



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 01007**

(22) Data de depozit: **17.12.2013**

(30) Prioritate:
21.12.2012 FR 12/03579

(41) Data publicării cererii:
30.10.2015 BOPI nr. **10/2015**

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

(72) Inventatori:
• **MARSAS STEPHANIE, 6 ALLEE DES
CHARTREUX, CHECY, FR;**

• **PEAN JEAN MANUEL, 2 BIS RUE
ADOLPHE CRESPIN, ORLEANS, FR**

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

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ SUB FORMĂ DE SUSPENSIE
ORALĂ CUPRINZÂND O FRAȚIE DE FLAVONOIDE ȘI
GUMĂ XANTAN**

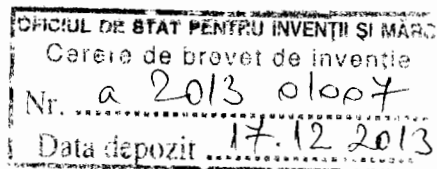
(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică sub formă de suspensie orală, utilizată în tratamentul insuficienței venoase. Compoziția conform invenției

cuprinde, ca ingredient activ, diosmină și, opțional, compuși flavonoizi, și ca excipient, gumă xantan.

Revendicări: 9





COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ SUB FORMĂ DE SUSPENSIE ORALĂ CUPRINZÂND O FRAȚIUNE DE FLAVONOIDE ȘI GUMĂ XANTAN

Prezenta invenție se referă la o suspensie orală în doză mare care cuprinde diosmină și opțional alți compuși flavonoizi și ca excipient gumă xantan și de asemenea la utilizarea acesteia în tratamentul insuficienței venoase.

De preferință, prezenta invenție se referă la o suspensie în doză mare de fracțiune flavonoidă și gumă xantan pentru administrare orală și de asemenea la utilizarea acesteia în tratamentul insuficienței venoase.

Fracțiunea flavonoidă este obținută din extract de Rutaceae. Fracțiunea flavonoidă purificată și micronizată, utilizată în invenție, conține concomitent de la 87% până la 93% diosmină și alte flavonoide. Aceste alte flavonoide constituind aproximativ 10% din conținut, cuprind de la 2,5% până la 5,0% hesperidină, de la 0,9% până la 2,8% izorhoifolină, de la 0,9% până la 2,8% linarină și mai puțin de 1% diosmetină. Mărimea particulelor fracțiunii flavonoide micronizate este strict mai mică de 5 μm , preferabil mai mică de 4 μm , 3 μm , 2 μm și mult mai preferabilă de 1,6 μm .

Fracțiunea flavonoidă conform invenției este administrată în doze zilnice în intervalul de la 1000 mg până la 3000 mg în scopul tratării insuficienței venoase cronice a membrelor inferioare. În vederea unui grad mare de metabolizare a fracțiunii flavonoide în tractul gastrointestinal, trebuie dată la fiecare administrare o doză mare din acest ingredient activ. Mai mult, tratamentele bazate pe o fracțiune flavonoidă sunt tratamente pe termen lung care necesită administrare simplă în scopul de a încuraja obișnuința pacienților cu tratamentul. În consecință, este preferabil să se dezvolte forme galenice care să se ia ușor în cazul persoanelor în vârstă și fără adăugare de apă în cazul pacienților care le iau în afara casei.

Utilizarea terapeutică, în conformitate cu invenția, a fracțiunii flavonoide extrasă din Rutaceae a fost descrisă în specificația brevetului EP 0711560. Specificația brevetului descrie o compoziție sub formă de granule efervescente, în doză mare, care conține 1000 mg de fracțiune flavonoidă. Totuși, aceste granule efervescente trebuie să fie dispersate în apă înainte de administrare.

Soluții buvabile care cuprind flavonoide și gumă xantan au fost descrise în specificația brevetului US 5240732. În această specificație este dezvăluită o soluție în care flavonoidele au fost dizolvate într-un alcool, spre deosebire de prezenta invenție care se referă la o suspensie apoasă în care fracțiunea flavonoidă este dispersată omogen.

Suspensii buvabile care cuprind polifenoli și stabilizatori de dispersie au fost descrise în cererea de brevet US 2012/0070475. Suspensiile conform cererii US 2012/0070475 conțin doze scăzute de quercetină și folosesc exclusiv gumă gellan ca stabilizator de dispersie.

Obiectul prezentei invenții constă dintr-o compoziție farmaceutică sub formă de suspensie orală cu doză mare, care cuprinde ca ingredient activ diosmină și opțional alți compuși flavonoizi și ca excipient gumă xantan.

De preferință, obiectul prezentei invenții este o compoziție farmaceutică sub formă de suspensie orală cu doză mare, care cuprinde ca ingredient activ o fracțiune flavonoidă și ca excipient gumă xantan.

Procentul fracțiunii flavonoide în compoziția farmaceutică este cuprins între 7% greutate/greutate și 20% greutate/greutate.

Cantitatea fracțiunii flavonoide în compoziția farmaceutică este cuprinsă între 1000 mg și 3000 mg, inclusiv, de exemplu, 2000 mg, 1500 mg și 2500 mg.

Suspensia orală având o doză mare de ingredient activ, în conformitate cu prezenta invenție, trebuie să aibă o vâscozitate adecvată pentru a permite pe de o parte curgerea suspensiei în utilajele de producție și, pe de altă parte, să prevină ca fracțiunea flavonoidă să nu se sedimenteze în plic și să fie stabilă în timp.

În scopul satisfacerii tuturor acestor proprietăți funcționale, suspensia orală trebuie să prezinte proprietăți reologice specifice

Vâscozitatea suspensiei nu trebuie să fie dependentă de timpul în care este supusă la forțe de forfecare. Este necesar ca suspensia să revină la vâscozitatea inițială după aplicarea unei forțe, indiferent de durata aplicării. Prin urmare, vâscozitatea suspensiei trebuie să fie reversibilă într-un interval de forfecare de 0,01 până la 1000 s⁻¹. Această proprietate reologică, adică cea de revenire în întregime a suspensiei la vâscozitatea sa în timpul perioadelor de repaus, este esențială în etapele de pompare și

preambalare, transport și stocare și până când suspensia orală dintr-un plic va fi utilizată de ultimul consumator.

Mai mult, se pare a fi necesar ca viscozitatea suspensiei să fie independentă de temperatură în intervalul 15°C-60°C, intervalul de temperaturi ad hoc de la sfârșitul producției și în timpul etapelor de transport, prelucrare și ambalare a produsului final.

Determinările de viscozitate sunt realizate utilizând reometrul Anton Paar sau reometrul Brookfield. Rezultatele obținute cu cele două tipuri de reometru sunt în întregime comparabile.

Proprietățile reologice și stabilitatea necesare suspensiei orale conform invenției, sunt obținute prin îngroșarea compoziției farmaceutice. Îngroșarea compoziției farmaceutice este obținută prin utilizarea unui agent de îngroșare.

Agentul de îngroșare conform invenției este guma xantan. Guma xantan este o polizaharidă anionică cu masă moleculară mare constituită din D-glucoze și D-manoze ca hexoze predominante. În soluție, moleculele de gumă xantan se asociază între ele pentru a forma o rețea de molecule amestecate.

Concentrația de gumă xantan în compoziția farmaceutică conform invenției, este între 0,45% greutate/volum și 0,55% greutate/volum inclusiv. Concentrația de gumă xantan poate fi, de exemplu, 0,50% greutate/volum, 0,47% greutate/volum, 0,53 greutate/volum.

Cantitatea de gumă xantan în compoziția farmaceutică este între 0,30% greutate/greutate și 0,60% greutate/greutate.

Compoziția farmaceutică sub formă de suspensie orală având un conținut mare de fracțiune flavonoidă, conform invenției, nu conține substanțe tensioactive. Substanțele tensioactive sunt în general folosite în suspensii orale cu scopul de îmbunătăți dispersarea și capacitatea de umectare a particulelor în suspensie.

În afară de fracțiunea flavonoidă și guma xantan, compoziția farmaceutică conform invenției cuprinde unu sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic cum sunt agenți de conservare, arome, îndulcitori și corectori de pH.

Ca exemple de excipienți pot fi menționați:

pentru agenți de conservare: benzoat de sodiu, clorură de benzalconiu,

p-hidroxibenzoat de etil, p-hidroxibenzoat de propil;

pentru arome:

aromă de portocale, aromă de lămâi, aromă de cremă

de zahăr ars, aromă de vanilie/lămâie;
 pentru îndulcitori: maltitol, sorbitol, aspartame, xilitol, acesulfam potasiu,
 zaharină sodică;
 pentru corectori de pH: acid citric, acid ascorbic, acid tartric.

Compoziția farmaceutică conform invenției este sub formă de suspensie orală într-un plic. Plicul sau ambalajul stick are de preferință o unitate de volum de 10 ml conținând doza zilnică de fracțiune flavonoidă. Pentru o acceptare mai bună de către pacient, unitatea de volum a plicului nu trebuie să fie mai mare, de exemplu, de 10 ml, 12 ml, 15 ml, 17 ml sau cel mult 20 ml.

Prezenta invenție se referă de asemenea la utilizarea compozițiilor farmaceutice conform invenției în tratamentul bolii venoase, în special a insuficienței venoase. Aceste compoziții farmaceutice sunt utilizate ca venotonice și vasculoprotectoare.

Exemplele de mai jos ilustrează invenția fără a o limita.

Exemplul 1: Compoziție farmaceutică pentru un plic care conține o suspensie de 1 g de flavonoide

Benzoat de sodiu	0,015 g/10 ml
Acid citric	0,0125 g/10 ml
Aromă de portocale	0,015 g/10 ml
Maltitol	1,8 g/10 ml
Fracțiune flavonoidă	1,0 g/10 ml
Gumă xantan	0,05 g/10 ml
Apă purificată	q.s.p. 10 ml

Prepararea suspensiei de la Exemplul 1:

Pentru aproximativ 100 000 plicuri:

Se amestecă cu grijă 700 l de apă purificată și 1,5 kg de benzoat de sodiu la

20°C până la finalizarea dizolvării. Se adaugă la soluție 1,25 kg acid citric și 1,5 kg aromă de portocale. Se adaugă la soluție 180 kg de maltitol pulbere și se amestecă cu grijă. La amestec se adaugă foarte încet 100 kg de fracțiune flavonoidă până se formează o suspensie omogenă. Se introduc lent, direct în suspensie, 5 kg de gumă xantan. Se adaugă apă purificată q.s.p. Pentru a se obține un volum final de 1100 l.

Exemplul 2: Stabilitatea suspensiei orale de la Exemplul 1 (lotul LP02)

Stabilitatea compoziției farmaceutice de la Exemplul 1 conform invenției, în plicuri, a fost testată în diferite condiții de temperatură și umiditate.

Plicurile sunt constituite dintr-un complex multistrat (polietilenă PET12/aluminiu AL12(complex de polietilenă extrudată PE50).

	Plic			
T	Densitate (Eur.Ph)			
	25°C /60% RH	30°C/65% RH	30°C/75% RH	40°C/75% RH
T0	1,11			
T0 + 1 lună	1,10	1,10	1,10	1,10
T0 + 3 luni	1,10	1,10	1,10	1,10

Tabelul de mai sus care se referă la cursul densității suspensiei în plic, în timp, arată că densitatea este complet stabilă chiar în condiții de temperatură și umiditate ridicate (40°C/75% RH). Această stabilitate a densității arată că suspensia nu se separă în timp în condiții de temperatură și umiditate ridicate.

	Plic			
T	Mărimea particulelor fracțiunii flavonoide			
	25°C /60%	30°C/65%	30°C/75%	40°C/75%

	RH	RH	RH	RH
T0	d10 0,658 d50 2,581 d90 6,642			
T0 + 1 lună	d10 0,723 d50 2,679 d90 6,969	d10 0,741 d50 2,692 d90 6,675	d10 0,739 d50 2,694 d90 6,698	d10 0,760 d50 2,726 d90 6,685
T0 + 3 luni	d10 0,726 d50 2,663 d90 6,670	d10 0,746 d50 2,77 d90 6,862	d10 0,751 d50 2,708 d90 6,690	d10 0,798 d50 2,818 d90 6,739

Distribuția mărimii particulelor fracțiunii flavonoide este exprimată în diametre d10, d50 și d90 în care

d10 = d(v, 0,1) corespunde valorii de 10% pe curba cumulativă a distribuției mărimii particulelor în volum;

d50 = d(v, 0,5) corespunde valorii de 50% pe curba cumulativă a distribuției mărimii particulelor în volum;

d90 = d(v, 0,9) corespunde valorii de 90% pe curba cumulativă a distribuției mărimii particulelor în volum;

Tabelul de mai sus arată că mărimea particulelor fracțiunii flavonoide conform invenției nu crește în timp în condiții de temperatură și umiditate ridicate. Particulele fracțiunii flavonoide micronizate nu prezintă nici aglomerare nici sedimentare în suspensia orală conform invenției.

	Plic			
T	Viscozitate în cP			
	25°C /60% RH	30°C/65% RH	30°C/75% RH	40°C/75% RH
T0	321			

T0 + 1 lună	293	298	294	296
T0 + 3 luni	293	293	294	298

Tabelul de mai sus care se referă la viscozitatea suspensiei în plic arată că viscozitatea este extrem de stabilă în timp în condiții de temperatură și umiditate ridicate.

În final, o inspectare vizuală a suspensiei în condiții variate de temperatură și umiditate după 1 lună și 3 luni de evaluare arată absența de bulgări sau bule în plicuri.

Exemplul 3: Uniformitatea conținutului compoziției farmaceutice conform Exemplului 1

Testul este efectuat pe 10 plicuri. Conținutul fiecărui plic este analizat; ca martor se utilizează o soluție de diosmină de referință.

Conținutul mediu X_m este exprimat după cum urmează:

$$X_m = (\sum X_i)/10$$

Valoarea de acceptare (AV) exprimată în procente din valoarea teoretică este dată de următoarea formulă:

$$AV = (M - X_m) + k \times s$$

în care:

X_m este conținutul mediu exprimat în procente din valoarea teoretică;

M este valoarea de referință exprimată în procente din valoarea teoretică: $M = 98,5$ dacă $X_m < 98,5$; $M = X_m$ dacă $98,5 \leq X_m \leq 101,5$; $M = 101,5$ dacă $X_m > 101,5$;

k este constanta de acceptabilitate ($k = 2,4$ pentru 10 plicuri);

s este deviația standard a conținuturilor X_i .

Parametri de	Lot LP02 1000 I
--------------	-----------------

uniformitate a conținutului (diosmină)	(plic) conform Exemplului 1	
	La începutul umplerii plicului	La sfârșitul umplerii plicului
Conținut mediu	100,5	102,1
Deviație standard	0,9	0,7
Valoare de acceptare (AV)	2,2	2,3

În conformitate cu Farmacopeea Europeană, articol 2.9.40, o valoare de acceptare mai mică de 15 înseamnă că uniformitatea conținutului corespunde (nivel L1).

Prin urmare, Tabelul de mai sus, arată că uniformitatea conținutului de diosmină cuprinsă în formularea conform invenției satisface criteriile regulamentare.

REVENDICĂRI

1. Compoziție farmaceutică sub formă de suspensie orală care cuprinde ca ingredient activ diosmină și opțional compuși flavonoizi și ca excipient gumă xantan.
2. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, în care ingredientul activ este o fracțiune de flavonoide purificate și micronizate.
3. Compoziție farmaceutică conform revendicării 2, în care fracțiunea de flavonoide cuprinde diosmină, hesperidină, izorhoifolină, linarină și diosmetină.
4. Compoziție farmaceutică conform revendicării 2, în care cantitatea fracțiunii de flavonoide este între 7% greutate/greutate și 20% greutate/greutate inclusiv.
5. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, în care concentrația de gumă xantan este 0,5% greutate/volum.
6. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, în care cantitatea de gumă xantan este între 0,30% greutate/greutate și 0,60% greutate/greutate inclusiv.
7. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, care cuprinde unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic aleși dintre îndulcitori, arome, conservanți și corectori de pH.
8. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 la 7, sub formă de suspensie buvabilă într-un plic.
9. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 la 8, pentru utilizare în tratamentul insuficienței venoase.