



MD 3047 B1 2006.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3047** (13) **B1**
(51) Int. Cl.: *A61K 33/18* (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2005 0305 (22) Data depozit: 2005.10.13	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.05.31, BOPI nr. 5/2006
(71) Solicitanți: CIUMEICA Valentina, MD; IVANOVA Raisa, MD; VALICA Vladimir, MD; TATAROV Pavel, MD	
(72) Inventatori: CIUMEICA Valentina, MD; IVANOVA Raisa, MD; VALICA Vladimir, MD; TATAROV Pavel, MD	
(73) Titulari: CIUMEICA Valentina, MD; IVANOVA Raisa, MD; VALICA Vladimir, MD; TATAROV Pavel, MD	

(54) **Comprimat cu conținut de iod**

(57) **Rezumat:**

<p style="text-align: center;">1</p> <p>Invenția se referă la medicină, în particular la un comprimat cu conținut de iod.</p> <p>Comprimatul, conform invenției, conține un complex de iod-amidon cu un conținut de iod de 6,0...8,0 mg/g, obținut la amestecarea amidonului, preventiv spălat și separat de faza lichidă, cu soluție hidroalcoolică de iod de 2...5% în raport respectiv de (100...200):(0,6...1,6), amidon de cartofi, lactoză și carboximetilceluloză sodică, componentele fiind luate în următorul raport pentru</p>	5	<p style="text-align: center;">2</p> <p>un comprimat cu un conținut de iod de 50±7,5 μg, în % mas.:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">complex de iod-amidon</td> <td style="text-align: right;">2,5...3,4</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">amidon de cartofi</td> <td style="text-align: right;">50,0...80,0</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">lactoză</td> <td style="text-align: right;">10,0...20,0</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">carboximetilceluloză sodică</td> <td style="text-align: right;">10,0...20,0</td> </tr> </table> <p>Revendicări: 1</p>	complex de iod-amidon	2,5...3,4	amidon de cartofi	50,0...80,0	lactoză	10,0...20,0	carboximetilceluloză sodică	10,0...20,0
complex de iod-amidon	2,5...3,4									
amidon de cartofi	50,0...80,0									
lactoză	10,0...20,0									
carboximetilceluloză sodică	10,0...20,0									

15

MD 3047 B1 2006.05.31

MD 3047 B1 2006.05.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în particular la un comprimat cu conținut de iod, având ca principiu activ un complex de iod-amidon. Această substanță este obținută pe bază de materie primă locală – amidon alimentar de cartofi sau porumb, procedeul de obținere fiind brevetat (MD 2001 G2 2002.09.30).
5 Complexul de iod-amidon are un conținut standardizat de iod în limitele 6,0...8,0 mg pentru 1,0 g produs, ce poate fi ușor recalculat pentru dozele nictemerale de iod (50...150 μg/zi) recomandate de OMS în stările de iododeficiență.

Sunt cunoscute un șir de preparate cu conținut de iod sub formă de comprimate, care condițional pot fi clasificate în două grupe ce conțin compuși:

- 10 - anorganici ai iodului, pe bază de iodură de potasiu: Iodid 100, Iodomarin, Kaliu iodid 200, Antistrumin [1];
- organici ai iodului, pe bază de iod-cazeină (iod-activ) [2] și pe bază de iod-amidon [3].

Neajunsul comprimatelor cu iodură de potasiu constă în aceea că substanța activă conține nu numai iod, ci și potasiu, dezechilibrul primar al căruia în organismul uman (hiperkaliemia), influențează direct echilibrul acidobazic.

15 Neajunsul preparatelor cu iod-cazeină constă în aceea că iodul este legat covalent cu macromoleculele caseinei, ceea ce reduce hidroliza iod-cazeinei și, prin urmare, asimilarea iodului după administrarea preparatului este parțială. De asemenea caseina, fiind o proteină lactică, se asimilează destul de greu de către organismul uman, mai cu seamă de cel al copiilor. Posibil că, în legătură cu acest fenomen, comprimatele cu iod-cazeină nu sunt înregistrate ca preparat medicamentos, ci doar ca supliment alimentar biologic activ.

20 Utilizarea compoziției uscate de iod-amidon în forme farmaceutice înlătură aceste neajunsuri, deoarece iodul absorbit de macromoleculele amidonului se află în diferite forme chimice: I_2 , I^- , I_3^- , I_5^- , fiind legat cu legături hidrogenice. Această stare a iodului favorizează asimilarea iod-amidonului de către organismul uman începând chiar din cavitatea bucală, unde sub influența enzimelor α - și β -amilazei compoziția de iod-amidon se hidrolizează accelerat, eliberând iodul din catenele amilozei.

25 Totodată, utilizarea complexului de iod-amidon, propus pentru formele medicamentoase conform sursei [3], este limitată. Substanța cu conținut de 3 mg iod pentru 100 mg amidon este obținută pe bază de amidon special și scump (cu fracția amilozei de până la 70%). Formula comprimatelor nu este clar definită, ceea ce ar presupune un neajuns al acestora: conținutul destul de mare al iodului. Conform datelor OMS, norma de administrare nictemerală a iodului, în scop de profilaxie și necesar-vitală pentru adulți, este de 150 μg iod, iar forma farmaceutică menționată conține 3000 μg iod, ceea ce depășește doza nictemerală de 20 ori. Ca rezultat aceste forme farmaceutice specificate în sursă (comprimate și capsule) pot fi indicate doar în stări iododeficitare agravate, cum ar fi displazia și cancerul glandelor mamare, endometrioză, sindromul premenstrual și afecțiuni ca rezultat al radiației nucleare.

30 Utilizarea complexului de iod-amidon cu conținut de 6,0...8,0 mg/g iod are câteva avantaje, și anume pentru obținerea complexului amidon alimentar de cartofi (porumb) se folosește materie primă locală ieftină și destul de accesibilă. Alt avantaj este că conținutul de 6,0...8,0 mg/g iod permite recalcularea strictă a dozei terapeutice și inofensive pentru profilaxia și tratamentul maladiilor iododeficitare.

40 Problema pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui preparat medicamentos cu un conținut standardizat de iod sub formă de comprimat, destinat pentru profilaxia și tratamentul maladiilor iododeficitare.

45 Comprimatul, conform invenției, conține un complex de iod-amidon cu un conținut de iod de 6,0...8,0 mg/g, obținut la amestecarea amidonului, preventiv spălat și separat de faza lichidă, cu soluție hidroalcoolică de iod de 2...5% în raport respectiv de (100...200):(0,6...1,6), amidon de cartofi, lactoză și carboximetilceluloză sodică, componentele fiind luate în următorul raport pentru un comprimat cu un conținut de iod de $50 \pm 7,5$ μg, în % mas.:

50	complex de iod-amidon	2,5...3,4
	amidon de cartofi	50,0...80,0
	lactoză	10,0...20,0
	carboximetilceluloză sodică	10,0...20,0.

Amestecul se supune presării directe la presiunea de 9,81 MPa.

55 Comprimatele obținute corespund exigențelor farmaceutice, iar formula optimă selectată asigură un conținut precis dozat al iodului.

Formula optimă a comprimatelor a fost determinată experimental prin selectarea anumitor raporturi ale componentelor, și anume a substanței active și celor auxiliare. Prescripțiile obținute au fost cercetate conform parametrilor:

- capacitatea de curgere sau fluiditatea amestecului pulverulent pentru comprimare (g/s);
- timpul de dezagregare a comprimatelor (minute).

MD 3047 B1 2006.05.31

4

Mai întâi a fost selectată formula ce avea o capacitate de curgere cât mai înaltă, la fel și un aspect al comprimatelor obținute corespunzător cerințelor, variind rata componentelor în formulă. Partea de masă a iod-amidonului este dependentă de conținutul inițial al iodului în substanță și se recalculează doza echivalentă cu $50,0 \pm 7,5 \mu\text{g}$ iod pentru un comprimat.

5 Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Nr. d/o	Părțile de masă ale componentelor, în % de masă				Capacitatea de curgere, g/s	Timpul de dezagregare, minute
	iod-amidon	lactoză	CMC-Na	amidon		
1.	2,5...3,3	15	0	restul până la 100	5,29	<1
2.	2,5...3,3	0	15	restul până la 100	6,00	6,50
3.	2,5...3,3	15	15	restul până la 100	5,46	9,25
4.	2,5...3,3	10	10	restul până la 100	7,06	9,00
5.	2,5...3,3	20	20	restul până la 100	5,63	10,67

10 Capacitatea de curgere (g/s) a fost determinată cu ajutorul dispozitivului VP-12A – vibrator pentru pulberi. Conform tabelului 1 raportul optim este cel cu numărul de ordine 4, având o capacitate de curgere mai înaltă, asigură o umplere uniformă, cantitativă a orificiilor matriței, totodată comprimatele corespund cerințelor FS, ediția XI, conform următorilor indici: *aspect* – uniforme, culoare albă-surie caracteristică componentelor, cu suprafețe plane și margini intacte; *friabilitatea* – cel mult 0,5%; *timp de dezagregare* – 8...10 minute; *masa medie* – 0,25 g; *abaterea de la masa medie* $\pm 1\%$.

15 Valoarea presiunii de comprimare a fost stabilită experimental, ea influențează direct calitatea comprimatelor, și anume: friabilitatea și timpul de dezagregare a acestora. Dezagregarea comprimatelor a fost determinată la aparatul 545-AK-1, iar friabilitatea respectiv la aparatul 545-P-AK-8. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

20

Parametri	Valorile presiunii de comprimare, MPa					
	2,45	4,90	7,36	9,81	12,26	14,71
Friabilitatea, %	>20	>20	<10	0,41	<0,41	<0,41
Timp de dezagregare, minute	<1	<1	1...2	8...10	18...20	>20

25 Astfel, conform datelor din tab. 2 valoarea optimă a presiunii de comprimare este de 9,81 MPa. Comprimatele obținute la această presiune corespund cerințelor FS, ediția XI. O presiune mai mică de 9,81 MPa nu asigură nici friabilitate și nici timp de dezagregare eficient, comprimatele se macină sau se deformează la o neînsemnată atingere, iar timpul de dezagregare este prea mic. Comprimarea la valori mai mari de 9,81 MPa este nerațională, deoarece comprimatele ce se obțin au un timp de dezagregare mai înalt decât cel prevăzut de farmacopee, la fel se cheltuie mai multă energie.

Exemplul 1

Comprimate 0,25 g – prepararea a 100,0 g de amestec pulverulent.

30 Fiecare dintre componentele amestecului elaborat pentru comprimate se cântărește separat. În mojarul cu numărul corespunzător se introduce aproximativ $\frac{1}{4}$ din cantitatea de amidon de cartofi (76,0020 g) și se amestecă cu 4,0120 g de iod-amidon, amestecul capătă o nuanță albastruie. Apoi se adaugă restul cantității de amidon de cartofi și se omogenizează, după care se adaugă amestecul alcătuit din 10,0050 g de lactoză și 10,0010 g carboximetilceluloză – sodiu. Masa se omogenizează și se presează direct la presiunea de 35 comprimare egală cu 9,81 MPa. Se obțin 396 comprimate uniform regulate cu masa de 0,25 g, abaterea de la masa medie <1%. Friabilitatea – 0,41%, timpul de dezagregare – 8...10 minute. Conținutul de iod determinat pentru un comprimat constituie 43,14 μg .

Exemplul 2

Comprimate 0,25 g – prepararea a 100,0 g de amestec pulverulent.

40 Fiecare dintre componentele amestecului elaborat pentru comprimate se cântărește separat. În mojarul cu numărul corespunzător se introduce aproximativ $\frac{1}{4}$ e din cantitatea de amidon de cartofi (71,0100 g) și se amestecă cu 4,0140 g de iod-amidon, amestecul capătă o nuanță albastruie. Apoi se adaugă restul cantității de amidon de cartofi și se omogenizează, după care se adaugă amestecul alcătuit din 15,0010 g de lactoză și 10,0020 g carboximetilceluloză – sodiu. Masa se omogenizează și se presează direct la presiunea de 45 comprimare egală cu 9,81 MPa. Se obțin 398 comprimate uniform regulate cu masa de 0,25 g și abaterea de la masa medie <1%. Friabilitatea – 0,30%, timpul de dezagregare – 7...9 minute. Conținutul de iod determinat pentru un comprimat constituie 48,08 μg .

MD 3047 B1 2006.05.31

5

5 Rezultatul invenției constă în obținerea unui preparat medicamentos sub formă de comprimate cu un anumit conținut de iod, destinate pentru profilaxia și tratamentul bolilor iododeficientare. Substanța activă este complexul de iod-amidon obținut pe bază de materie primă locală – amidon alimentar de cartofi sau porumb. Complexul de iod-amidon are un conținut standardizat de iod în limitele 6,0...8,0 mg pentru 1,0 g produs, ce poate fi ușor recalculat pentru dozele nictemerale de iod (50...150 μg/zi) recomandate de OMS în stările de iododeficiență.

10

(57) Revendicare:

15 Comprimat cu conținut de iod care conține un complex de iod-amidon și substanțe auxiliare, caracterizat prin aceea că în calitate de complex de iod-amidon conține un complex cu un conținut de iod de 6,0...8,0 mg/g, obținut la amestecarea amidonului, preventiv spălat și separat de faza lichidă, cu soluție hidroalcoolică de iod de 2...5% în raport respectiv de (100...200):(0,6...1,6), iar în calitate de substanțe auxiliare amidon de cartofi, lactoză și carboximetilceluloză sodică, componentele fiind luate în următorul raport pentru un comprimat cu un conținut de iod de $50 \pm 7,5$ μg, în % mas.:

20	complex de iod-amidon	2,5...3,4
	amidon de cartofi	50,0...80,0
	lactoză	10,0...20,0
	carboximetilceluloză sodică	10,0...20,0

25

(56) Referințe bibliografice:

1. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmaceutic. Chișinău, 2004, p. 24, 672-675
2. RU TV 9280-002-17664661-00
3. US 5955101 A 1999.09.21

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

COLESNIC Inesa

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2005 0305	
(22) Data depozit: 2005.10.13	
<p>(51) : Int.Cl: <i>A61K 33/18</i> (2006.01) <i>A61K 47/36</i> (2006.01) <i>A61K 47/48</i> (2006.01) <i>A61P 5/14</i> (2006.01)</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) Titlul : Comprimat cu conținut de iod</p> <p>(71) Solicitantul : CIUMEICA Valentina, MD; IVANOVA Raisa, MD; VALICA Vladimir, MD; TATAROV Pavel, MD</p> <p>Termeni caracteristici :</p> <p>a) limba română: comprimat, iod-amidon</p> <p>b) limba engleză: peel, tablet, starch-iodine</p>	
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)	
Int. Cl. ⁷	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)	
Matcovschi C., Procopișin V., Parii Vasile. Medicamente omologate în Republica Moldova. Chișinău, 1999	
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)	
MD 1993-2006 SU 1924-1993 FIPR.RU 1994-2006 EAO 1996-2006 Espacenet EPATS Yandex.ru Rambler.ru	

IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 2001 G2 2002.09.30	1
A	Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmaceutic. Chișinău, 2004, p. 24, 672-675	1
A	RU TY 9280-002-17664661-00	1
A	US 5955101 A 1999.09.21	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2006.02.16
Examinatorul		Colesnic Inesa

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4