



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2012 00317**

(22) Data de depozit: **09.05.2012**

(30) Prioritate:
03.02.2012 FR 12/00322

(41) Data publicării cererii:
28.12.2012 BOPI nr. **12/2012**

(71) Solicitant:
• **LES LABORATOIRES SERVIER, 35,
RUE DE VERDUN, SURESNES CEDEX, FR**

(72) Inventatori:
• **GENTY PATRICK, 2, RUE DES FLEURS,
ORLEANS, FR;**

• **HERMELIN CHRISTOPHE, 62,
RUE DE LA GROUE, CHAINGY, FR;**
• **PEAN JEAN MANUEL, 2 BIS RUE
ADOLPHE CRESPIN, ORLEANS, FR**

(74) Mandatar:
**CABINET M.OPROIU - CONSILIERE ÎN
PROPRIETATE INTELLECTUALĂ S.R.L.,
STR.POPA SAVU NR.42, PARTER,
SECTOR 1, BUCUREȘTI**

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ CU ELIBERARE
PRELUNGITĂ A TRIMETAZIDINEI**

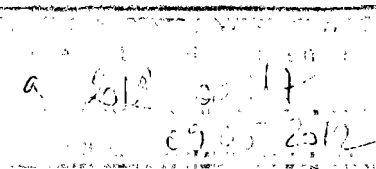
(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică ce are eliberare prelungită a trimetazidinei, și la un procedeu de preparare a acesteia, utilizată pentru tratamentul anginei pectorale, a dereglărilor coronariene, precum și a amețelilor de origine vasculară. Compoziția conform invenției este constituită dintr-un nucleu neutru, o fază internă care cuprinde trimetazidină și un liant, un strat extern care cuprinde un agent de întârziere, un anti-aglomerant și un plastifiant. Procedeu conform invenției

constă din acoperirea nucleului neutru succesiv cu trimetazidină și liant, apoi cu un agent de întârziere, un plastifiant și un aglomerant, după care minigranulele rezultate se condiționează pentru obținerea profilului de dizolvare a trimetazidinei care asigură o concentrație plasmatică eficientă terapeutic.

Revendicări: 21
Figuri: 5





94

COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ CU ELIBERARE PRELUNGITĂ A TRIMETAZIDINEI

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

Trimetazidina sau 1-(2,3,4-trimetoxibenzil)piperazina este o moleculă care, păstrând metabolismul energetic al celulei expuse la hipoxie sau ischemie, evită prăbușirea concentrației intracelulare a adenzinotriofosfatului (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 crizei de angină pectorală, în momentul atacurilor 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 1 108 424 descrie o formă cu eliberare prelungită care permite să acopere în totalitate nictemerul pe baza unei administrări de două ori pe zi. Această formă cu eliberare prelungită permite să se obțină după fiecare priză concentrații plasmatică la om, de peste 70 $\mu\text{g/l}$ și să se mențină înainte de priza următoare o concentrație plasmatică mai mare sau egală cu 40 $\mu\text{g/l}$.

Compozițiile farmaceutice cu eliberare prelungită a trimetazidinei de tip rezervor asigurând eliberarea principiului activ 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 concentrațiile maxime sanguine asigurând în același timp concentrații plasmatică regulate și constante de trimetazidină.

În arsenalul terapeutic pus la dispoziția pacienților, formele cu eliberare prelungită de trimetazidină 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 progresivă și susținută în 24 ore a

trimetazidinei la o concentrație plasmatică eficace din punct de vedere terapeutic și pe de altă parte o disponibilitate a trimetazidinei la o concentrație plasmatică eficace din punct de vedere terapeutic la scurt timp de la administrare. Prin concentrație plasmatică eficace din punct de vedere terapeutic a trimetazidinei se înțelege o concentrație plasmatică mai mare sau egală cu 40μg/l care permite o protecție miocardică eficace. 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 la o administrare orală o dată pe zi și eliberează trimetazidina pe tot parcursul nictemerului, asigurând o bună securitate față de orice eliberare de tip «șoc» sau discontinuă.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este o compoziție cu eliberare prelungită de trimetazidină 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 principiului activ trimetazidină în funcție de timp. În particular, agentul de întârziere prezent în stratul extern, adică un agent de întârziere a difuziei principiului activ, intervine în procesul de eliberare prelungită.

Printre agenții de întârziere utilizabili în compozițiile conform invenției se pot cita cu titlu indicativ și 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 aduși în soluție organică sau suspensie apoasă în cursul utilizărilor lor în procedeul de fabricare a compozițiilor farmaceutice conform invenției. Printre agenții de întârziere se poate cita în special etilceluloza.

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

În afară de agentul de întârziere și antiaglomerant, stratul extern al compoziției farmaceutice conform invenției cuprinde un plastifiant. Printre plastifianții luați în

considerare conform invenției se pot cita acetiltributilcitratul, triacetatul de glicerol, acetil trietilcitratul, acetil citratul de etil, dietilsebacatul, dibutil ebacatul, ftalatul de etil, ftalatul de dibutil, polietilenglicolul (PEG), glicerolul și/sau propilenglicolul. Printre plastifianți se va cita în special acetiltributilcitratul.

Procentajul agentului de întârziere în compoziția farmaceutică este strict mai mic de 9% din masa totală a fazei interne. Mai particular, procentajul agentului de întârziere este cuprins între 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. Mai special, procentajul de etilceluloză este cuprins între 5% și 8% din masa totală a fazei interne. În mod specific, 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%, de preferință între 100% și 200% din masa agentului de întârziere.

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

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

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

Faza internă a compozițiilor farmaceutice conform prezentei invenții cuprinde principiul activ trimetazidină și un liant.

Printre lianții conform invenției se vor cita hidroxipropilmetilceluloza (HPMC), hidroxipropilceluloza (HPC), maltodextrină, polivinilpirolidonă (PVP) și/sau celuloza microcristalină.

Printre lianți se vor putea cita în special hidroxipropilmetilceluloza, utilizată de obicei în domeniul formulării 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 convențional utilizate pot fi solubile sau insolubile în apă. Aceste nucleee sunt sfere de zahăr sau sfere de zaharoză/amidon sau de celuloză microcristalină. Mărimea nucleelor variază între 100-1200μm, de preferință între 300-1000μm și încă mai preferabil între 710-850μm ; după caz, această mărime poate fi modificată dacă se consideră 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% din masa totală a compoziției. Procentajul de hidroxipropilmetilceluloză ca liant în compoziția farmaceutică este cuprins între 1% și 15% din masa totală a compoziției.

Procentajul de nucleee neutre din compoziția farmaceutică este cuprins între 15% și 40% din masa totală a compoziției. Procentajul de nucleee de tip zaharoză/amidon este cuprins între 15% și 40% 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 5% până la 8% etilceluloză din masa totală a fazei interne, de la 5% până la 30% acetiltributilcitrăt din masa agentului de întârziere și de la 100% până la 200% talc din 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% de trimetazidină și de la 1% până la 15% hidroxipropilmetilceluloză din masa totală a compoziției.

Cantitatea de elemente ale compoziției farmaceutice este de 80mg de diclorhidrat de trimetazidină, 36,677mg de minigranulă neutră, 6,40mg de hidroxipropilmetilceluloză,

1,2mg de acetiltributilcitrăt, 8mg de etilceluloză și 12mg talc.

Printre compozițiile farmaceutice conform invenției, se vor cita citează în special cele care sunt convenabile pentru administrarea orală și mai ales sub formă de gelule.

Gradul de dizolvare in vitro a compoziției conform invenției este de 10 până la 35% de trimetazidină eliberată după 4 ore, de 35 până la 55% de trimetazidină eliberată după 8 ore și de 60 până la 80% de trimetazidină eliberată după 16 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, nucleeele neutre sunt învelite de straturi succesive de principiu activ cu ajutorul unei turbine de acoperire, perforată sau nu, sau aparate cu pat de aer fluidizat. Principiul activ, pus sub formă de soluție sau suspensie, apoasă sau organică, este pulverizat pe nucleeele neutre, apoi este uscat.

Minigranulele preparate prin unul dintre procedee sunt ulterior învelite fie cu o turbină de acoperire, perforată sau nu, fie cu 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 principiului activ și controlează astfel cinetica eliberării.

Minigranulele învelite sunt introduse în gelule.

Ca exemplu se poate cita următorul procedeu de fabricare:

Nucleeele 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 continuată într-un aparat cu pat de aer fluidizat și cu ajutorul unei suspensii constituită din etilceluloză, acetributil citrat și talc.

Minigranulele învelite sunt condiționate în gelule în prezență de stearat de magneziu.

Prezența invenției se referă de asemenea la utilizarea compozițiilor farmaceutice

conform invenției în tratamentul profilactic al anginei pectorale, în momentul atacurilor corioretiniene, precum și în tratamentul amețelilor de origine vasculară.

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

Exemplul 1: Compoziția farmaceutică pentru capsule conținând 80mg de trimetazidină

Minigranulele de trimetazidină sunt învelite cu un film de 6,5% de etilceluloză.

Figura 1 ilustrează structura și formularea compoziției farmaceutice descrisă mai jos.

Tabelul 1:

Compuși	Cantitate (mg)
Minigranule de principiu activ	
Diclorhidrat de trimetazidină	80,00
Minigranule neutre	36,677
Hidroxipropilmetilceluloza	6,40
Învelire (6,5% EC)	
Acetiltributil citrat	1,20
Etilceluloza	8,00
Talc	12,00
Gelule	
Minigranule învelite	144,277
Stearat de magneziu	0,434

Exemplul 2 : Aspect 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, chiar amalgamuri între acestea din urmă. Aceste defecte de învelire stau la originea modificărilor majore ale cineticii de dizolvare in vitro, în particular al 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

excedentului de talc lipit de suprafața minigranulelor. Aceste minigranule prezintă o cinetică de dizolvare foarte accelerată, 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
etilceluloza	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					
4h	20,9	2,1	46,3	4,9	36,6
8h	48,5	26,9	69,1	31,7	62,9
12h	62,0	44,1	80	48,1	75,7
16h	72,6	54,5	86,5	58,3	83,4

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

De altfel, profilurile de dizolvare de mai sus au fost obținute plecând de la minigranule nedistribuite în gelule. Profilurile de dizolvare ale loturilor la scară industrială (minigranule încapsulate în gelule) sunt încetinite cu 4, 3, 2 și 1% respectiv la momentele 4, 8, 12 și 16 ore în raport cu profilurile de dizolvare descrise mai sus (fără a fi condiționat).

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 decât 9% și pe de altă parte strict mai mare decât 5%.

Două profiluri de dizolvare sunt considerate ca 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 a permite să se determine identitatea profilurilor de dizolvare în discuție.

Factorul de similaritate (f_2) are formula :

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

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

Minigranulele umplute în gelule evaluate 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 interesantă permițând să se preconizeze profiluri de dizolvare in vitro continuu plecând de la profiluri de dizolvare in vitro

observate.

O corelare 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.

Etapă de convoluție (funcție $C_p(t)$) este definită astfel : $C_p(t) = I(t) * P(t)$

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

Tabel 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 ridicată dintre compozițiile farmaceutice evaluate mai sus și expunerea pacientului la trimetazidină este semnificativ ameliorată.

De altfel, profilurile farmacocinetice permit să se măsoare timpul de protecție miocardică eficientă a pacientului tratat, adică timpul în care pacientul menționat este protejat de o concentrație plasmatică eficientă terapeutică (40μg/l). Acest timp de protecție terapeutică este de cel puțin 22 ore pentru compoziția E110155 (6,5%EC) în timp ce acesta nu este decât de 16 ore pentru compoziția E110118 (10%EC). Timpul de protecție terapeutică este ameliorat atunci, chiar dacă procentajul agentului de întârziere, responsabil în compoziția terapeutică cu eliberare prelungită, este diminuat de la 10% la 6,5%.

Revendicări

1. Compoziție farmaceutică cu eliberare prelungită a trimetazidinei, în care :
 - o fază interne cuprinde trimetazidină;
 - un strat extern cuprinde un agent de întârziere și un antiaglomerant.
2. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că agentul de întârziere este selectat dintre etilceluloză, acetat de celuloză, acetat butirat de celuloză, acetat propionat de celuloză, acetat ftalat de celuloză, acetat succinat de hidroxipropilmetilceluloză și/sau polimetacriilați.
3. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că antiaglomerantul este selectat dintre talc, dioxid de silice coloidal, stearat de magneziu, acid stearic și/sau fumaril stearat de sodiu.
4. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că stratul extern cuprinde un plastifiant.
5. Compoziție conform revendicării 4, caracterizată prin aceea că plastifiantul este selectat dintre acetiltributil citrat, triacetat de glicerol, acetil trietilcitrat, acetil citrat de etil, dietilsebacat, dibutil ebacat, ftalat de etil și de dibutil, polietilenglicol, glicerol și/sau propilenglicol.
6. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că procentajul de agent de întârziere este strict mai mic de 9% din masa totală a fazei interne.
7. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că procentajul de agent de întârziere este cuprins între 5 și 8% din masa totale a fazei interne.
8. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că procentajul de antiaglomerant este cuprins între 25% și 200% din masa agentului de întârziere.
9. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că procentajul de plastifiant este cuprins între 5 și 50% din masa agentului de întârziere.

10. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că faza internă cuprinde un liant.

11. Compoziție conform revendicării 10, caracterizată prin aceea că liantul este selectat dintre hidroxipropilmetilceluloză, hidroxipropilceluloză, maltodextrină, polivinilpirolidonă și/sau celuloză microcristalină.

12. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că trimetazidina este acoperită pe un nucleu neutru.

13. Compoziție conform revendicării 12, caracterizată prin aceea că nucleul neutru este compus din zaharoză, zaharoză și amidon sau celuloză microcristalină.

14. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că trimetazidina se găsește sub formă de diclorhidrat.

15. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că conține 80mg de diclorhidrat de trimetazidină.

16. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că stratul extern cuprinde :

- de la 5% la 30% acetiltributilcitrat din masa agentului de întârziere ;
- de la 5% la 8% etilceluloză din masa totală a fazei interne ;
- de la 100% la 200% talc din masa agentului de întârziere.

17. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că faza internă cuprinde :

- de la 15% la 40% nucleu neutru din masa totală a compoziției ;
- de la 35% la 70% trimetazidină din masa totală a compoziției ;
- de la 1% la 15% hidroxipropilmetilceluloză din masa totală a compoziției.

18. Compoziție conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că conține 80mg de diclorhidrat de trimetazidină, 36,677mg de minigranule neutre, 6,40mg hidroxipropilmetilceluloză, 1,2mg acetiltributilcitrat, 8mg etilceluloză și 12mg de talc.

19. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 la 18, caracterizată prin aceea că procentajul de dizolvare in vitro a compoziției este de 10 la 35% de trimetazidină eliberată după 4 ore și de 35 la 55% de trimetazidină eliberată după 8 ore și de 60 la 80% de trimetazidină eliberată după 16 ore și aleasă astfel încât concentrația plasmatică eficientă terapeutic a trimetazidinei obținute in vivo se prelungește timp de 24 ore de la administrarea compoziției farmaceutice.

20. Procedeu de fabricare a unei compoziții conform oricăreia dintre revendicările 1 la 19, caracterizată prin aceea că cuprinde următoarele etape :

- a) învelirea nucleelor neutre cu trimetazidină și un liant;
- b) învelirea cu un agent de întârziere, un plastifiant și un antiaglomerant a minigranulelor obținute la a) ;
- c) condiționarea minigranulelor învelite obținute la b) și lubrificate.

21. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 la 19 utilă pentru tratamentul profilactic al anginei pectorale, a dereglărilor corioretiniene precum și pentru tratamentul amețelilor de origine vasculară.

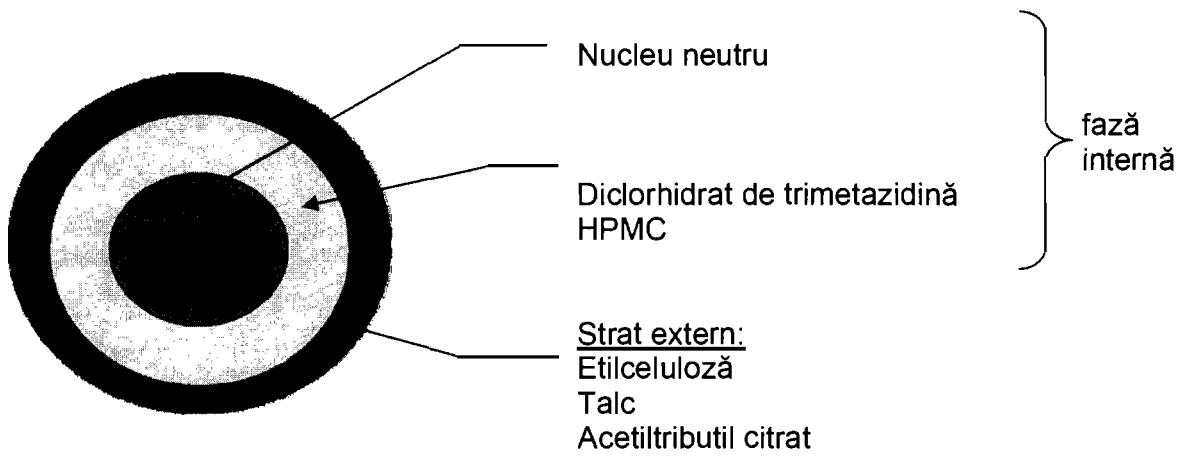


Figura 1 : Structura și formularea compozițiilor farmaceutice

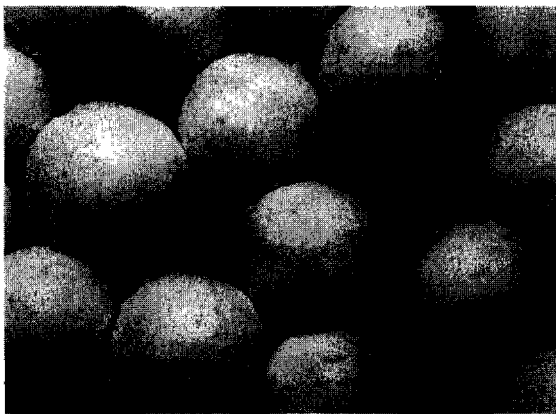
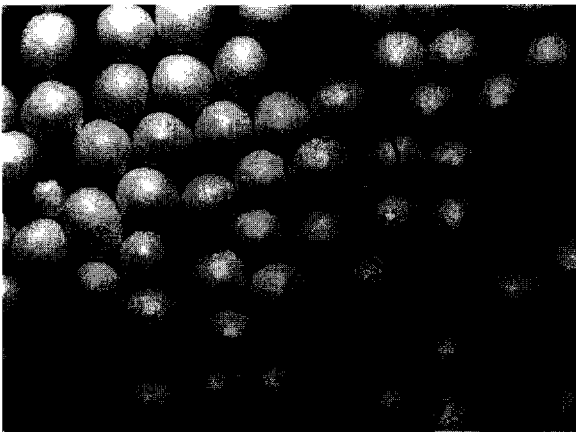


Figura 2 : Aspect comparativ al minigranulelor fără antiaglomerant (sus) și cu un exces de antiaglomerant (jos)

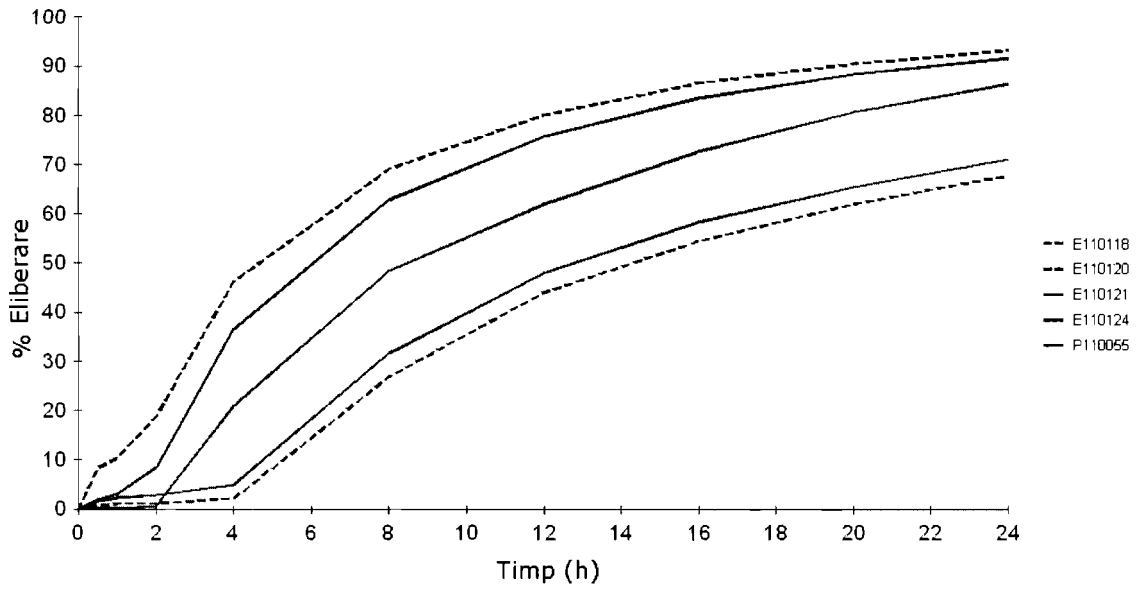


Fig. 3 : Profiluri de dizolvare in vitro

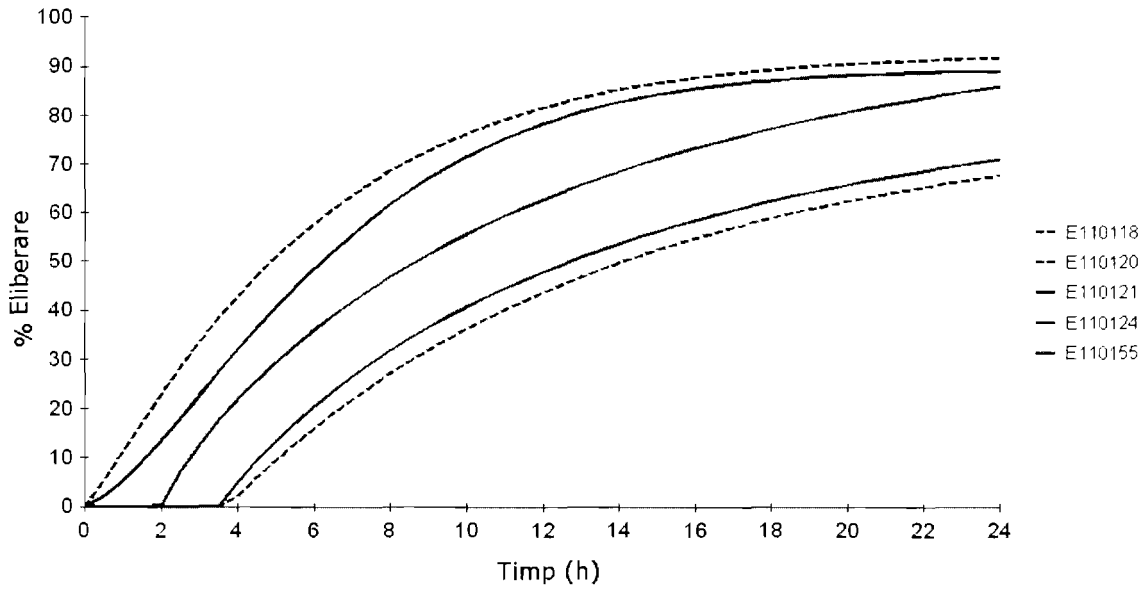


Figura 4 : Profiluri de dizolvare in vitro modelate
= Profiluri ale fracțiunilor absorbite in vivo

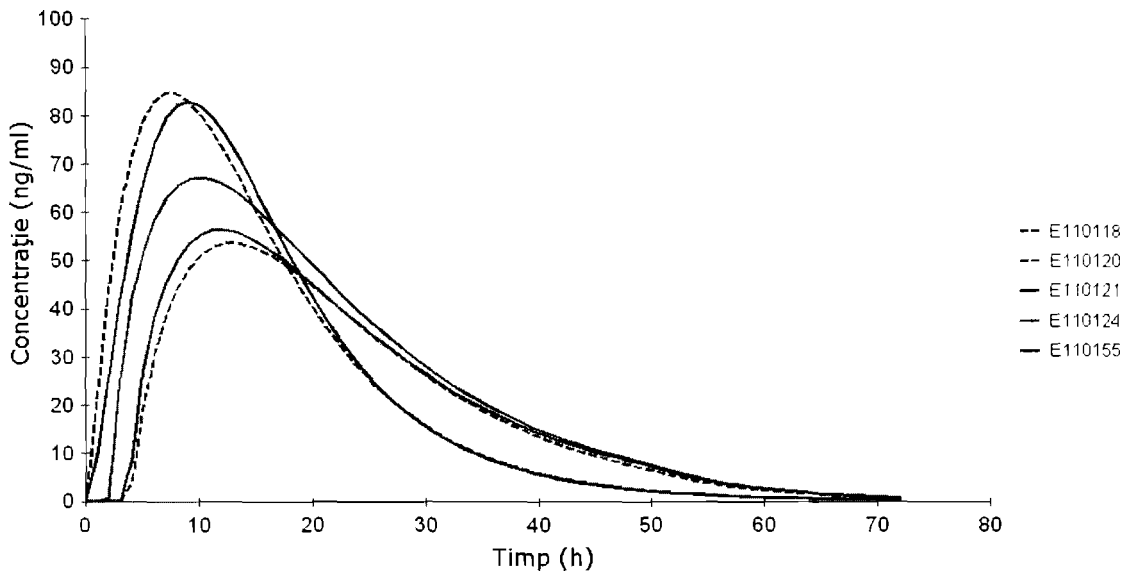


Figura 5 : Concentrații plasmatice preconizate obținute prin convoluție