



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00138**

(22) Data de depozit: **23/02/2016**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2019** BOPI nr. **8/2019**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2016 BOPI nr. **6/2016**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "GRIGORE T. POPA" DIN IAȘI,
STR.UNIVERSITĂȚII NR. 16, IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:
• **CREȚEANU ANDREEA,
STR. AEROPORTULUI NR.1D, BL.3, ET.1,
AP.19, IAȘI, IS, RO;**
• **OCHIUZ LĂCRĂMIOARA, STR.DOCHIA
NR.20, IAȘI, IS, RO;**
• **GHICIUC CRISTINA MIHAELA,
STR.COSTACHE NEGRI NR.60, BL.C1,
SC.B, ET.1, AP.3, IAȘI, IS, RO;**

• **ȚĂNȚARU GLADIOLA, STR.BACINSCHI
NR.5, BL.CL4, SC.A, ET.8, AP.44, IAȘI, IS,
RO;**
• **VASILE CORNELIA, STR.PANTELIMON
NR.29, BL.308, SC.A, ET.3, AP.12, IAȘI, IS,
RO;**
• **POPESCU MARIA CRISTINA,
STR.ROMAN VODĂ NR.10, BL.H18, 80D,
IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**WO 98/46214; ALF LAMPRECHT, YVES
BOULIGAND, JEAN-PIERRE BENOIT,
"NEW LIPID NANOCAPSULES EXHIBIT
SUSTAINED RELEASE PROPERTIES FOR
AMIODARONE", JOURNAL OF
CONTROLLED RELEASE, VOL. 84,
PP. 59-68, 2002**

(54) **COMPOZIȚIE ȘI PROCEDEU PENTRU OBTINEREA DE NOI
COMPRIMATE MATRICEALE CU ELIBERARE MODIFICATĂ
ȘI ACȚIUNE PRELUNGITĂ CU CLORHIDRAT
DE AMIODARONĂ**



RO 131194 B1

1 Inventția descrie compoziția, procedeul de obținere, caracterizarea farmacotehnică
și evaluarea farmacocinetică a unei noi forme farmaceutice cu eliberare modificată
3 (îmbunătățită) și acțiune prelungită a amiodaronei (AMD), pentru utilizarea sa în schemele
de încărcare cu AMD pentru eficientizarea în tratamentul aritmiilor simptomatice severe.

5 Amiodarona (AMD) este un agent antiaritmie utilizat pentru tulburări severe de ritm
care nu răspund la alte tratamente sau pentru care sunt contraindicate alte medicamente:
7 tulburări de ritm supraventriculare, inclusiv fibrilație atrială, aritmii ventriculare simptomatice
cu ritm rapid, tahicardie în cadrul sindromului Wolff-Parkinson-White etc. [Data S.,
9 **Waghray T., Torres M., Glusman S., Amiodarone decreases heat, cold and mechanical
hyprealgesia in a rat model of neuropathic pain, Anesth Analg 2004; 98: 178-184,**
11 **Cohen-Lehman J., Dahl P., Danzi S., Klein I., Effects of amiodarone therapy on thyroid
function, Rev Endocrinol 2010; 6: 34-41**]. Din punct de vedere farmacocinetic, AMD
13 prezintă unele particularități importante pentru efectele farmacodinamice și toxicologice, fiind
un medicament cu indice terapeutic mic. Studiile efectuate la om au arătat că AMD prezintă
15 variabilitate mare a biodisponibilității (între 20 și 80%) după administrarea pe cale orală,
17 variațiile individuale mari fiind atribuite dezalchilării moleculei până la desetilamiodaronă,
metabolitul principal [Shayeganpour A., Hamdy D. A., Brocks D. R., **Pharmacokinetics
19 of desethylamiodarone in the rat after its administration as the performed metabolite,
and after administration of amiodarone, Biopharm Drug Dispos 2008; 29(3): 159-166,**
21 **Wolkove N., Baltzan M., Amiodarone pulmonary toxicity, Can Respir J, 2009; 16:
43-48**]. După administrarea orală a unei doze unice, concentrația plasmatică maximă se
23 atinge după 3...7 h [Cohen-Lehman J., Dahl P., Danzi S., Klein I., **Effects of amiodarone
therapy on thyroid function, Rev Endocrinol 2010; 6: 34-41**], iar eficacitatea terapeutică
25 după o săptămână (în medie), concentrația sanguină activă fiind de 1...2,5 μg/ml. Volumul
aparent de distribuție este foarte mare (în medie 66 l/Kg), datorită acumulării în țesuturi.
27 Raportul între concentrația plasmatică și cea miocardică este de 1/10...1/50, iar pentru
țesutul adipos, ficat, plămâni este de 1/100...1/1000. Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) al AMD
29 este lung, de aproximativ 100 zile [Streubel A., Siepmann J., Bodmeier R., **Gastroretentive
drug delivery system, Expert Opin Drug Deliv 2006; 3(2): 217-233**], iar al
desetilamiodaronei este de 57 ± 27 zile. În depozitele tisulare, poate persista până la 9 luni
31 după încetarea administrării.

În prezent, AMD este utilizată în terapie sub forma produselor farmaceutice orale cu
33 cedare convențională, comprimate cu doza de 200 mg AMD/comprimat, cunoscute sub
denumirea comercială de Cordarone®. Aceste comprimate sunt preparate prin tehnologii
35 clasice de comprimare prin asociere cu diferiți excipienți folosiți în comprimate cu cedare
convențională (amidon de porumb, lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, stearat de
37 magneziu, povidonă, dioxid de siliciu coloidal) (brevet **US 5785995/1998**). În terapia de
încărcare, se administrează 1 comprimat de 3 ori pe zi, timp de o săptămână, iar pentru
39 terapia de întreținere 1 comprimat de 1...2 ori pe zi.

Formele cu eliberare prelungită și susținută de AMD sunt necesare la inițierea terapiei
41 deoarece AMD prezintă o absorbție lentă și parțială din comprimatele convenționale, după
cum a fost intens studiat de Andreasen et al. [Andreasen F., Agerbaek H., Bjerregaard P.,
43 **Gotzsche H., Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral
administration, Eur J Clin Pharmacol 1981; 19: 293-299**] la pacienți cu aritmii cardiace.
45 Optimizarea proprietăților farmacocinetice ale AMD s-a realizat prin includerea în sisteme
terapeutice orale cu eliberare îmbunătățită în care se includ polimerii hidrofilii: Kolidon®SR
47 (KOL) și Chitosan (CHT).

RO 131194 B1

KOL este inclus în categoria excipienților hidrofilii utilizați în formularea și prepararea comprimatelor matriceale cu cedare modificată. În literatură, sunt prezentate o serie de cercetări asupra unor substanțe farmaceutice, cum ar fi: propranololul, teofilina, diclofenacul etc., ce fac parte din clasa a II-a a sistemului biofarmaceutic de clasificare a medicamentelor, ce au fost formulate și preparate și sub formă de comprimate cu cedare controlată pe bază de KOL [Bühler V., Fussnegger B., *Generic Drug Formulations, 5th edition. Ludwigshafen: BASF Pharma solutions, 2005*].

Din punct de vedere chimic, KOL este un amestec fizic de polimeri constituit din 80% poli(vinilacetat) cu (GM) de 450000 Daltoni și 20% polivinilpirolidonă (povidona) cu GM 40 000 Daltoni [Bühler V., *Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry, 9th revised edition. Ludwigshafen: BASF SE Pharma Ingredients&Services, 2008, 255-270*]. KOL se prezintă ca o pulbere de culoare albă sau alb-gălbui, cu particule sferice de 80...100 μm, insolubilă în apă, foarte stabilă (mai mult de 2 ani) la 20...25°C. Prezintă proprietăți de curgere, unghi de repaus mai mic de 30° și alte proprietăți importante în comprimarea directă.

Poli(vinilacetatul) posedă o bună plasticitate și o foarte bună compresibilitate în condiții normale de temperatură și umiditate. Este un excipient utilizat ca liant și, prin proprietățile de curgere și compresibilitate, determină realizarea de comprimate matriceale în care are efect asupra profilului de cedare a substanțelor medicamentoase din diferite clase farmaceutice. Poli(vinilacetatul) este hidrofob, generând matricea inertă slab gonflabilă, iar polivinilpirolidona, fiind solubilă în apă, acționează ca formator de pori, este stabilizator și permite gonflarea matricei. Pe de altă parte, poli(vinilacetatul) este foarte plastic, determinând formarea matricei la forțe mici de comprimare. Comprimatele sunt compacte, prezintă duritate mare. Concentrațiile de KOL recomandate în funcție de solubilitatea substanței active, sunt de 15...55% [Bühler V., *Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry, 9th revised edition. Ludwigshafen: BASF SE Pharma Ingredients&Services, 2008, 255-270*]. Este compatibil cu lubrifianți ca stearatul de magneziu [BASF Register 2, *Kollidon SR Polyvinyl acetate and povidone based matrix sustained release excipient, Technical information Kollidon SR. Ludwigshafen: BASF, 2001*].

Când comprimatele ajung în contact cu fluidul gastric sau intestinal, polivinilpirolidona, datorită solubilității în apă, este extrasă prin dizolvare și formează pori în matrice, prin care substanța activă din diferite clase farmaceutice difuzează încet spre exterior [Kollidon SR, *a new excipient for smooth direct compression of sustained release dosage forms, Product brochure on Kollidon SR. Ludwigshafen: BASF, 2000*].

Ca factori care pot influența cedarea substanței active, menționăm în principal, cantitatea de KOL alături de alte variabile calitative de formulare (diferiți excipienți cu rol farmacotehnic), precum și suprafața de contact a comprimatului.

Eficacitatea terapeutică a AMD este influențată atât de absorbția lentă și variabilă la nivelul tractului gastrointestinal ($pH = 6,5...6,8$), cât și de efectul primului pasaj hepatic în urma căruia se formează metabolitul activ, desetilamiodarona care potențează efectul antihipertensiv al AMD [Kessler D., Palepu N., Tustian A. et al., *A novel Amiodarone Microemulsion Injectable Formulation. AAPS Pharm Sci 2002; 4: 4122-4124, Nolan P.E., Mayersohn M., Fenster P.E., Bliss M. Single-dose pharmacokinetics of amiodarone, Drug Intel Clin Pharm 1985; 19: 463*]. Luând în considerare aceste aspecte, am apreciat că includerea în formulă a CHT poate avea două influențe pozitive. Pe de o parte, la nivelul matricei, CHT favorizează hidratarea, îmbibarea și proprietățile difuzionale

RO 131194 B1

1 ale matricei, iar pe de altă parte, la nivel gastrointestinal, CHT poate acționa ca promotor de
2 absorbtie. Indiferent de amploarea și natura efectelor exercitate, introducerea în formula
3 comprimatelor matriciale a CHT va optimiza cedarea AMD din comprimate și, în final,
4 biodisponibilitatea acestei substanțe active [Kotze A.F., Lueben H.L., De Boer A.G. et al.,
5 **Chitozan for enhanced intestinal permeability: Prospects for derivatives soluble in
6 neutral and basic environments**, Eur J Pharm 1998; 7: 145-151, Fetih G., Fausia H.,
7 Okada N., et al., **Colon specific delivery and enhanced colonie absorption of
8 [Asu(1,7)]-eel calcitonin using chitozan capsules containing varios additives in rats**,
9 J Drug Target 2006; 14: 165-172].

10 Literatura de specialitate indică CHT dintre promotorii de absorbtie, care corespunde
11 ca mod de acțiune și proprietăți farmaceutico-tehnologice cu formulările comprimatelor
12 matriceale cu cedare modificată pe bază de KOL [Colombo P., Bettini R., Santi P., Peppas
13 N.A., **Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms
14 and optimal performance**. Pharm Sci Technol Today 2000; 3(6): 198-204, Dow. **Using
15 Dow Excipients for Controlled Release of drugs in Hydrophilic Matrix Systems**,
16 Midland: The Dow Chemical Company USA, 2006, Kwon G.S., **Polymeric Drug Delivery
17 Systems**. New York: Taylor & Francis, 2005].

18 Chitosanul - CHT este o polizaharidă naturală, care se obține prin dezacetilarea
19 parțială a chitinei și are în structura sa doi copolimeri: N-acetilglucozamina și glucozamina
20 [Muzzarelli RAA, Muzzarelli C., **Chitozan chemistry: relevance to the biomedical
21 sciences**, Polysaccharides 2005; 1:151-209].

22 Fiind un polimer biodegradabil și biocompatibil, a fost folosit în diferite formulări
23 farmaceutice ca promotor de absorbtie, excipient pentru comprimate cu cedare controlată
24 sau excipient pentru preparate biomucoadezive. CHT cu un grad de diacetilare de la 51%
25 la 65% crește numai absorbtia substanțelor active hidrofobe cu greutate moleculară mare
26 [Muzzarelli RAA, Muzzarelli C., **Chitozan chemistry: relevance to the biomedical
27 sciences**, Polysaccharides 2005; 1: 151-209, Kumar M. M., Muzzarelli R.A., Muzzarelli C
28 et al. **Chitozan chemistry and pharmaceutical perspectives**, Chem Rev 2004; 104: 6017-
29 6084].

30 CHT este solubil în mediul acid, la $pH < 6,5$, când grupările aminice din structura sa
31 sunt protonate.

32 La valori de $pH > 7$, solubilitatea este redusă și apare tranziția de la starea de soluție
33 la gel, ceea ce îi conferă CHT proprietăți unice ca promotor de absorbtie pentru
34 administrarea pe cale orală a substanțelor macromoleculare hidrofiele și hidrofobe, inclusiv
35 peptide și proteine [Kotze A.F., Lueben H.L., De Boer A.G. et al., **Chitozan for enhanced
36 intestinal permeability: Prospects for derivatives soluble in neutral and basic
37 environments**, Eur J Pharm 1998; 7: 145-151, Thanou M. M., Kotze A. F., De Boer A.G.,
38 Verhoef J.C., Junginger H.E., **Effect of degree of quaterization of N-trimethyl chitozan
39 chloride for enhanced transport of hydrophilic compounds across intestinal Caco-2
40 cell monolayers**, J Controlled Rel 2000; 64:15-25]. Principalul mecanism de acțiune a CHT,
41 ca promotor de absorbtie constă în deschiderea joncțiunilor intercelulare, la nivel
42 membranal, ca urmare a interacțiunii dintre CHT și sarcinile negative ale acidului sialic,
43 prezent la nivelul mucoasei intestinale. Mecanismul de eliberare a substanței active, are la
44 bază gonflarea sensibilă la pH , dizolvarea polimerului și degradarea acestuia. Durata
45 eliberării poate varia pe intervale mari de timp de la zile până la săptămâni. În concluzie, este
facilitată absorbtia substanței medicamentoase prin mecanisme para- și transcelulare

RO 131194 B1

[Thanou M. M., Kotze A. F., De Boer A.G., Verhoef J.C., Junginger H.E., *Effect of degree of quaterization of N-trimethyl chitozan chloride for enhanced transport of hydrophilic compounds across intestinal Caco-2 cell monolayers*, J Controlled Rel 2000; 64:15-25, Denkbas E.B., Ottenbrite R.M., *Perspectives on: chitozan drug delivery systems based on their geometries*, JBioact Compat Polym 2006; 21: 351-368].

WO98/46214 descrie o tabletă pentru administrare orală, cuprinzând o cantitate terapeutică (200 mg) de amiodaronă sub formă de clorhidrat și excipienți: silicagel, stearat de magneziu, lactoză monohidrat, amidon de porumb, amidon sodic glicolat, acid stearic, povidonă (Kollidon).

Alf Lamprecht, Yves Bouligand, Jean-Pierre Benoit, "New lipid nanocapsules exhibit sustained release properties for amiodarone", *Journal of Controlled Release*, 2002, 84, pp. 59-68 descrie un procedeu de preparare a nanocapsulelor lipidice pentru eliberarea prelungită a amiodaronei, precum și caracterizarea acestora. Nanocapsulele lipidice au fost preparate printr-un procedeu cu inversarea fazei constând în etapele de: dizolvare a amiodaronei în Labrafac® prin ultrasonicare; amestecarea componentelor și încălzirea până la 85°C, pentru a depăși temperatura de inversie a fazei; răcirea la 55°C, pentru a depăși din nou zona de inversie a fazei (ciclul se repetă de încă 2 ori); adăugarea apei distilate la 2°C; agitarea încă 10 min înainte de utilizare.

Avantajele semnalate de prezența celor doi componenți, KOL și CHT, au stat la baza dezvoltării unor noi comprimate cu cedare îmbunătățită și acțiune prelungită a AMD conform prezentei invenții.

Invenția de față rezolvă problema optimizării biodisponibilității AMD prin înglobarea acesteia în comprimate matriceale hidrofile care conțin atât KOL, cât și CHT. Acești excipienți facilitează aplicarea metodei de comprimare directă, generează un grad de dispersie optim a AMD (cu masa moleculară mare $M_r = 645,32$) în amestecul de pulberi, asocierea unor substanțe hidrofile (CHT) cu substanțe cu caracter hidrofob (AMD). În plus, excipienții selectați permit incorporarea unei doze mari de substanță activă (200 mg AMD/cp) și sunt accesibili din punct de vedere financiar.

Invenția de față înlătură dezavantajele produse de fenomenele de supradozare întâlnite în practica terapeutică prin modularea profilului de cedare a AMD.

Scopul invenției de față este obținerea de comprimate cu eliberare modificată (îmbunătățită) și acțiune prelungită cu AMD care să permită, pe de o parte eliberarea prelungită și susținută în 24 h a AMD la o concentrație plasmatică eficace din punct de vedere terapeutic și, pe de altă parte, o biodisponibilitate mult mai mare a AMD, comparativ cu comprimatele convenționale, determinând astfel obținerea rapidă după administrare pe cale orală a unor concentrații plasmatiche de echilibru eficiente terapeutic.

Compoziția farmaceutică constând din AMD 200 mg/comprimat, 40...60% KOL, celuloză microcristalină 2...22%, stearat de magneziu 0,5%, CHT 3...7%, dioxid de siliciu coloidal 1%, utilizată la obținerea comprimatelor cu cedare îmbunătățită a AMD, conform invenției, se aplică la o administrare orală o dată pe zi pentru terapia de încărcare, deoarece eliberează substanța activă, pe parcursul a 24 h.

Prepararea prin comprimare directă a unor comprimate matriceale cu eliberare modificată (îmbunătățită) și acțiune prelungită cu clorhidrat de amiodaronă

Au fost utilizate următoarele categorii de materii prime:

1. Substanța medicamentoasă: AMD 200 mg/comprimat (33,33%).
2. Agenți formatori de matrice: Kollidon®SR (KOL) în concentrații cuprinse în intervalul 40...60% (în funcție de conținutul în KOL formulele au fost notate astfel: 40% F1-F3; 50% F4-F6; 60% F7-F9).

RO 131194 B1

3. Excipienți: Avicel (celuloză microcristalină 2...22%), stearat de magneziu (0,5%), chitosan (3...7%), Aerosil (dioxid de siliciu coloidal 1%).

Menționăm că materiile prime folosite au un preț de cost accesibil, ceea ce poate constitui un avantaj pentru potențialii producători farmaceutici.

Au fost formulate nouă compoziții (F1-F9) de comprimate matriceale cu AMD, care au fost supuse comprimării directe la mașina de comprimat Korsh EK0 echipată cu un ponson cu diametrul de 9 mm și un reglaj al forței de comprimare de 8...10 kN.

Procedeele de obținere a comprimatelor cu cedare modificată și acțiune prelungită, conform invenției, constă în fluxul tehnologic prezentat în fig. 1.

La obținerea acestor comprimate am folosit materii prime (substanța activă - AMD și substanțe auxiliare) conforme sub aspectul calității cu specificațiile Ph. Eur. Ed. a VIII-a.

În prima etapă după cântărire, fiecare ingredient a fost cernut prin sistemul de site electromagnetice EM - 8 (45 μm...2 mm). Ulterior, am amestecat AMD cu KOL și CHT în toba de amestecare a aparatului Erweka AR 403 timp de 5 min la viteza de 400 rpm. După omogenizarea substanței active cu agenții formatori de matrice am introdus în amestecător și celelalte ingrediente, respectiv Avicelul, stearatul de magneziu, Aerosilul, și am realizat a doua amestecare a pulberilor în aceleași condiții de lucru (400 rpm/5 min). Pentru uniformizarea granulometriei, amestecul de pulberi a fost cernut prin sistemul de site electromagnetice EM-8 (45 μm...2mm). Ultima etapă a fluxului tehnologic presupune comprimarea amestecului de pulberi la mașina de comprimat Korsh EK0 echipată cu un ponson cu diametrul de 9 mm, cu fețe plane și un reglaj al forței de comprimare de 8...10 kN.

Prezenta invenție se referă la utilizarea compozițiilor farmaceutice pentru prepararea comprimatelor cu cedare îmbunătățită și acțiune prelungită care, după administrare pe cale orală, determină obținerea rapidă a unor concentrații plasmatiche de echilibru eficiente terapeutic în terapia de încărcare deoarece AMD se eliberează pe parcursul a 24 h.

În continuare, invenția va fi ilustrată prin intermediul exemplilor de realizare, fără ca acestea să limiteze întinderea revendicărilor.

Exemplul 1

Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amidaronă și alți componenți indicați în tabelul 1, a cărei prelucrare s-a făcut conform fluxului tehnologic prezentat la fig. 1 și descris anterior.

Tabelul 1

Compoziție farmaceutică cu AMD

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
AMD-HCl	200
KOL	240
CHT	18
Aerosil	6
Stearat	3
Avicel	133

Comprimatele obținute s-au caracterizat prin grosime, diametru și rezistență mecanică determinate pe un număr de 10 comprimate la aparatul Schleuniger (Eur. Ph. Ediția a VIII-a), uniformitatea masei, conform F.R.X, prin cântărirea a 20 de comprimate, uniformitatea dozei, în care determinarea AMD-HCl/cp s-a realizat pe 3 comprimate prin metoda HPLC validată în condițiile corespunzătoare Ph. EU, friabilitatea, determinată cu ajutorul friabilatorului EFII, pe 20 de comprimate la 100 rotații efectuate în timp de 4 min.

RO 131194 B1

Rezultatele sunt discutate comparativ în cele ce urmează.

Exemplul 2

Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amidaronă cu compoziția indicată în tabelul 2, urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

Tabelul 2

Compoziție farmaceutică cu AMD

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
AMD·HCl	200
KOL	240
CHT	30
Aerosil	6
Stearat	3
Avicel	121

Exemplul 3

Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amidaronă indicată în tabelul 3, urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

Tabelul 3

Compoziție farmaceutică cu AMD

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
AMD·HCl	200
KOL	240
CHT	42
Aerosil	6
Stearat	3
Avicel	109

Exemplul 4

Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amidaronă indicată în tabelul 4, urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

Tabelul 4

Compoziție farmaceutică cu AMD

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
AMD·HCl	200
KOL	300
CHT	18
Aerosil	6
Stearat	3
Avicel	73

RO 131194 B1

1 Exemplul 5

2 Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amiodaronă indicată în tabelul 5,
3 urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

5 *Tabelul 5*

7 *Compoziție farmaceutică cu AMD*

8	9	10
11	12	13
14	15	16
17	18	19
20	21	22
23	24	25
26	27	28
29	30	31
32	33	34

15 Exemplul 6

17 Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amiodaronă indicată în tabelul 6,
18 urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

19 *Tabelul 6*

21 *Compoziție farmaceutică cu AMD*

23	24	25
26	27	28
29	30	31
32	33	34
35	36	37
38	39	40
41	42	43
44	45	46
47	48	49

31 Exemplul 7

33 Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amiodaronă indicată în tabelul 7,
34 urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

35 *Tabelul 7*

37 *Compoziție farmaceutică cu AMD*

39	40	41
42	43	44
45	46	47
48	49	50
51	52	53
54	55	56
57	58	59
60	61	62
63	64	65

RO 131194 B1

Exemplul 8

Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amidaronă indicată în tabelul 8, urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

Tabelul 8

Compoziție farmaceutică cu AMD

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
AMD·HCl	200
KOL	360
CHT	30
Aerosil	6
Stearat	3
Avicel	1

Exemplul 9

Compoziție farmaceutică cu clorhidrat de amidaronă indicată în tabelul 9, urmându-se același procedeu ca cel descris în exemplul 1.

Tabelul 9

Compoziție farmaceutică cu AMD

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
AMD·HCl	200
KOL	360
CHT	42
Aerosil	6
Stearat	3
Avicel	-

Această compoziție a fost selectată ca o limită extremă.

Caracterizarea farmacotehnică a comprimatelor matriceale cu eliberare modificată (îmbunătățită) și acțiune prelungită cu clorhidrat de amidaronă

Evaluarea caracteristicilor farmacotehnice ale comprimatelor matriceale cu compoziția farmaceutică F1-F9 s-a realizat în conformitate cu prevederile Farmacopeei Române ed. a X-a [**Farmacopeea Română, ediția aX-a, Editura Medicală, București, 1993, 284-285**] și ale Farmacopeei Europene ed. a VIII-a [**European Pharmacopoeia, 8th ed, Directorate for the Quality of Medicines and healthcare, Strasbourg: Council of Europe, 2014, 288**] care oficializează următoarele determinări:

- grosimea, diametrul și rezistența mecanică - evaluate pe un număr de 10 comprimate la aparatul Schleuninger (Ph. Eur. Ediția a VIII-a) [**European Pharmacopoeia, 8th ed, Directorate for the Quality of Medicines and healthcare, Strasbourg: Council of Europe, 2014, 288**];

RO 131194 B1

- 1 - uniformitatea masei - conform F.R.X, prin cântărirea a 20 de comprimate;
2 - uniformitatea dozei - determinarea AMD·HCl/cp. pe 3 comprimate prin metoda
3 HPLC validată în condițiile corespunzătoare Ph.EU;
4 - friabilitatea - determinată cu ajutorul friabilatorului EFII, pe 20 de comprimate la
5 100 rotații efectuate în timp de 4 min.

6 Rezultatele obținute au evidențiat faptul că formulele (F7-F9) cu un conținut mare de
7 KOL (60%) prezintă variații mari ale uniformității masei, peste limita admisă de FR X în
8 valoare de 5%. Formulările F1-F6 au prezentate variații ale masei comprimatului în limitele
9 prevăzute de FR X. În tabelul 10 sunt prezentate valorile caracteristicilor de calitate ale
10 comprimatelor studiate:

11 *Tabelul 10*

12 *Valorile parametrilor farmacotehnici ai formulărilor comprimatelor matriceale hidrofile
13 cu AMD·HCl cu cedare modificată*

Parametrul farmacotehnic	Formula								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Diametru (mm)	12,07667	12,09167	12,10667	12,07667	12,075	12,085	12,06176	12,06	12,06
DS*	0,0103	0,0040	0,0051	0,0175	0,0151	0,0137	0,0075	0,0054	0,0141
Grosime (mm)	4,6166	4,8566	4,865	4,9866	5,145	4,6466	4,5983	4,5766	4,5533
DS	0,0163	0,0265	0,0251	0,2516	0,1832	0,0338	0,0664	0,1556	0,0413
Masa medie (g)	0,576	0,588	0,566	0,6	0,596	0,592	0,566	0,584	0,558
DS	1,1260	0,8239	1,3454	1,1011	0,9560	0,7773	0,8152	0,8802	0,8469
Unif. masei (% -)	2,7777	3,0612	4,5936	3,3333	2,6845	3,7162	2,8268	4,1095	5,0179
Unif. masei (% +)	2,4305	2,0408	4,2402	3,3333	2,3489	3,0405	6,0070	4,4520	5,734
Unif.dozei(mg/cp)	199,42	199,62	199,85	199,59	199,82	200,05	198,29	198,45	198,76
DS	0,9981	0,9910	0,9921	0,9908	0,9900	0,9931	2,0843	2,0851	2,1867

27 * DS - Deviația standard

28 În ceea ce privește rezistența mecanică, se observă faptul că valorile acestui
29 parametru scad direct proporțional cu creșterea concentrației de KOL din formulă (fig. 2).

30 Apreciem că acest comportament la comprimare a fost observat și în cazul studiilor
31 în care KOL a fost asociat cu alți polimeri hidrofili și introducerea în formula comprimatelor
32 a CHT are o influență pozitivă asupra rezistenței mecanice [Sakellariou P., Rowe R.C.,
33 **White EFT. Polymer/polymer interaction in blends of ethyl cellulose with both cellulose
34 derivatives and polyethylene glycol 6000, Int J Pharm 1986; 34: 93-103, Siepmann F.,
35 Hoffmann A., Leclercq B., Carlin B., Siepmann J., How to adjust desired drug release
36 patterns from ethylcellulose-coated dosage forms, J Control Release 2007; 119:
37 182-189].**

38 Friabilitatea, un parametru farmacotehnic direct corelat cu rezistența mecanică a
39 comprimatelor, a prezentat valori în creștere direct proporțională cu creșterea concentrației
40 de KOL din formulă (fig. 3). La analiza prin corelația rezistenței mecanice cu friabilitatea,
41 observăm faptul că scăderea rezistenței mecanice a determinat o creștere a friabilității
42 comprimatelor. Mai mult, formulările F7-F9 au prezentat o tendință de decapare atât în timpul
43 comprimării, cât și în timpul testului de fiabilitate.

44 Din analiza parametrilor farmacotehnici rezultă că cele mai bune rezultate s-au
45 obținut la compozițiile F1-F3, urmate de compozițiile F4-F6, care se încadrează în limitele
46 prevăzute de FRX, dar cu variații mai mari, iar compozițiile F7-F9 nu corespund la
47 majoritatea condițiilor impuse.

RO 131194 B1

Suplimentar acestor parametri, comprimatele au fost analizate sub aspectul caracteristicilor de cedare a AMD prin efectuarea testelor de dizolvare *in vitro*. Rezultatele acestor teste au fost aplicate la determinarea factorului de diferență f_1 și a factorului de similaritate f_2 , specifici testelor de dizolvare *in vitro*.

Studii de eliberare *in vitro* a substanței active din cele nouă formule de comprimate s-au efectuat folosind o metodă HPLC validată în condițiile corespunzătoare Ph.EU.

Cei doi factori de evaluare a profilului de cedare a AMD·HCl din formulările studiate au fost factorul de diferență f_1 și factorul de similaritate f_2 . Factorul de diferență f_1 este un indicator de cuantificare a gradului de diferențiere a profilului de cedare pe care îl urmează o substanță medicamentoasă din forma farmaceutică. Valoarea acestui factor este cuprinsă în intervalul 0...50. Factorul de similaritate f_2 este un parametru frecvent folosit pentru compararea profilurilor de dizolvare a formelor farmaceutice solide orale. Când două profiluri de dizolvare ale substanței medicamentoase sunt similare, f_2 are valoarea cuprinsă în intervalul 50...100 [Chen Y., Jiao T., McCall T. et al., "Comparison of Four Artificial Neural Network Software Programs Used to Predict the *in vitro* Dissolution of Controlled-Release Tablets", Pharm Dev Technol 2002;7(3): 373-379, Beyssac E., Lavigne J., "Dissolution study of active pharmaceutical ingredients using the flow through apparatus USP 4", Dissolution Technol 2005; 12: 23-25]. FDA și USP [Emami J., "Comparative *in vitro* and *in vivo* evaluation of three tablet formulations of amiodarone in healthy subjects", DARU 2010; 18(3): 193-199] reglementează aplicabilitatea acestor factori pentru compararea profilului de cedare din două sau mai multe formulări farmaceutice.

Testele de dizolvare *in vitro* au fost efectuate la aparatul SR 8 Plus Series (AB& L Jasco) conform următorului protocol experimental: mediul de dizolvare - soluție pH 1,2 (HCl 0,1N) pentru primele 2 h (mediu de simulare a fluidelor gastrice) și soluție pH 6,8 (soluție tampon fosfat) pentru următoarele 10 h (mediu de simulare a fluidelor intestinale); aparatul 2 cu palete; temperatura în baie $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; viteza de rotație 50 rpm; intervalul de recoltare a probelor a fost setat la fiecare oră pe parcursul celor 12 h ale testului (7 ml de probă au fost înlocuiți, la fiecare recoltare, cu același volum de mediu).

Testele au fost efectuate în triplicat, iar rezultatele reprezintă media determinărilor.

Tabelul 11

Valorile factorilor f_1 și f_2 la analiza influenței KOL asupra cedării AMD din comprimate cu cedare modificată

Formula referință	Formula test	Parametru	
		Factorul de diferență f_1	Factorul de similaritate f_2
F1	F4	54,0972	18,2164
	F7	55,4043	18,1286
F2	F5	33,8046	41,5353
	F8	47,5047	37,2517
F3	F6	41,0670	35,3246
	F9	52,0821	29,8467

RO 131194 B1

1 Influența KOL asupra profilului de dizolvare și cedare a AMD a fost observată prin
2 analiza profilului de cedare a AMD din diferite formule grupate în funcție de procentul de KOL
3 din formulă, după cum urmează: formula F1 vs F4 vs F7 (fig. 4), formula F2 vs F5 vs F8
(fig. 5.) și formula F3 vs F6 vs F9 (fig. 6).

5 Rezultatele obținute în cadrul testelor de dizolvare *in vitro* evidențiază rolul major pe
6 care îl are KOL asupra cedării AMD din formulările comprimatelor matriceale studiate.
7 Cantitatea de AMD cedată variază invers proporțional cu procentul de KOL din formulă
8 pentru toate seriile de formulări studiate. Un comportament particular a fost observat în cazul
9 formulei F1 (40% KOL și 3% CHT) care a cedat 63,63% din cantitatea de AMD încă din
10 primele 2 h ale testului de dizolvare, în mediul de simulare a fluidelor gastrice. Mai mult,
11 această formulă s-a evidențiat prin cedarea aproape în totalitate a AMD la finalul celor 12 h
12 ale testului (AMD cedată din F1 = 99,11%). Diferențele majore între profilurile de cedare a
13 AMD din comprimatele matriceale studiate sunt confirmate și de valorile celor doi factori
14 (factorul de diferență f_1 și factorul de similaritate f_2), după cum observăm în tabelul 11.
15 Factorul de diferență f_1 a prezentat valori peste limita de 50% la comparația F1 cu F4 și F7
16 și, respectiv, F3 cu F9. Diferențele între profilurile de dizolvare ale acestor formule sunt
17 confirmate și de valorile factorului de similaritate f_2 , care sunt mai mici decât valoarea limită
18 inferioară, 50. La compararea formulelor F2 cu F5 și F8 și, respectiv, F3 cu F6, valorile
19 factorului de diferență f_1 se încadrează în intervalul recomandat 0...50, însă valorile factorului
20 de similaritate sunt mai mici de 50. În consecință, apreciem că și în cazul acestor formulări,
21 diferențele între profilurile de eliberare a principiului activ sunt majore (> 10% conform USP).
22 Având în vedere rezultatele obținute la parametri farmacotehnici și testele de dizolvare *in*
23 *vitro*, se consideră că, din cele nouă compoziții, cea mai bună este nr. 1 (F1).

25 *Caracterizarea farmacocinetică a comprimatelor matriceale cu eliberare modificată* 26 *(îmbunătățită) și acțiune prelungită cu clorhidrat de amidaronă*

27 Pentru a demonstra avantajele acestei noi formulări (F1), am determinat principalii
28 parametri farmacocinetici la animale de laborator și am evaluat comparativ profilul cantității
29 de AMD cedată în timp din formularea farmaceutică nou realizată, comparativ cu profilul
30 farmacocinetic al substanței AMD·HCL. Cercetarea a fost efectuată pe șobolani albi, masculi,
31 rasa Wistar, cu greutatea între 250...300 g, proveniți de la Institutul Cantacuzino București,
32 și s-a realizat după aprobarea Comisiei de Etică a Universității de Medicină și Farmacie
33 "Grigore T. Popa" Iași (23983/2014), respectând prevederile europene privind lucrul cu
34 animale de laborator. Pentru caracterizarea farmacocineticii AMD s-a selectat doza de
35 100 mg/kg la șobolan, care determină concentrații plasmatice în limita latitudinii terapeutice.
36 Animalele au fost grupate în două loturi a câte 6 șobolani, la care s-a administrat, prin sondă
37 eso-gastrică, o doză unică de 100 mg/kg Amiodaronă (într-un volum de 0,2 ml/100 g corp),
38 astfel:

- 39 - Lot 1 (AMD HCL): lot de referință la care s-a administrat AMD·HCL;
- 41 - Lot 2 (F1): lot test la care s-a administrat formularea F1 cu AMD.

42 Recoltarea probelor de sânge s-a realizat în vacutainere cu heparină, câte 0,3 ml
43 pentru fiecare punct din schema de recoltare: proba 0 - moment 0 (înainte de administrarea
44 AMD), iar celelalte probe la 15 min, 30 min, 60 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h,
45 48 h după administrare. Probele de sânge au fost centrifugate imediat, timp de 10 min, la
46 4000 rpm, iar plasma a fost stocată la congelator, la - 20°C, până în momentul analizei
47 cantitative prin HPLC, limita de cuantificare a AMD în probele biologice fiind stabilită la
5,83 µg/ml.

RO 131194 B1

Rezultatele obținute au evidențiat faptul că, pentru formularea studiată F1, valorile concentrațiilor plasmatice individuale ale AMD în funcție de timp se găsesc în intervalul terapeutic al concentrațiilor plasmatice de la om (sub 2000 ng/ml [**Shayeganpour A., Hamdy D. A., Brocks D. R., Pharmacokinetics of desethylamiodarone in the rat after its administration as the performed metabolite, and after administration of amiodarone, Biopharm Drug Dispos 2008; 29(3): 159-166, Fabiani I., Tacconi D., Grotti S., Brandini R., Salvadori C., Caremani M., Bolognese L., Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema. J Cardiovasc Med 2011; 12(5): 361-365**], valorile obținute aici pentru formularea F1 fiind în concordanță cu valorile din alte studii de farmacocinetică a AMD la șobolani [**Rodrigues M., Alves G., Abrantes J., Falcão A., Herb-drug interaction of Fucus vesiculosus extract and amiodarone in rats: a potential risk for reduced bioavailability of amiodarone in clinical practice, Food Chem Toxicol 2013; 52: 121-128, Rodrigues M., Alves G., Francisco J., Fortuna A., Falcão A. Herb-drug Pharmacokinetic Interaction between Carica Papaya Extract and Amiodarone in Rats. J Pharm Pharm Sci 2014; 17(3): 302-315**]. În fig. 7 sunt ilustrate grafic concentrațiile plasmatice medii de AMD în funcție de timp, pentru formularea F1 comparativ cu lotul de referință (AMD·HCl), observându-se că formularea F1 determină concentrații plasmatice mai mari în primele 24 h de la administrare și cu evoluție aproape constantă la 6...24 h după administrare.

Din analiza valorilor concentrațiilor plasmatice maxime de AMD (tabelul 13) se observă că formularea F1 determină concentrații plasmatice maxime (media $C_{max} = 1105,7$ ng/ml) de aproape 7 ori mai mari decât AMD·HCl (media $C_{max} = 165,67$ ng/ml), dar cuprinse în limitele terapeutice de la om și în concordanță cu valorile din alte studii de farmacocinetică a AMD la șobolani [**Rodrigues M., Alves G., Abrantes J., Falcão A., Herb-drug interaction of Fucus vesiculosus extract and amiodarone in rats: a potential risk for reduced bioavailability of amiodarone in clinical practice, Food Chem Toxicol 2013; 52: 121-128, Rodrigues M., Alves G., Francisco J., Fortuna A., Falcão A. Herb-drug Pharmacokinetic Interaction between Carica Papaya Extract and Amiodarone in Rats. J Pharm Pharm Sci 2014; 17(3): 302-315**]. Din analiza timpului T_{max} pentru obținerea concentrațiilor plasmatice maxime de AMD (tabelul 12), se observă, pentru formularea F1 (media $T_{max} = 5,7 \pm 3,1$ h), valori similare cu lotul de referință (media $T_{max} = 5,5 \pm 1,9$ h). Prelucrarea statistică a datelor nu a identificat diferențe semnificative statistic.

Din analiza ariilor AUC_{0-t} de sub curba concentrațiilor plasmatice de AMD în timp până la momentul ultimei recoltări (tabelul 12), se constată, pentru formularea F1, valori medii de aproape 7 ori mai mari decât ale AMD HCl (FI: AUC_{0-t} = 22136 ± 4703 ng/ml * h vs AMD HCl: 2994 ± 1215 ng/ml * h).

RO 131194 B1

Tabelul 12

Valorile individuale și medii ale C_{max} (ng/ml), T_{max} (h) și AUC_{0-t} (mg/ml * h) pentru AMD, la formularea F1 comparativ cu lotul de referință

	C_{max} (ng/ml)		T_{max} (h)		$AUC_{0,t}$ (mg/ml * h)	
	AMD HCl	F1	AMD HCl	F1	AMD HCl	F1
1	77	830	5	5	1241	24398
2	145	1097	8	5	3955	20244
3	78	1176	8	12	2073	18889
4	241	1217	4	4	3119	17793
5	187	1018	4	4	2994	20928
6	266	1296	4	4	4580	30565
Media	165,67	1105,67	5,50	5,67	2994	22136
dev std	80,21	165,72	1,97	3,14	1215	4703
CV	48,42	75,07	35,91	70,59	40,6	80,4

Comparativ cu lotul de referință AMD·HCl, formularea F1 a determinat o biodisponibilitate relativă de aproximativ 7 ori mai mare (BD = 739,5%).

RO 131194 B1

Revendicări

- | | |
|---|--------------|
| | 1 |
| 1. Compoziție pentru comprimate matriceale hidrofile cu eliberare modificată, caracterizată prin aceea că este constituită din 200 mg/cp clorhidrat de amiodaronă, 240 mg/cp kollidon, 18 mg/cp chitosan, 6 mg/cp aerosil, 3 mg/cp stearat de magneziu și 133 mg/cp avicel. | 3
5 |
| 2. Procedeu de obținere a comprimatelor cu compoziția definită în revendicarea 1, care cuprinde etapele de amestecare a componentelor cu o viteză de rotație de 400 rpm, timp de 5 min, cernere printr-o sită electromagnetică EM-8, iar apoi comprimare directă la mașina de comprimat Korsh EK0, echipată cu un poanson cu diametrul de 9 mm și un reglaj al forței de comprimare de 8...10 kN. | 7
9
11 |

(51) Int.Cl.

A61K 31/343 (2006.01),

A61K 9/20 (2006.01)

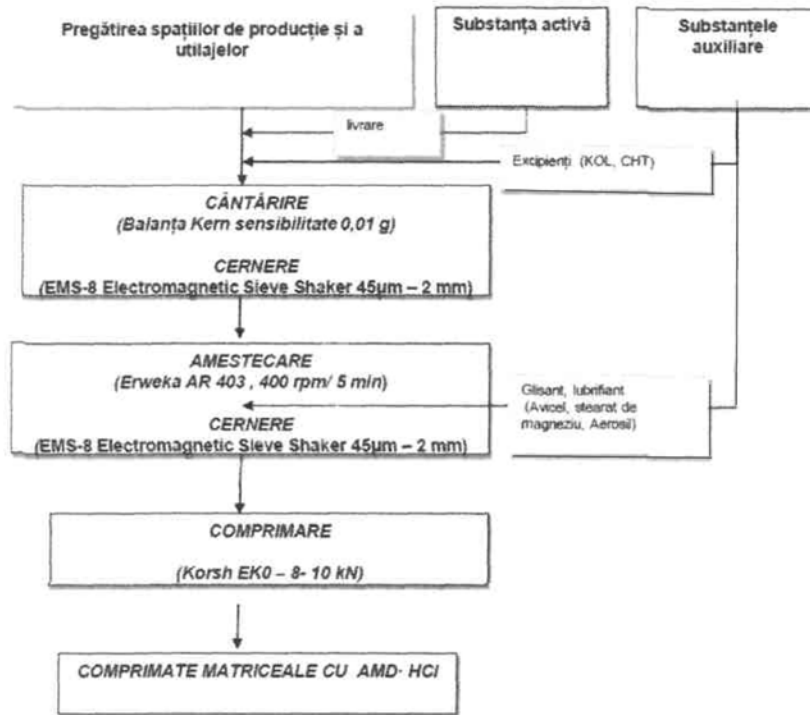


Fig. 1

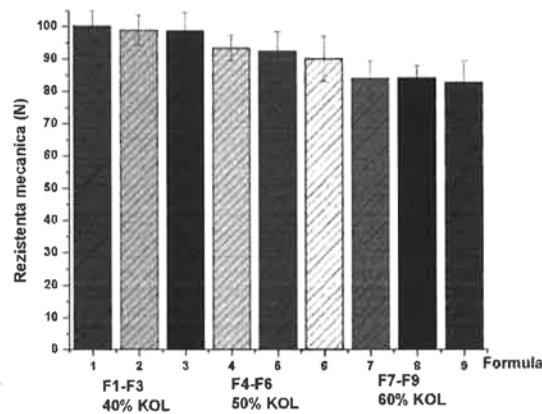


Fig. 2

(51) Int.Cl.

A61K 31/343 (2006.01);

A61K 9/20 (2006.01)

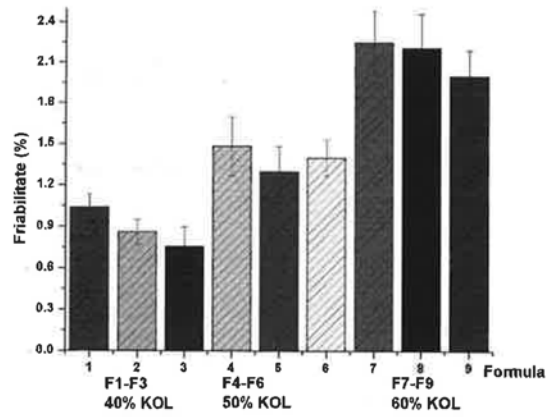


Fig. 3

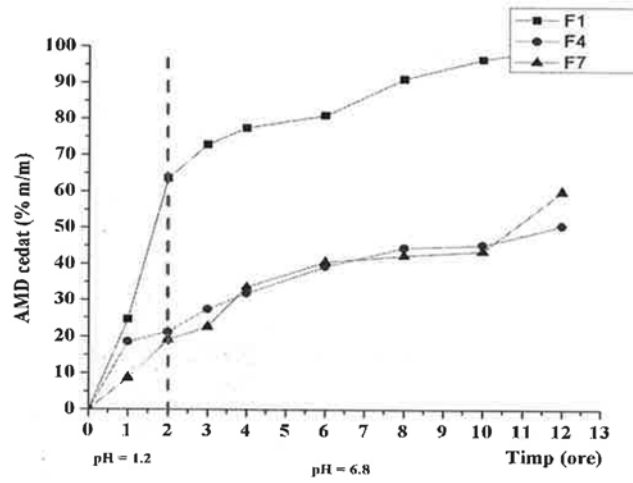


Fig. 4

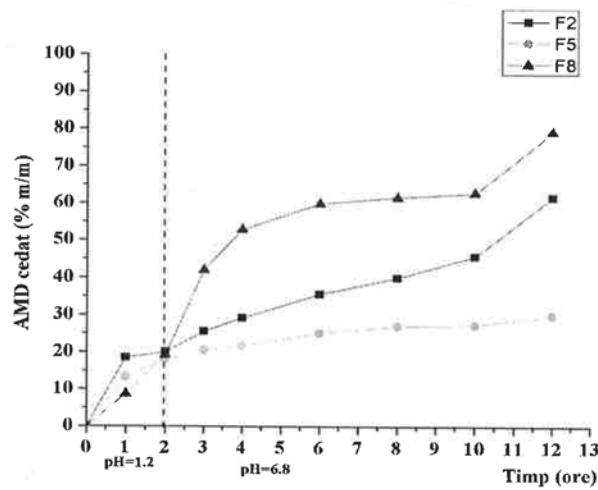


Fig. 5

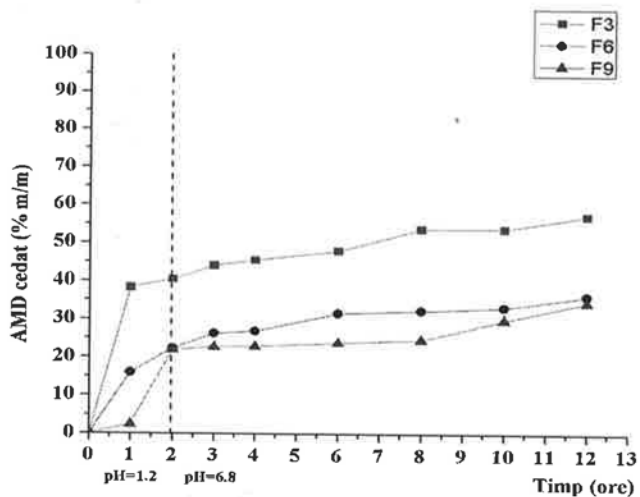


Fig. 6

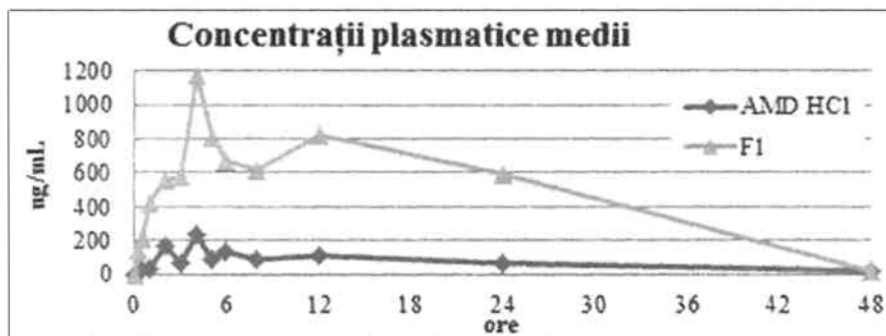


Fig. 7

