

Invenția se referă la o formă farmaceutică cu eliberare prelungită a trimetazidinei, precum și la utilizarea sa în tratamentul anginei.

Trimetazidina, sau 1-(2,3,4-trimetoxibenzil)piperazina, este un compus care, păstrând metabolismul energetic al celulei expuse la hipoxie sau ischemie, evită prăbușirea concentrației intracelulare a adenozintrifosfatului (ATP). Aceasta asigură astfel funcționarea pompelor ionice și a fluxurilor transmembranare sodiu-potasiu și menține homeostazia celulară.

Diclorhidratul de trimetazidină este utilizat în terapie pentru tratamentul profilactic al crizelor de angină pectorală, în timpul tulburărilor corioretiniene, precum și pentru tratamentul amețelilor de origine vasculară (vertij Menière, acufene).

Utilizarea trimetazidinei în terapie a fost descrisă sub formă de compoziție farmaceutică cu eliberare imediată, administrată de trei ori pe zi, în special în brevetul FR 2 490 963.

Brevetul EP 1108424 descrie o formă cu eliberare prelungită care permite să acopere întreaga perioadă de 24 de ore pe baza unei administrări de două ori pe zi. Această formă cu eliberare prelungită permite să se obțină după fiecare administrare nivele plasmatiche la om, de peste 70 μg/l și să se mențină înainte de administrarea următoare un nivel plasmatic mai mare sau egal cu 40 μg/l.

Compozițiile farmaceutice cu eliberare prelungită a trimetazidinei de tip rezervor asigurând eliberarea substanței active pe o perioadă de 16 ore au fost descrise în brevetul EP 0 673 649. Aceste forme de tip rezervor cu administrare zilnică unică au avantajul de a diminua nivelele maxime sanguine asigurând în același timp nivele plasmatiche regulate și constante de trimetazidină.

În arsenalul terapeutic pus la dispoziția pacienților, formele cu eliberare prelungită a trimetazidinei se dovedesc necesare pentru a asigura o respectare și o protecție terapeutică optimă a pacientului. Formele cu eliberare prelungită conform prezentei invenții permit, pe de o parte, o eliberare treptată și susținută pe parcursul a 24 de ore a trimetazidinei la o concentrație plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic și, pe de altă parte, o disponibilitate a trimetazidinei la o concentrație plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic la scurt timp după administrare. Prin concentrație plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic a trimetazidinei se înțelege un nivel plasmatic mai mare sau egal cu 40 μg/l care permite o protecție miocardică eficientă. De altfel, prin scurt timp se înțelege un timp mai mic de 4 ore, de preferință un timp mai mic de 3 ore.

Compoziția farmaceutică conform invenției se aplică prin administrare orală o dată pe zi și eliberează trimetazidina pe tot parcursul perioadei de 24 de ore, asigurând o bună securitate față de orice eliberare de tip „izbucnire” sau discontinuă.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este o compoziție cu eliberare prelungită a trimetazidinei în care faza internă cuprinde trimetazidină și stratul extern cuprinde un agent de întârziere și un antiaglomerant.

Natura și grosimea excipienților din stratul extern permit să se controleze eliberarea substanței active trimetazidină în funcție de timp. În particular, agentul de întârziere prezent în stratul extern, adică un agent de întârziere a difuziei substanței active, intervine în procesul de eliberare prelungită.

Printre agenții de întârziere utilizabili în compozițiile conform invenției pot fi menționați, în calitate de exemplu nelimitativ, etilceluloza (EC), derivații etilcelulozei precum acetatul de celuloză, acetat butiratul de celuloză, acetat propionatul de celuloză, acetat ftalatul de celuloză, acetat succinatul de hidroxipropilmetilceluloză și/sau polimetacrilatii. Agenții de întârziere sunt plasați în soluție organică sau suspensie apoasă în cursul utilizărilor lor în procedeul de fabricare a compozițiilor farmaceutice conform invenției. Printre agenții de întârziere pot fi menționați în special etilceluloza.

Printre antiaglomeranții conform invenției pot fi menționați talcul, silicele și derivații lor, stearatul de magneziu, acidul stearic și/sau fumaril stearatul de sodiu. Antiaglomerantul preferat este talcul.

Pe lângă agentul de întârziere și antiaglomerantul, stratul extern al compoziției farmaceutice conform invenției cuprinde un plastifiant. Printre plastifianții luați în considerare conform invenției pot fi menționați acetiltributilcitratul, triacetatul de glicerol, acetil trietilcitratul, acetil citratul de etil, dietilsebacatul, dibutil sebacatul, ftalatul de etil, ftalatul de dibutil, polietilenglicolul (PEG), glicerolul și/sau propilenglicolul. Printre plastifianți pot fi menționați în special acetiltributilcitratul.

Procentajul agentului de întârziere în compoziția farmaceutică este strict mai mic de 9% din masa totală a fazei interne. În special, procentajul agentului de întârziere este cuprins între 5,5% și 8% din masa totală a fazei interne.

Procentajul etilcelulozei în compoziția farmaceutică este strict mai mic de 9% din masa totală a fazei interne. În special, procentajul de etilceluloză este cuprins între 5,5% și 8% inclusiv din masa totală a fazei interne. În mod mai particular, procentajul de etilceluloză este de 6,5% din masa totală a fazei interne.

Procentajul de antiaglomerant în compoziția farmaceutică este cuprins între 25% și 200% inclusiv, de preferință între 100% și 200% inclusiv din masa agentului de întârziere.

Procentajul talcului ca antiaglomerant în compoziția farmaceutică este de preferință cuprins între 100% și 200% inclusiv din masa agentului de întârziere.

Procentajul de plastifiant în compoziția farmaceutică este cuprins între 5% și 50% inclusiv, de preferință între 5% și 30% inclusiv din masa agentului de întârziere.

Procentajul de acetiltributilcitratul ca plastifiant în compoziția farmaceutică este de preferință cuprins între 5% și 30% inclusiv din masa agentului de întârziere.

Faza internă a compozițiilor farmaceutice conform prezentei invenții cuprinde substanța activă trimetazidină și un liant.

Printre lianții conform invenției pot fi menționați hidroxipropilmetilceluloza (HPMC), hidroxipropilceluloza (HPC), maltodextrină, polivinilpirolidonă (PVP) și/sau celuloza microcristalină.

Printre lianți pot fi menționați în special hidroxipropilmetilceluloza, utilizată de obicei în domeniul tehnologiei de preparare a medicamentelor. În special hidroxipropilmetilceluloza aleasă prezintă o viscozitate slabă. De preferință, hidroxipropilmetilceluloza utilizată este Pharmacoat™ 606.

De preferință, trimetazidina și liantul sunt depuse pe un nucleu neutru, întregul constituind faza internă.

Nucleele sau peletele utilizate pot fi solubile sau insolubile în apă. Aceste nucleee sunt sfere de zahăr sau sfere de zaharoză/amidon sau de celuloză microcristalină, nivelate și protejate – sau nu – de un excipient farmaceutic, de preferință de derivați ai celulozei. Mărimea nucleelor variază între 100-1200μm, de preferință între 300-1000μm și încă mai preferabil între 710-850μm; după caz, mărimea poate fi modificată dacă se dovedește a fi necesar.

Trimetazidina în forma sa de diclorhidrat de trimetazidină este preferată în compozițiile conform invenției. Cantitatea de diclorhidrat de trimetazidină din compoziția farmaceutică este de preferință de 80mg.

Procentajul de lianți din compoziția farmaceutică este cuprins între 1% și 15% inclusiv din masa totală a compoziției. Procentajul de hidroxipropilmetilceluloză ca liant în compoziția farmaceutică este cuprins între 1% și 15% inclusiv din masa totală a compoziției.

Procentajul de nucleee neutre din compoziția farmaceutică este cuprins între 15% și 40% inclusiv din masa totală a compoziției. Procentajul de nucleee de tip zaharoză/amidon este cuprins între 15% și 40% inclusiv din masa totală a compoziției.

Procentajul de trimetazidină din compoziția farmaceutică este cuprins între 35% și 70% din masa totală a compoziției.

De preferință stratul extern al compozițiilor farmaceutice conform invenției cuprinde de la 5,5% până la 8% etilceluloză în raport cu masa totală a fazei interne, de la 5% până la 30% acetiltributilcitră în raport cu masa agentului de întârziere și de la 100% până la 200% talc în raport cu masa agentului de întârziere.

De asemenea, de preferință, faza internă a compozițiilor farmaceutice conform invenției cuprinde de la 15% până la 40% nucleu neutru, de la 35% până la 70% trimetazidină și de la 1% până la 15% hidroxipropilmetilceluloză în raport cu masa totală a compoziției.

Cantitatea de componente ale compoziției farmaceutice este de 80 mg de diclorhidrat de trimetazidină, 36,677 mg de minigranule neutre, 6,40 mg de hidroxipropilmetilceluloză, 1,2 mg de acetiltributilcitră, 8 mg de etilceluloză și 12 mg de talc.

Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate în special cele care sunt convenabile pentru administrarea orală și mai ales sub formă de capsule.

Gradul de dizolvare *in vitro* a compoziției conform invenției, obținută conform metodologiei Farmacopeei Europene, este cuprins între 8% și 28% de trimetazidină eliberată după 4 ore și între 37% și 57% de trimetazidină eliberată după 8 ore și peste 75% de trimetazidină eliberată după 24 ore. Această cinetică de dizolvare este aleasă astfel încât concentrația plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic a trimetazidinei obținută *in vivo* să se prelungească timp de 24 ore după administrarea compoziției farmaceutice.

Conform procedurii de fabricare a compozițiilor farmaceutice conform invenției, nucleele sunt învelite de straturi succesive de substanță activă cu ajutorul unei turbine de acoperire, perforată sau nu, sau unui aparat cu pat de aer fluidizat. Substanța activă în formă de soluție sau suspensie, apoasă sau organică, este pulverizată pe nucleee și apoi este uscată.

Minigranulele preparate prin unul dintre procedee sunt ulterior învelite fie într-o turbină de acoperire, perforată sau nu, fie într-un aparat de tip cu pat de aer fluidizat. Minigranulele sunt învelite cu ajutorul unei soluții sau suspensii de agent de întârziere care intervine în difuzia substanței active și controlează astfel cinetica eliberării.

Minigranulele învelite sunt introduse în capsule.

Ca exemplu se poate menționa următorul procedeu de fabricare:

Nucleele neutre compuse din zaharoză/amidon sunt învelite cu straturi succesive de soluție de clorhidrat de trimetazidină asociată cu hidroxipropilmetilceluloză într-un sistem cu pat de aer fluidizat.

Învelirea minigranulelor astfel preparate este efectuată într-un aparat cu pat de aer fluidizat și cu ajutorul unei suspensii constituită din etilceluloză, acetributil citrat și talc.

Minigranulele învelite sunt umplute în capsule în prezența stearatului de magneziu.

Prezența invenției se referă, de asemenea, la utilizarea compozițiilor farmaceutice conform invenției în tratamentul profilactic al anginei pectorale, în momentul tulburărilor corioretiniene, precum și în tratamentul ametețiilor de origine vasculară

Exemplele de mai jos ilustrează invenția fără însă a o limita.

Exemplul 1: Compoziția farmaceutică pentru o capsulă conținând 80mg de trimetazidină

Minigranulele de trimetazidină sunt învelite cu o peliculă ce conține 6,5% de etilceluloză.

Figura 1 ilustrează structura și tehnologia de preparare a compoziției farmaceutice descrisă mai jos.

Tabelul 1:

Compuși	Cantitate (mg)
Minigranule de substanță activă	
Diclorhidrat de trimetazidină	80,00
Minigranule neutre	36,677

Hidroxiopropilmetilceluloză	6,40
Învelire (6,5% EC)	
Acetiltributil citrat	1,20
Etilceluloză	8,00
Talc	12,00
Capsule	
Minigranule învelite	144,277
Stearat de magneziu	0,434

Exemplul 2 : Aspectul macroscopic al minigranulelor

În absența antiaglomerantului în faza externă a compozițiilor farmaceutice, se observă la scară industrială minigranule neregulate (Figura 2), numeroase fisuri în învelirea minigranulelor și chiar amalgamuri între acestea din urmă. Aceste defecte de învelire stau la originea modificărilor majore ale cineticii de dizolvare *in vitro*, în particular ale profilurilor de dizolvare accelerată.

Dacă antiaglomerantul este în exces, atunci minigranulele obținute la scară industrială prezintă o suprafață neregulată și floconoasă (Figura 2) datorită prezenței excipientului de talc lipit de suprafața minigranulelor. Aceste minigranule prezintă o cinetică de dizolvare foarte accelerată și chiar o cinetică de eliberare imediată.

Exemplul 3: Cineticile de dizolvare comparate în funcție de procentajul de etilceluloză din stratul de învelire

Tabelul 2:

Lot	E110055	E110118	E110120	E110121	E110124
% EC	6,5	10	4,5	9	5
% Raport învelire	14,7	20,9	10,7	19,3	11,7
Compoziție					
Trimetazidină	80	80	80	80	80
Nuclee neutre	36,677	36,677	36,677	36,677	36,677
HPMC	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
Etilceluloză	8	12,3	5,5	11,1	6,2
Acetiltributil citrat	1,2	1,8	0,8	1,7	0,9
Talc	12	18,5	8,3	16,7	9,3
Stearat de Mg	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Masa totală	144,711	156	138	152,9	139,8
Dizolvare					
4 ore	20,9	2,1	46,3	4,9	36,6
8 ore	48,5	26,9	69,1	31,7	62,9
12 ore	62,0	44,1	80	48,1	75,7
16 ore	72,6	54,5	86,5	58,3	83,4
24 ore	86,3	67,8	93,2	71,1	91,6

Este de notat faptul că raportul de învelire a fost calculat în modul următor: masa fazei externe / masa totală.

De altfel, profilurile de dizolvare de mai sus au fost obținute pornind de la minigranulele nedistribuite în capsule. Profilurile de dizolvare ale loturilor la scară industrială (minigranule încapsulate în capsule) sunt încetinite cu 4, 3, 2 și 1% la punctele 4, 8, 12 și 16 ore în raport cu profilurile de dizolvare descrise mai sus (neumplute).

Cineticile de dizolvare *in vitro* ale compozițiilor farmaceutice E110118 (10% EC), E110120 (4,5% EC), E110121 (9% EC) și E110124 (5% EC) (Figura 4) au fost comparate cu cinetica de eliberare *in vitro* a compoziției farmaceutice de referință E110055 (6,5% EC). Profilurile de dizolvare sunt comparate cu ajutorul factorului de similaritate (f_2).

Cineticile de dizolvare ale compozițiilor E110118 (10% EC) și E110121 (9% EC), pe de o parte, și E110120 (4,5% EC) și E110124 (5% EC), pe de altă parte, nu sunt similare cineticii de dizolvare a compoziției farmaceutice de referință E110055 (6,5% EC). În consecință, procentajul agentului de întârziere în compoziția farmaceutică este, pe de o parte, strict mai mic de 9% și, pe de altă parte, strict mai mare de 5%.

Două profiluri de dizolvare sunt considerate similare când valoarea (f_2) este mai mare sau egală cu 50. Calculul factorului de similaritate (f_2) este recomandat de către directivele EMA și FDA în scopul de a compara două profiluri de dizolvare și de a permite să se determine dacă profilurile de dizolvare în discuție sunt aceleași.

Factorul de similaritate (f_2) are următoarea formulă:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

în care f_2 este factorul de similaritate, n este numărul punctelor normale, $R(t)$ este media procentajului substanței active dizolvate din compoziția farmaceutică de referință E110055 și $T(t)$ este media procentajului substanței active dizolvate dintr-o compoziție farmaceutică E110118 (10% EC), E110120 (4,5% EC), E110121 (9% EC) și E110124 (5% EC). Punctele normale sunt cel puțin $t=8$ ore, $t=12$ ore și $t=16$ ore.

Minigranulele evaluate umplute în capsule au diferite formulări, aceste formulări variază în particular în funcție de cantitatea de etilceluloză și antiaglomerant.

Profilurile de dizolvare *in vitro* observate ale compozițiilor farmaceutice E110118 (10% EC), E110120 (4,5% EC), E110121 (9% EC) și E110124 (5% EC) (Figura 3) au fost modelate aplicând pentru fiecare dintre ele legea Weibull (Figura 4). Legea Weibull constituie o aproximare deosebit de valoroasă permițând să se preconizeze profiluri de dizolvare *in vitro* continue pornind de la profilurile de dizolvare *in vitro* observate.

O corelare *in vitro-vivo* egală cu 1 a fost emisă ca ipoteză, prin urmare profilurile fracțiunilor absorbite *in vivo* (Figura 4) corespund exact cu profilurile de dizolvare *in vitro* modelate. O etapă de convoluție a fost apoi realizată pentru a preconiza profilurile farmacocinetice ale diferitelor compoziții farmaceutice. Etapa de convoluție (funcția $C_p(t)$) este definită astfel: $C_p(t) = I(t) \cdot P(t)$

în care $I(t)$ este o funcție de intrare și $P(t)$ este o funcție de dispoziție.

Funcția de intrare reprezintă fracțiunile absorbite *in vivo* în funcție de timp și funcția de dispoziție este o ecuație poliexponențială a farmacocineticii unei compoziții farmaceutice cu eliberare prelungită de trimetazidină obținută în studiul SKH-6790-005-FRA. Profilurile farmacocinetice medii preconizate sunt reprezentate în Figura 5.

Pornind de la profilurile plasmatiche menționate obținute prin convoluție, au fost calculați parametrii farmacocinetici AUC și C_{max} , unde AUC reprezintă expunerea la medicament și C_{max} concentrația maximă.

Tabelul 3:

	AUC(ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)
E110124	1620	83,6
E110120	1678	85,6
E110055	1776	67,8
E110121	1501	57,0
E110118	1418	54,2

AUC a compoziției farmaceutice E110055 (6,5% EC) este cea mai înaltă dintre compozițiile farmaceutice evaluate mai sus și expunerea pacientului la trimetazidină este ameliorată semnificativ.

Plus la aceasta, profilurile farmacocinetice permit să se măsoare timpul de protecție miocardică eficientă a pacientului tratat, sau timpul în care pacientul menționat este protejat de o concentrație plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic ($40\mu\text{g/l}$). Acest timp de protecție terapeutică este de cel puțin 22 ore pentru compoziția E110155 (6,5 %EC) pe când acesta este de doar 16 ore pentru compoziția E110118 (10 % EC). Timpul de protecție terapeutică este ameliorat chiar dacă procentajul agentului de întârziere, responsabil de eliberarea prelungită în compoziția terapeutică, este redus de la 10% la 6,5%.