



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

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

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

(71) Solicitant:  
• **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;*  
• **MOCANU OANA MARIA,** *STR.STEJAR  
NR.37A, BL.A1, SC.A, ET.9, AP.11, IAȘI, IS,  
RO*

(54) **COMPOZIȚIE ȘI PROCEDU PENTRU OBTINEREA DE NOI  
COMPRIATE MATRICEALE CU ELIBERARE MODIFICATĂ  
ȘI ACȚIUNE PRELUNGITĂ CU CLORHIDRAT DE  
AMIODARONĂ, COMPLEXATĂ CU  
HIDROXI-PROPII- $\beta$ -CICLODEXTRINĂ**

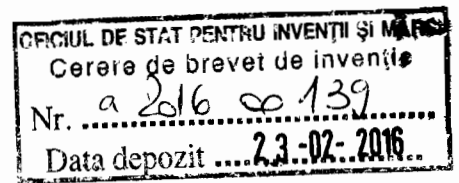
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un comprimat cu eliberare modificată și acțiune prelungită, conținând clorhidrat de amiodaronă complexat, și la un procedeu pentru obținerea acestuia, utilizat în tratamentul aritmiilor simptomatice. Comprimatul conform invenției este constituit din 33,3% complex de incluziune dintre amiodaronă și hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrină în raport molar de 1:1, 40% un agent formator dematrice de tip polimer hidrofил, 2...22% celuloză microcristalină, 0,5% stearat de magneziu, 3% chitosan și 1% dioxid de siliciu coloidal. Procedeuл conform invenției constă în amestecarea

componentelor într-un amestecător uzual timp de 5 min, cu o viteză de rotație de 400 rpm, după care amestecul se cerne printr-o sită electromagnetică, și se supune comprimării directe la o forță de comprimare de 8...10 kN, rezultând comprimate matriceale hidrofилe, cu eliberare prelungită și susținută a substanței active pe durata de minimum 24 h.

Revendicări: 3  
Figuri: 5





## DESCRIEREA INVENȚIEI

### COMPOZIȚIE ȘI PROCEDEU PENTRU OBTINEREA DE NOI COMPRIMATE MATRICEALE CU ELIBERARE MODIFICATĂ ȘI ACȚIUNE PRELUNGITĂ CONȚINÂND CLORHIDRAT DE AMIODARONĂ COMPLEXATĂ CU HIDROXI-PROPII- $\beta$ -CICLODEXTRINĂ

**Invenția de față** se referă la compoziția și procedeul de obținere a unei noi forme farmaceutice cu eliberare modificată și acțiune prelungită pe bază de Amiodaronă (AMD) complexată prin includere în hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrină (HP- $\beta$ -CD) și utilizarea complexului de incluziune format în schemele de încărcare cu AMD. Caracterizarea farmacotehnică și evaluarea farmacocinetică a unei noi forme a demonstrat că ea are o eficiență superioară altor formulări cu AMD în tratamentul aritmiilor simptomatice severe. Acțiunea AMD, variabilitatea sa, biodisponibilitatea și aspectele toxicologice sunt prezentate în brevetul *Compoziție și procedeu pentru obținerea de noi comprimate matriceale cu eliberare modificată și acțiune prelungită cu clorhidrat de amiodaronă* cu care cererea de brevet de față este complementară.

AMD, deși generează toxicitatea pulmonară, hepatică și disfuncție tiroidiană, rămâne cel mai eficient medicament pentru profilaxia și tratamentul unui număr mare de tipuri de tulburări de ritm, fiind indicată și uneori de neînlocuit în tratamentul tulburărilor de ritm care nu răspund la alte terapii [1].

În ultimele decenii a crescut foarte mult interesul pentru *complexare, ca metodă științifică și tehnologică de optimizare a performanțelor terapeutice ale unei substanțe medicamentoase*. Ciclodextrinele (CD) conțin o cavitate hidrofobă în care este internalizat principiul activ cu formarea complexului de incluziune medicament-CD. Principalul avantaj 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  $< 1$  sec.) și în consecință proprietățile farmacocinetice ale principiului activ nu sunt modificate [2]. Se cunosc mai mulți complecși cu transfer de sarcină formați prin interacțiuni donor-acceptor ai amiodaronei cu diferiți compuși biologici ca hidroclorura dopaminei, a serotoninei, beta-nicotinamida adenin dinucleotida, coenzima  $Q_0$  [3] sau cu ciclodextrinele [4,5] ca  $\beta$ -ciclodextrina, sulfoalchil eter ciclodextrina, sulfobutir eter 7- $\beta$ -ciclodextrina (captisol) [6] și hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD) [7,8]. 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 din punctul de vedere al proprietăților fizico-chimice și solubilității substanței medicamentoase incluse, fără a se propune formulări concrete pentru diferite forme farmaceutice și administrarea lor, precum și testarea detaliată *in vitro* și *in vivo*.

Dintre derivații  $\beta$ -CD, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD), prezintă cea mai bună solubilitate (500mg/mL) și toxicitatea cea mai scăzută [9], iar din punct de vedere farmaceutic HP- $\beta$ -CD prezintă următoarele avantaje: 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[10].

În studiile realizate conform invenției pentru îmbunătățirea solubilității și biodisponibilității AMD s-a folosit metoda includerii substanței active în cavitatea HP- $\beta$ -CD, obținându-se prin metoda liofilizării, complexul de incluziune HP- $\beta$ -CD/AMD [6] și optimizarea proprietăților farmacocinetice prin incorporarea lui în noi comprimate matriceale pe bază de polimeri hidrofilii Kolidon®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.

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- $\beta$ -CD și includerea complexului de incluziune HP- $\beta$ -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.

**Scopul invenției de față** este obținerea de comprimate cu eliberare modificată și acțiune prelungită cu AMD complexată care să permită, pe de o parte eliberarea prelungită și susținută pe durata de minim 24 de ore a AMD la o concentrație plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic și pe de altă parte, o biodisponibilitate mult mai mare a AMD comparativ cu comprimatele convenționale.

## **Descrierea invenției**

### **1. Prepararea complexului**

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

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

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

Pentru comparație a fost preparat și amestecul fizic al celor doi compuși. Astfel, amestecul fizic al AMD cu HP- $\beta$ -CD în raport molar 1:1 a fost preparat prin amestecarea unor cantități

echimolare din cei doi componenți. În 5 ml apă bidistilată se adaugă 0,179 g HP- $\beta$ -CD și se lasă la agitat 10 min. pentru dizolvare totală. Apoi se adaugă 0,075g AMD și se supune din nou la agitare la temperatura camerei (25°C) timp de 24h, până la obținerea unei soluții ușor opalescente.

Flacoanele conținând acest amestec au fost imediat imersate în azot lichid și liofilizate timp de 30h. Complexul astfel obținut s-a păstrat în exicator.

## 2. Caracterizarea complexului din punct de vedere al solubilității AMD

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, folosind un instrument SR 8PlusSeries (AB&L Jasco) (aparatură II cu palete conform USP)[11]. O cantitate constantă de substanță activă (AMD·HCl) sau de complex de incluziune (HP- $\beta$ -CD/AMD) a fost plasată pe membrana de dializă a celulei Enhancer. Studiile s-au realizat 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 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 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 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 de 25:75. Temperatura de lucru în coloană a fost de  $45 \pm 0,2$  °C.

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

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 HPLC iar rezultatele obținute sunt în concordanță cu raportul molar de 1:1 HP- $\beta$ -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, cât și la pH bazic.

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 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 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 medicamentului prin complexare, ceea ce determină o creștere a solubilității. Aceste efecte sunt o consecință a interacțiunilor specifice ce au loc între HP- $\beta$ -CD gazdă și AMD[6].

### 3. Compoziția farmaceutică conținând amidaronă complexată

Compoziția farmaceutică constând din complexul de incluziune HP- $\beta$ -CD/AMD 200 mg/comprimat (echivalent a 100 mg/cp AMD·HCl), 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 minim 24 de ore.

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:

1. *Substanța medicamentoasă:* HP- $\beta$ -CD/AMD 200 mg/comprimat (33,33%);
2. *Agenți formatori de matrice:* Kollidon<sup>®</sup>SR (KOL) 40 % ;
3. *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 plasmatiche de echilibru eficiente terapeutic în terapia de încărcare deoarece se eliberează AMD pe parcursul a 24 de ore.

### 4. Procedeele 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 amidaronă complexat**

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

#### Exemplu de aplicare a procedurii de obținere a comprimatelor.

Compoziție farmaceutică conținând complexul de incluziune HP- $\beta$ -CD/AMD și alți componenți indicați în tabelul 1, au fost amestecate într-un amestecator Erweka AR 403 cu viteza de rotație de 400 rpm timp de 5 minute după care s-au cernut utilizând o sita electromagnetica EM-8.

**Tabel 1.** Compoziție farmaceutică cu HP- $\beta$ -CD/AMD

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
AMD/ HP- $\beta$ -CD	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 *aparatură Schleuninger* (Eur. Ph. Ediția a VIII-a)[12], *uniformitatea masei*, conform F.R.X [13], 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.

Rezultatele sunt discutate comparativ în cele ce urmează cu formularea F1 cu aceeași compoziție dar care conține AMD în forma necomplexată.

#### **5. Caracterizarea farmacotehnică a comprimatelor matriceale cu eliberare modificată și acțiune prelungită conținând complexul de incluziune HP- $\beta$ -CD/AMD**

Evaluarea caracteristicilor farmacotehnice ale comprimatelor matriceale cu compoziția farmaceutică F10 s-a realizat în conformitate cu prevederile Farmacopeei Române ed. a X-a [13] și ale Farmacopeei Europene ed. a VIII-a [12].

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

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

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele obținute la determinarea parametrilor farmacotehnici ai compoziției F10 comparativ cu compoziția F1 corespunzătoare comprimatelor matriceale cu cedare modificată.

**Tabelul 2.** Valorile parametrilor farmacotehnici ai compoziției F10 comparativ cu compoziția F1 pentru comprimatele matriciale hidrofile cu cedare modificată

Parametrul 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

Identificarea profilului de cedare a AMD inclusă în cele două formule de comprimate matriciale în formă liberă (F1) sau complexată sub forma complexului de incluziune HP- $\beta$ -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 [12] 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 ore (mediu de simulare a fluidelor gastrice) și soluție pH 6,8 (soluție tampon fosfat) pentru următoarele 10 ore (mediu de simulare a fluidelor intestinale); *Aparatul 2 cu palete*); *temperatura în baie*: 37± 0,5 °C; *viteza de rotație*: 50 rpm; intervalul de prelevare a probelor a fost setat la fiecare oră pe parcursul celor 12 ore 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 matriciale 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	f1	40,3697
	f2	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- $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -CD/AMD.

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 de Etică a Universității de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași (23983/2014), respectând prevederile europene privind lucrul cu animale de laborator. Pentru caracterizarea farmacocineticii AMD s-a selectat doza de 100 mg/kg la șobolan, care determină concentrații plasmatiche în limita latitudinii terapeutice.

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/100g corp), astfel:

- Lot 1 (AMD·HCL): lot de control referință la care s-a administrat AMD·HCL;
- Lot 2 (HP- $\beta$ -CD/AMD): lot de control pozitiv la care s-a administrat HP- $\beta$ -CD/AMD;
- Lot 3 (F10): lot test la care s-a administrat formularea F10 cu AMD.

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 administrarea AMD), iar celelalte probe la 15 min, 30 min, 60 min, 2 ore, 3 ore, 4 ore, 5 ore, 6 ore, 8 ore, 12 ore, 24 ore, 48 ore după administrare. Probele de sânge au fost centrifugate imediat, timp de 10 min, la o viteză de



4000 rpm, iar plasma a fost stocată la congelator, la  $-20^{\circ}\text{C}$ , până în momentul analizei cantitative prin HPLC, limita de cuantificare a AMD în probele biologice fiind stabilită la  $5,83\mu\text{g/mL}$ .

**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  $2000\text{ ng/mL}$  [14,15]) și valorile sunt similare cu cele din alte studii care evaluează farmacocinetica AMD la șobolani [16,17]. În fig.5 sunt ilustrate grafic *concentrațiile plasmatice medii* de 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 AMD·HCl și lotul de control pozitiv HP- $\beta$ -CD/AMD, curbele fiind aproape superpozabile, și că formularea F10 determină concentrații plasmatice mai mari care apare mult mai târziu decât la formulările de control și care se mențin pentru o mai lungă perioadă de timp. La 24 de ore de la administrare, valorile concentrațiilor plasmatice ale F10 sunt de aproximativ 4 ori mai mari decât ale lotului de referință, ceea ce pledează pentru absorbția mai bună a AMD din această nouă formulare și eliberarea prelungită.

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

Din analiza *timpului maxim ( $T_{\text{max}}$ ) pentru obținerea concentrațiilor plasmatice maxime* de AMD se observă că pentru formularea F10 ( $T_{\text{max}} = 6,3\pm 2,0\text{ h}$ ) valorile sunt mai mari decât ale formulărilor de control referință AMD·HCl ( $T_{\text{max}} = 5,5\pm 1,9\text{ h}$ ) și ale lotului de control pozitiv HP- $\beta$ -CD/AMD ( $T_{\text{max}} = 5,0\pm 2,2\text{ h}$ ), 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 pentru formularea F10 ( $AUC_{0-t} = 14747\pm 3124\text{ ng/mL}\cdot\text{h}$ ), valorile sunt de aproximativ 5 ori mai mari decât valorile lotului de control referință AMD·HCl ( $AUC_{0-t} = 5,5\pm 1,9\text{ h}$ ) și, respectiv, ale lotului de control pozitiv HP- $\beta$ -CD/AMD ( $AUC_{0-t} = 5,0\pm 2,2\text{ h}$ ).

**Tabel 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
<b>Media</b>	165,67	249,67	630,33	5,50	5,00	6,33	2994	3143	14747
<b>dev std</b>	80,21	94,50	151,37	1,97	2,19	2,00	1215	934	3124
<b>CV</b>	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 plasmatică se mențin mult mai ridicate comparativ cu loturile de control inclusiv la 24 de ore după administrare.

### Revendicări

1. Compoziție farmaceutică **caracterizată prin** aceea că este constituită din 200 mg/cp aminodaronă complexată prin incluziune în hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrină HP- $\beta$ -CD/AMD (100mg/cp AMD), 240 mg/cp KOL, 18 mg/cp CHT, 6 mg/cp Aerosil, 3mg/cp, Stearat de magneziu și 133 mg/cp Avicel) în vederea obținerii comprimatelor matriceale hidrofile **caracterizate prin** eliberare modificată și acțiune prelungită a substanței active (AMD).
2. Procedeu de obținere prin comprimare directă a unor comprimate conform revendicării 1, **caracterizat prin** amestecarea componentelor într-un amestecator Erweka AR 403 cu o viteză de rotație de 400 rpm timp de 5 minute după care se cern printr-o sită electromagnetică EM-8 iar apoi se supun 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.
3. Compoziție farmaceutică nouă obținută conform revendicărilor 1 și 2, utilă pentru terapia de încărcare neinvazivă cu AMD în tratamentul aritmiilor simptomatice severe **caracterizată prin** aceea că substanța activă se eliberează în concentrații plasmatice ce se mențin mult mai ridicate inclusiv la 24 de ore după administrare, conform studiului *in vivo* pe animale de experiență.

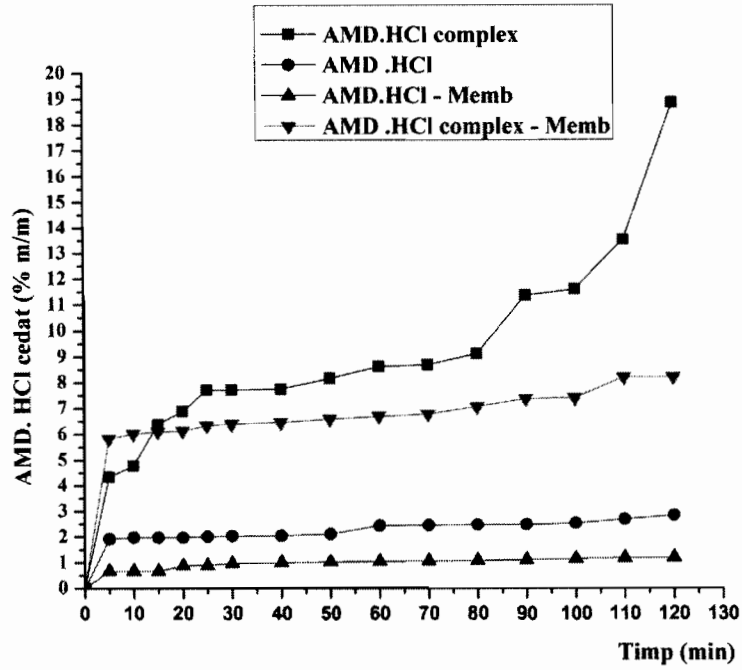


Fig.1. Profilul de dizolvare a celor 2 forme de AMD la pH 1,2 - aparatul II cu palete față de celula Enhancer

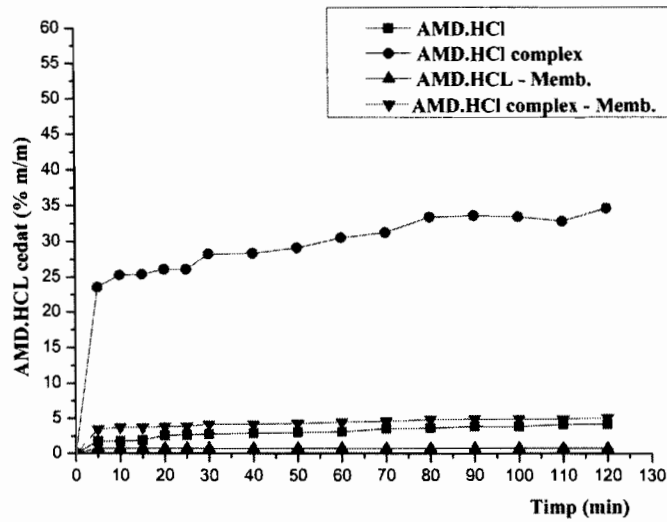


Fig.2. Profilul de dizolvare a celor 2 forme de AMD la pH 6,8 - aparatul II cu palete față de celula Enhancer

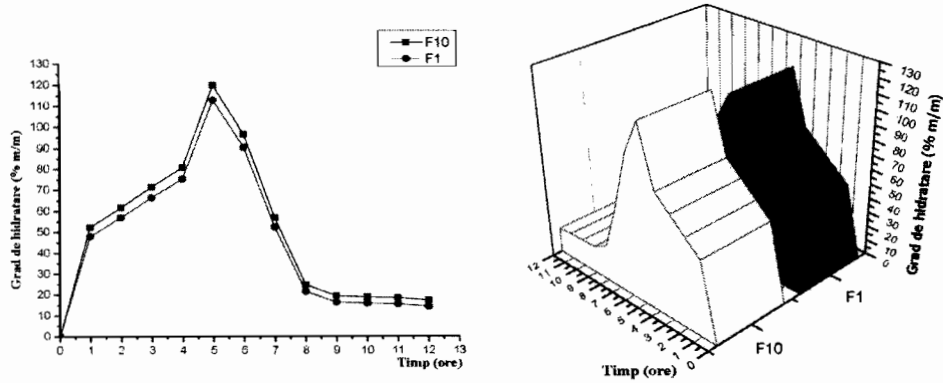


Fig.3. Representarea grafică a gradului de hidratare a comprimatelor matriceale hidrofiele cu AMD·HCl în formulările F10 și F1

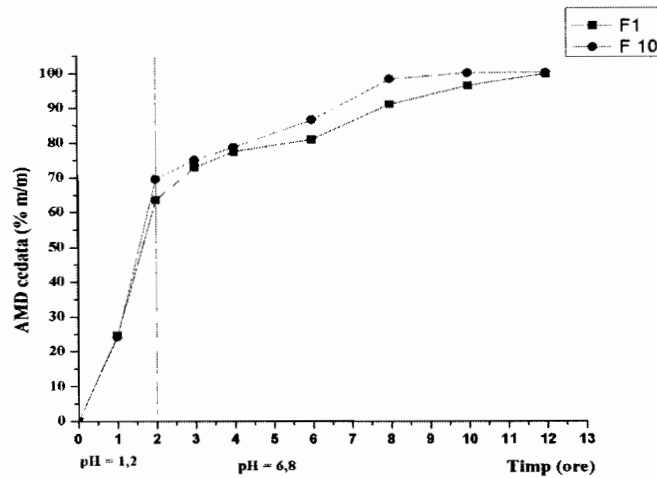


Fig.4. Profilul de dizolvare in vitro a AMD·HCl din formulările F1 și F10

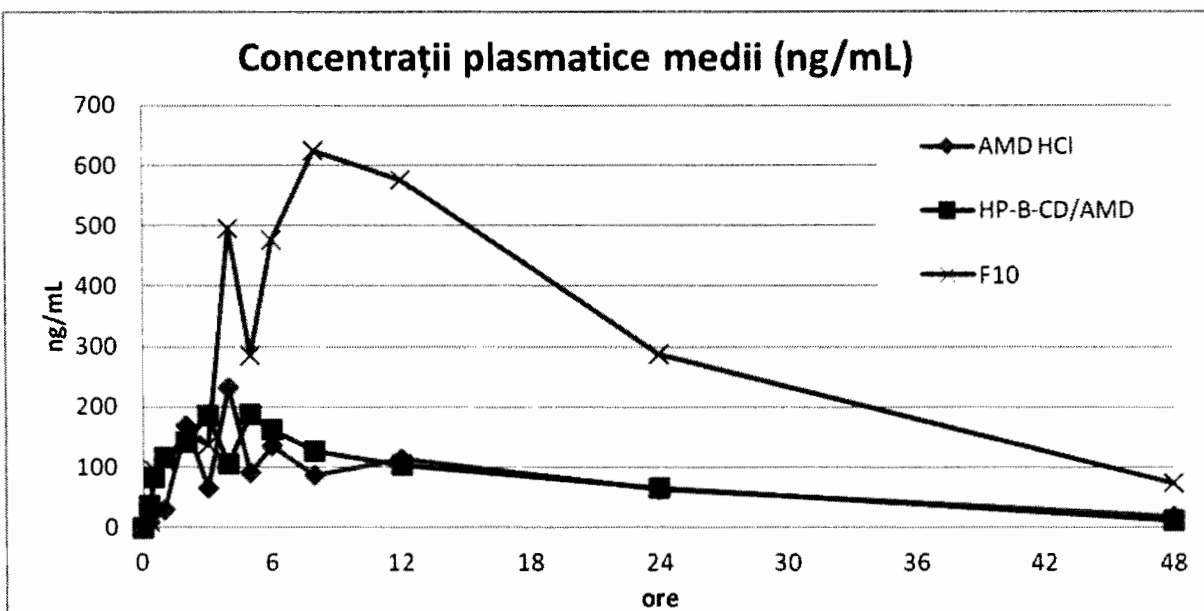


Fig. 5. Concentrațiile plasmatice medii de AMD, în funcție de timp