

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 189 232**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 31/44
A61K 9/54

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **98942718.2**
⑧⑥ Fecha de presentación: **10.08.1998**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1 051 174**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2000**

⑤④ Título: **Microgránulos de omeprazol protegidos gástricamente, procedimiento para su preparación y preparaciones farmacéuticas.**

③⑩ Prioridad: **30.01.1998 FR 98 01098**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.07.2003

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.07.2003

⑦③ Titular/es: **ETHYPHARM**
Centro Colón, Marques de la Ensenada, 16
E-28004 Madrid, ES

⑦② Inventor/es: **Debregeas, Patrice;**
Leduc, Gérard;
Oury, Pascal y
Suplie, Pascal

⑦④ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

DESCRIPCION

Microgránulos de omeprazol protegidos gástricamente, procedimiento para su preparación y preparaciones farmacéuticas.

5 La presente invención se refiere a una formulación galénica de omeprazol con forma de microgránulos protegidos gástricamente que presentan una estabilidad mejorada en el tiempo.

10 La presente invención se extiende además al procedimiento de fabricación de dichos microgránulos, y a las preparaciones farmacéuticas que los contienen.

El omeprazol o 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1-benzimidazol, se conoce como inhibidor potente de la secreción gastrointestinal ácida (patente sueca n° 7804231), y puede utilizarse para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales.

15 También es conocido que el omeprazol se degrada fácilmente en medio ácido y en medio neutro. La vida media de degradación del omeprazol es de diez minutos a un pH inferior a 4, de dieciocho horas a un pH igual a 6,5 y de 300 días aproximadamente a un pH igual a 11.

20 Por ello, las formas galénicas de omeprazol para administración oral se protegen gástricamente para que el principio activo alcance el intestino delgado sin degradarse.

25 Durante un almacenamiento de larga duración en condiciones de utilización habituales (temperatura de 25°C y grado de humedad del orden del 40-75%), se observó que las formulaciones clásicas no son estables en el tiempo. Se observó la degradación del omeprazol, la aparición de productos de degradación nocivos y la coloración de la formulación.

30 En efecto, la estabilidad del omeprazol se ve afectada igualmente por la humedad, el calor, la presencia de solventes orgánicos, incluso en forma de trazas, y la luz en menor grado. Los solventes orgánicos se utilizan generalmente en el procedimiento de fabricación de formulaciones de omeprazol, lo cual se desea evitar por razones ecológicas.

35 Con el fin de mejorar la duración de la estabilidad al almacenamiento de las formulaciones protegidas gástricamente, que contienen omeprazol o una sal alcalina de éste, el principio activo es asociado a menudo a un excipiente tal como:

- una sustancia alcalina (véase la solicitud de patente EP-247 983), por ejemplo una sal de sodio, de potasio, de calcio o aluminio, de un ácido orgánico, como el ácido fosfórico, el ácido carbónico o el ácido cítrico
- 40 • una sustancia anti-ácida, por ejemplo un óxido o un hidróxido de aluminio, de magnesio o de calcio,
- una sustancia tampón orgánica farmacéuticamente aceptable, como un aminoácido básico o una de sus sales, en particular el trihidroximetilaminometano,
- 45 • una sustancia inerte, como manitol (véase la solicitud EP- 646 006) o dióxido de titanio (véase la solicitud de patente WO 96/37 195),
- un agente deshidratante en el momento del acondicionamiento final de la formulación, y
- 50 • un tampón alcalino contenido en las subcapas depositadas secuencialmente entre las capas del principio activo, provisto además de un núcleo alcalino (véase el documento WO 98/19668).

Es asimismo conocido mejorar la resistencia ácida de los gránulos de omeprazol destinados a adquirir la forma de comprimidos, utilizando plastificantes en la capa entérica (véase el documento WO 96/01624).

55 Se ha observado sin embargo, que la estabilidad de las formulaciones de la técnica anterior es insuficiente y el objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de microgránulos de omeprazol protegidos gástricamente, con coloración estable, cuya estabilidad en el almacenamiento de larga duración esté mejorada, y que presente, además, las propiedades terapéuticas que se desean, es decir, cierta resistencia a la disolución en medio ácido, y una solubilidad rápida en medio neutro.

60 El objetivo de la presente invención es, por tanto, proporcionar microgránulos de omeprazol protegidos gástricamente, que presenten perfiles de disolución que correspondan a la aplicación terapéutica

pretendida y que presenten ventajosamente estabilidad a lo largo del tiempo.

La presente invención se refiere a una nueva formulación de omeprazol protegida gástricamente que contiene por lo menos una sustancia hidrófoba seleccionada para aumentar la estabilidad del principio activo, obteniendo al mismo tiempo el perfil de disolución deseado. El solicitante ha optimizado especialmente la composición de tal formulación seleccionando combinaciones de varias sustancias hidrófobas para alcanzar el objetivo de la presente invención.

Los microgránulos de omeprazol objeto de la presente invención están desprovistos ventajosamente:

- de compuestos alcalinos en forma de sales,
- de agentes tensioactivos iónicos, tal como el lauril sulfato utilizado habitualmente para estabilizar el omeprazol, y
- trazas de solventes orgánicos.

Cada uno de los microgránulos de omeprazol según la invención incluye una capa activa que contiene el principio activo, y una capa externa de protección gástrica que contiene un agente de protección gástrica, y se caracterizan porque contienen por lo menos una sustancia hidrófoba.

Se seleccionarán sustancias hidrófobas que no reaccionen químicamente con el omeprazol, que puedan emplearse en el momento de la formulación, que sean compatibles con los excipientes utilizados y que permitan obtener los perfiles de disolución y de liberación que se desea para la aplicación terapéutica perseguida.

En la capa activa, la sustancia hidrófoba representa preferentemente entre el 5 y el 40 % en peso del omeprazol.

En una forma de realización preferida, se envuelve ventajosamente la capa activa que contiene el omeprazol con por lo menos una capa de protección.

Dicha capa de protección puede contener una sustancia diluyente o un agente de recubrimiento asociado a un plastificante hidrófobo.

En la capa externa de protección gástrica, se podrá asociar al agente de protección gástrica un agente hidrófobo, seleccionados preferentemente de entre los glicéricos.

Según una forma de realización particularmente ventajosa, los microgránulos según la invención utilizan una combinación de distintos agentes hidrófobos que permite mejorar la estabilidad de la formulación.

Según una forma de realización preferida, los microgránulos según la invención comprenden:

- una capa de principio activo que contiene el omeprazol, un aglutinante seleccionado de entre todos los aglutinantes farmacéuticos aceptables, una sustancia hidrófoba y una sustancia solubilizante del principio activo,
- una primera capa de protección, que contiene una o varias sustancias diluyentes farmacéuticamente aceptables, y un aglutinante escogido entre todos los farmacéuticamente aceptables,
- una segunda capa hidrófoba de protección que contiene un agente de recubrimiento y un plastificante hidrófobo,
- una capa de protección gástrica, que contiene un agente filmógeno entérico, un plastificante y una sustancia hidrófoba.

La capa de principio activo incluye ventajosamente una sustancia hidrófoba del tipo de cuerpos grasos, seleccionada ventajosamente de entre los aceites siliconados; representa preferentemente entre el 5 y el 40 %, en peso, del principio activo.

Se incluye igualmente en esta capa del 5 al 15 %, respecto al peso del principio activo, de un tensioactivo no iónico seleccionado preferentemente de entre los polisorbatos (Montanox 80[®] o Montane 20-60[®]).

ES 2 189 232 T3

La capa activa incluye ventajosamente un aglutinante seleccionado de entre los que son farmacéuticamente aceptables, en este caso la hidroxipropilmetilcelulosa, cuya proporción másica representa del 30 al 50 % respecto al peso del principio activo.

5 La primera capa de protección comprende ventajosamente una sustancia inerte seleccionada particularmente de entre los diluyentes farmacéuticamente aceptables, de los que el manitol (que no es higroscópico) presenta una proporción másica del 100 al 300 % y, preferentemente, representa el 200 % en peso del principio activo.

10 Dicha capa comprende igualmente un aglutinante seleccionado de entre los que son farmacéuticamente aceptables, ventajosamente la hidroxipropilmetilcelulosa, en una proporción entre el 10 y el 30 %, y preferentemente el 20 % en peso de manitol.

15 Eventualmente, puede incluirse en dicha capa de protección un lubricante seleccionado de entre los que son farmacéuticamente estables, en este caso el talco (que no es higroscópico) en una proporción del 0 al 100 % en peso del principio activo.

20 La segunda capa de protección está constituida por un agente de recubrimiento hidrosoluble seleccionado de entre los agentes filmógenos farmacéuticamente aceptables y, ventajosamente, la hidroxipropilmetilcelulosa, en una proporción del 1 al 10 %, preferentemente del 5 %, en peso de los microgránulos obtenidos después del montaje de la primera capa de protección.

En la segunda capa de protección, se utilizará ventajosamente un hidrófobo plastificante, tal como el Myvacet® en una proporción del 10 al 30 % del barniz seco del agente de recubrimiento retenido.

25 Eventualmente, se utilizará un agente lubricante seleccionado de entre los farmacéuticamente aceptables, ventajosamente el talco (que no es higroscópico), en una proporción del 10 al 50 %, preferentemente del 15 % del barniz seco del agente de recubrimiento retenido.

30 La capa externa de protección gástrica contiene un agente filmógeno protector gástrico, ventajosamente un copolímero del ácido metacrílico, como el Eudragit L30D®, a razón del 15 al 30 %, preferentemente 20 %, de depósito seco del polímero respecto a la masa de microgránulos tratada.

35 Ventajosamente, se incluirá en el agente filmógeno protector gástrico una o varias sustancias hidrófobas escogidas por las ceras y aceites utilizados a menudo en la industria farmacéutica, preferentemente el Gélucire 50-13® en una proporción del 5 al 20 % del barniz seco del agente filmógeno retenido.

40 Se podrá utilizar eventualmente, para la capa externa de protección gástrica, un plastificante seleccionado de entre los farmacéuticamente aceptables, preferentemente el trietilcitrate, que representa del 5 al 20 %, ventajosamente el 10 %, en peso del barniz seco del agente filmógeno retenido.

Se utilizará, eventualmente, con el fin de reforzar la resistencia contra la humedad de la capa de protección gástrica, un agente lubricante seleccionado de entre los aceptables farmacéuticamente, ventajosamente el talco.

45 Según una forma de realización preferida de la presente invención, la capa activa se monta sobre un núcleo neutro constituido por ejemplo, por sacarosa y almidón, cuyo diámetro está comprendido entre 700 y 900 micras.

50 Los microgránulos según la invención presentan, preferentemente, una granulometría comprendida entre 0,5 y 3 mm, más preferentemente todavía entre 0,7 y 2 mm.

55 La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento para la preparación de los microgránulos según la invención. Este procedimiento está caracterizado porque se lleva a cabo en un medio acuoso, sin utilizar ningún solvente orgánico.

60 Los microgránulos descritos en la presente invención se obtendrán utilizando cualquier equipo adecuado para la preparación y recubrimiento de los microgránulos, bien conocido por el experto en la materia, y particularmente los equipos tipo turbina convencional, turbina perforada o lecho de aire fluidificado.

Según una forma de realización preferida, los microgránulos de la invención se obtienen mediante

ES 2 189 232 T3

montaje sobre un núcleo neutro, preferentemente, en lecho de aire fluidificado, mediante pulverizaciones sucesivas:

- de una suspensión acuosa de omeprazol y de una sustancia hidrófoba,
- eventualmente de una suspensión acuosa de una sustancia diluyente, y/o
- de una suspensión acuosa de un agente de revestimiento y de un plastificante hidrófobo, y
- de una suspensión acuosa del agente de protección gástrica denominado igualmente agente filmógeno entérico.

Según una forma de realización muy particularmente apreciada, los microgránulos de la invención se montan sobre un núcleo neutro en lecho de aire fluidificado, mediante pulverizaciones sucesivas:

- de una suspensión acuosa de omeprazol y de un aceite siliconado,
- de una suspensión acuosa de manitol,
- de una suspensión acuosa de hidroxipropilcelulosa y
- de una suspensión acuosa del agente de protección gástrica.

Cada etapa de pulverización se continúa ventajosamente por un cribado y un secado a una temperatura inferior a la de fusión de cada uno de los compuestos que constituyen los microgránulos en dicha etapa.

Los microgránulos obtenidos, según este procedimiento, contienen ventajosamente menos del 1,5%, preferentemente 0,5% en peso de agua.

La presente invención tiene finalmente por objeto las preparaciones farmacéuticas que contienen los microgránulos según la invención, susceptibles de obtenerse mediante el procedimiento anteriormente descrito, cuyas preparaciones tendrán ventajosamente la forma de cápsulas que contienen de 5 a 60 mg aproximadamente de omeprazol.

Otras características y ventajas de la presente invención se pondrán más claramente de manifiesto a la luz de los ejemplos y figuras adjuntas.

- La figura 1 representa la curva de disolución *in vitro* con un pH 6,8 de las cápsulas según la invención (curva a), comparada con la de una formulación oral de omeprazol de la técnica anterior (curva b).
- La figura 2 representa la curva de disolución *in vivo* de cápsulas según la invención (curva 1) comparada con la de una formulación oral de omeprazol de la técnica anterior (curvas 2).
- La figura 3 representa la evolución a lo largo del tiempo de la concentración plasmática media en omeprazol de 10 pacientes a los que se administró una formulación de la invención (curva A1), y de estos mismos 10 pacientes a los cuales se administró una formulación de la técnica anterior (curva B).
- La Figura 4 representa la evolución a lo largo del tiempo de la concentración plasmática media en omeprazol de 10 pacientes a los que se administró una formulación de la invención (curva A2), y de estos mismos 10 pacientes a los que se administró una formulación de la técnica anterior (curva C).

Ejemplo 1

Se preparan microgránulos en un aparato con lecho de aire fluidificado de tipo OHLMAN.

a) Montaje del principio

Se prepara una suspensión del principio activo que presenta la siguiente composición:

Composición de la suspensión de principio activo	% en peso
Omeprazol	14,9
Pharmacoat 603®	5,9
Dimeticona	4,2
Polisorbato 80®	1,5
Agua purificada	73,5

El agua purificada se agita y se añaden sucesivamente el Pharmacoat 603® (fabricado por SEPPIC), el polisorbato 80® (fabricado por SEPPIC), el Dimethicone (fabricado por LAMBERT y RIVIERE) y el omeprazol.

La agitación de la suspensión se mantiene durante todo el montaje de los Neutros 20® (fabricados por NP PHARM) que se sitúan en el lecho de aire fluidificado.

Los Neutros® recubiertos son después cribados y secados durante cuatro horas a 50°C aproximadamente.

b) Premontaje Pharmacoat® /Manitol

Se prepara una suspensión de premontaje, constituida por un 4% en peso de Pharmacoat 603® , un 20% en peso de Manitol 25® (los dos fabricados por ROQUETTE) y un 76% de agua purificada.

Los núcleos neutros recubiertos y secados, obtenidos anteriormente, se pulverizan con esta suspensión de premontaje.

A continuación, los núcleos neutros premontados se criban y se secan durante una a cuatro horas a 50°C aproximadamente.

c) Premontaje Pharmacoat® /Myvacet®

Se prepara una suspensión de premontaje con la siguiente composición:

Composición de la suspensión del premontaje	% en peso
Pharmacoat 603®	7,14
Myvacet 0,45 ®	1,79
Talco	1,79
Agua purificada	89,28

Durante las etapas a), b) y c), la temperatura de los gránulos se mantiene entre 26 y 28°C durante la pulverización de la suspensión.

d) Recubrimiento Eudragit L30D® /Gelucire®

Se prepara una suspensión de recubrimiento con la siguiente composición:

Composición de la suspensión de recubrimiento	% en peso
Eudragit L30D®	54,64
Trietilcitrate	1,64
Gelucire 5013®	1,64
Agua purificada	42,08

añadiendo el Gélucre® (fabricado por GATTE FOSSE) derretido a 50°C.

Los microgránulos recubiertos se criban seguidamente y se secan a 45°C aproximadamente durante cuatro horas, lubricándose después con talco.

Las pérdidas de desecación de los microgránulos son del orden de 0,5 al 1% después de quince minutos a 95°C, al final de cada una de las etapas a) a d).

Ejemplo 2

Se preparan los microgránulos según el procedimiento del ejemplo 1, con el fin de obtener las formulaciones A y B siguientes:

Composición	Porcentaje en peso	
	Formulación A	Formulación B
Neutros 20®	47,5	36,2
Omeprazol	7,9	9,0
Pharmacoat 630®	9,1	11,2
Dimeticona	0,8	0,9
Polisorbato 80®	0,8	0,9
Manitol 25	12,0	20,3
Myvacet 9,45V	0,9	0,9
Talco	0,9	1,2
Eudragit L30D®	16,6	16,2
Trietilcitrate	1,6	1,6
Gelucire 5013®	1,6	1,6

	Formulación A	Formulación B
Contenido (mg/kg)	71	88
Ensayo de resistencia gástrica (Porcentaje másico)		
al cabo de 2 h a un pH 1,2	1,8	1,4
luego, durante 30 min. a pH 6,8	88,3	86

De acuerdo con la Farmacopea Europea, los ensayos de disolución *in vitro* se llevan a cabo con un aparato con pala, que rota a una velocidad de 100 vueltas/minuto, en 750 ml de agua a 37°C ± 0,5°C y pH = 1,2, a los que se añaden, al cabo de dos horas y después de haber cumplido la normativa, 250 ml de una solución acuosa de Na₃PO₄ de pH 12,5, para obtener 1 l de una solución de pH 6,8.

ES 2 189 232 T3

Estudios de estabilidad

Se evalúa a lo largo del tiempo la estabilidad de la formulación A no acondicionada, en condiciones reales de almacenamiento (es decir, a 25°C y 40% de humedad relativa).

5

Formulación A	t=0	t=11 meses
Ensayo de resistencia gástrica (%)		
al cabo de 2 h a un pH 1,2	4,6	1,4
luego, durante 30 min. a pH 6,8	96,3	94,1
Contenido en impurezas (%)	0,4	0,4
Color	blanquecino	blanquecino

10

15

Los microgránulos A y B preparados en el ejemplo 2 se acondicionan en cápsulas de tamaño 2, denominadas respectivamente G_A y G_B .

20

Se lleva a cabo un primer estudio en condiciones de envejecimiento acelerado, según un ensayo ICH normalizado (a 40°C y 75% de humedad relativa).

25

Los ensayos de estabilidad de las cápsulas G_A y G_B en función del tiempo se llevan a cabo situando las cápsulas en frascos opacos de polietileno.

Las impurezas se determinan mediante espectrometría U.V. después de la separación por cromatografía líquida de alta resolución.

30

Los ensayos de resistencia gástrica se realizan en las mismas condiciones que en el ejemplo 2 y deben cumplir la siguiente normativa para que se puedan juzgar positivos:

35

10% por lo menos después de dos horas a pH 1,2
y más del 75% después de 30 minutos a pH 6,8.

La dosis de principio activo y el contenido en agua se llevan a cabo respectivamente según las normas USP <905> y USP <921>.

40

Los resultados de la estabilidad de las cápsulas G_A y G_B en condiciones de envejecimiento acelerado se resumen respectivamente en las tablas 1 y 2.

45

TABLA 1

50

55

60

G_A	t = 0	1 mes	2 meses	3 meses
Dosis (mg/célula)	14	14,2	14,2	11,8
Ensayo de resistencia gástrica (%)				
al cabo de 2 h a un pH 1,2	4,6	0,0	2,0	3,3
luego durante 30 min. a un pH 6,8	96,3	90,2	86,3	94,0
Contenido en agua (%)	1,4	2,0	1,8	1,9
Contenido en impurezas (%)	0,4	1,0	2,7	10,2
Colores	blanquecino	blanquecino	gris	gris

TABLA 2

G_B	t = 0	1 mes	2 meses
Dosis (mg/célula)	20	19,7	19,9
Ensayo de resistencia gástrica (%)			
al cabo de 2 h a un pH 1,2	2	2,4	2,5
luego después 30 min. a un pH 6,8	92,4	91,9	92,4
Contenido en agua (%)	0,8	1,4	1,1
Contenido en impurezas (%)	0,3	4,5	4,8
Color	blanquecino	blanquecino	blanquecino y reflejos grises

Se realiza seguidamente un estudio comparativo de la estabilidad de los microgránulos G_A y de una formulación de la técnica anterior, siempre en las condiciones de envejecimiento acelerado.

La tabla 3 muestra el aumento de la estabilidad de los microgránulos según la presente invención respecto a una formulación de la técnica anterior comercializada por la Sociedad ASTRA con la marca Mopral® (patente EP-247 983).

TABLA 3

	t = 0	1 mes	2 meses	3 meses
Contenido en impurezas (%)				
Mopral®	-	1,06	22,6	38,17
G_A	0,4	1,0	2,7	10,2
Colores				
Mopral®	-	marrón	marrón	marrón
G_A	blanquecino	blanquecino	gris	gris

Ensayos clínicos

Estos ensayos pretenden comprobar que las formulaciones según la invención no ocasionen una pérdida de biodisponibilidad.

- Se lleva a cabo un primer estudio comparando los parámetros de biodisponibilidad de una formulación según la invención denominada A1, y una formulación de la técnica anterior llamada B, comercializada con la marca denominada Losec® por la sociedad ASTRA.

Este estudio al azar se lleva a cabo sobre 10 pacientes a los que se administra una dosis única de 20 mg de microgránulos según la invención. Se controla la concentración plasmática en omeprazol durante las ocho horas después de la administración.

Después de un descanso de 7 días, estos mismos pacientes reciben una dosis única de 20 mg de una formulación de la técnica B. Igualmente, la concentración plasmática en omeprazol se mide a intervalos regulares durante las ocho horas después de la administración.

La figura 3 representa la evolución de la concentración plasmática media en omeprazol (medida en los 10 pacientes) calculada para A1 y luego para B.

La tabla 4 presenta el valor medio de los principales parámetros de biodisponibilidad que corresponden a las dos curvas A1 y B.

TABLA 4

Tratamiento	AUCo-t (ng/ml)	AUCinf (ng/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	Kel	T1/2 (h)
A1	544,7	618,6	336,3	2,68	0,097	0,76
Coefficiente de variación	(48 %)	(42 %)	(37 %)	(63 %)	(31 %)	(29 %)
B	517,5	554,1	291,1	2,26	1,00	0,75
Coefficiente de variación	(57 %)	(55 %)	(42 %)	(44 %)	(29 %)	(32 %)
Relación A1/B	98 %	94 %	83 %	-	-	-

- Se llevó a cabo un segundo estudio en las mismas condiciones que anteriormente, administrando una formulación según la invención llamada A2, y luego una formulación de la técnica anterior denominada C, comercializada con la marca denominada Prilosec[®] por la sociedad MERCK.

La figura 4 representa la evolución a lo largo del tiempo de la concentración plasmática media en omeprazol de los 10 pacientes, medida para A2 y C.

La tabla 5 expresa el valor medio de los principales parámetros de biodisponibilidad que corresponden a las dos curvas A2 y C.

TABLA 5

Tratamiento	AUCo-t (ng/ml)	AUCinf (ng/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	Kel	T1/2 (h)
A2	423,2	431,9	274,6	2,38	1,11	0,63
Coefficiente de variación	(48 %)	(56 %)	(51 %)	(46 %)	(13 %)	(14 %)
C	429,0	459,8	283,6	1,95	1,07	0,67
Coefficiente de variación	(41 %)	(40 %)	(51 %)	(50 %)	(21 %)	(25 %)
Relación A2/C	117 %	112 %	107 %	-	-	-

REIVINDICACIONES

1. Microgránulos de omeprazol que comprenden cada uno una capa activa que contiene el principio activo, y una capa externa de protección gástrica que contiene un agente de protección gástrica, **caracterizados** porque los microgránulos están desprovistos de compuestos alcalinos en forma de sales y porque la capa activa contiene una sustancia hidrófoba.
2. Microgránulos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque la capa activa contiene una sustancia hidrófoba que representa del 5 al 40 % en peso de omeprazol.
3. Microgránulos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** por que la capa activa se recubre con por lo menos una capa de protección.
4. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque la capa de protección contiene una sustancia diluyente, o un agente de recubrimiento asociado a un plastificante hidrófobo.
5. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque en la capa externa de protección gástrica, se asocia el agente de protección gástrica con un agente hidrófobo.
6. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque cada microgránulo contiene
- una capa de principio activo que contiene el omeprazol, un aglutinante seleccionado de entre todos los aglutinantes farmacéuticos aceptables, una sustancia hidrófoba y una sustancia solubilizante del principio activo,
 - una primera capa de protección, que contiene una o varias sustancias diluyentes farmacéuticamente aceptables, y un aglutinante,
 - una segunda capa hidrófoba de protección que contiene un agente de recubrimiento y un plastificante hidrófobo, y
 - una capa de protección gástrica, que contiene un agente filmógeno entérico, un plastificante y una sustancia hidrófoba.
7. Microgránulos según la reivindicación 6, **caracterizados** porque la sustancia hidrófoba contenida en la capa activa se selecciona de entre los aceites siliconados.
8. Microgránulos según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizados** porque la sustancia solubilizante es un tensioactivo no iónico seleccionado de entre los polisorbatos.
9. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizados** porque el aglutinante es la hidroxipropilmetilcelulosa.
10. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizados** porque la primera capa de protección comprende manitol como sustancia diluyente.
11. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizados** porque la segunda capa de protección está constituida por un agente de recubrimiento, tal como la hidroxipropilmetilcelulosa y un plastificante hidrófobo tal como el Myvacet[®].
12. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizados** porque la sustancia hidrófoba contenida en la capa de protección gástrica, se selecciona de entre los glicéridos.
13. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque la capa activa se monta sobre un núcleo neutro, y porque la granulometría de los microgránulos está comprendida entre 0,5 y 3 mm.
14. Procedimiento de preparación de los microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se lleva a cabo en medio acuoso.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** porque se realiza un montaje en lecho de aire fluidificado.

16. Preparaciones farmacéuticas que contienen los microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, u obtenidos según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, que contienen aproximadamente de 5 a 60 mg de omeprazol.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

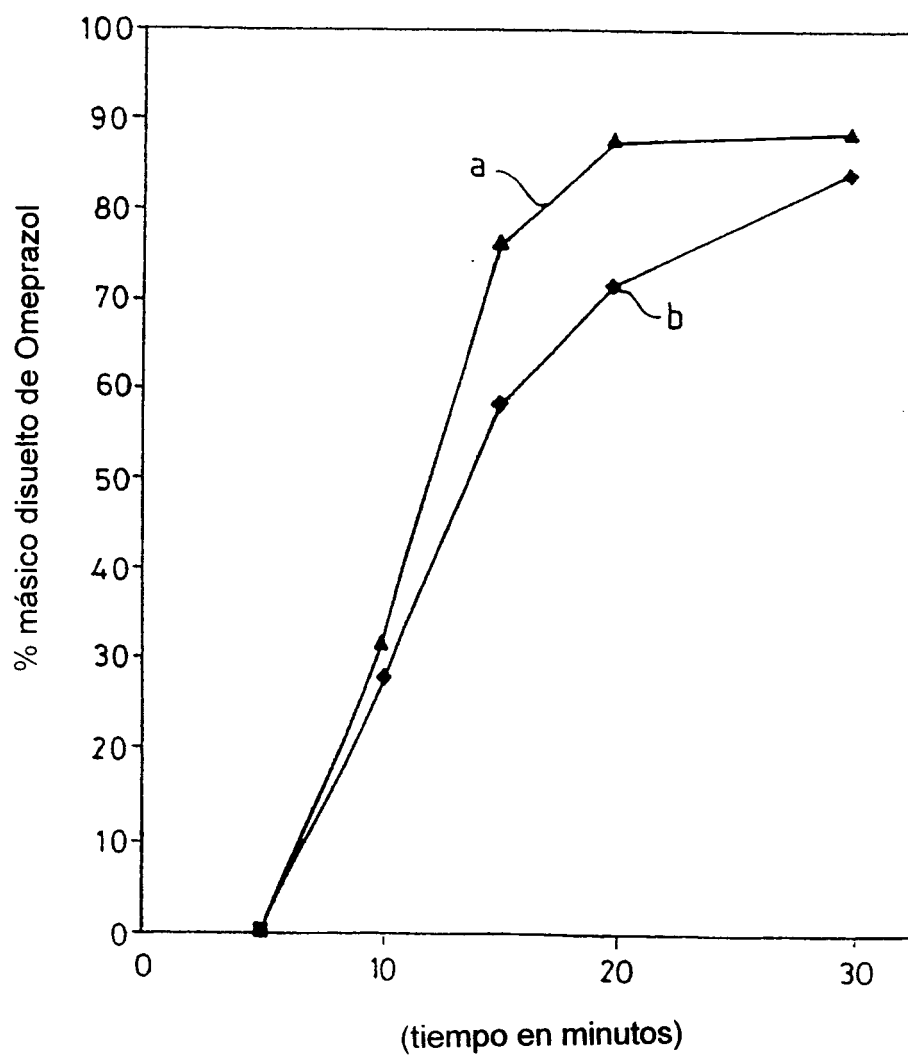
NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

FIG_1



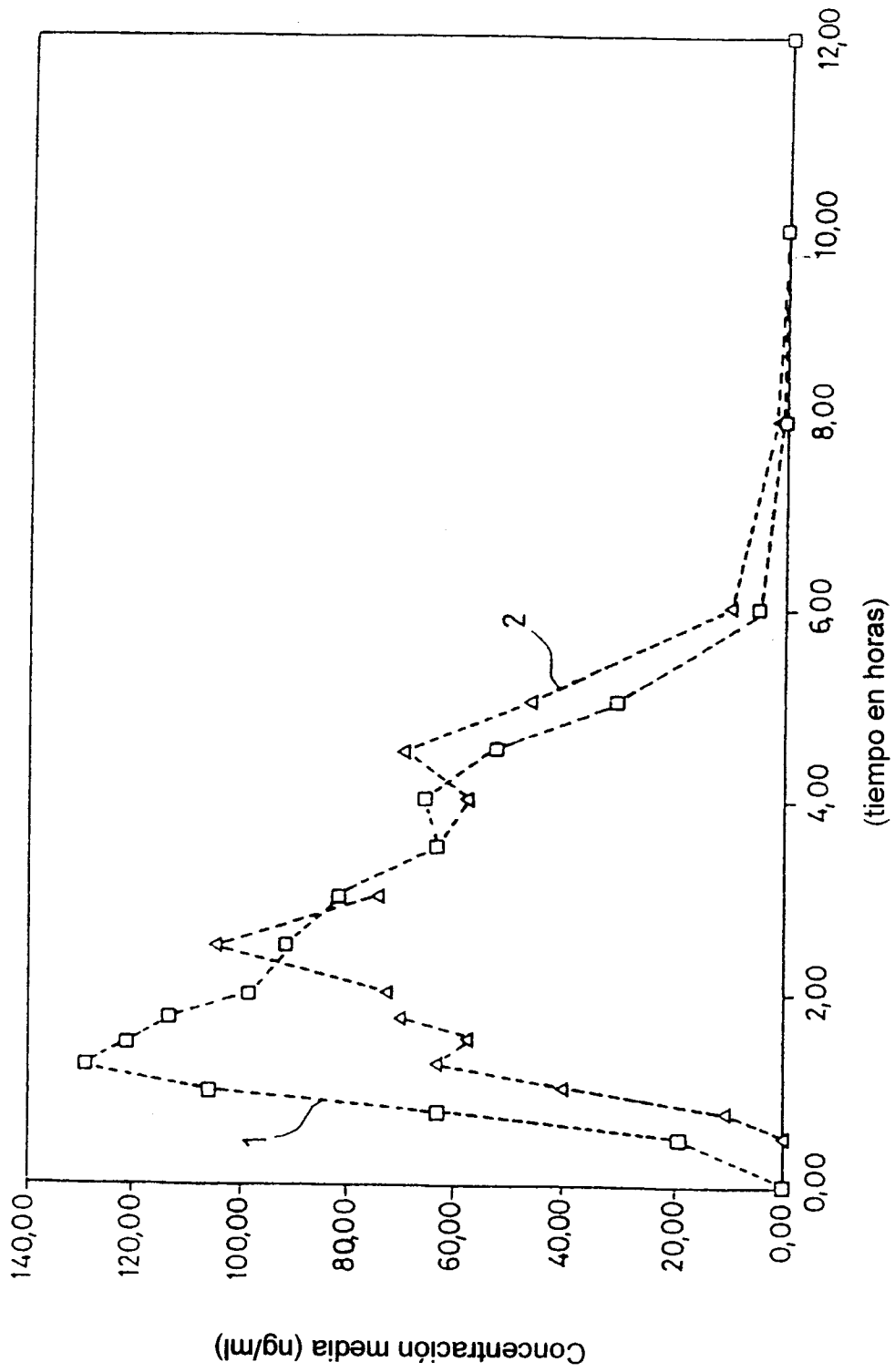
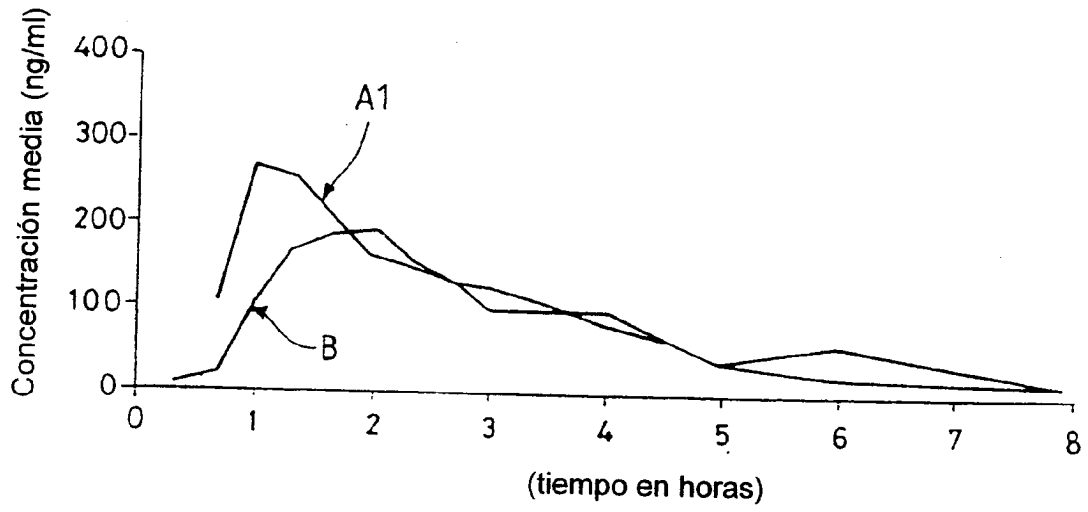
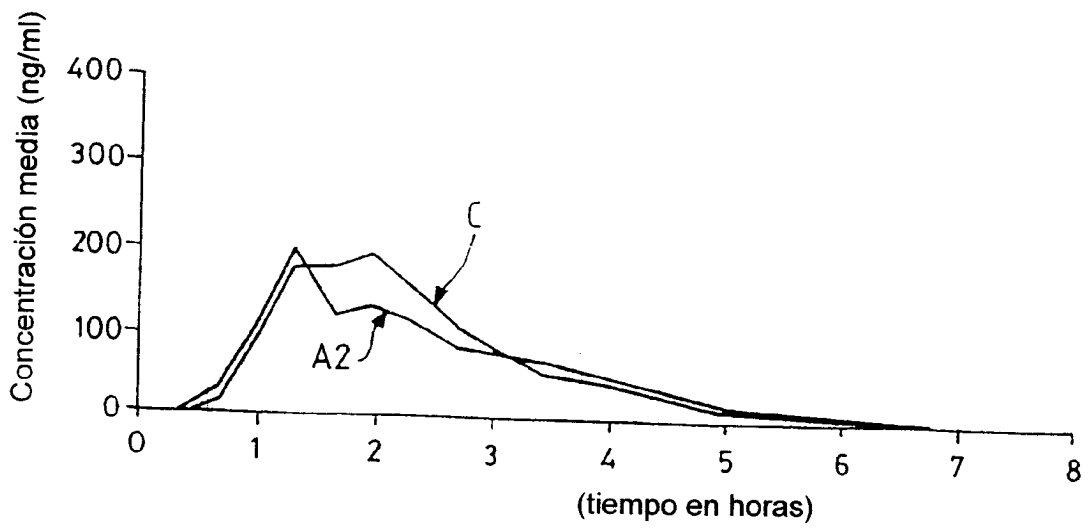


FIG-2



FIG_3



FIG_4