



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00139**

(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;**

• **TÂNȚARU 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;**
• **MOCANU OANA MARIA, STR.STEJAR
NR.37A, BL.A1, SC.A, ET.9, AP.11, 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, COMPLEXATĂ
CU HIDROXI-PROPII- β -CICLODEXTRINĂ**



1 Invenția de față descrie o compoziție și un procedeu de obținere a unei forme
farmaceutice cu eliberare modificată și acțiune prelungită a amiodaronei (AMD), pentru
3 utilizarea sa în schemele de încărcare cu AMD pentru eficientizarea în tratamentul aritmiilor
simptomatice severe.

5 AMD, deși generează toxicitatea pulmonară, hepatică și disfuncție tiroidiană, rămâne
cel mai eficient medicament pentru profilaxia și tratamentul unui număr mare de tipuri de
7 tulburări de ritm, fiind indicată și uneori de neînlocuit în tratamentul tulburărilor de ritm care
nu răspund la alte terapii [**Van Herendael H., Dorian P., *Amiodarone for the Treatment
9 and Prevention of Ventricular Fibrillation and Ventricular Tachycardia, Vase Health
Risk Manage 2010; 6:465***].

11 În ultimele decenii a crescut foarte mult interesul pentru complexare, ca metodă
științifică și tehnologică de optimizare a performanțelor terapeutice ale unei substanțe
13 medicamentoase. Ciclodextrinele (CD) conțin o cavitate hidrofobă în care este internalizat
principiul activ cu formarea complexului de incluziune medicament-CD. Principalul avantaj
15 al CD constă în faptul că atât formarea complexului de incluziune, cât și disocierea acestuia
se produc într-un timp foarte scurt ($t_{1/2}$ a complexului medicament-CD este în general < 1 s)
17 și, în consecință, proprietățile farmacocinetice ale principiului activ nu sunt modificate
[**Kluppel Riekes M., Piazzon Tagliari M., Granada A., et al., *Enhanced solubility and
19 dissolution rate of amiodarone by complexation with β -cyclodextrine through different
methods, Mater. Sci. Eng C 2010; 30: 1008-1013***]. Se cunosc mai mulți complecși cu
21 transfer de sarcină formați prin interacțiuni donor-acceptor ai amiodaronei cu diferiți compuși
biologici, ca hidroclorura dopaminei, a serotoninei, beta-nicotinamida adenin dinucleotida,
23 coenzima Q₀ [**Ball R. V, Eckert G. M., Gutmann F., Wong D. K. Y., *Electrochemical Study
of Amiodarone Charge-Transfer Complexes, Anal. Chem., 1994; 66 (7): 1198-1203***] sau
25 cu ciclodextrinele [**Karen T. Johnson, Atef A. Gayed, US 6869939 B2, Cushing D. J,
Kowey P. R, Cooper W. D, Massey B. W, Gralinski M. R, Lipicky R. J. *A cyclodextrin-
27 based intravenous formulation of amiodarone devoid of adverse hemodynamic
effects. European Journal of Pharmacology. 2009; 607: 167-172***] ca β -ciclodextrina,
29 sulfoalchil eter ciclodextrina, sulfobutir eter 7- β -ciclodextrina (captisol) [**Sebestyén Z.,
Szepesi K., Szabo B., *Pharmaceutical applications of sulfobuthylether-beta-
31 cyclodextrin, Acta Pharm Hung. 2013; 83(2): 57-67***] și hidroxipropil- β -ciclodextrină (HP- β -
CD) [**Păduraru O. M., Bosînceanu A., Țântaru G., Vasile C., *Effect of Hydroxypropyl- β -
33 Cyclodextrin on the Solubility of an Antiarrhythmic Agent., Industrial & Engineering
Chemistry Research. 2013; 52(5): 2174-2181, Agbaria B. R, Dahan A., *The use of
35 captisol (SBE7- β -CD) in oral solubility-enabling formulations: Comparison to HP β CD
and the solubility-permeability interplay. Eur J Pharm Sci. 2015; 18(77):73-78****].
37 Complecșii sunt obținuți utilizând fie diferite tipuri de ciclodextrine (alfa, beta, gama) fie
diverși derivați ai acestora, a căror sinteză este dificilă. Complecșii obținuți au fost studiați
39 din punctul de vedere al proprietăților fizico-chimice și solubilității substanței medica-
mentoase incluse, fără a se propune formulări concrete pentru diferite forme farmaceutice
41 și administrarea lor, precum și testarea detaliată *in vitro* și *in vivo*.

43 Dintre derivații β -CD, hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) prezintă cea mai bună
solubilitate (500 mg/ml) și toxicitatea cea mai scăzută [**Gould S, Scott R. *2-hydroxypropyl-
45 β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review. Food Chem Toxicol. 2005; 43: 1451-
1459***], iar din punct de vedere farmaceutic, HP- β -CD prezintă următoarele avantaje:
47 determină o creștere a solubilității substanței active, a biodisponibilității și a vitezei de
dizolvare a acestora, reduce efectele adverse și contribuie la stabilizarea formei farmaceutice

[Jambhekar S., Casella R., Maher T., *The physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin from beta-cyclodextrin, hydroxyethyl-beta cyclodextrin, and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexes*. Int JPharm 2004; 270: 149-166].

În studiile realizate conform invenției pentru îmbunătățirea solubilității și biodisponibilității AMD s-a folosit metoda includerii substanței active în cavitatea HP-β-CD, obținându-se, prin metoda liofilizării, complexul de incluziune HP-β-CD/AMD [Sebestyén Z., Szepesi K., Szabó B., *Pharmaceutical applications of sulfobutylether-beta-cyclodextrin*, Acta Pharm Hung., 2013; 83(2):57-67] și optimizarea proprietăților farmacocinetice prin încorporarea acestuia în noi comprimate matriceale pe bază de polimeri hidrofilii Kollidon®SR (KOL) și Chitosan (CHT), obținându-se sisteme terapeutice orale cu cedare/eliberare modificată. Formele cu eliberare prelungită și susținută cu AMD sunt necesare la inițierea terapiei tratamentului de ritm cardiac care nu răspund la alte terapii.

WO 98/46214 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 încălzire până la 85°C pentru a depăși temperatura de inversie a fazei; răcirea la 55°C pentru a depăși din nou faza 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.

Caracteristicile farmacotehnice ale polimerilor hidrofilii utilizați au fost prezentate în brevetul “Compoziție și procedeu pentru obținerea de noi comprimate matriceale cu eliberare modificată și acțiune prelungită cu clorhidrat de amiodaronă”.

Invenția de față rezolvă problema optimizării biodisponibilității AMD prin complexarea cu HP-β-CD și includerea complexului de incluziune HP-β-CD/AMD în comprimate matriceale hidrofile pe bază de KOL și CHT, iar pentru formulările obținute se poate aplica metoda de comprimare directă, excipienții selectați permit încorporarea unei doze mari de complex (200 mg/cp) și sunt accesibili din punct de vedere al costului final, pentru comprimatele propuse conform invenției.

Invenția de față înlătură dezavantajele produse de fenomenele de supradozare prin modularea profilului de cedare a AMD din complexul înglobat în matricea hidrofilă, determinând o creștere a biodisponibilității acesteia.

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

1. Prepararea complexului

Obținerea complexilor de incluziune solubili se realizează prin liofilizare ce este o metodă prietenoasă cu mediul.

Complexul de incluziune dintre AMD și HP-β-CD s-a preparat în raport molar de 1:1, folosind metoda liofilizării. O cantitate determinată de HP-β-CD a fost dizolvată în apă bidistilată, la 25°C. Peste această soluție s-a adăugat o cantitate echimolară de amiodaronă.

RO 131195 B1

1 Amestecul astfel obținut s-a agitat timp de 24 h la temperatura de 25°C, până la
obținerea unei soluții ușor opalescente. Flacoanele conținând soluția amestecului HP-β-
3 CD/AMD au fost imersate în azot lichid, după care au fost liofilizate folosind un liofilizator
LABCONCO 117.

5 Pentru comparație a fost preparat și amestecul fizic al celor doi compuși. Astfel,
amestecul fizic al AMD cu HP-β-CD în raport molar 1:1 a fost preparat prin amestecarea unor
7 cantități echimolare din cei doi componenți. În 5 ml apă bidistilată se adaugă 0,179 g HP-β-
CD și se lasă la agitat 10 min pentru dizolvare totală. Apoi se adaugă 0,075 g AMD și se
9 supune din nou la agitare la temperatura camerei (25°C) timp de 24 h, până la obținerea unei
soluții ușor opalescente. Flacoanele conținând acest amestec au fost imediat imersate în
11 azot lichid și liofilizate timp de 30 h. Complexul astfel obținut s-a păstrat în exsicator.

2. Caracterizarea complexului din punct de vedere al solubilității AMD

13 AMD este substanță activă hidrofobă. Studiile de dizolvare au fost realizate conform
testelor de dizolvare *in vitro* cu agitare la o viteză de 50 rpm, pentru o temperatură de 37°C,
15 folosind un instrument SR 8PlusSeries (AB&L Jasco) (aparatură II cu palete conform USP)
[United States Pharmacopoeia and the National Formulary, 26th ed. 2003, 724]. O
17 cantitate constantă de substanță activă (AMD·HCl) sau de complex de incluziune (HP-β-
CD/AMD) a fost plasată pe membrana de dializă a celulei Enhancer. Studiile s-au realizat
19 folosind 100 ml mediu de dizolvare cu două valori de pH, relevante pentru testarea *in vitro*,
a formelor farmaceutice orale (pH = 1,2 mediu de simulare a fluidelor gastrice și, respectiv,
21 tampon fosfat pH = 6,8, care este mediu de simulare a fluidelor intestinale). Experimentul a
fost inițiat prin introducerea celulei încărcate în mediul de dizolvare. Câte 2 ml din această
23 soluție au fost prelevați la anumite intervale de timp și înlocuiți cu alți 2 ml mediu de
dizolvare, încălziți în prealabil la 37°C. Cantitatea de AMD dizolvată a fost determinată prin
25 cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC), folosindu-se ca fază solidă
octildodecilsilil și, ca fază mobilă, o soluție formată din acid formic 0,5%: metanol în raport
27 de 25:75. temperatura de lucru în coloană a fost de 45 ± 0,2°C.

29 Profilele de dizolvare a AMD în stare pură, precum și a AMD din complexul de
incluziune sunt redată în fig. 1 și fig. 2.

31 Aceste rezultate sunt în concordanță cu cantitatea de AMD folosită la obținerea
complexului de incluziune. Determinarea cantitativă a AMD din complex a fost realizată prin
33 HPLC, iar rezultatele obținute sunt în concordanță cu raportul molar de 1:1 HP-β-
CD:amiodaronă, folosit la începutul experimentului. După 120 min, se constată dizolvarea
unei cantități reduse de substanță activă necomplexată (între 2,82...4,18%), atât la pH acid,
35 cât și la pH bazic.

37 Se poate observa o creștere semnificativă a cantității maxime de AMD dizolvată din
complexul de incluziune, comparativ cu cantitatea eliberată în absența ciclodextrinei.
Cantitatea de AMD dizolvată în cazul complexului de incluziune a crescut de la 2,82% la
39 18,83% pentru un pH de 1,2, și de la 4,18% la 34,63% în cazul unui pH de 6,8. Viteza de
dizolvare este mai mare pentru valoarea de pH de 6,8, ca o consecință a faptului că această
41 valoare de pH este mai apropiată de valoarea pK_a = 6,64 caracteristică amiodaronei. Viteza
de dizolvare din complexul de incluziune crește ca urmare a scăderii cristalinității
43 medicamentului prin complexare, ceea ce determină o creștere a solubilității. Aceste efecte
sunt o consecință a interacțiunilor specifice ce au loc între HP-β-CD gazdă și AMD
45 [Sebestyén Z., Szepesi K., Szabo B., **Pharmaceutical applications of sulfobuthylether-
beta-cyclodextrin, Acta Pharm Hung, 2013;83(2): 57-67**].

RO 131195 B1

3. Compoziția farmaceutică conținând amiodaronă complexată

Compoziția farmaceutică constând din complexul de incluziune HP- β -CD/AMD 200 mg/comprimat (echivalent a 100 mg/cp AMDHC1), 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 minimum 24 h.

Pentru prepararea prin comprimare directă a comprimatelor matriceale cu eliberare modificată și acțiune prelungită pe baza compoziției farmaceutice stabilite, au fost utilizate următoarele materii prime:

- substanța medicamentoasă: HP- β -CD/AMD 200 mg/comprimat (33,33%);
- agenți formatori de matrice: Kollidon[®]SR (KOL) 40%;
- excipienți: Avicel (celuloză microcristalină 2...22%), stearat de magneziu (0,5%), chitosan (3%), Aerosil (dioxid de siliciu coloidal (1%).

A fost formulată o nouă compoziție (F10) de comprimate matriceale cu AMD complexată.

Prezenta invenție se referă la utilizarea compoziției farmaceutice menționate, notată cu (F10), care a condus la obținerea unor comprimate cu caracteristici farmacotehnice și farmacocinetice optime sub aspectul raportului dintre KOL și CHT pentru prepararea comprimatelor cu cedare modificată și acțiune prelungită care, după administrare pe cale orală, determină obținerea rapidă a unor concentrații plasmatice de echilibru eficiente terapeutic în terapia de încărcare, deoarece se eliberează AMD pe parcursul a 24 h.

4. *Procedeul de obținere a comprimatelor cu cedare modificată și acțiune prelungită. Prepararea prin comprimare directă a unor comprimate matriceale cu eliberare modificată și acțiune prelungită cu clorhidrat de amiodaronă complexat*

Prin cântărirea cantităților de componenți indicați, acestea au fost amestecate împreună într-un amestecător Erweka AR 403 cu o viteză de 400 rpm, timp de 5 min după care s-au cernut utilizând o sită electromagnetică EM-8. Comprimatele cu HP- β -CD/AMD au fost obținute prin metoda comprimării directe 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.

Exemplu de aplicare a procedurii de obținere a comprimatelor:

Compoziția farmaceutică conținând complexul de incluziune HP- β -CD/AMD și alți componenți indicați în tabelul 1 a fost amestecată într-un amestecător Erweka AR 403 cu viteza de rotație de 400 rpm timp de 5 min, după care s-a cernut utilizând o sită electromagnetică EM-8.

Tabelul 1

Compoziție farmaceutică cu HP- β -CD/AMD

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

RO 131195 B1

1 Comprimatele obținute s-au caracterizat prin grosime, diametru și rezistență
2 mecanică determinate pe un număr de 10 comprimate la aparatul Schleuning (Eur. Ph.
3 Ediția a VIII-a) [European Pharmacopoeia, 8th ed, Directorate for the Quality of
4 Medicines and healthcare, Strasbourg: Council of Europe, 2014, 288], uniformitatea
5 masei, conform F.R. X [Farmacopeea Română, ediția aX-a, Editura Medicală, București,
6 1993, 284-285], prin cântărirea a 20 de comprimate, uniformitatea dozei, în care determi-
7 narea AMD·HCl/cp s-a realizat pe 3 comprimate prin metoda HPLC validată în condițiile
8 corespunzătoare Ph.EU, friabilitatea, determinată cu ajutorul friabilatorului EFII, pe 20 de
9 comprimate la 100 rotații efectuate în timp de 4 min.

10 Rezultatele sunt discutate comparativ în cele ce urmează cu formularea F1 cu
11 aceeași compoziție, dar care conține AMD în formă necomplexată.

12 5. Caracterizarea farmacotehnică a comprimatelor matriceale cu eliberare modificată 13 și acțiune prelungită conținând complexul de incluziune HP-β-CD/AMD

14 Evaluarea caracteristicilor farmacotehnice ale comprimatelor matriceale cu
15 compoziția farmaceutică F10 s-a realizat în conformitate cu prevederile Farmacopeei
16 Române ed. a X-a [Farmacopeea Română, ediția aX-a, Editura Medicală, București,
17 1993, 284-285] și ale Farmacopeei Europene ed. a VIII-a [European Pharmacopoeia, 8th
18 ed, Directorate for the Quality of Medicines and healthcare, Strasbourg: Council of
19 Europe, 2014, 288].

20 În cadrul studiilor prezentate, s-a urmărit influența complexului de incluziune HP-β-
21 CD/AMD asupra proprietăților de curgere și compresibilitate a amestecului de pulbere supus
22 comprimării directe, precum și influența complexului asupra proprietăților farmacotehnice ale
23 comprimatelor. Toate cercetările au fost realizate având ca element de comparație formula
24 F1.

25 Rezultatele obținute au demonstrat faptul că, prin includerea AMD sub formă de
26 complex de incluziune în comprimatul matriceal pe bază de KOL și CHT, nu sunt modificate
27 proprietățile farmacotehnice ale comprimatului. Unica modificare relevantă poate fi observată
28 în valorile gradului de hidratare a comprimatului, care au fost superioare în cazul formulei
29 F10 (fig. 3), care conține AMD sub formă complexată. Acest comportament este de așteptat
30 să influențeze pozitiv profilul de cedare și biodisponibilitatea principiului activ.

31 În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele obținute la determinarea parametrilor farmaco-
32 tehnici ai compoziției F10, comparativ cu compoziția F1 corespunzătoare comprimatelor
33 matriceale cu cedare modificată:

Tabelul 2

34 Valorile parametrilor farmacotehnici ai compoziției F10 comparativ cu compoziția F1
35 pentru comprimatele matriceale hidrofille cu cedare modificată

Parametru farmacotehnic	Formula	
	1	10
Rezistența mecanică (N)	100,10 ± 3,334	99,93 ± 1,898
Friabilitate (%)	1,036 ± 0,019	1,054 ± 0,025
Diametru (mm)	12,076 ± 0,010	12,073 ± 0,012
Grosime (mm)	4,616 ± 0,016	4,625 ± 0,030
Masa medie (g)	0,576 ± 1,126	0,595 ± 0,530
Unif. masei (% minus)	2,777	3,333
Unif. masei (% plus)	2,430	3,333
Unif.dozei (mg/cp.)	199,42 ± 0,9981	101,71 ± 0,596

RO 131195 B1

Identificarea profilului de cedare a AMD inclusă în cele două formule de comprimate matriceale în formă liberă (F1) sau complexată sub forma complexului de incluziune HP- β -CD/AMD (F10), s-a realizat prin analiza valorilor celor doi parametri specifici acestor determinări: factorul de diferență f_1 și, respectiv, factorul de similaritate f_2 .

Studii de dizolvare *in vitro*

Studiile de eliberare *in vitro* au fost efectuate în conformitate cu specificațiile monografiei "Testul de dizolvare pentru formele farmaceutice solide" ale Farmacopeei Europene ed. a 8-a [European Pharmacopoeia, 8th ed, Directorate for the Quality of Medicines and healthcare, Strasbourg: Council of Europe, 2014, 288] pe un aparat tip II - Dissolution test station 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 prelevare 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.

Rolul exercitat de KOL și CHT asupra profilului de cedare a AMD din compozițiile comprimatelor matriceale studiate F1, F10 poate fi remarcat din datele prezentate în fig. 4 și de valorile factorilor f_1 și f_2 prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Valorile factorilor de diferență și similaritate între formulele F1 și F10

Referință	Factor determinat	F10
F1	f_1	40,3697
	f_2	68,2629

Rezultatele obținute în această etapă au relevat faptul că cele două formulări sunt identice sub aspectul profilului de cedare a substanței active. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele obținute la evaluarea comportamentului la hidratare și îmbibare. Se constată faptul că îmbunătățirea solubilității AMD prin includerea în complexul de incluziune HP- β -CD/AMD se reflectă în procesul de eliberare a AMD. Astfel, apreciem că eliberarea AMD din comprimatele cu cedare modificată pe bază de KOL și CHT este controlată de cei doi formatori de matrice, iar solubilitatea substanței a fost semnificativ crescută prin includerea în complexul de incluziune HP- β -CD/AMD și formularea în acest tip de comprimate cu cedare prelungită. Similaritatea între cele două profile de eliberare a AMD este confirmată și de valoarea factorului de diferență ($f_1 = 40,3697$) și a celui de similaritate ($f_2 = 68,2629$).

Rezultatele obținute au evidențiat faptul că procesul de eliberare a AMD din formula studiată este guvernat în principal de caracteristicile de hidratare și îmbibare ale comprimatului matricial.

6. Caracterizarea farmacocinetică a comprimatelor matriceale cu eliberare modificată și acțiune prelungită cu HP- β -CD/AMD

Demonstrarea avantajelor acestei noi formulări (F10) a fost realizată prin evaluarea profilului farmacocinetic și determinarea principalilor parametri farmacocinetici la animale de laborator pentru formularea nou realizată comparativ cu două formulări de control: formularea de referință AMD·HCl și formularea control HP- β -CD/AMD.

RO 131195 B1

1 Studiul a fost efectuat pe șobolani albi, masculi, rasa Wistar, cu greutatea între
250...300 g, proveniți de la Institutul Cantacuzino București, după aprobarea de la Comisia
3 de Etică a Universității de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Iași, (23983/2014),
respectând prevederile europene privind lucrul cu animale de laborator. Pentru caracte-
5 rizarea farmacocineticii AMD, s-a selectat doza de 100 mg/kg la șobolan, care determină
concentrații plasmatice în limita latitudinii terapeutice.

7 Animalele au fost grupate în trei loturi a câte 6 șobolani, la care s-a administrat, prin
sondă eso-gastrică, o doză unică de 100 mg/kg Amiodaronă (într-un volum de 0,2 ml/100 g
9 corp), astfel:

- Lot 1 (AMD·HCL): lot de control referință la care s-a administrat AMD·HCL;

11 - Lot 2 (HP-β-CD/AMD): lot de control pozitiv la care s-a administrat HP-β-CD/AMD;

- Lot 3 (F10): lot test la care s-a administrat formularea F10 cu AMD.

13 Recoltarea probelor de sânge (câte 0,3 ml sânge pentru fiecare moment de recoltare)
s-a realizat în vacutainere heparinate, după schema: proba 0 - moment 0 (înainte de
15 administrarea 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, 48 h după administrare. Probele de sânge au fost centrifugate imediat, timp de
17 10 min, la o viteză de 4000 rpm, iar plasma a fost stocată la congelator, la -20°C, până în
momentul analizei cantitative prin HPLC, limita de cuantificare a AMD în probele biologice
19 fiind stabilită la 5,83 μg/ml.

21 Rezultatele obținute au evidențiat faptul că eliberarea AMD din formularea studiată
F10 conduce la valori ale concentrațiilor plasmatice individuale de AMD în funcție de timp,
care se află în același interval terapeutic ca la om (sub 2000 ng/ml [**Shayeganpour A.,
23 Hamdy D.A., Brocks D. R. *Pharmacokinetics of desethylamiodarone in the rat after its
administration as the performed metabolite, and after administration of amiodarone.*
25 Biopharm DrugDispos 2008; 29(3): 159-166, Fabiani I., Tacconi D., Grotti S., Brandini
R., Salvadori C., Caremani M., Bolognese L. *Amiodarone-induced pulmonary toxicity
27 mimicking acute pulmonary edema. J Cardiovasc Med 2011; 12(5): 361-365*]) și valorile
sunt similare cu cele din alte studii care evaluează farmacocinetica AMD la șobolani
29 [**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
31 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
33 Interaction between Carica Papaya Extract and Amiodarone in Rats. JPharm Pharm
Sci 2014; 17(3): 302-315*]. În fig. 5 sunt ilustrate grafic concentrațiile plasmatice medii de
35 AMD în funcție de timp, pentru formularea F10 comparativ cu loturile de control,
observându-se o similaritate a profilurilor farmacocinetice între lotul de control referință
37 AMD·HCl și lotul de control pozitiv HP-β-CD/AMD, curbele fiind aproape superpozabile, și
că formularea F10 determină concentrații plasmatice mai mari, care apar mult mai târziu
39 decât la formulările de control și care se mențin pentru o mai lungă perioadă de timp. La 24
h de la administrare, valorile concentrațiilor plasmatice ale F10 sunt de aproximativ 4 ori mai
41 mari decât ale lotului de referință, ceea ce pledează pentru absorbția mai bună a AMD din
această nouă formulare și eliberarea prelungită.*****

43 Din analiza concentrațiilor plasmatice maxime de AMD pentru loturile de control
AMD·HCl ($C_{max} = 165,67 \pm 80,21$ ng/mL) și HP-β-CD/AMD ($C_{max} = 249,67 \pm 94,50$ ng/ml) se
45 observă că formularea F10 ($C_{max} = 630,33 \pm 151,37$ ng/ml) determină valori mult mai mari
comparativ cu loturile control. Este de remarcat că AMD înglobată în HP-β-CD determină
47 concentrații plasmatice medii de 1,5 ori mai mari comparativ cu formularea de referință, în
timp ce formularea F10 determină C_{max} de aproximativ 4 ori mai mari decât formularea de
49 referință.

RO 131195 B1

Din analiza timpului maxim (T_{max}) pentru obținerea concentrațiilor plasmatice maxime de AMD, se observă că, pentru formularea F10 ($T_{max} = 6,3 \pm 2,0$ h), valorile sunt mai mari decât ale formulărilor de control referință AMD·HCl ($T_{max} = 5,5 \pm 1,9$ h) și ale lotului de control pozitiv HP-β-CD/AMD ($T_{max} = 5,0 \pm 2,2$ h), deci aceste concentrații sunt eliberate mai târziu.

Din analiza ariilor de sub curba concentrațiilor plasmatice (AUC_{0-t}) de AMD în timp până la momentul ultimei recoltări, se observă că, pentru formularea F10 ($AUC_{0-t} = 14747 \pm 3124$ ng/ml*h), valorile sunt de aproximativ 5 ori mai mari decât valorile lotului de control referință AMD·HCl ($AUC_{0-t} = 5,5 \pm 1,9$ h) și, respectiv, ale lotului de control pozitiv HP-β-CD/AMD ($AUC_{0-t} = 5,0 \pm 2,2$ h).

Tabelul 4

Valorile individuale și medii ale C_{max} (ng/ml), T_{max} (h) și AUC_{0-t} (mg/ml * h) pentru AMD, la formularea F10, comparativ cu loturile de referință

	C_{max} (ng/ml)			T_{max} (h)			AUC_{0-t} (mg/ml * h)		
	AMD·HCl	HP-β-CD/AMD	F10	AMD·HCl	HP-β-CD/AMD	F10	AMD·HCl	HP-β-CD/AMD	F10
1	77	216	860	5	5	8	1241	4841	21906
2	145	229	501	8	8	8	3955	3473	14753
3	78	374	515	8	3	8	2073	2548	11236
4	241	319	769	4	2	4	3119	2250	15541
5	187	261	719	4	6	6	2994	3070	16160
6	266	99	418	4	6	4	4580	2678	8889
Media	165,67	249,67	630,33	5,50	5,00	6,33	2994	3143	14747
elev std	80,21	94,50	151,37	1,97	2,19	2,00	1215	934	3124
CV	48,42	37,85	24,01	35,91	43,82	31,58	40,6	29,7	21,2

Comparativ cu lotul de referință AMD·HCl, formularea F10 a determinat o biodisponibilitate relativă de aproximativ 5 ori mai mare (BD = 492,7%), ceea ce reprezintă un argument în favoarea utilizării acestor comprimate matriceale cu acțiune prelungită.

În concluzie, profilul farmacocinetic al formulării F10 este caracterizat printr-o valoare mai mare a C_{max} , care apare mult mai târziu decât la formulările de control, iar valorile concentrațiilor plasmatice se mențin mult mai ridicate comparativ cu loturile de control, inclusiv la 24 h după administrare.

RO 131195 B1

Revendicări

1

3

5

7

1. Compoziție pentru comprimate matriceale hidrofiele cu eliberare modificată, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 200 mg/cp amidaronă complexată prin incluziune în hidroxi-propil- β -ciclodextrină, corespunzând la 100 mg de amidaronă, 240 mg/cp kollidon, 18 mg/cp chitosan, 6 mg/cp aerosil, 3 mg/cp stearat de magneziu și 133 mg/cp avicel.

9

11

13

2. Procedeu de obținere, prin comprimare directă, a comprimatelor cu compoziția definită în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** este constituit din etapele de amestecare a componentelor într-un amestecător Erweka AR 403, 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.

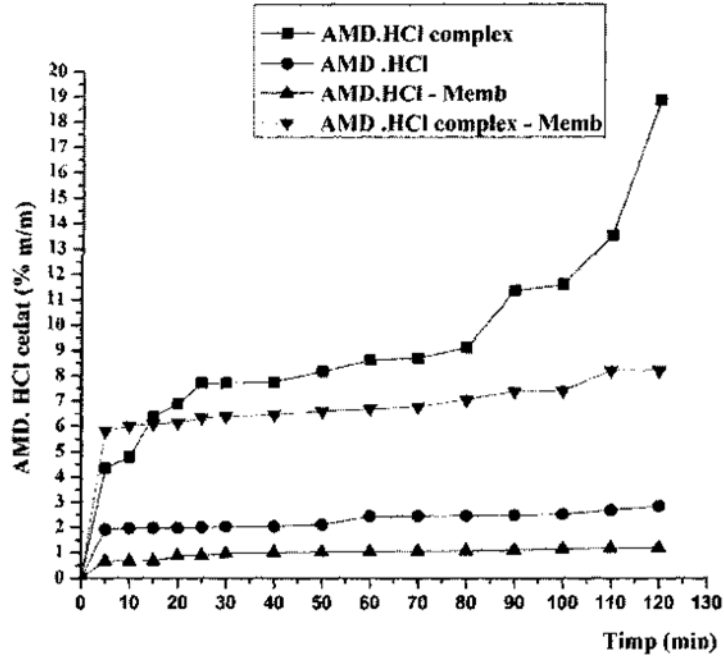


Fig. 1

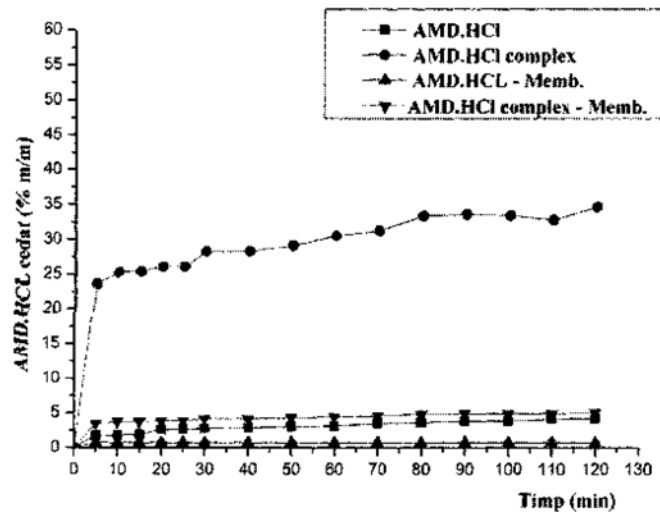


Fig. 2

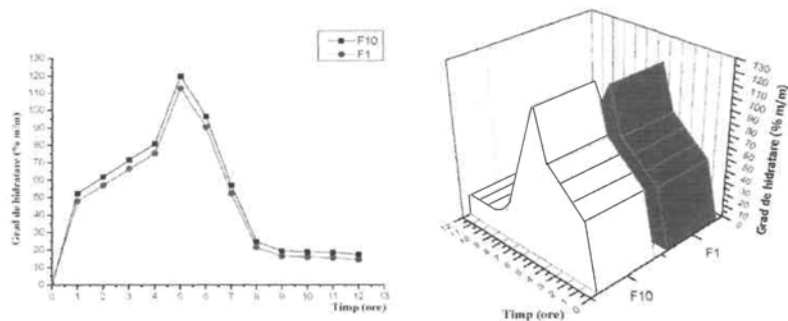


Fig. 3

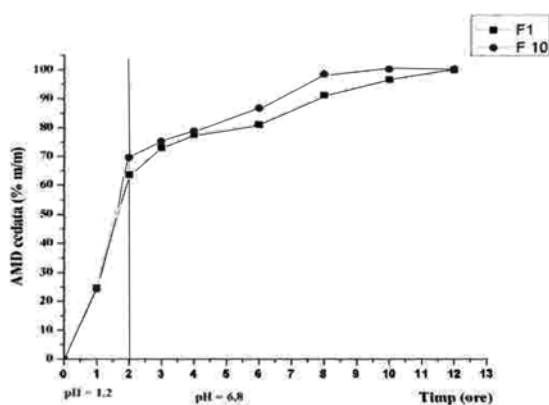


Fig. 4

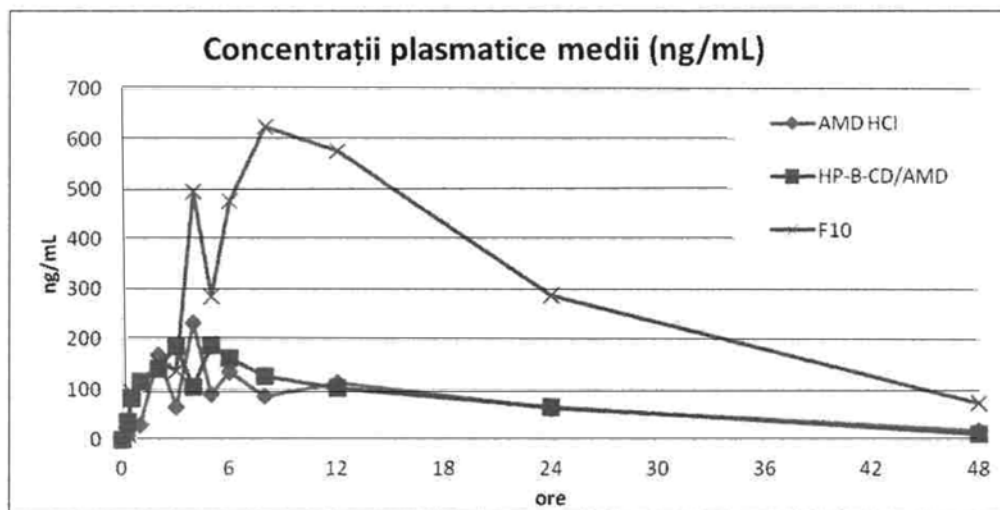


Fig. 5

