



MD 3119 C2 2006.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3119** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.: **A61K 31/535** (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2002 0212 (22) Data depozit: 2001.02.22 (31) Nr.: 00/02307 (32) Data: 2000.02.24 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2002.12.31, BOPI nr. 12/2002	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.08.31, BOPI nr. 8/2006 (85) 2002.08.23 (86) PCT//EP 01/02055 2001.02.22 (87) W0 01/62256 A1 2001.08.30
(71) Solicitant: THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED, IE (72) Inventator: GECZY Jozsef-Michel, BE (73) Titular: THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED, IE (74) Reprezentant: CORCODEL Angela, MD	

(54) **Formă medicamentoasă pentru administrare orală cu eliberarea prelungită a molsidominei**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la o formă medicamentoasă 5
pentru administrare orală cu eliberare prelungită a
molsidominei și poate fi utilizată în tratamentul
tuturor formelor de stenocardie (stenocardie de efort
sau de repaus, stare de preinfarct).

10
Esența invenției constă în aceea că forma
medicamentoasă conține o cantitate terapeutic ef-
icientă de molsidomină sau unul din metaboliții săi
activi, selectat dintre SIN-1 și SIN-1A, având un
indice de dizolvare *in vitro* [măsurat spectrofoto-
metric la 286 sau 311 nm după metoda descrisă în
European Pharmacopeia, ediția a 3-a (sau USP 15
XXIV), la 50 rot./min, în 500 ml de 0,1 N HCl, la

2
37°C] de: 15...25% de molsidomină eliberată după 1
oră, 20...35% eliberată după 2 ore, 50...65% elibe-
rată după 6 ore, 75...95% eliberată după 12 ore, mai
mult de 85% eliberată după 18 ore și mai mult de
90% de molsidomină eliberată după 24 ore, con-
centrația maximă de molsidomină în plasmă *in vivo*,
și anume de 25...40 ng/ml se obține de la 2,5 la 5
ore, preferabil de la 3 la 4 ore după administrarea
formeii menționate.

Revendicări: 12
Figuri: 5

MD 3119 C2 2006.08.31

MD 3119 C2 2006.08.31

3

Descriere:

Invenția se referă la o formă medicamentoasă pentru administrare orală cu eliberare îndelungată a molsidominei și poate fi utilizată în tratamentul tuturor formelor de stenocardie (stenocardie de efort sau de repaus, stare de preinfarct).

5 Molsidomina sau (N-etoxicarbonil-3-morfolinil) sidnonimin este cunoscută ca primul reprezentant al unei familii noi de preparate antianginice, sidnonimin [1].

Această compoziție este în special utilizată pentru tratamentul preventiv al tuturor formelor de atac de angină, întrucât acțiunea ei cauzează o relaxare a fibrelor musculare netede vascular și o inhibiție a fazelor timpurii de activizare a trombocitelor.

10 Acțiunea acestei compoziții se datorește abilității de a elibera direct radicalul NO în timpul biotransformării sale.

Mai exact, molsidomina este un promedicament.

15 După administrarea orală, molsidomina este complet absorbită și este supusă unei transformări enzimatice (hidrolizei și decarboxilării) în ficat. SIN-1 produs este el însuși rapid transformat în sânge, fără intervenție enzimatică, în SIN-1A. SIN-1 și SIN-1A sunt metaboliți activi ai molsidominei.

SIN-1A este apoi degradat prin oxidare în SIN-1C inactiv cu eliberarea de NO.

SIN-1C este apoi el însuși metabolizat în ficat, după cum este descris de către Bernd Rosenkranz ș.a., Farmacocinetica Clinică a Molsidominei, Farmacocinetica Clinică, 1996, mai, 30 (5), p. 372-384.

20 Molsidomina se vinde curent în special sub formă de tablete divizibile care conțin doza de 2 mg sau 4 mg, care în general se administrează de trei ori pe zi la tratamentul anginei pectorale de efort și de patru ori pe zi la tratamentul anginei pectorale de repaus și anginei pectorale de efort grave [2].

Mai recent, o formă galenică orală nouă de eliberare îndelungată a molsidominei care conține o doză de 8 mg și se administrează de două ori pe zi, a fost propusă pentru un tratament profilactic de lungă durată al anginei pectorale (stenocardiei)[3].

25 În această formă concentrația de molsidomină maximă în plasmă se obține între 1 și 3 ore după administrare.

Molsidomina în general acționează o perioadă de 4...5 ore în doză de 4 mg și 10...12 ore în doză de 8 mg.

30 Ea este în general avantajoasă, din punct de vedere al confortului bolnavului, pentru că este sub formă galenică cu un efect terapeutic mai îndelungat, ceea ce face posibilă reducerea numărului de administrări ale medicamentului pe zi și astfel asigură o mai bună apreciere din partea pacientului.

Totuși, în arta farmaceutică este știut că prelungirea efectului terapeutic implică o scădere semnificativă a concentrației maxime în plasmă și cu un efect întârziat cu o doză terapeutică.

35 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în faptul că s-a determinat, cu privire la molsidomină și metaboliții săi activi, efectul terapeutic care poate fi prelungit fără nici o scădere semnificativă a concentrației maxime în plasmă și cu un efect comparabil cu doza terapeutică.

40 Forma medicamentoasă conform invenției înlătură dezavantajele menționate și soluționează problema prin eliberarea îndelungată a molsidominei într-o proporție suficientă și gradată a formei sale active într-un mediu acid, adică în special în stomac, ceea ce asigură o asimilare rapidă (aproximativ 30 min, pe stomacul gol și până la 1 oră 30 min, după ce s-a luat masa) a dozei terapeutice (5...10 ng/ml) și maxim în plasmă (33...40 ng/ml) echivalentă cu cea măsurată la administrarea formelor galenice eliberate imediat.

Importanța trecerii prin stomac sau, altfel spus, importanța mediului acid, ar putea fi demonstrată prin intermediul măsurărilor de corelație *in vivo/in vitro*. Corelația dintre procentajul eliberat *in vitro* și procentajul absorbit *in vivo* este cea mai mare pentru toate formele de molsidomină, într-un mediu de 0,1 N HCl.

45 Rezultatul poate fi obținut prin faptul că se propune o formă medicamentoasă orală solidă cu eliberare îndelungată a molsidominei, caracterizată prin faptul că conține o doză terapeutică eficientă de molsidomină sau unul din metaboliții săi activi, și prin faptul că ea are un indice de dizolvare *in vitro* [măsurat spectrofotometric la 286 sau 311 nm prin metoda descrisă în Farmacopeea Europeană, ediția a 3-a (sau USP XXIV), la 50 rot./min, în 500 ml de 0,1 N HCl, la 37°C] de:

50 15...25% de molsidomină eliberată după 1 oră,
20...35% de molsidomină eliberată după 2 ore,
50...65% de molsidomină eliberată după 6 ore,
75...95% de molsidomină eliberată după 12 ore,
>85% de molsidomină eliberată după 18 ore,
>90% de molsidomină eliberată după 24 ore,

55 maximul molsidominei în plasmă *in vivo* fiind de la 2,5 la 5 ore, preferabil de la 3 la 4 ore, urmand administrarea formei numite și având o valoare de 25...40 ng/ml în plasmă.

În prezenta descriere, „maximul molsidominei în plasmă obținut *in vivo*” corespunde concentrației maxime de molsidomină aflate în plasmă la cel puțin 10 voluntari sănătoși.

MD 3119 C2 2006.08.31

4

Expresia „doza terapeutică eficientă” folosită în cadrul descrierii invenției desemnează o cantitate suficientă de molsidomină pentru a asigura o concentrație de cel puțin 5 ng/ml în plasmă, preferabil de cel puțin 10 ng/ml în plasmă, peste o perioadă de aproximativ 24 ore.

5 Forma medicamentoasă conform prezentei invenții poate conține 14...24 mg, preferabil 16...20 mg molsidomină pe unitate de doză, forma preferată curent conținând 16 mg de molsidomină.

Expresia „metaboliți activi” ai molsidominei este menită în special pentru componenții SIN-1 și SIN-1A care rezultă din biotransformarea molsidominei după administrarea ei.

Forma medicamentoasă conform invenției are numeroase avantaje pe piață în raport cu formele de molsidomină existente.

10 În primul rând, ea oferă un nivel înalt de confort al pacientului datorită unei singure administrări pe zi care este suficientă pentru obținerea efectului terapeutic dorit. Aceasta mărește gradul de aprobare din partea pacientului.

În al doilea rând, menținerea unei concentrații maxime în plasmă garantează o eficacitate optimă pe parcursul primelor ore după administrare, cu atingere foarte rapidă (30 min pe stomac gol și 1 oră 30 min, după

15 mancare) a dozei terapeutice (5...10 ng/ml).

Această formă medicamentoasă respectiv evită:

- pe de o parte, unele perioade pe parcursul cărora bolnavul n-ar fi fost protejat (la o concentrație mai joasă de 5...10 ng/ml); și
- 20 - pe de altă parte, efectele adverse datorită concentrațiilor maxime în plasmă legate de multiple administrări zilnice.

În afară de aceasta, un studiu clinic preliminar arată că efectul este neașteptat, că bolnavii sunt stabiliți la un tratament cu molsidomină a câte două ori pe zi (tablete cu eliberare îndelungată ce conțin o doză de 8 mg), însoțit de administrarea sublinguală a derivatelor nitro organice în timpul atacurilor, demonstrează o reducere importantă în atacurile de angină pectorală și consecutiv în consumarea derivatelor nitro organice, după

25 tratamentul cu o formă medicamentoasă conform invenției (adică conținând doza de 16 mg).

Forma medicamentoasă conform prezentei invenții poate, de exemplu, fi în tablete, într-o formă multi-

particulară sau în formă de sferoizi, forma de tabletă fiind preferabilă.

Avantajul constă în faptul că molsidomina este încorporată într-un sistem de eliberare făcând posibilă obținerea unor indici specifici predefiniți de dizolvare *in vitro*.

30 Acest sistem de eliberare conține o matrice de eliberare îndelungată sau o formulare tradițională incluzând un înveliș care permite eliberarea îndelungată a molsidominei.

Conform prezentei invenții acest sistem de eliberare constă dintr-o matrice activă ce conține un amestec de molsidomină sau unul din metaboliții săi activi, substanță polimerică cu o capacitate înaltă de umflare la contactul cu apa sau cu soluții apoase, și substanță polimerică de gelificare, substanțele polimerice sus-numite

35 posibil să fie compuse dintr-o singură substanță polimerică care posedă atât proprietăți de umflare, cât și de gelificare, matricea numită de asemenea opțional conține diferite substanțe auxiliare obișnuite, în special pentru specificul ce îi dă suplimentar caracteristici bune de compresie.

Astfel de adjuvanți sunt selectați din diluanți ca lactoza, lubrifianți, cum ar fi stearatul de magneziu, agenți

de granulare ca polivinilpirolidonul, amelioratori de fluiditate ca silica coloidală și coloranți ca oxidul de fier.

40 Aceste substanțe auxiliare pot fi încorporate în matricea sus-numită în cantitatea cuprinsă între 25% și 60% din greutate, în funcție de greutatea totală a matricei.

Exemple de materiale polimerice cu o capacitate înaltă de umflare care pot fi utilizate în cadrul prezentei invenții sunt carboximetilceluloza sodică reticulată, hidroxipropilceluloza reticulată, hidroximetilpropilceluloza cu o masă moleculară mare, polimetilmetacrilatul, polivinilpirolidona reticulată și polivinilalcoolul cu o masă

45 moleculară mare.

Exemple de substanțe polimerice de gelificare care pot fi folosite în cadrul prezentei invenții sunt metilceluloza, carboximetilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza cu o masă moleculară mică, polivinilalcoolul cu o masă moleculară mică, polietilenglicolul și polivinilpirolidona nereticulată.

În cadrul prezentei invenții, ar fi preferabil de folosit o substanță polimerică unică care posedă proprietăți atât de umflare, cât și de gelificare. Este avantajoasă o astfel de substanță ca hidroxipropilmetilceluloza înalt moleculară similară produsului cunoscut sub numele comercial METHOCEL® K100M, acest compus oferind, de asemenea, proprietăți excelente de viscozitate mixturii finale.

În general, substanța polimerică cu o capacitate înaltă de umflare și substanța polimerică de gelificare vor prezenta în ansamblu aproximativ 40...60% din greutate, preferabil 49,0% din greutatea totală a matricei sus-menționate.

55 Raportul maselor substanței polimerice cu capacitatea înaltă de umflare și a substanței polimerice de gelificare poate varia în limite largi.

În anumite cazuri, pentru a spori solubilitatea *in vitro* este necesar de a introduce o substanță lipofilică în matrice cu scopul reglării indicelui eliberării de molsidomină.

MD 3119 C2 2006.08.31

5

Este preferabilă o astfel de substanță lipofilică, care este selectată din compuși lipidici hidrofobi, cum ar fi uleiul de ricin hidrogenat (Cutina®), alcoolii stearilic, cetostearilic sau cetic, mono-, di- sau trigliceride, cum ar fi gliceril palmitostearat, gliceril monooleat, sau parafina solidă.

5 În cadrul prezentei invenții, ar fi preferabil de a folosi glicerol behenat, ca produsul cunoscut sub denumirea comercială COMPRITOL® 888 ATO, acest compus făcând posibilă o reglare excelentă a permeabilității matricei.

Substanța lipofilică sus-menționată poate fi prezentă în matrice într-o cantitate de 12...25% din greutatea totală a matricei.

10 Sistemul de eliberare a molsidominei folosit în cadrul prezentei invenții poate fi executat cu ajutorul proceselor tradiționale bine cunoscute specialiștilor din domeniu, cuprinzând etapele de amestecare, cernere, granulare, uscare și comprimare.

Cu scopul obținerii unei eliberări dorite, poate fi avantajos de a-i da matricei o formă geometrică care prelungește eliberarea pentru o perioadă de peste 24 ore.

15 Astfel, sistemul de eliberare folosit în cadrul prezentei invenții poate fi format dintr-o matrice stratificată care constă din cel puțin un strat „activ” care conține molsidomina, asociat cu cel puțin un strat „inactiv” care constă în esență din aceleași substanțe ca și stratul activ, dar care nu conține molsidomina.

Forma medicamentoasă conform prezentei invenții este în tablete care conțin un strat activ intercalat între două straturi inactive.

20 Invenția se explică cu ajutorul fig. 1-5, care reprezintă:

- fig. 1, corelația concentrației molsidominei în plasmă în funcție de timp;
- fig. 2, concentrația medie a molsidominei în plasmă și eroarea din cele 7 grupuri studiate;
- fig. 3, concentrația molsidominei în plasmă în raport cu timpul de acțiune, la 10 pacienți;
- fig. 4, concentrația molsidominei în plasmă observată la fiecare dintre cei 10 pacienți și diferențele corespunzătoare pe tot parcursul lucrului efectuat (W x min);

25 - fig. 5, demonstrează absența dependenței de molsidomină la doza de 16 mg după un tratament îndelungat.

Exemplul 1

Prepararea forme medicamentoase conform invenției ca tablete stratificate ce conțin doza de 16 mg.

Conform prezentei invenții o formă medicamentoasă a fost preparată ca o tabletă ce conține un strat activ intercalat între două straturi inactive, dimensiunile lor fiind următoarele:

- 30 - diametrul tabletei: 8,0 mm,
- grosimea stratului activ: cca 2,1 mm,
- grosimea fiecărui strat inactiv: cca 1,55 și 1,95 mm.

Fiecare dintre aceste straturi a fost preparat folosind în esență substanțe identice în cantitățile indicate pentru o tabletă în tabelul 1.

35 Tabelul 1

INGREDIENT	STRAT ACTIV mg	STRATURI INACTIVE	
		mg	mg
MOLSIDOMINĂ	16,00	-	-
METHOCEL K100M Premium	60,00	39,88	31,90
COMPRITOL 888 ATO	20,00	13,50	10,80
MANNITOL 60	5,00	-	-
PLASDONĂ K29-32	3,70	5,00	4,00
STEARAT DE MAGNEZIU	1,06	1,00	0,80
AEROSIL 200	0,44	0,50	0,40
SICOVIT GELB 10	-	0,25	0,20
LACTOZĂ PULVIS H ₂ O	-	39,86	31,90
GREUTATE TOTALĂ	106,20	100,00	80,00

Stratul activ a fost preparat în felul următor.

40 Au fost amestecate minuțios într-un mixer potrivit molsidomina, substanța polimerică (METHOCEL® K100M), substanța lipofilică (COMPRITOL® 888 ATO), substanța de umplutură hidrofilică (MANNITOL® 60) și agentul de granulare (PLADONE® K29-32).

O soluție de etanol de 95% a fost preparată separat și folosită pentru umezirea mixturii de praf obținute mai sus.

45 Masa omogenă obținută a fost granulată, uscată într-un strat de aer fluidizat și gradată pentru a prepara granule.

Granulele omogene obținute au fost amestecate cu un ameliorator de fluiditate (AEROSIL® 200) și un lubrifiant (STEARAT DE MAGNEZIU) și apoi comprimate.

MD 3119 C2 2006.08.31

6

Straturile inactive au fost preparate conform procesului identic celui descris mai sus pentru stratul activ, presiunea în timpul etapelor de comprimare fiind aleasă pentru a obține o tabletă perfectă omogenă (presiunea de aproximativ 1000 kg/cm²).

5 Exemplul 2

Determinarea indicelui dizolvării *in vitro* a forme medicamentoase conform invenției.

Indicele dizolvării *in vitro* a forme medicamentoase conform invenției, preparate conform exemplului 1, a fost măsurat folosind metoda descrisă în Farmacopeea Europeană, ediția a 3-a (sau USP XXIV).

Testele au fost efectuate în următoarele condiții experimentale:

- 10 Aparatul Sotax AT7 echipat cu elice
Viteza rotației: 50 rot./min
Temperatura mediului de dizolvare: 37°C
Filtrarea: filtrul Whatman GF-D
15 Analiza: spectrofotometria UV la aproximativ 286 sau 311 nm
Spectru: Hitachi U-3000 cu o celulă de cuarț de 1 cm
Mediul de dizolvare: 500 ml de 0,1 N HCl (mediu pH acid).

Astfel au fost obținute următoarele rezultate:

- 20 18% de molsidomină eliberată după 1 oră
27% de molsidomină eliberată după 2 ore
57% de molsidomină eliberată după 6 ore
88% de molsidomină eliberată după 12 ore
96% de molsidomină eliberată după 18 ore
25 100% de molsidomină eliberată după 24 ore.

25 Exemplul 3

Studiul comparativ al principalelor caracteristici farmacocinetice ale formulărilor bazate pe molsidomină.

Pentru demonstrarea avantajelor și valorii forme medicamentoase conform prezentei invenții asupra formelor galenice de molsidomină cunoscute în soluția apropiată au fost măsurate principalele caracteristici farmacocinetice la următoarele trei formulări:

- 30 - Formularea cu molsidomină ce conține doza de 4 mg și corespunde produsului care se comercializează curent în Belgia sub numele CORVATON® de 4 mg.
- Formularea cu molsidomină ce conține doza de 8 mg, care se comercializează curent în Belgia sub numele CORVATARD®.
35 - Formularea conform prezentei invenții care conține o doză de 16 mg (preparată conform exemplului 1).
Parametrii diferiți de mai jos au fost măsurați pentru fiecare din aceste formulări folosind protocoale experimentale bine cunoscute pentru specialiștii din domeniu:
- C_{max}: concentrație maximă în plasmă;
40 - T_{max}: timpul în care C_{max} este determinată;
- AUC 0-t: aria sub curbă între timpul 0 și timpul t
- T_{1/2}: timpul de înjumătățire
- MRT: durata medie de reținere a substanței în organism.

În cazul formulării conform prezentei invenții, aceste caracteristici farmacocinetice au fost determinate pe voluntari tineri sănătoși pe stomacul gol și apoi după mâncare.

- 45 Rezultatele obținute sunt expuse în tabelul 2.

Tabelul 2

	MOLSIDOMINĂ 4 mg (n=12)	MOLSIDOMINĂ 8 mg (n=12)	MOLSIDOMINĂ 16 mg (stomac gol) (n=10)	MOLSIDOMINĂ 16 mg (după mâncare) (n=10)
C _{max} (ng/ml)	40,13±19,03	33,80±15,44	34,19±25,37	34,76±15,03
T _{max} (ore)	0,75±0,34	1,67±0,94	3,00±1,41	4,60±2,10
AUC 0-t (ng/ore/ml)	103,6±79,40	195,5±124,5	372,5±278,1	327,7±166,9
AUC 0-∞ (ng/ore/ml)	114,8±89,40	229,8±154,4	527,2±466,6	409,3±194,1
T _{1/2} (ore)	1,55±0,50	3,35±0,78	11,87±10,35	11,54±10,21
MRT (ore)	2,64±0,74	5,81±1,47	18,99±11,84	17,58±11,33

MD 3119 C2 2006.08.31

7

De asemenea, schimbarea concentrației în plasmă în funcție de timp pentru formulările studiate a fost arătată în fig. 1.

Rezultatele obținute arată că formularea care conține o doză de 4 mg asigură concentrația în plasmă pentru 4...5 ore, formularea care conține o doză de 8 mg asigură concentrația în plasmă pentru 10...12 ore, formularea conform invenției care conține o doză de 16 mg asigură concentrația în plasmă până la 24 ore.

Se poate observa faptul că concentrația maximă în plasmă este mai mult sau mai puțin echivalentă pentru cele trei formulări și este cuprinsă între 33... 40 ng/ml.

Rezultatul obținut la formularea conform prezentei invenții este absolut neașteptat, deoarece prelungirea efectului terapeutic nu atrage după sine micșorarea semnificativă în C_{max} . Nu există deosebire semnificativă statistică între forma medicamentoasă conform prezentei invenții și forma tradițională (ANOVA de teste „post-hoc” urmate de Bonferonni).

Aceste rezultate arată de asemenea că formularea conform invenției garantează o eficacitate comparabilă cu formulările cunoscute, chiar și în primele ore după administrare, cu o accesibilitate rapidă a dozei terapeutice aproximativ în 30 min (pe stomacul gol) sau 90 min (după masă).

Exemplul 4

Studiul comparativ al corelațiilor dintre cinetica eliberării *in vitro* în diferite medii și cinetica absorbției *in vivo*

Corelațiile <i>in vivo</i> – <i>in vitro</i>	Molsidomina 4 mg	Molsidomina 8 mg	Molsidomina 16 mg (pe stomacul gol)	Molsidomina 16 mg (după masă)
la pH 6,8	0,958	0,835	0,712	0,761
la pH acid (0,1 N HCl mediu)	0,877	0,855	0,748	0,812
Dependența pH*	NA	0,817	0,719	0,755

NA = neaplicabil

*Notă: Termenul „dependența pH” denotă că în timpul testului de dizolvare *in vitro* tabletele testate sunt menținute:

la pH 1,3 – 1 oră

la pH 5,0 – 30 min

la pH 6,3 – 3 ore

la pH 7,0 – restul timpului.

Toți coeficienții corelației sunt semnificativi ($p < 0,01$: testul lui Pearson).

Cea mai bună corelație (0,958) este obținută la forma de molsidomină 4 mg, care pare destul de logică. De fapt, se știe că cu cât este mai complexă forma medicamentoasă, cu atât este mai dificil de a găsi o corelație între eliberarea *in vitro* și absorbția *in vivo*. Pentru 8 mg de molsidomină, corelația este încă destul de înaltă (0,855). Pentru 16 mg de molsidomină, corelația (0,812) este cea mai bună, când sunt luate în considerație cinetica de după masă și dizolvarea într-un mediu acid. În linii generale, pentru formele de eliberare îndelungată a molsidominei, corelațiile sunt mai bune când eliberarea are loc într-un mediu acid. Aceasta se explică prin faptul că o mare parte din cinetica molsidominei depinde de absorbția gastrică.

Exemplul 5

Studiul asupra concentrației în plasmă ca urmare a administrării formulării de molsidomină, conform invenției, în funcție de timp la pacienții în vârstă cu angină pectorală.

Treizeci și trei de pacienți coronari care suferă de angină pectorală (stenocardie) stabilă au primit o singură doză de 16 mg de molsidomină (compoziția conform exemplului 1) cu micul dejun la ora 8. Au fost implicați 22 de bărbați și 11 femei la o vârstă medie de $62,6 \pm 1,3$ ani (valori extreme: 49 și 73 ani). Pacienții au fost divizați în 7 grupuri, și respectiv au fost luate probe de sânge la 3, 6, 10, 14, 18, 22 și 24 ore după administrarea medicamentului pentru determinarea molsidominei.

Fig. 2 reprezintă concentrația medie a plasmei de molsidomină și eroarea standard pentru fiecare pacient din cele 7 grupuri studiate.

După cum este prezentat în această figură, parametrii cinetici observați la pacienții în vârstă corelează foarte bine cu cei observați la tineri voluntari sănătoși (reprezențați în fig. 1). Mai mult decât atât, C_{max} , T_{max} și timpul de înjumătățire sunt comparabile.

S-a mai constatat că:

- concentrația medie maximă este de $36,0 \pm 10,8$ ng/ml;

- concentrația medie cea mai înaltă este observată în grupa 2, și anume la 6 ore după administrarea molsidominei;

- concentrația scade încet, și anume 50% în 8 ore;

MD 3119 C2 2006.08.31

8

- concentrația molsidominei în plasmă rămâne aceeași pentru 8 ore, și anume de la 14 până la 22 ore după administrare, valoarea medie variază între 16,5...18,1 ng/ml;
- o concentrație reziduală de $8,5 \pm 4,3$ ng/ml este totuși observată la 24 ore după administrarea unei singure doze de 16 mg de molsidomină.

5

Exemplul 6

Studiul corelației dintre eficacitatea clinică și concentrația molsidominei în plasmă a formulării conform invenției.

Zece pacienți coronari care suferă de angină pectorală (stenocardie) stabilă au fost lipsiți de orice tratament anti-anginic (nitro derivate de lungă durată, molsidomină, antagoniști ai calciului, și/sau beta blocatori) pentru o perioadă minimă de 3 zile, sau mai îndelungată în cazul celor care primesc beta blocatori; pe parcursul acestei perioade ei primeau doar 5 mg de dinitrat de izosorbit, tablete sublinguale sau foloseau spray de nitroglicerină.

Apoi acești pacienți au primit o singură doză de 16 mg de molsidomină (compoziția conform exemplului 1) sau placebo conform metodei randomizării încrucișate dublu-orbe care cuprinde o perioadă de excludere de cel puțin 2 zile.

Grupul de pacienți era compus din 8 bărbați și 2 femei cu vârsta medie de $61,3 \pm 3,1$ ani (valori extreme: 49...73 ani). Pacienții au fost divizați în 7 grupuri, respectiv au fost luate probe de sânge la 3, 6, 10, 14, 18, 22 și 24 ore după administrarea medicamentului sau a placebo pentru determinarea molsidominei după un test de stres la un ciclo-ergometru.

Testul de stres reprezintă o tensiune inițială de 30 W, cu mărirea de 30 W la fiecare 3 min la sfârșitul testului pentru apariția simptomelor de angină pectorală, ajungând la valoarea teoretică maximă a băților inimii, sau la oboseala mușchiului, sau din motive de protecție (conductibilitatea intracardiacă sau perturbări ale ritmului, scăderea tensiunii sangvine > 20 mm Hg, depresia segmentului ST ≥ 3 mm); au fost înregistrate ECG și tensiunea arterială în timpul odihnei și pe parcursul testului de stres.

Eficacitatea clinică a formulării conform invenției a fost determinată de:

- a) diferența pe tot parcursul timpului de acțiune, exprimat în secunde, sub influența placebo și sub influența molsidominei;
- b) diferența pe tot parcursul lucrului efectuat, exprimat ca suma produselor W x min calculat pentru fiecare nivel de stres, sub influența placebo și sub influența molsidominei.

Fig. 3 reprezintă concentrația molsidominei în plasmă observată la fiecare din cei 10 pacienți în raport cu timpul de acțiune.

Ecuatia liniei de regresie între variabila X (diferența dintre timpul total de acțiune sub influența placebo și sub influența molsidominei) și variabila Y (concentrația molsidominei în plasmă) este: $Y = 0,18 X + 5,35$.

Coeficientul de corelație Pearson r este de 0,88 ($P < 0,001$), care corespunde coeficientului de determinare r^2 de 0,77, este posibil de explicat 77% din diferențe în eficacitatea clinică prin concentrația molsidominei în plasmă.

Un model pătrat sau cub nu poate îmbunătăți coeficientul de corelație.

Dacă o diferență de 30 s între testele de stres executate sub influența placebo și sub influența molsidominei este considerată a fi clinic importantă, atunci urmează că concentrația molsidominei în plasmă necesară pentru acest nivel de eficacitate este de 10,75 ng/ml, o valoare care este totuși obținută în practică la 24 de ore după administrarea unei singure doze de 16 mg de molsidomină, conform invenției (fig. 2).

Fig. 4 reprezintă concentrația molsidominei în plasmă determinată la fiecare dintre cei 10 pacienți și diferențele corespunzătoare pe tot parcursul lucrului efectuat.

Ecuatia liniei de regresie între variabila X (diferența dintre timpul de exersare sub influența placebo și sub influența molsidominei) și variabila Y (concentrația molsidominei în plasmă) este: $Y = 0,11 X + 5,90$.

Coeficientul de corelație Pearson r este de 0,86 ($P = 0,002$), care corespunde coeficientului de determinare r^2 de 0,74, este posibil de explicat 74% din diferențe în eficacitatea clinică prin concentrația molsidominei în plasmă.

Un model pătrat sau cub nu poate îmbunătăți coeficientul de corelație.

Dacă diferența de 50 W x min, între testele de stres executate sub influența calmanților și sub influența molsidominei este considerată a fi clinic importantă, atunci urmează că concentrația molsidominei în plasmă necesară pentru acest nivel de eficacitate este de 11,40 ng/ml, o valoare care este totuși obținută în practică la 24 ore după administrarea unei singure doze de 16 mg de molsidomină, conform invenției (Fig. 2).

Exemplul 7

Studiul asupra eficacității clinice a formulării de molsidomină, conform invenției

Două sute și douăzeci de pacienți bolnavi de angină pectorală de efort stabilă au participat la un studiu asupra influenței controlate a placebo, dublu-orb, randomizat, multicentrat și multinațional.

După administrarea unei singure doze de 16 mg de molsidomină (compoziție conform exemplului 1) sau placebo, a urmat un test de stres ciclo-ergometru de la 2...24 ore după primirea medicamentului. Capacitatea

MD 3119 C2 2006.08.31

9

de stres (tot lucrul executat, exprimat în W x min) este semnificativ mai înaltă la administrarea molsidominei decât la placebo, ambele semnificative statistic ($p < 0,001$) și clinic (îmbunătățirea medie de 53 W x min).

La administrarea aceleiași doze de 16 mg de molsidomină o singură dată pe zi (compoziție conform exemplului 1) timp de două săptămâni, rezultă o îmbunătățire a performanțelor fizice comparabilă cu cele observate după administrare în formă acută și ambele semnificative statistic ($p < 0,001$) și clinic (îmbunătățire medie de 58 W x min).

Aceste rezultate demonstrează absența dependenței de molsidomină la doza de 16 mg după un tratament îndelungat (fig. 5). Ele indică de asemenea că eficacitatea terapeutică se extinde peste 24 ore.

Este de menționat faptul că îmbunătățirea clinică observată în acest studiu este într-o concordanță perfectă cu concentrația de molsidomină în plasmă clinic efectivă dedusă din lucru total / corelația concentrația de molsidomină în plasmă prezentată în fig. 4.

Rezultatele obținute în exemplele 5, 6, 7 demonstrează originalitatea noii forme medicamentoase de molsidomină, conform invenției.

Principalele avantaje ale acestei forme în comparație cu cele existente sunt următoarele:

- menținerea unei concentrații maxime de molsidomină în plasmă (16,5...18,1 ng/ml) pentru 8 ore (14...22) ore după administrarea medicamentului);
- maximul concentrației molsidominei în plasmă asigură o eficacitate clinică semnificativă la pacienții coronari cu stenocardie stabilă, demonstrată prin corelație strânsă între creșterea capacității de stres și a concentrației molsidominei în sânge, o îmbunătățire care se menține timp de 24 ore după administrarea medicamentului;
- absența dependenței la molsidomină, o eficacitate clinică semnificativă după 2 săptămâni de tratament la pacienții coronari cu stenocardie stabilă.

(57) Revendicări:

1. Formă medicamentoasă pentru administrare orală cu eliberarea prelungită a molsidominei, **caracterizată prin aceea că** conține o cantitate terapeutic eficientă de molsidomină sau unul din metaboliții săi activi selectați dintre SIN-1 și SIN-1A, și având un indice de dizolvare *in vitro* [măsurat spectrofotometric la 286 sau 311 nm după metoda descrisă în European Pharmacopeia, ediția a 3-a (sau USP XXIV), la 50 rot./min, în 500 ml de 0,1 N HCl, la 37°C] de:

15 ... 25% de molsidomină eliberată după 1 oră

20 ... 35% de molsidomină eliberată după 2 ore

50 ... 65% de molsidomină eliberată după 6 ore

75 ... 95% de molsidomină eliberată după 12 ore

mai mult de 85% de molsidomină eliberată după 18 ore

mai mult de 90% de molsidomină eliberată după 24 ore,

concentrația maximă de molsidomină în plasmă obținută *in vivo*, și anume de 25...40 ng/ml se obține de la 2,5 la 5 ore, preferabil de la 3 la 4 ore după administrarea formei menționate.

2. Formă medicamentoasă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** conține 14...24 mg, preferabil 16...20 mg de molsidomină pentru o unitate de doză.

3. Formă medicamentoasă conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** este în formă de tablete, sub diferite forme multiparticulate sau în formă de sferoizi.

4. Formă medicamentoasă conform uneia dintre revendicările 1-3, **caracterizată prin aceea că** include un sistem de eliberare a molsidominei compus dintr-o matrice de eliberare îndelungată sau o formulare convențională cu un înveliș care permite eliberarea îndelungată a molsidominei.

5. Formă medicamentoasă conform revendicării 4, **caracterizată prin aceea că** sistemul de eliberare menționat constă dintr-o matrice activă conținând, amestecat cu molsidomina sau cu unul din metaboliții săi activi, un material polimeric cu o capacitate înaltă de umflare la contact cu apa sau cu soluții apoase, și un material polimeric cu capacitatea de gelificare, fiind posibil ca materialele polimerice menționate să fie constituite dintr-un singur material polimeric, care posedă atât proprietăți de umflare, cât și de gelificare, matricea menționată de asemenea opțional conținând diferiți adjuvanți uzuali, în special pentru a conferi caracteristici bune de compresie.

6. Formă medicamentoasă conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** adjuvanții menționați sunt selectați din diluanți ca lactoza, lubrifianți, cum ar fi stearat de magneziu, agenți de granulare ca polivinilpirolidonul, amelioratori de fluiditate ca silica coloidală, și coloranți ca oxidul de fier.

7. Formă medicamentoasă conform revendicării 5 sau 6, **caracterizată prin aceea că** matricea activă menționată constă din hidroxipropilmetilceluloză cu greutate moleculară înaltă având ambele proprietăți de umflare și gelificare, cum ar fi, în special, produsul cunoscut sub denumirea comercială METHOCEL® K100M.

8. Formă medicamentoasă, conform uneia din revendicările 5-7, **caracterizată prin aceea că** matricea activă menționată de asemenea mai conține o substanță lipofilică cu scopul de a ajuta să regleze cantitatea de molsidomină eliberată.

MD 3119 C2 2006.08.31

10

9. Formă medicamentoasă, conform revendicării 8, **caracterizată prin aceea că** substanța lipofilică menționată este selectată din compuși lipidici hidrofobi, cum ar fi uleiul de ricin hidrogenat (Cutina), alcooli stearilic, cetostearilic sau cetilic, mono-, di- și trigliceride, cum ar fi gliceril palmitostearat, gliceril monooleat și parafină solidă.

5 10. Formă medicamentoasă, conform revendicării 9, **caracterizată prin aceea că** substanța lipofilică menționată reprezintă glicerol behenat, cum ar fi produsul cunoscut sub denumirea comercială COMPRIOTOL[®] 888 ATO.

10 11. Formă medicamentoasă conform uneia din revendicările precedente, **caracterizată prin aceea că** reprezintă o formă de tablete multistrat, preferabil dintr-un strat activ ce conține molsidomină, asociată cu cel puțin un strat inactiv, care preferabil constă esențial din aceleași substanțe ca și stratul activ, dar nu conține molsidomină.

12. Formă medicamentoasă, conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că** include un strat activ intercalat între două straturi inative.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. WO 9114680 A 1991.10.03
2. EP 0624370 A 1994.11.17
3. EP 0714661 A 1996.06.05

Director Departament:

JOVMIR Tudor

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

CANȚER Svetlana

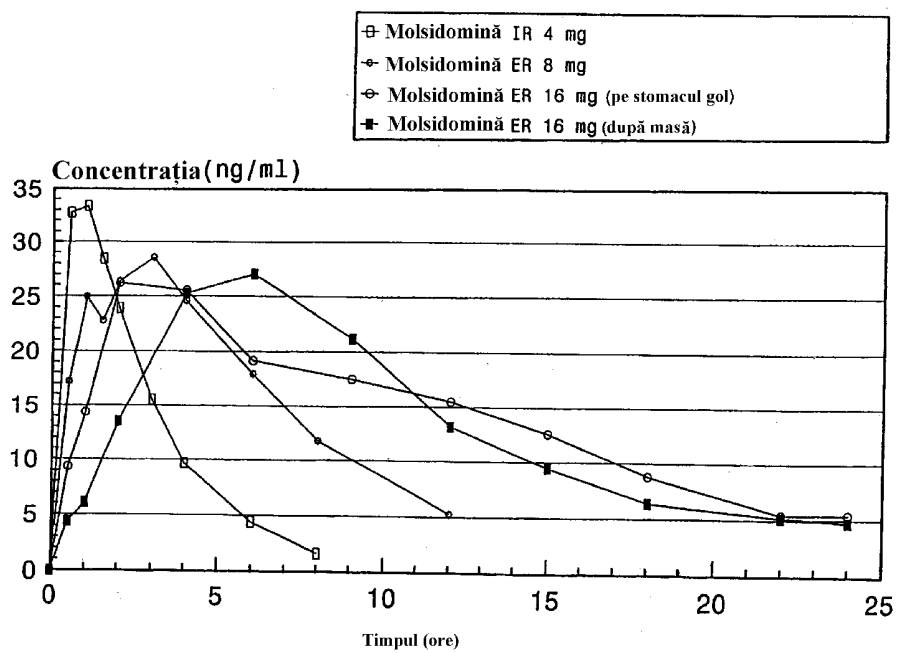


Fig. 1

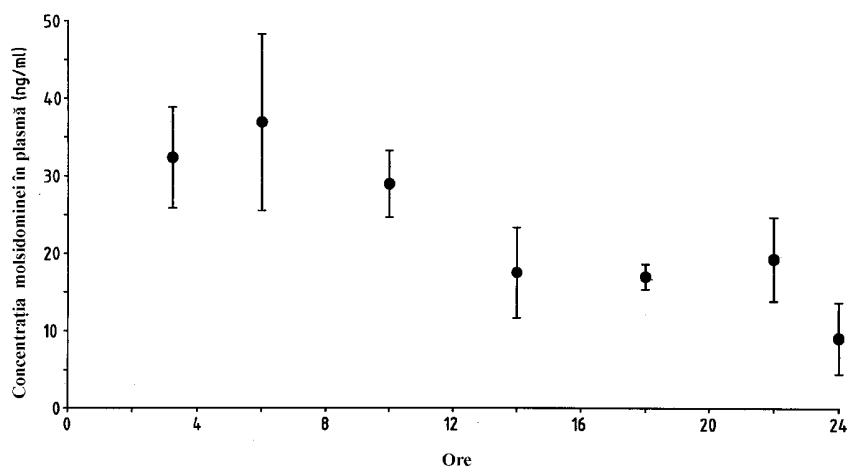


Fig. 2

MD 3119 C2 2006.08.31

12

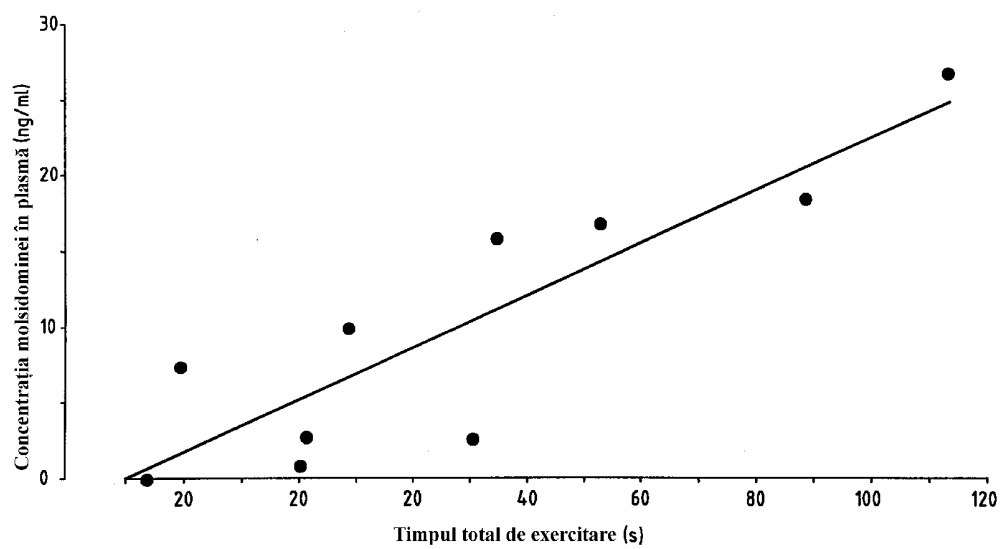


Fig. 3

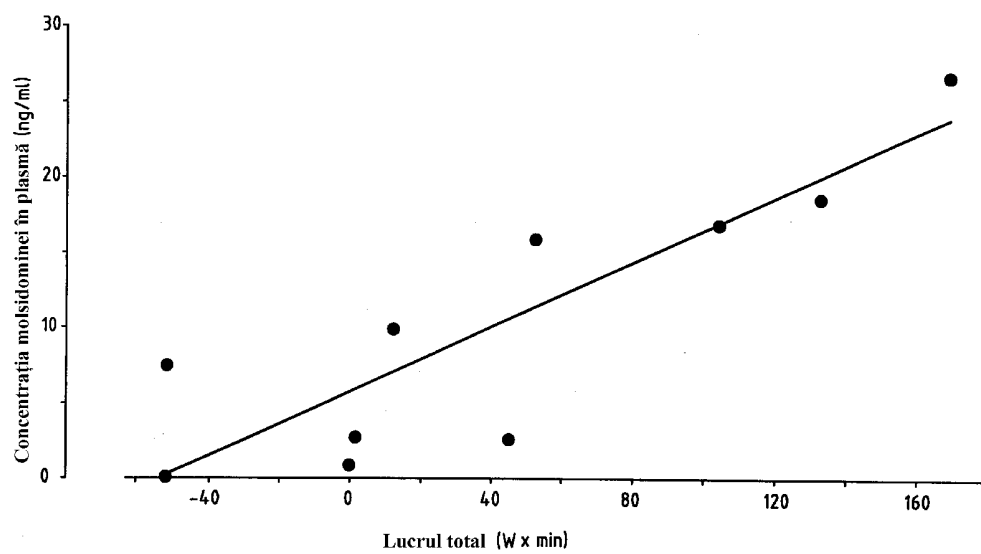


Fig. 4

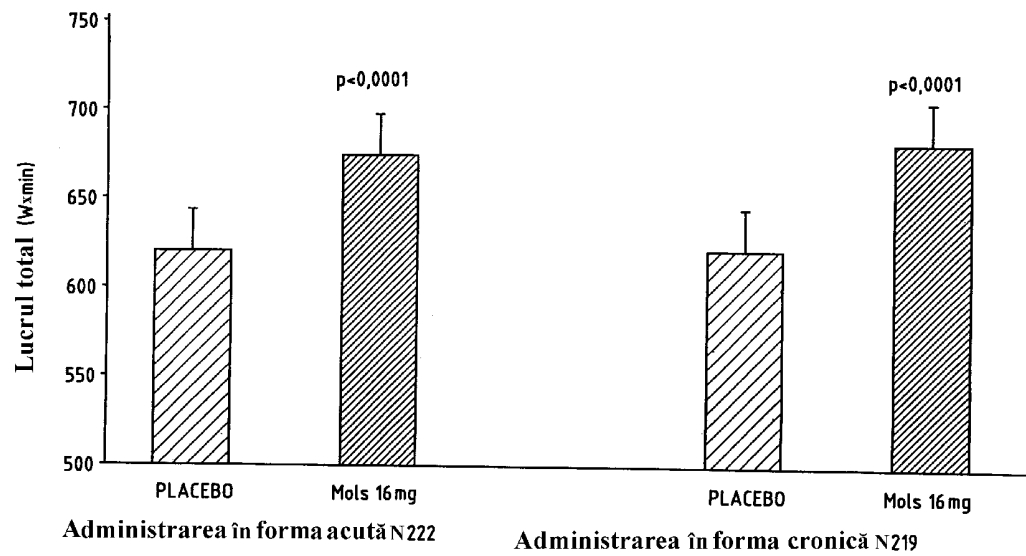


Fig. 5

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0212	(85) Data fazei naționale PCT: 2002.08.23
(22) Data depozit: 2001.02.22	(86) Cerere internațională PCT: PCT//EP 01/02055 2001.02.22
Prioritatea invocată : (31) nr.: 00/02307 (32) data : 2000.02.24 (33) țara : FR (51) : Int.Cl: A61K 31/535 (2006.01) A61K 9/24 (2006.01) Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Formă medicamentoasă pentru administrare orală cu eliberarea prelungită a molsidominei (71) Solicitantul : THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED, IE Termeni caracteristici : a) limba română: molsidomin, SIN 1A b) limba engleză: molsidomin, SIN 1A	
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 8)	
Int. Cl. ⁸ MD 1994-2001 EA 1995-2001 SU 1970-1991	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)	
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)	
1 Bazele de date internaționale (Internet) ■ BD FIPS (RU) ■ Oficiul European de Brevete (ep. espacenet.com) ■ SUA (www.uspto.gov) ■ Romania (www.osim.ro) 2. CD-rom (Rusia, SUA)	

IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 679 G2 1997.02.22	1
A	MD 776 C2 1997.07.31	1
A	MD 1419 G2 2000.02.29	1
A	EP 0714661 A 1996.06.05	1
A	WO 9114680 A 1991.10.03	1
A	EP 0624370 A 1994.11.17	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2006-06-08
Examinatorul		GROSU Petru