-4	octombrie 1984	24
UQM 001-3	octombrie 1990	3

### 2. CONDIȚIILE PĂSTRĂRII

-25°C - umiditatea relativă 60%

-30°C - umiditatea relativă 30-40%, 60%

-37°C - umiditatea relativă 20-30%, 90%

-50°C - umiditatea relativă 80%

- frigider.

### 3. ANALIZA PROBELOR

#### a. Capsule de gelatină

Proba soluției

A. - pentru determinarea numerică a omeprazolului conținutul a 5 capsule de gelatină a fost depus într-o retortă gradată cu volumul de 250 ml, apoi au fost depuse 200 ml de soluție de amoniac metanol-hidrică (95/5) și au fost malaxate într-un agitator magnetic timp de 30 min. Cu ajutorul solventului volumul a fost adus până la marcare. 10 ml de diclorometan au fost filtrate și diluate în retorta de 100 ml și volumul a fost adus până la marcare cu ajutorul soluției de metanol-amoniac-diclorometan (24/1/75).

B - pentru determinarea produselor de dezagregare conținutul a două capsule de gelatină a fost dizolvat în 8 ml de soluție de metanol-amoniac (95/5) și malaxat cu agitatorului magnetic timp de 30 min. 2.5 ml de filtrat din 100 ml diclorometan se injecta imediat în cromatograf.

Aparatura și condițiile

- Aparat pentru cromatografie lichidă de înaltă eficiență CLHP echipat cu un detector U.V.

- Precolonetă de siliciu, 7μm, cu lungimea de 15 mm și diametrul intern 3.2 mm (*Brownlee sau echivalentă*).

- Colonetă Lichrosorb Si 60, cu 5 μm cu lungimea 124 mm și diametrul intern 4 mm (*Hibar Merk sau echivalentă*).

- Viteza fluxului: 1ml/min

- Indicațiile sunt înscrise la 280 nm

- Injectarea: 40 μm.

Controlul sistemului

După obținerea stabilității liniei de bază sistemul este controlat în modul următor:

Este dizolvat omeprazol standard în cantitate de 5 ml și 5 ml de sulfon corespunzător H 168/66 (formula cărui este reprezentată mai jos) în 100 ml de fază mobilă. Injectarea a 40 ml are loc de câteva ori, până când se va obține un timp de reținere constant (diferența dintre două injectări <1%).

Timpul de reținere a omeprazolului este de 10 min, iar timpul de reținere a sulfonului H 168/66 - 8 min.

#### b. Microgranule

Determinarea conținutului procentual al omeprazolului în microgranule

Conținutul omeprazolului în microgranule este determinat cu ajutorul spectrometriei ultraviolete după separarea prin cromatografia lichidă de înaltă eficiență.

#### Reactivii

- Acetonitril pentru CLHP (de exemplu, CARLO ERBA nr. 412409)

- Fosfat de natriu dibazic (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)

- Fosfat de natriu monobazic (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O)

- Apă distilată

- Substanțe de referință: omeprazol.

Dispozitive

Aparat pentru cromatografia lichidă echipat cu detector UV (280 nm):

\* 2 colonete din oțel inoxidabil în set:

- precoloneta: lungimea 1.5cm -Ø intern 3.2 mm - mărimea granulelor 7μm

- coloneta: lungimea 12.5 cm - Ø intern 4 mm - mărimea granulelor 5 μm

\*Faza staționară: Lichrosorb RP18

\*Sistemul de injectare: pentru cantitatea de 20 ml (de exemplu, injectorul automat WISP 712).

## MD 1472 G2

7

\* Integratorul: LCI 100 PERKIN ELMER sau WATERS 645 DATA MODULE

Testarea rezistenței la acțiunea sucului gastric și dizolvare

Microgranulele au fost amestecate timp de 2 h 30 min în condiții prielnice la temperatură constantă ( $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ) într-un aparat de dizolvare.

5 Aparatură

Aparatul de dizolvare utilizat este un aparat cu palete, descris în Farmacopiea Europeană.

Viteza de rotație: 100 rot/min

Volumul utilizat: 500 ml de mediu cu pH 1.2

Se adaugă 500ml de mediu cu pH 7.6.

10 Mediile

Mediul I: Mediu acid

Intr-o retortă gradată cu volumul de 1L se introduc 2 g de clorură de natriu și 7 ml de acid clorhidric concentrat (37%). Se completează volumul până la marcă cu apă purificată. Se amestecă până la dizolvare. pH acestei soluții trebuie să fie de  $1.2 \pm 0.05$ .

15 Mediul II: Mediul cu pH 7.6 (pentru adăugare).

Soluția de fosfat sodic dibazic ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) 0.235 M.

Este preparat 1 L de soluție pentru 2 vase.

#### 4. REZULTATE ȘI CONCLUZI

20 Rezultatele sunt sumate în tabelele următoare.

La determinarea conținutului impurităților în toate grupele de probe au fost găsite două impurități principale. În tabelele cu rezultatele obținute ele sunt marcate prin I și I'.

A: Perioada de păstrare (în luni)

B: Condițiile de păstrare -  $^{\circ}\text{C}$ . Umiditate relativă

25 C: Aspectul

#### Capsule de gelatină cu omeprazol, grupa C 458-1-2

Tabelul 1

A	B		C	D	E	I	I'	Alții, %
						%	%	
0			a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	a	7	20.1	<0.5	<0.5	<0.2
	50	80	c	7	19.4	<0.5	<0.5	<0.3
12	25	60	a	5	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	6	20.1	<0.5	<0.5	<0.2
24	25	60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	c	7	20.2	<0.5	<0.5	<0.3
30	25	60	a	6	20.3	<0.5	<0.5	<0.3
36	25	60	b	6	19.9	<0.5	<0.5	<0.3
	60		a	6	20.8	<0.5	<0.5	<0.2

30 a=alb, b=colorat, corespunde, c=colorat, nu corespunde.

#### Capsule de gelatină cu omeprazol, grupa de probe C458-1-6

Tabelul 2

A	B		C	D	E	I	I'	Alții, %
						%	%	
0			a	5	19.4	<0.5	<0.5	<0.2
6	25	60	a	5	19.6	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	a	6	19.5	<0.5	<0.5	<0.2
	50	80	c	7	18.7	<0.5	<0.5	<0.4
12	25	60	a	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2

## MD 1472 G2

8

	30	60	b	6	19.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25	60	a	5	19.7	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	b	5	19.1	<0.5	<0.5	<0.3
24	25	60	a	6	19.0	<0.5	<0.5	<0.2
	30	60	c	6	19.2	<0.5	<0.5	<0.3
30			a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	a	5	19.3	<0.5	<0.5	<0.2
36			a	6	19.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25	60	b	5	19.2	<0.5	<0.5	<0.2

a=alb, b=colorat, corespunde, c=colorat, nu corespunde.

### Capsule de gelatină cu omeprazol, grupa de probe C458-2-3

5

Tabelul 3

A	B	C	D	E	I %	F I' %	Alții, %
0		a	<5	21.2	<0.5	<0.5	<0.2
6	frigidier	a	<5	20.9	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	a	5	21.1	<0.5	<0.5	<0.2
12	frigidier	a	5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	a	<0.5	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
18	frigidier	a	<0.5	20.6	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	a	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.2
24	25 60	a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2

a=alb;

### Capsule de gelatină cu omeprazol, grupa C458-2-4

10

Tabelul 4

A	B	C	D	E	I %	F I' %	Alții, %
0		a	6	20.7	<0.5	<0.5	<0.2
6	25 60	a	<5	20.8	<0.5	<0.5	<0.2
12	25 60	a	5	20.3	<0.5	<0.5	<0.2
18	25 60	a	6	20.5	<0.5	<0.5	<0.2
24	frigidier	a	5	20.0	<0.5	<0.5	<0.2
	25 60	b	5	20.4	<0.5	<0.5	<0.5

a=alb; b=colorat, corespunde;

### Microgranule de omeprazol UQM 001-3

15

A: Perioada conservării (în luni)

B: Condițiile conservării - °C, Umiditate relativă

C: Aspect

D: Conținut de omeprazol (mg/g)

E: Testarea rezistenței la acțiunea sucului gastric

20

F: Testarea dizolvării - %

A	B	C	D	E	F	
0		a	78.0	95.9	95.0	
1	25	55-65	a	80.8	93.9	94.0
	30	30-40	a	81.2	94.4	95.0
	37	20-40	a	80.4	97.0	97.0
	37	90	a	77.6	97.5	100.0
3	25	56-65	a	81.4	91.6	92.0

## MD 1472 G2

9

30	30-40	a	79.1	95.7	96.0
37	20-40	a	80.2	92.0	93.0
37	90	c	41.9	-	-

a=alb, b=colorat, corespunde, c=colorat, nu corespunde

Capsulele de gelatină posedă stabilitate înaltă în frigider și la temperatura de 25°C, până la 36 luni inclusiv. Toate impuritățile posedă concentrația mai mică de 0.50%.

5 Conținutul impurităților crește relativ cu ridicarea temperaturii și umidității și poate deveni suficient pentru a provoca colorarea granulelor.

Microgranulele păstrate în volum mare posedă stabilitate înaltă în decurs de 3 luni la temperatura camerei și umiditate relativă 55-65%, la temperatura de 30°C și umiditatea relativă 30-40%, la temperatura de 37°C și umiditatea relativă 20-30%; și în decurs de o lună la temperatura de 37°C și umiditatea relativă 90%.

### TERMENUL DE VALABILITATE

În lumina rezultatelor obținute particularitățile caracteristice se mențin în decurs de 36 luni cu condiția că temperatura în acest termen nu va depăși 25°C.

15

### CARACTERISTICILE

1. Aspect	Capsule de gelatină solide ce conțin granule de la culoare nu prea albă până la culoarea mai puțin sau mai mult bej fără de particule străine.
2. Masa medie	Aproximativ 235mg±10%
3. Conținutul omeprazolului	18.0-22.0 mg/capsulă de gelatină (90-110%)
4. Rezistența la acțiunea mediului acid	≥85%
5. Gradul de eliberare la pH 6.8	≥75%
6. Produsele dezagregării	Conținutul total ≤2.0%, conținutul produsului individual ≤0.5%.

20 Evident că un specialist calificat în acest domeniu va putea realiza invenția în microgranule, în particular, utilizând aparate în stadiul formării acoperirii, de exemplu, utilizând stratul fals lichefiat în locul turbinei cu fundul plat, descris mai sus, sau cu ajutorul polimerilor metacrilici, utilizați în calitate de materiale, ce protejează de acțiunea sucului gastric (de exemplu, Eudragit L 100-55 sau L 30 D firma Rohm & Hass), sau utilizând alți polimeri, ce manifestă rezistență acțiunii sucului gastric, fără a se sustrage de la contextul și domeniul acțiunii invenției prezente.

25 Din altă parte, invenția nu este menită pentru obținerea microgranulelor cu ajutorul metodelor obișnuite de extruziune, descrise în publicările precedente: aceste metode necesită utilizarea omeprazolului în soluție, în masă cu conținut de dizolvanți și apă, care sunt evitate în procedeu dat, cu scopul evitării urmărilor nestabilității omeprazolului în astfel de condiții.

30

35

40

## MD 1472 G2

10

5

10

15 **(57) Revendicări:**

1. Microgranule de omeprazol gastro-rezistente, ce conțin miez neutru constituit din zahăr și amidon, strat activ ce cuprinde omeprazol în combinație cu manitol și înveliș polimeric gastro-rezistent, **caracterizate prin aceea că** raportul omeprazolului și manitolului constituie 1:1.

20 2. Microgranule, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** stratul activ conține opțional 10% mas. de carboximetilamidon.

3. Microgranule, conform revendicării 2, **caracterizate prin aceea că** stratul activ conține opțional 5% mas. de substanță tensioactivă de tipul laurilsulfatului de sodiu.

4. Microgranule, conform oricăreia din revendicările 1-3, **caracterizate prin aceea că** pe suprafața stratului activ este aplicat opțional un strat de protecție, ce constă din manitol.

25 5. Microgranule, conform revendicării 4, **caracterizate prin aceea că** stratul de manitol este aplicat cu ajutorul unui liant polimeric cu vâscozitate înaltă de tipul hidroxipropilmetilcelulozei.

6. Procedeu de obținere a microgranulelor de omeprazol gastro-rezistente prin amestecarea omeprazolului și manitolului în prezența unui liant coloidal polimeric, aplicarea acestui amestec pe miezurile neutre de zahăr și amidon, apoi aplicarea opțională a stratului protector, cu aplicarea ulterioară a învelișului polimeric gastro-rezistent, după care fulgii obținuți se extrag, se usucă și se calibrează, **caracterizat prin aceea că** aplicarea amestecului de omeprazol și manitol pe miezurile neutre se realizează în stare uscată cu ajutorul unei soluții liante polimerice de tipul hidroxipropilmetilcelulozei cu o vâscozitate înaltă în amestecul din 80% mas. etanol și 20% mas. apă.

35 7. Procedeu, conform revendicării 6, **caracterizat prin aceea că** aplicarea fiecărui strat de amestec uscat este însoțită de uscare la temperatura între 35...40°C până la cantitatea de apă în microgranulele active de 1% și conținutul de etanol - până la 2000 ppm.

8. Procedeu, conform revendicării 6 și 7, **caracterizat prin aceea că** sunt utilizate miezuri neutre cu dimensiunile între 0.7...0.9 mm.

40 9. Procedeu, conform revendicării 6 - 8, **caracterizat prin aceea că** pentru aplicarea amestecului activ și învelișului polimeric gastro-rezistent sunt utilizate turbine cu fundul plat.

45

**(56) Referințe bibliografice:**

- |   |                    |                  |
|---|--------------------|------------------|
| 1. SE 7804251 A   | <b>Set secție:</b> | EGOROVA Tamara   |
| 2. Pilbran A., Cederberg C. Journal de Gastro-enterologie Scandinave. 1985, vol. 20 (suppl. 108), p. 108. | <b>Examinator:</b> | TIMONIN Alexandr |
| 3. EP 0247983 A   |                    |                  |

**Redactor:**

ANDRIUȚĂ Victoria

## RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 96-0332	(85) Data fazei naționale PCT: 18.09.1996
(22) Data depozit: 16.06.1993	(86) Cerere internațională PCT: PCT/FR93/00582, 16.06.1982
(30) Priorități recunoscute :	
(31) nr.: 92/07249 32) data : 16.06.1992 33) țara: :FR	
(54) <b>Titlul</b> : Microgranule de omeprazol și procedeu de obținere a lor	
Termeni caracteristici în limba română: omeprazol	
II. D O C U M E N T A R E ÎN LITERATURA DE BREVETE DE INVENȚII	
Indicii clasificărilor de brevete :	
(51) Int. Cl. : A 61 K 31/44, 9/50	
MD Perioada 1994-1999	Brevete: n-a fost selectat
	Cereri publicate: n-a fost selectat
	Cereri nepublicate: n-a fost selectat
	Certificate MU: n-a fost selectat
BEA Perioada:1996-1999	Brevete: n-a fost selectat
	Cereri: n-a fost selectat
	Rapoarte de documentare n-a fost selectat
Data 24.11.1999	Examinator Timonin Alexandr