



(12)

## BREVET DE INVENȚIE MODIFICAT

(21) Nr. cerere: **a 2005 00086**

(22) Data de depozit: **07/02/2005**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/05/2010** BOPI nr. **5/2010**

(45) Data publicării mențiunii menținerii brevetului în forma modificată: **29/11/2016** BOPI nr. **11/2016**

(73) Titular:

• **LABORMED PHARMA S.A.**,  
BD. THEODOR PALLADY NR. 44B,  
SECTOR 3, O.P. 72, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

• **LOVIN IONEL**, STR. BISERICA MĂRCUȚA  
NR. 5, BL. 35A, SC. A, AP. 4, SECTOR 2,  
BUCUREȘTI, B, RO

(74) Mandatar:

• **BRAND PROTECT S.R.L.**,  
STR. ILEANA COSÂNZEANA, NR. 10, BL. P7,  
SC. 3, ET. 5, AP. 87, CAMERA 3, SECTOR 5,  
BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**EP-A-1195160; RO/EP 1108424;**  
**US 4375468, 3062720;**  
Studiul "*Using METHOCEL Cellulose  
Ethers for Controlled Release of Drugs  
in Hydrophilic Matrix Systems*",  
Dow Chemical Company,  
publicat în iulie 2000

(54) **COMPRESAT FILMAT, CU ELIBERARE MODIFICATĂ A  
SUBSTANȚEI ACTIVE, ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE A  
ACESTUIA**



# RO 122951 B2

1           Invenția se referă la un comprimat filmat, cu eliberare modificată a substanței active, care constă din diclorhidrat de trimetazidină, și la un procedeu de obținere a acestui comprimat.

3           Se știe că trimetazidina (1-(2,3,4-trimetoxibenzil)piperazină) sau una dintre sărurile acesteia cu un acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic (de obicei diclorhidratul de trimetazidină) reprezintă principii active cu acțiune vasodilatatoare, datorate efectelor lor adrenolitice și nor-adrenolitice, în cazul în care dozele zilnice nu depășesc 6...12 mg.

7           În brevetul **US 4407801** este descrisă utilizarea unor formulări farmaceutice care conțin trimetazidină sau o sare a acestei substanțe, cu un acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic, în doze cuprinse în intervalul 20...80 mg, cu eliberare imediată, ca regulatori ionici și de schimb extracelular, corectori ai fluxurilor ionice anormale prin membrana celulară, cauzate de ischemie, și ca agenți de prevenire a edemului celular cauzat de anoxie. În consecință, prin controlul pompelor ionice și a fluxului transmembranar al sodiului și potasiului, și menținerea homeostazei celulare, trimetazidina, respectiv, sărurile acesteia previn scăderea nivelului intracelular de adenozintrifosfat (ATP) și sunt utilizate în tratamentul profilactic al crizelor de angină pectorală, a afecțiunilor corioretiniene și a vertijelor de origine vasculară (maladia lui Meniere, acufene).

17           Așa cum reiese din brevetul **FR 2805463**, trimetazidina sau una dintre sărurile acesteia, cu acizi acceptabili din punct de vedere farmaceutic, în formulări cu cedare imediată, pot fi utilizate ca inhibitori ai acilCoAtransferazei, cu aplicații directe în tratamentul patologiilor cardiace și coronariene, angiopatiilor, tulburărilor de orientare și echilibru, maculopatiilor generate de îmbătrânire, retinopatiilor diabetice sau în tratamentul altor patologii corelabile cu metabolismul energetic celular.

23           În brevetul **US 5283246** proprietăți similare în tratamentul patologiilor ischemice și patologiilor vasculare periferice sunt atribuite unor derivați obținuți din trimetazidină, prin introducerea la nivelul unor centri de activitate din structura acesteia a unor substituenți organici de natură diversă.

27           Preocupările legate de obținerea unor modalități practice de eliberare controlată a trimetazidinei din formulările sale farmaceutice datează de mai bine de trei decenii.

29           Brevetul **JP 61212517** se referă la obținerea unui comprimat cu acțiune prelungită, conținând un principiu activ cu proprietăți bazice, solubil în apă, care să permită eliberarea substanței active într-o manieră independentă de pH-ul sucului gastric sau intestinal, prin folosirea unei pulberi ultrafine a unui polimer enteric de tipul ftalaților de hidroxipropilmetilceluloză sau acetat de celuloză (ca matrice), și a unui ulei solidificat vegetal (cum ar fi, spre exemplu, uleiul hidrogenat de rapiță), ca agent de control al eliberării. Brevetul nu se referă însă, în mod special, la trimetazidină sau una dintre sărurile ei acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Utilizarea unui polimer enteric micronizat (dimensiuni granulometrice sub 20 μm) face ca soluția tehnică să depindă de utilizarea unor sorturi de materiale greu disponibile din punct de vedere comercial.

39           Brevetul **EP 0187703** se referă la o modalitate de cedare a substanței active din matrice conținând combinații ale chitinei/chitosanului cu polimeri anionici (de tipul carbopolilor).

41           Brevetul **EP 0207638** prezintă soluția de a realiza cedarea controlată a substanței active, prin utilizarea unui eter ne-anionic al celulozei și a unui copolimer metoxietilen/anhidridă maleică sau a unui hidrolizat parțial al acestuia din urmă.

45           Ambele brevete prezintă dezavantajul de a se referi la cedarea unor principii active, aparținând unor clase extrem de variate de medicamente. Solubilitatea în apă a substanței active, și maniera în care acest parametru poate influența profilul de cedare nu sunt aspecte discutate. Exemplele considerate în cele două brevete urmăresc cedarea *in vitro* pentru intervale relativ scurte de timp, de până la 3 h. Exemplificarea cedării *in vivo* pe durata a 16 h este făcută prin raportare la nifedipină, care, spre deosebire de trimetazidină, este o substanță cu un pronunțat caracter apolar, și pentru care eliberarea este puternic influențată chiar de granulometria substanței active.

# RO 122951 B2

Brevetul **US 4777033** se referă la formulări farmaceutice conținând alchil eteri ai celulozei (cu lanț hidrocarbonat scurt) și acizi poliacrilici sau sărurile acestora, acceptate din punct de vedere farmaceutic, și/sau un agent de spumare (generator de efervescentă) care să permită eliberarea substanței active la un nivel atât de redus în stomac sau în tractul intestinal, încât să permită o alimentare adecvată a principiului activ la o concentrație suficientă pentru a-și putea pune în evidență eficacitatea terapeutică pe durata mai multor ore.

Ca și brevetele anterior menționate, prevederile acestui brevet sunt aplicabile la un număr mare de substanțe active, aparținând unor clase terapeutice foarte variate. Nu este în niciun fel discutată relația care există între solubilitatea intrinsecă în apă a principiului activ și profilul său de cedare. Nu este identificată în același timp relația între natura principiului activ și formularea sa farmaceutică, și posibilitatea trecerii de locul specific de adsorbție și/sau acțiune generată tocmai de întârzierea indusă în eliberare. Efectul de întârziere nu este în mod univoc definit, așa cum nu sunt explicit detaliate posibilitățile de modulare a profilului de cedare. Este în egală măsură specificat faptul că persistența formei farmaceutice în stomac este crescută în manieră semnificativă, ceea ce ar putea genera, în anumite cazuri (determinate de proprietățile substanței active și/sau excipienților), reacții adverse mai mult sau mai puțin severe. Rolul elementelor principale responsabile de efectul de modulare al cedării nu este foarte clar evidențiat, așa cum nu sunt evidențiate în manieră detaliată nici relațiile care se pot stabili între proprietățile diferite ale sorturilor comerciale ale excipienților responsabili de întârzierea eliberării, și profilul de eliberare propriu-zis.

Brevetul **EP 0673649** descrie formulări farmaceutice care conțin trimetazidină sau una dintre sărurile acesteia, cu acizi acceptabili din punct de vedere farmaceutic; eliberarea principiului activ se face pe durata a cel puțin 16 h de la administrare, profilul întârziat de cedare fiind controlat prin utilizarea în stratul de filmare a unui polimer insolubil în apă și a unui plastifiant. Polimerul insolubil în apă este etilceluloza sau un derivat acrilic, iar plastifiantul este un alt compus decât un ulei hidrogenat. Pentru a se atinge nivele plasmatice adecvate ale substanței active, compoziția conține 80 mg de clorhidrat de trimetazidină, în prima oră de la administrarea orală substanța activă nefiind eliberată din formulare (perioadă de latență), maximum de eliberare al substanței active fiind de 65...85% în 16 h. Dezavantajul formulării descrise este acela că 15...30% din doza de substanță activă din formulare rămâne fără eficiență terapeutică.

Brevetul **EP 1195160** se referă la obținerea eliberării prelungite a unei doze de minimum 60 mg trimetazidină diclorhidrat (respectiv, de 8 până la 50% în greutate) pe durata a cel mult 24 h, preferabil 18 h după administrarea orală, și minimum de 12 h, dintr-o compoziție farmaceutică conținând cel puțin una dintre următoarele clase de substanțe:

- a) formatori de hidrocoloizi;
- b) polimeri hidrofobi;
- c) materiale cu proprietăți hidrofobe.

Solicitarea de brevet **EP 1195160 A1** a fost depusă cu un set de revendicări cu totul diferit față de revendicările admise. Brevetul **EP1195160 B1** revendică o compoziție farmaceutică având efect de întârziere a eliberării trimetazidinei, și procedeul aferent pentru prepararea acesteia. În fapt, acesta se referă la o metodă de preparare a unei compoziții farmaceutice cu administrare orală și cu eliberare prelungită a trimetazidinei, având la bază granulara trimetazidinei diclorhidrat cu cel puțin un polimer hidrofob și/sau un material hidrofob, cu formarea unei mase de granulat, caracterizat prin aceea că procesul de granulare a amestecului se realizează la o temperatură cuprinsă între 40°C și 120°C, în topitură. Eliberarea prelungită a substanței active din comprimat se face dintr-o matrice hidrofobă, constituită din cel puțin un polimer hidrofob și un material cu proprietăți hidrofobe, existând

# RO 122951 B2

1 în raport masic de 1 : 0,1 până la 0,1 : 1. Conform revendicărilor admise, formatorii de hidro-  
2 coloizi (în speță, hidroxipropilmetilceluloza sau carboximetilceluloza sodică) au rol de liant  
3 și pot avea o pondere masică ce este cuprinsă între 2 și 10%. Deși exemplele oferite pentru  
4 susținerea brevetului nu ilustrează revendicările sus menționate (astfel, formatorii de hidro-  
5 coloizi în exemplul 1 ocupă o pondere de 39,4%, în exemplul 2 - de 40%, în exemplul 3 - de  
6 41,2%, în exemplul 4 - de 71,2% și în exemplul 7 - de 48,5%), totuși, exemplele 5 și 6 ilus-  
7 trează revendicările pentru care s-a acordat brevetul, matricea hidrofobă constituind 21,5%,  
8 respectiv, 42,4% din masa solidului. Procedeu tehnologic revendicat este cel în topitură,  
9 agenții hidrofobi care determină eliberarea prelungită fiind parte integrantă în procesul de  
10 granulare obținut în regim termic. Trebuie subliniat faptul că utilizarea unui regim termic  
11 relativ ridicat în procesul de granulare poate induce procese degradative în masa substanței  
12 active, ceea ce afectează semnificativ siguranța în utilizare a produsului farmaceutic rezultat.  
13 Procedeu de obținere a formulării farmaceutice descris este laborios, implicând multe etape  
14 de lucru și utilizarea multor echipamente de producție, ceea ce-l face dificil de aplicat și  
15 controlat.

16 Brevetul **EP 1108424** are ca obiect un procedeu de obținere a comprimatelor matri-  
17 ceale cu eliberare prelungită, care conțin trimetazidină sau una dintre sărurile acesteia cu  
18 un acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic, eliberarea prelungită a principiului activ  
19 bazându-se pe utilizarea unui polimer derivat de celuloză prezent în matrice. Polimerul deri-  
20 vat de celuloză este selectat dintre hidroxipropilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroximetil-  
21 celuloză, metilceluloză și hidroxipropilmetilceluloză cu pondere în masa finală a comprima-  
22 tului situată în intervalul 25...50%. Ponderea principiului activ (exprimat ca diclorhidrat de  
23 timetazidină) este cuprinsă în intervalul 15...30% din masa comprimatului. Se utilizează drept  
24 diluant o sare insolubilă, fosfatul acid de calciu dihidratat (25...75% din masa comprimatului),  
25 iar ca lubrifiant, stearat de magneziu. Drept agent de curgere se utilizează silice coloidală  
26 anhidră. Liantul folosit în formulare este polivinilpirolidona (3...12%). Modul preferențial de  
27 obținere a comprimatelor matriceale este prin granulare umedă, deși pot fi folosite și  
28 procedeele de granulare uscată, respectiv, comprimare directă. Filmarea comprimatelor prin  
29 tehnici clasice este posibilă, fără însă a se menționa vreun avantaj notabil legat de aplicarea  
30 acestei proceduri. În descrierea brevetului se precizează că între derivatul de celuloză și  
31 trimetazidină există un sinergism specific care nu este influențat nici de viscozitatea și nici  
32 de cantitatea de derivat de celuloză prezent în matrice, cinetica de eliberare a principiului  
33 activ nefiind influențată de acești parametri. Acest lucru este surprinzător pentru persoana  
34 de specialitate, fiind un fapt general cunoscut că cinetica de eliberare a substanței active din  
35 comprimatele matriceale este dependentă atât de natura și caracteristicile, cât și de  
36 cantitatea compusului care controlează eliberarea, în acest caz polimerul derivat de celuloză.  
37 Totodată nu este evidentă relația care există între cantitatea și viscozitatea elementului de  
38 matrice hidrofilă, și proprietățile de cedare *in vivo* ale substanței active, nefiind prezentate  
39 decât date experimentale pentru cedarea *in vitro*, obținute în condiții nespecificate.

40 În cererea internațională de brevet **WO 03043610** este descris un procedeu de  
41 obținere a unor microgranule cu conținut de diclorhidrat de timetazidină, acoperite cu  
42 membrană polimerică, și care permit eliberarea modificată a principiului activ pe durata unei  
43 zile, în cazul unei doze inițiale de 60 mg. Și în această situație procedeu de obținere a  
44 formulării farmaceutice descris este laborios, implicând multe etape de lucru și utilizarea  
45 multor echipamente de producție, ceea ce îl face dificil de aplicat și controlat. Totodată,  
46 profilul de cedare depinde în mare măsură de caracteristicile de omogenitate a acoperirii și  
47 de grosimea membranei polimerice.

# RO 122951 B2

Brevetul **U.S. 3.062.720** se referă la o modalitate de obținere a unui comprimat cu eliberare modificată a substanței active, prin utilizarea unei matrice hidrofobe în proporție de 10...40% din masa totală a comprimatului. Componenta hidrofobă poate fi constituită din acizi grași cu 12...22 atomi de carbon, alcoolii grași cu 12...31 atomi de carbon, uleiuri hidrogenate, esteri ai acizilor grași cu alcoolii grași, mono, di și triesteri ai glicerinei cu acizii grași, sărurile acizilor grași cu ionii metalelor alcalino-terose. Soluția tehnică este aplicabilă în special substanțelor active cu o bună solubilitate în apă, trimetazidina sau sărurile acesteia nu sunt menționate în mod explicit, revendicările orientându-se asupra unor substanțe active utilizate în tratamentul afecțiunilor sistemului nervos central. Autorul stabilește o scală a efectului de întârziere obținut (numărul de întârziere) determinată în baza principiului aditivității, plecând de la solubilitățile individuale ale tuturor constituenților comprimatului (inclusiv substanța activă). Deși este discutată cu precădere utilizarea diluanților insolubili (de exemplu, fosfatul de calciu), utilizarea celor solubili nu este aprioric eliminată, dar prezența acestor diluanți solubili va fi compensată prin utilizarea de lianți insolubili (acacia, gelatină, zeină, tragacanth, shellac, alchil-celuloze, gumă de guar etc.). Dezavantajul principal al soluției tehnice (pe lângă utilizarea unei proporții considerabile de matrice grasă) se referă la necesitatea granulării în mediu hidroalcoolic, ceea ce impune măsuri adecvate de control al riscului de explozie și de protecție a muncii.

Brevetul **U.S. 4.375.468** se referă la o soluție tehnică pentru obținerea unei cinetici cu ordin constant de eliberare pentru aspirină, din matrice constituite dintr-o componentă hidrofobă aflată în proporție masică de 0,5...10%, și a unui compus zaharidic solubil, în apă ales dintre lactoză, sucroză, dextroză, fructoză și maltoză. Uleiurile vegetale hidrogenate pot fi utilizate ca și constituent hidrofob, în condițiile prezentate de brevet. Autorul discută chiar despre un efect "sinergic" ce apare în contextul asocierii esterilor de celuloză cu componenta hidrofobă. Și în cazul acestui brevet, dezavantajul major este indus de procesul de granulare. Deși granulara din topitură este evitată, este indicată granulara cu alcool denaturat, amestec alcool/diclorometan, iso-propanol, n-propanol, acetonă, cloroform, acetat de etil, metiletilcetonă. Două aspecte sunt dificil de controlat:

(i) în primul rând condițiile tehnice de realizare a procesului de granulare umedă, presupunând utilizarea de echipamente cu protecție la explozie, în spații special amenajate și cu aplicarea unor măsuri atente de protecție a muncii;

(ii) eliminarea urmelor de solvenți organici utilizați în etapa de granulare umedă prin uscare, și aplicarea unui sistem riguros (și, implicit, costisitor) de analiză a solvenților reziduali pentru fiecare serie de produs rezultată. Riscurile legate de regăsirea sub formă de compuși reziduali a solvenților utilizați în procesul de granulare și impactul asupra sănătății consumatorului sunt, evident, notabile.

Studiul "Using METHOCEL Cellulose Ethers for controlled release of drugs in Hydrophilic matrix systems" al Dow Chemical Company conține o amplă prezentare a modului de utilizare a hidroxipropilmetilcelulozei în realizarea matricelor hidrofile pentru cedarea controlată a substanțelor active de uz farmaceutic. Influențele induse de particularitățile structurii chimice, a granulometriei, viscozității, efectului diluanților, interacțiunile specifice substanță activă/hidroxipropilmetilceluloză/excipienti sunt discutate în materialul amintit, și susținute printr-un material bibliografic semnificativ. Niciunul dintre exemplele practice oferite în material nu se referă la trimetazidină sau sărurile sale acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Mai mult, în material se face afirmația că robustețea procesului tehnologic este cu atât mai mare cu cât hidroxipropilmetilceluloza reprezintă o fracție mai importantă din masa comprimatului (recomandarea producătorului se referă la un interval de procente masice cuprins între 30 și 40%). În material este discutat aspectul (subliniat de altfel și în

# RO 122951 B2

1 brevetul RO/EP 1108424) privitor la o aparentă lipsă de influență a viscozității și masei mole-  
2 culare asupra profilului modificat de cedare *in vitro*. Deși un astfel de fenomen este posibil,  
3 este totuși subliniat faptul că efectul viscozității și al masei moleculare se va face observabil  
4 în condițiile *in vivo*, prin creșterea substanțială a timpului necesar obținerii regimului de echil-  
5 ibru (steady state). Acest aspect reiterează în fapt un adevăr evident, dar rar recunoscut, și  
6 anume, privind corelațiile între profilurile de cedare *in vitro* și *in vivo*, care sunt rareori evi-  
7 dente, dar este întotdeauna importantă comportarea *in vivo*, și nu cea *in vitro*.

8 Prin urmare, datorită efectului terapeutic cunoscut al trimetazidinei, al numărului  
9 relativ redus al formulărilor retard cu trimetazidină, dezvoltate de stadiul tehnicii, și al dez-  
10 avantajelor acestora, se consideră necesară apariția de noi formulări farmaceutice, cu caracte-  
11 ristici farmacotehnice bine definite, care să conducă la obținerea de profiluri de dizolvare  
12 *in vitro*, și parametrii farmacocinetici cel puțin echivalenți cu ai celor deja cunoscute.

13 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția este realizarea unui comprimat filmat  
14 conținând 35 mg trimetazidină diclorhidrat în manieră robustă și reproductibilă, având pro-  
15 prietatea de eliberare modificată a substanței active pe durata a 12 h, cu menținerea unui  
16 profil de dizolvare *in vitro* și a unui nivel plasmatic acceptabil al substanței active, suficient  
17 pentru a permite o eficacitate terapeutică optimă cel puțin similară cu a compozițiilor de  
18 același tip cunoscute, și un procedeu de obținere a comprimatului filmat cu eliberare  
19 modificată.

20 Comprimatul filmat, cu eliberare modificată a substanței active conținând 35 mg  
21 diclorhidrat de trimetazidină, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate mai sus  
22 prin aceea că se realizează pe o perioadă de 12 h de la momentul administrării comprima-  
23 tului, prin utilizarea componentelor nematriceale hidroxipropilmetilceluloză și ulei hidrogenat  
24 din semințe de bumbac, aflate în raport masic de 1/0,02...0,08, în care hidroxipropilmetil  
25 celuloza se găsește în raport gravimetric de cel mult 25% din masa comprimatului, de  
26 preferință 18,7%, are viscozități cuprinse în intervalul 4000...100000 cP, de preferință 15000  
27 cP, și o granulometrie corespunzătoare trecerii în proporție de 95% prin site de 20...50 mesh,  
28 de preferință 99% din material trece prin sita de 40 mesh, uleiul hidrogenat din semințe de  
29 bumbac este în proporție de 0,52...2% din masa totală a comprimatului, iar substanța activă  
30 reprezintă cel mult 15% din masa comprimatului, de preferință 13,06%.

31 Procedeu de obținere a comprimatului filmat cu eliberare modificată a trimetazidinei,  
32 conform invenției, înlătură dezavantajele menționate mai sus prin aceea că acesta constă  
33 în următoarele etape:

34 i. 35 părți de diclorhidrat de trimetazidină se amestecă împreună cu 100 părți de  
35 manitol, 51,5 părți de amidon de porumb și 9 părți de polivinilpirolidonă, se granulează umed  
36 cu 13 părți de apă purificată, timp de maximum 15 min; granula umedă rezultată se usucă  
37 în pat fluidizat, la o temperatură de cel mult 40°C (în masa granulatului), timp de maximum  
38 2 h;

39 ii. granula uscată și clasată se omogenizează timp de maximum 35 min cu 50 părți  
40 de hidroxipropilmetil celuloză, cu viscozitate de 15000 cP și granulometrie corespunzătoare  
41 trecerii a 99% din material prin sita de 40 mesh, cu 1,4 părți de ulei hidrogenat din semințe  
42 de bumbac, cu 4,2 părți de dioxid de siliciu coloidal, cu 6,3 părți de talc, cu 2,6 părți de  
43 stearat de magneziu, și cu diferența de până la 260 părți reprezentând pierderea la uscare,  
44 care se completează cu amidon de porumb;

45 iii. comprimarea granulei pudrate pe o mașină de comprimat rotativă, în așa fel încât  
46 nucleeele rezultate să prezinte o rezistență la rupere pe direcție diametrală cuprinsă între 75  
47 și 110 N, și să prezinte o masă medie de 260 mg ± 5%;

# RO 122951 B2

iv. suspendarea și omogenizarea suspensiei timp de minimum 45 min, prin adăugarea a 8 părți de agent de filmare la 109 părți de apă purificată, în așa fel încât suspensia rezultată să prezinte o viscozitate cuprinsă între 100 și 150 cP; filmarea se realizează la o rotație a tobei de cel mult 6 rpm, cu o viteză de încărcare a suspensiei de cel mult 480 ml/min la o presiune de cel mult 2,5 bar, cu o încălzire în patul de comprimate de maximum 45°C; agentul de filmare conține, ca și component majoritar, carboximetilceluloza sodică (peste 45% procente de masă), celelalte componente putând fi (dar fără a se limita la): lecitină, maltodextrină, dextroză monohidrat, talc și coloranți de natură anorganică, părțile fiind exprimate în greutate.

Prin aplicare invenției se obțin următoarele avantaje:

- eliberarea modificată a principiului activ se realizează prin acțiunea cumulată a hidroxipropilmetilcelulozei având caracteristici de viscozitate și granulometrie bine definite, și a uleiului hidrogenat din semințe de bumbac, cele două componente aflându-se într-un raport masic bine definit și fiind responsabile cu reglarea cedării la momente de timp diferite (uleiul hidrogenat controlează cedarea pe durata primelor 2 h, hidroxipropilmetilceluloza controlează cedarea până la 12 h);

- compușii responsabili de controlul eliberării substanței active nu se constituie ca și compuși majoritari în compoziția comprimatului, deci soluția propusă este una convenabilă din punct de vedere economic;

- raportul dintre cei doi compuși responsabili de eliberarea substanței active, precum și caracteristicile de calitate definite (viscozitate și granulometrie) ale hidroxipropilmetilcelulozei se constituie ca parametri determinanți ai unui sistem flexibil, capabil de a armoniza cinetica de cedare urmărită, și componentele utilizate în acest scop;

- procedeul de fabricație este robust și reproductibil, necesitând echipamente tehnologice comune. Granularea umedă a substanței active cu acele componente având solubilitate acceptabilă în apă și ulterior, acoperirea nucleelor cu un film depus din suspensie apoasă fac ca procedeul de fabricație să nu necesite echipamente securizate anti-explozie, mijloace speciale de ventilație a spațiului aferent producției, măsuri speciale de protecție a muncii, și nici testări speciale de control al calității produsului finit (solvenți organici reziduali);

- acoperirea nucleelor cu film, pe lângă rolul clasic de protecție la lumină și aspect al comprimatelor, prezintă avantajul de a produce un comportament de cedare *in vitro* mult mai uniform, mai ales la începutul procesului, și, implicit, alături de efectul componentei de întârziere hidrofobe (uleiul hidrogenat din semințe de bumbac), să ducă la preîntâmpinarea unui efect de eliberare accidentală rapidă a substanței active, capabil să genereze un nivel de concentrație plasmatică dincolo de pragul de toxicitate.

Controlul eliberării substanței active se face prin acțiunea simultană a unui compus hidrofil (hidroxipropilmetilceluloza) și a unei componente hidrofobe (uleiul hidrogenat din semințe de bumbac), niciunul dintre acești compuși (considerați individual sau împreună) nefiind majoritari în compoziția comprimatului, deci reprezentând componente nematriceale ale acestuia.

O altă problemă pe care o rezolvă invenția este realizarea comprimatului filmat printr-un procedeul de fabricație robust și reproductibil.

Filmul utilizat pentru acoperirea nucleelor din suspensie apoasă, conține ca și component principal carboximetilceluloza sodică (minimum 45 procente de masă), lecitină, maltodextrină, dextroză monohidrat, talc, agenți de protecție la lumină și colorare din clasa pigmentilor anorganici, cum ar fi, de exemplu, bioxidul de titan și oxizii de fier.

Principiul activ folosit (diclorhidratul de trimetazidină) are o pondere de cel mult 15% din masa comprimatului filmat destinat administrării pe cale orală.

# RO 122951 B2

1 Eliberarea modificată a principiului activ din masa comprimatului se realizează prin  
acțiunea cumulată, în formularea farmaceutică în cauză, a hidroxipropilmetilcelulozei  
3 (HPMC) în proporție gravimetrică mai mică de 25% și, respectiv, a uleiului hidrogenat din  
semințe de bumbac, reprezentând mai puțin de 2%, respectiv, un raport masic hidroxipropil-  
5 metilceluloză/ulei hidrogenat din semințe de bumbac de 1/0,02...1/0,08.

Controlul profilului de cedare pe durata primelor 2 h se realizează prin intermediul  
7 materialului hidrofob (uleiul hidrogenat), iar pentru profilul de până la 12 h, prin matricea  
hidrocoloidală de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC).

9 De asemenea, este de remarcat faptul că niciunul dintre modificatorii de eliberare  
(considerați în parte sau împreună) nu pot în fapt constitui o matrice, din cauza ponderilor  
11 masice relativ mici, raportate la masa totală a comprimatului. În egală măsură este de preci-  
zat că diluanții utilizați sunt solubili (manitol) sau parțial solubili (amidon de porumb) în apă.

13 Se evidențiază faptul că granulometria diferită a hidroxipropilmetilcelulozei influen-  
țează profilul de cedare a substanței active din comprimat. De preferință, componenta HPMC  
15 utilizată prezintă o granulometrie care permite trecerea a 99% din masa totală a materialului  
printr-o sită de 40 mesh. Intervalul granulometric 20...50 mesh pentru 95% din masa HPMC  
17 utilizată în formulare este recomandabil în condițiile prezentei invenții.

19 Profilul de cedare pe durată medie și lungă este influențat și de viscozitatea  
hidrocoloidului format. Creșterea acestei viscozități permite reducerea ponderii gravimetrice  
a formatorului de hidrocoloid din compoziția comprimatului. În baza experienței acumulate, o  
21 viscozitate de 15 000 cP este de preferat. (Viscozități mai mari nu permit reducerea în pro-  
porție liniară a ponderii gravimetrice a HPMC și nici o cedare completă a substanței active  
23 din masa hidrocoloidului format.)

Diversi excipienți sunt adăugați matricei, având funcția de lianți, diluanți, lubrifianți și  
25 agenți de curgere. Printre excipienții utilizați ca lianți, în mod preferențial este folosită poli-  
vinilpirolidona (3...6% din masa comprimatului). Ca diluanți se folosesc amestecuri de  
27 manitol/amidon de porumb în diverse proporții. Preferențial se folosește amestecul de  
manitol/amidon de porumb în proporție gravimetrică 2/1. Proporția diluanților în masa compri-  
29 matului este înscrisă în intervalul 40...60%.

Printre lubrifianți, pot fi amintiți, fără însă a ne limita la aceștia, următorii compuși:  
31 stearatul de magneziu și talc. Această categorie poate fi extinsă la întreaga clasă a lubrifian-  
ților insolubili.

33 În mod preferențial, dioxidul de siliciu coloidal este folosit ca agent de curgere.

După cum s-a specificat mai sus, în procedeul de obținere a comprimatului filmat con-  
35 form invenției, granulara umedă este urmată de comprimare. Solventul folosit în granulare  
este apa. Granulara umedă este efectuată prin amestecarea substanței active cu diluanți  
37 și liant.

Agenții utilizați pentru modificarea eliberării se introduc în etapa de pudrare.

39 Comprimatele se filmează. Filmarea se realizează utilizând o suspensie apoasă care  
conține, în mod preferențial, carboximetilceluloză sodică (cel puțin 45% din masa agentului  
41 de filmare). Filmarea are ca rezultat limitarea dispersiilor valorice normale ale procentelor de  
substanță activă dizolvată la fiecare moment de prelevare, pe durata realizării profilului de  
43 cedare *in vitro*.

Se prezintă în continuare 6 exemple de realizare a invenției în legătură cu figurile ce  
45 reprezintă:

- fig. 1 - cinetica de eliberare a substanței active pentru formulările F1 și F5;

47 - fig. 2 - cinetica de eliberare *in vivo* a substanței active pentru formularea F1.



# RO 122951 B2

În continuare se dau cinci exemple de realizare a compoziției farmaceutice conform invenției, și un exemplu de realizare a studiului de investigare a parametrilor farmacocinetici ai formulării preferate a invenției.

**Exemplul 1.** Procedeele de obținere a compoziției farmaceutice, conform invenției, sub formă de comprimat filmat, cuprinde următoarele faze:

> Faza A - amestecarea diclorhidratului de trimetazidină (SA) cu diluanții (D) și liantul (L), urmată de umectarea amestecului cu o cantitate suficientă de apă purificată, granulara și apoi uscarea în pat fluidizat;

> Faza B - omogenizarea granulei rezultată din faza A cu agenți de modificare a eliberării substanței active (M), lubrifianți (Lb) și agenți de curgere (E);

> Faza C - comprimarea amestecului rezultat din faza B pe o mașină de comprimat rotativă, în așa fel încât să se obțină nuclee având o rezistență la rupere pe direcție diametrală de minimum 75 N;

> Faza D - filmarea nucleelor rezultate în faza C într-un sistem de acoperire cu film polimeric din suspensie apoasă.

În tabelul 1 sunt prezentate formulări de comprimate filmate F1 și F2 care conțin diclorhidrat de trimetazidină în raport cu diversele granulometrii ale hidroxipropilmetilcelulozei. Se evidențiază o întârziere a cedării în cazul formulei F2 pentru care s-a utilizat un sort granulometric mai fin de HPMC.

Tabelul 1

#	Compus	Funcție	Cantitate	
			F1	F2
1	Diclorhidrat de trimetazidină	SA	35,0	35,0
2	Manitol	D	100,0	100,0
3	Amidon de porumb	D	51,5	51,5
4	Povidonă (K30)	L	9,0	9,0
5	HPMC 15000 cP (99% trece prin sita de 40 mesh)	M	50,0	-
6	HPMC 15000 cP (95% trece prin sita de 100 mesh)	M	-	50,0
7	Ulei hidrogenat din semințe de bumbac	M	1,4	1,4
8	Talc	Lb	6,3	6,3
9	Stearat de magneziu	Lb	2,6	2,6
10	Dioxid de siliciu coloidal	E	4,2	4,2
11	Film	F	8,0	8,0
12	Masă totală a comprimatului	-	268,0	268,0
13	Raport masic ulei hidrogenat din semințe de bumbac/HPMC	M/M	0,028	

# RO 122951 B2

1 În tabelul 2 este ilustrată cinetica de eliberare a substanței active pentru formulările  
3 F1 și F2.

Tabelul 2

Cinetică de eliberare		
Timp (h)	Procent (%) de substanță activă eliberată	
	F1	F2
1	33,6	21,4
2	51,6	37,2
4	72,0	46,8
6	85,2	55,4
8	91,9	65,1
11	95,1	70,6
12	95,8	71,6

17 **Exemplul 2.** Se procedează ca în exemplul 1. Formulările de comprimate filmate  
19 care conțin diclorhidrat de trimetazidină în raport cu diversele viscozități ale hidrocoloidului  
21 rezultat din HPMC sunt prezentate în tabelul 3. Se evidențiază o întârziere a cedării în cazul  
23 formulei F3 pentru care s-a utilizat un sort de viscozitate mai mare de HPMC, doar jumătate  
din doza de substanță activă fiind eliberată la finalul celor 12 h ale profilului de cedare.

Tabelul 3

#	Compus	Funcție	Cantitate	
			F1	F3
1	Diclorhidrat de trimetazidină	SA	35,0	35,0
2	Manitol	D	100,0	100,0
3	Amidon de porumb	D	51,5	51,5
4	Povidonă (K30)	L	9,0	9,0
5	HPMC 15000 cP	M	50,0	-
6	HPMC 100000 cP	M	-	50,0
7	Ulei hidrogenat din semințe de bumbac	M	1,4	1,4
8	Talc	Lb	6,3	6,3
9	Stearat de magneziu	Lb	2,6	2,6
10	Dioxid de siliciu coloidal	E	4,2	4,2
11	Film	F	8,0	8,0
12	Masă totală a comprimatului	-	268,0	268,0
13	Raport masic ulei hidrogenat din semințe de bumbac/HPMC	M/M	0,028	

# RO 122951 B2

În tabelul 4 este ilustrată cinetica de eliberare a substanței active pentru formulările F1 și F3.

Tabelul 4

Cinetică de eliberare		
Timp (h)	Procent (%) de substanță activă eliberată	
	F1	F3
1	33,6	15,9
2	51,6	24,8
4	72,0	36,4
6	85,2	45,2
8	91,9	49,7
11	95,1	51,3
12	95,8	52,9

**Exemplul 3.** În modul prezentat la exemplul 1 se obțin comprimate filmate care conțin diclorhidrat de trimetazidină în raport cu diverse proporții de ulei hidrogenat din semințe de bumbac, F1 și F4, conform tabelului 5. Se evidențiază o întârziere mai accentuată a cedării în primele 2 h ale profilului de cedare, în cazul formulei F4 pentru care s-a utilizat o concentrație mai mare de material hidrofob (ulei hidrogenat).

Tabelul 5

#	Compus	Funcție	Cantitate	
			F1	F4
1	Diclorhidrat de trimetazidină	SA	35,0	35,0
2	Manitol	D	100,0	100,0
3	Amidon de porumb	D	51,5	50,1
4	Povidonă (K30)	L	9,0	9,0
5	HPMC 15000 cP	M	50,0	50,0
6	Ulei hidrogenat din semințe de bumbac	M	1,4	2,8
7	Talc	Lb	6,3	6,3
8	Stearat de magneziu	Lb	2,6	2,6
9	Dioxid de siliciu coloidal	E	4,2	4,2
10	Film	F	8,0	8,0
11	Masă totală a comprimatului	-	268,0	268,0
12	Raport masic ulei hidrogenat din semințe de bumbac/HPMC	M/M	0,028	0,056

# RO 122951 B2

În tabelul 6 este ilustrată cinetica de eliberare a substanței active pentru formulările F1 și F4.

Tabelul 6

Cinetică de eliberare		
Timp (h)	Procent (%) de substanță activă eliberată	
	F1	F4
1	33,6	21,5
2	51,6	42,7
4	72,0	65,6
6	85,2	83,9
8	91,9	92,1
11	95,1	94,9
12	95,8	96,3

**Exemplul 4.** Se prezintă o paralelă între comprimatul filmat conform invenției și un comprimat matriceal care conține un singur modificador de eliberare în procent masic mai mare de 25%, și un alt diluant și o altă lubrifiere, în conformitate cu tabelul 7.

Tabelul 7

#	Compus	Funcție	Cantitate	
			F1	F5
1	Diclorhidrat de trimetazidină	SA	35,0	35,0
2	Manitol	D	100,0	-
3	Amidon de porumb	D	51,5	-
4	Fosfat acid de calciu dihidratat		-	80,9
5	Povidonă (K30)	L	9,0	8,7
6	HPMC 15000 cP	M	50,0	-
7	HPMC 4000 cP	M	-	74,0
8	Ulei hidrogenat din semințe de bumbac	M	1,4	-
9	Talc	Lb	6,3	-
10	Stearat de magneziu	Lb	2,6	1,0
11	Dioxid de siliciu coloidal	E	4,2	0,4
12	Film	F	8,0	6,0
13	Raport masic ulei hidrogenat din semințe de bumbac/ HPMC	M/M	0,028	-

În fig. 1 se reprezintă cinetica de eliberare a substanței active în cazul a două formulări: F1 - reprezentând formularea preferată a invenției, și formularea F5.

# RO 122951 B2

**Exemplul 5.** În tabelul 8 este prezentat rolul pozitiv al filmării comprimatelor în ceea ce privește dispersia procentelor de substanță activă dizolvată în fiecare moment de prelevare.

Tabelul 8

#	Compus	Funcție	Cantitate	
			F1	F6
1	Diclorhidrat de trimetazidină	SA	35,0	35,0
2	Manitol	D	100,0	100,0
3	Amidon de porumb	D	51,5	51,5
4	Povidonă (K30)	L	9,0	9,0
5	HPMC 15000 cP	M	50,0	50,0
6	Ulei hidrogenat din semințe de bumbac	M	1,4	1,4
7	Talc	Lb	6,3	6,3
8	Stearat de magneziu	Lb	2,6	2,6
9	Dioxid de siliciu coloidal	E	4,2	4,2
10	Film	F	8,0	-
11	Masă totală a comprimatului	-	268,0	260,0
13	Raport masic ulei hidrogenat din semințe de bumbac/ HPMC	M/M	0,028	

În tabelul 9 sunt ilustrate dispersiile valorice normale ale procentului de substanță activă dizolvată în fiecare moment de prelevare, pentru formulările farmaceutice F1 și F6. Dispersia normală a valorilor procentului de substanță activă dizolvată la un moment dat reprezintă intervalul corespunzător abaterii standard calculate pentru un set de valori obținute pentru 6 comprimate multiplicat cu 4 ( $4 \times s$ ). Se evidențiază valori mai mici ale dispersiilor normale de substanță activă eliberată pentru comprimatele filmate ale formulării preferate F1.

Tabelul 9

Timp (h)	Dispersia normală a valorilor procentelor (%) de substanță activă eliberată	
	F1	F6
1	1,52	7,00
2	2,00	9,56
3	2,48	9,64
4	2,64	9,76
5	5,08	8,52
6	2,68	7,16
7	5,24	8,84

Tabelul 9 (continuare)

Timp (h)	Dispersia normală a valorilor procentelor (%) de substanță activă eliberată	
	F1	F6
8	3,84	7,96
9	4,32	5,96
10	5,44	6,92
11	5,80	6,00
12	4,92	7,88

**Exemplul 6.** Comprimatele filmate, obținute conform invenției, au fost investigate și din punctul de vedere al parametrilor farmacocinetici, prin realizarea profilului de eliberare *in vivo*.

Studiul de cedare *in vivo* s-a realizat pe o populație de 24 voluntari sănătoși (bărbați și femei), protocolul studiului beneficiind de avizul autorității române competente (Agenția Națională a Medicamentului) și al Comisiei Naționale de Etică. Probele de sânge au fost prelevate la 1; 2; 3; 4; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 9; 10 și 11 h după prima și cea de-a noua administrare, și la 12 h după prima, a doua, a patra, a șasea, a opta și a noua administrare, respectiv, la 24 și 48 h, după a noua administrare. Parametrii farmacocinetici determinați au fost: concentrația maximă după 12 h de la prima administrare ( $C_{max}$ ); timpul corespunzător concentrației maxime după 12 h de la prima administrare ( $T_{max}$ ); aria de sub curba concentrație/timp până la 12 h după prima administrare (AUD); concentrația maximă la echilibru (sau "steady state", notată  $C_{max}^{SS}$ ); aria de sub curbă la echilibru (sau "steady state", notată  $AUD_{SS}$ ). Determinarea concentrațiilor plasmatice s-a efectuat cu ajutorul unei metode LC/MS2 validate. În tabelul 10 sunt prezentați parametrii farmacocinetici obținuți în urma efectuării studiului de eliberare *in vivo* pentru formularea F1, ca formulare preferată a invenției.

Tabelul 10

Parametrul farmacocinetic	$C_{max}$	$T_{max}$	AUD	$C_{max}^{SS}$	$AUD_{SS}$
U.M.	ng/mL	h	ng/mL*h	ng/mL	ng/mL*h
Valoare medie	87,6	4,5	652	131,2	1038,4

În fig. 2 este prezentat profilul de eliberare *in vivo* a clorhidratului de trimetazidină din formularea F1.

Se evidențiază obținerea de parametri farmacocinetici acceptabili ai formulării investigate, care permit o echivalență terapeutică cu compozițiile de același tip cunoscute.

# RO 122951 B2

## Revendicări

1. Comprimat filmat, cu eliberare modificată a substanței active conținând 35 mg diclorhidrat de trimetazidină, **caracterizat prin aceea că** eliberarea substanței active se realizează pe o perioadă de 12 h de la momentul administrării comprimatului, prin utilizarea componentelor nematriceale hidroxipropilmetilceluloză și ulei hidrogenat din semințe de bumbac, aflate în raport masic de 1/0,02...0,08, în care hidroxipropilmetil celuloza este în raport gravimetric de cel mult 25% din masa comprimatului, de preferință 18,7%, are viscozități cuprinse în intervalul 4000... 100000 cP, de preferință, 15000 cP, și o granulometrie corespunzătoare trecerii în proporție de 95% prin site de 20...50 mesh, de preferință 99% din material trece prin sita de 40 mesh, uleiul hidrogenat din semințe de bumbac fiind în proporție de 0,52...2% din masa totală a comprimatului, iar substanța activă reprezentând cel mult 15% din masa comprimatului, de preferință 13,06%. 3 5 7 9 11 13
2. Comprimat filmat, cu eliberare modificată a substanței active, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** va cuprinde, în mod suplimentar, un diluant care constă dintr-un amestec de manitol și amidon de porumb în raport de greutate 2:1 și în proporție de 40...60% din masa comprimatului, de preferință 56,6%. 15 17
3. Comprimat filmat, cu eliberare modificată a substanței active, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizat prin aceea că** va cuprinde, în mod suplimentar, un liant care constă din polivinilpirolidonă în proporție de 3...6% din masa comprimatului, de preferință 3,36%. 19 21
4. Comprimat filmat, cu eliberare modificată a substanței active, conform revendicărilor 1-3, **caracterizat prin aceea că** va cuprinde, în mod suplimentar, un lubrifiant care constă din stearatul de magneziu și talc, iar ca agent de curgere, dioxid de siliciu coloidal. 23
5. Comprimat filmat, cu eliberare modificată a substanței active, conform revendicărilor 1-4, **caracterizat prin aceea că** agentul de filmare conține o componentă majoritară, care este carboximetilceluloză sodică și componentele auxiliare, lecitina, maltodextrina, dextroza monohidrat și talcul, și componente de protecție la lumină și de colorare, cum ar fi bioxidul de titan și oxizii de fier, care se aplică pe suprafața nucleelor din suspensie apoasă. 25 27 29
6. Comprimat filmat, cu eliberare modificată a substanței active, conform revendicărilor 1-5, **caracterizat prin aceea că** este constituit din 35 părți diclorhidrat de trimetazidină, 100 părți manitol, 51,5 părți amidon de porumb, 50 părți hidroxipropilmetil celuloză cu viscozitate de 15000 cP și granulometrie corespunzătoare trecerii a 99% din material prin sita de 40 mesh, 9 părți polivinilpirolidonă, 6,3 părți talc, 4,2 părți dioxid de siliciu coloidal, 1,4 părți ulei hidrogenat din semințe de bumbac, 2,6 părți stearat de magneziu și 8 părți agent de filmare, având drept componentă majoritară carboximetil celuloza sodică, filmul fiind depus din suspensie apoasă, părțile fiind exprimate în greutate. 31 33 35 37
7. Procedeu de obținere a comprimatului filmat, cu eliberare modificată a diclorhidratului de trimetazidină, definit în revendicările 1-6, **caracterizat prin aceea că** acesta cuprinde următoarele etape: 39
- i. amestecarea a 35 părți diclorhidrat de trimetazidină cu 100 părți manitol, 51,5 părți amidon de porumb și 9 părți polivinilpirolidonă, granularea umedă cu apă purificată și uscare în pat fluidizat; 41 43

## RO 122951 B2

- 1           ii. omogenizarea granulei uscate și clasate cu 50 părți hidroxipropilmetilceluloză cu  
o viscozitate de 15000 cP și o granulometrie corespunzătoare trecerii a 99% din material prin  
3           sita de 40 mesh, cu 1,4 părți ulei hidrogenat din semințe de bumbac, cu 4,2 părți dioxid de  
siliciu coloidal, 6,3 părți talc, 2,6 părți stearat de magneziu, și diferența de până la 260 părți  
5           reprezentând pierderea la uscare, care se completează cu amidon de porumb;
- 7           iii. comprimarea granulei pudrate pe o mașină de comprimat rotativă, astfel încât  
nucleele rezultate să prezinte o rezistență la rupere pe direcția diametrală cuprinsă între 75  
și 110 N, și să prezinte o masă medie de 260 mg ± 5%;
- 9           iv. suspendarea și omogenizarea suspensiei, prin adăugarea a 8 părți agent de  
filmare în apă purificată, filmarea realizându-se în condiții în sine cunoscute, folosind ca  
11          agent de filmare carboximetilceluloză sodică.



(51) Int.Cl.

A61K 9/36; (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

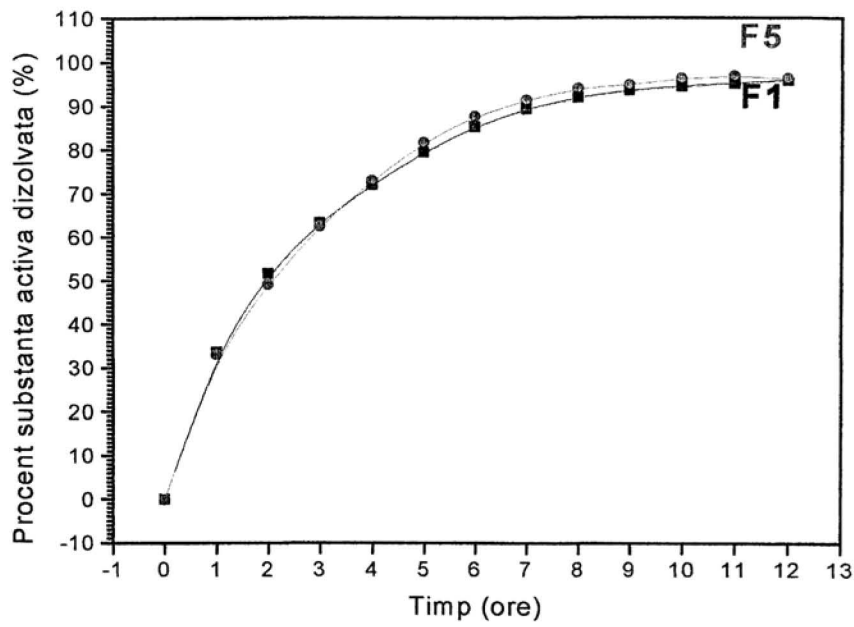


Fig. 1

(51) Int.Cl.

A61K 9/36; (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

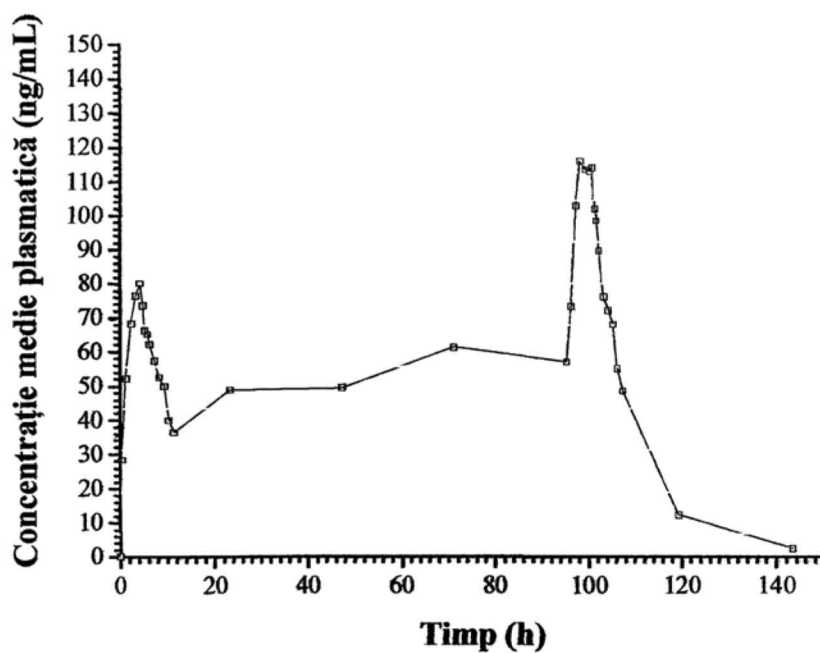


Fig. 2



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 552/2016