

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 755**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13198744 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 2745839**

54 Título: **Composición farmacéutica en forma de suspensión oral que comprende una fracción flavonoica y goma de xantano**

30 Prioridad:

**21.12.2012 FR 1203579**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.09.2020**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex , FR**

72 Inventor/es:

**MARSAS, STÉPHANIE y  
PEAN, JEAN-MANUEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Nuria**

**ES 2 781 755 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica en forma de suspensión oral que comprende una fracción flavonoica y goma de xantano

5 La presente invención se refiere a una suspensión oral altamente dosificada en una bolsita que comprende como principio activo una fracción flavonoica purificada y micronizada que comprende del 87 % al 93 % de diosmina, del 2,5 % al 5,0 % de hesperidina, del 0,9 % al 2,8 % de isorhoifolina, del 0,9 % al 2,8 % de linarina y menos del 1 % de diosmetina cuyo tamaño de partícula es estrictamente inferior a 5  $\mu\text{m}$  y como excipiente para la goma de xantano, así como su uso en el tratamiento de insuficiencia venosa.

10 La fracción flavonoica proviene de un extracto de rutáceas. La fracción flavonoica purificada y micronizada usada en la invención contiene simultáneamente del 87 % al 93 % de diosmina y otros flavonoides. Aproximadamente el 10 % de estos otros flavonoides incluyen del 2,5 % al 5,0 % de hesperidina, del 0,9 % al 2,8 % de isorhoifolina, del 0,9 % al 2,8 % de linarina y menos del 1 % de diosmetina. El tamaño de partícula de la fracción flavonoica micronizada es estrictamente inferior a 5  $\mu\text{m}$ , o incluso inferior a 4  $\mu\text{m}$ , 3  $\mu\text{m}$ , 2  $\mu\text{m}$  e incluso a 1,6  $\mu\text{m}$ .

15 La fracción flavonoica de acuerdo con la invención se administra en dosis diarias que varían de 1000 mg a 3000 mg para tratar las manifestaciones de insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores. Debido a una metabolización significativa de la fracción flavonoica en el tracto gastrointestinal, este principio activo debe ser fuertemente dosificado con cada una de sus administraciones. Además, los tratamientos basados en la fracción flavonoica son tratamientos a largo plazo que requieren una toma fácil para promover el cumplimiento por parte de los pacientes. Como resultado, es preferible desarrollar formas de dosificación que permitan una ingesta fácil para los ancianos y sin la adición de agua para pacientes en el consumo fuera del hogar.

20 El uso terapéutico de la fracción flavonoica extraída de rutáceas según la invención se ha descrito en la patente EP 0 711 560. Esta patente describe una composición de gránulos efervescentes fuertemente dosificados con 1000 mg de fracción flavonoica. Sin embargo, estos gránulos efervescentes deben dispersarse en agua antes del consumo.

25 Las soluciones orales que contienen flavonoides y goma de xantano se han descrito en la patente US 5.240.732. Esta patente describe una solución en la que los flavonoides se han disuelto en un alcohol, a diferencia de la presente invención que se refiere a una suspensión acuosa en la que la fracción flavonoica se dispersa de manera homogénea.

30 Las suspensiones orales que contienen polifenoles y estabilizadores de dispersión se han descrito en la solicitud de patente US 2012/0070475. Las suspensiones según la solicitud US 2012/0070475 son bajas en quercetina y utilizan exclusivamente goma de gelano como estabilizador de la dispersión.

Finalmente, el documento FR 6967M desvela una suspensión oral de diosmina, para ser agitada antes de su uso, que comprende el 0,5 % de tragacanto.

35 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de una suspensión oral altamente dosificada en bolsita que comprende como principio activo una fracción flavonoica purificada y micronizada que comprende del 87 % al 93 % de diosmina, del 2,5 % al 5,0 % de hesperidina, del 0,9 % al 2,8 % de isorhoifolina, del 0,9 % al 2,8 % de linarina y menos del 1 % de diosmetina cuyo tamaño de partícula es estrictamente inferior a 5  $\mu\text{m}$  y que comprende como excipiente goma de xantano.

El porcentaje de fracción flavonoica en la composición farmacéutica se encuentra entre el 7 % en m/m y el 20 % en m/m.

40 La cantidad de fracción flavonoica en la composición farmacéutica está entre 1000 mg y 3000 mg, incluyendo 2000 mg, 1500 mg, 2500 mg.

45 La suspensión oral altamente dosificada con el principio activo de la presente invención debe tener una viscosidad adecuada para permitir, por un lado, que la suspensión fluya en las máquinas de fabricación y salga de la bolsita durante la administración y para permitir, por otro lado, que la fracción flavonoica no sedimente en la bolsita y sea estable en el tiempo.

50 Para cumplir con todas estas propiedades funcionales, la suspensión oral debe responder a propiedades reológicas específicas.

55 La viscosidad de la suspensión no debe depender del tiempo durante el cual sufre fuerzas de cizallamiento. Es necesario que la suspensión recupere su viscosidad inicial después de la aplicación de una tensión, independientemente de cuál sea su duración de aplicación. Por lo tanto, la viscosidad de la suspensión debe ser reversible en el rango de cizallamiento de 0,01 y 1000  $\text{s}^{-1}$ . Esta propiedad reológica, es decir, la suspensión recupera completamente su viscosidad durante los tiempos de reposo, es esencial en las etapas de bombeo, preempaqueamiento, pasando por el transporte y el almacenamiento hasta el uso por el consumidor final de la suspensión oral en la bolsita.

60 Además, parece necesario que la viscosidad de la suspensión sea independiente de la temperatura durante el intervalo de 15  $^{\circ}\text{C}$ -60  $^{\circ}\text{C}$ , rango de temperatura ad hoc al final de la producción y durante las etapas de transporte, tratamiento y embalaje del producto final.

Las mediciones de viscosidad se llevan a cabo en el reómetro Anton Paar o en el reómetro Brookfield. Los resultados obtenidos con estos dos tipos de reómetros son completamente comparables.

65 Las propiedades reológicas y la estabilidad requerida por la suspensión oral según la invención se obtienen mediante un espesamiento de la composición farmacéutica. El espesamiento de la composición farmacéutica se obtiene mediante el uso de un agente espesante.

El agente espesante según la invención es la goma de xantano. La goma de xantano es un polisacárido aniónico de alto peso molecular compuesto de D-glucosas y D-manosas como hexosas dominantes. En solución, las moléculas de goma de xantano se unen para formar una red de moléculas enredadas.

5 La concentración de goma de xantano en la composición farmacéutica según la invención se encuentra entre el 0,45 % en m/v y el 0,55 % en m/v. La concentración de goma de xantano puede ser del 0,50 % en m/v, 0,47 % en m/v, 0,53 % en m/v.

10 La cantidad de goma de xantano en la composición farmacéutica se encuentra entre el 0,30 % en m/m y el 0,60 % en m/m.

15 La composición farmacéutica en forma de suspensión oral fuertemente cargada con la fracción flavonoica según la invención está libre de tensioactivos. Los tensioactivos se usan generalmente en suspensiones orales para mejorar la dispersión y la humectabilidad de las partículas en suspensión.

20 Además de la fracción flavonoica y la goma de xantano, la composición farmacéutica según la invención contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como conservantes, aromatizantes, edulcorantes o correctores de pH.

Los ejemplos de excipientes incluyen:

25 para conservantes: benzoato de sodio, cloruro de benzalconio, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo;  
para los aromatizantes: aroma de naranja, aroma de limón, aroma de caramelo suave, aroma de vainilla/limón;  
para edulcorantes: maltitol, sorbitol, aspartamo, xilitol, acesulfamo de potasio, sacarina de sodio;  
para correctores de pH: ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico.

30 La composición farmacéutica según la invención está en forma de una suspensión oral en una bolsita. La bolsita o barra preferiblemente tiene un volumen unitario de 10 ml que contiene la dosis diaria de fracción flavonoica. Para una mejor conformidad del paciente, el volumen unitario de la bolsita no debe ser demasiado grande, por ejemplo de 10 ml, 12 ml, 15 ml, 17 ml a como máximo 20 ml.

35 La presente invención también se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en el tratamiento de enfermedades venosas, más particularmente insuficiencia venosa. Estas composiciones farmacéuticas se usan como veinotónicas y vasculoprotectoras.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención de forma no limitante.

Ejemplo 1: Composición farmacéutica para bolsita que contiene una suspensión de 1 g de flavonoides.

40

Benzoato de sodio	0,015 g/10 ml
Ácido cítrico	0,0125 g/10 ml
Sabor a naranja	0,015 g/10 ml
Maltitol	1,8 g/10 ml
Fracción flavonoica	1,0 g/10 ml
Goma de xantano	0,05 g/10 ml
Agua purificada	qsp 10 ml

Preparación de la suspensión del Ejemplo 1:

Por alrededor de 100.000 bolsitas:

45 700 litros de agua purificada y 1,5 kg de benzoato de sodio se mezclan cuidadosamente a 20 °C hasta su disolución completa. Se añaden 1,25 kg de ácido cítrico y 1,5 kg de aroma de naranja a la solución. Se añaden 180 kg de polvo de maltitol a la solución y se mezclan bien. Se añaden muy lentamente 100 kg de la fracción flavonoica a la mezcla hasta que se forme una suspensión homogénea. Muy lentamente, se introducen 5 kg de goma de xantano directamente en la suspensión. Se añade agua purificada para obtener un volumen final de 1100 litros.

Ejemplo 2: Estabilidad de la suspensión oral del Ejemplo 1 (Lote LP02)

55 Se probó la estabilidad de la composición farmacéutica del Ejemplo 1 según la invención en bolsitas en diferentes condiciones de temperatura y humedad.

Las bolsitas están formadas por un complejo multicapa (polietileno PET12/aluminio AL12/complejo de polietileno extruido PE50).

## ES 2 781 755 T3

Bolsita				
T	Densidad (Eur. Ph.)			
	25 °C/60 % de HR	30 °C/65 % de HR	30 °C/75 % de HR	40 °C/75 % de HR
T0	1,11			
T0 + 1 mes	1,10	1,10	1,10	1,10
T0 + 3 mes	1,10	1,10	1,10	1,10

La tabla anterior relacionada con la evolución de la densidad de la suspensión en la bolsita muestra que la densidad es completamente estable incluso en condiciones de alta temperatura y humedad (40 °C/75 % de HR). Esta estabilidad de la densidad muestra que la suspensión no se elimina gradualmente con el tiempo en condiciones de alta temperatura y humedad.

5

Bolsita								
T	Tamaño de partícula de la fracción flavonoica							
	25 °C / 60 % de HR		30 °C / 65 % de HR		30 °C / 75 % de HR		40 °C / 75 % de HR	
T0	d10		0,658					
	d50		2,581					
	d90		6,642					
T0 + 1 mes	d10	0,723	d10	0,741	d10	0,739	d10	0,760
	d50	2,679	d50	2,692	d50	2,694	d50	2,726
	d90	6,969	d90	6,675	d90	6,698	d90	6,685
T0 + 3 mes	d10	0,726	d10	0,746	d10	0,751	d10	0,798
	d50	2,663	d50	2,779	d50	2,708	d50	2,818
	d90	6,670	d90	6,862	d90	6,690	d90	6,739

La distribución del tamaño de partícula de la fracción flavonoica se expresa en diámetro d10, d50 y d90, donde d10 = d(v, 0,1) corresponde al valor al 10 % de la curva acumulada de la distribución del tamaño de partícula por volumen; d50 = d(v, 0,5) corresponde al valor al 50 % de la curva acumulada de la distribución del tamaño de partícula por volumen; y d90 = d(v, 0,9) corresponde al valor al 90 % de la curva acumulada de la distribución del tamaño de partícula por volumen.

10

La tabla anterior muestra que el tamaño de partícula de la fracción flavonoica según la invención no aumenta con el tiempo en condiciones de alta temperatura y humedad. Las partículas de la fracción flavonoica micronizada no se aglomeran ni sedimentan en la suspensión oral según la invención.

15

Bolsita				
T	Viscosidad en CP			
	25 °C/60 % de HR	30 °C/65 % de HR	30 °C/75 % de HR	40 °C/75 % de HR
T0	321			
T0 + 1 mes	293	298	294	296
T0 + 3 mes	293	293	294	298

La tabla anterior relacionada con la viscosidad de la suspensión en la bolsita muestra que la viscosidad es extremadamente estable en el tiempo en condiciones de alta temperatura y humedad.

20

Finalmente, una revisión visual de la suspensión bajo las diferentes condiciones de temperatura y humedad después de 1 mes y 3 meses de evaluación muestra la ausencia de grumos y burbujas en las bolsitas.

25 Ejemplo 3: Uniformidad del contenido de la composición farmacéutica según el Ejemplo 1

La prueba se lleva a cabo en 10 bolsitas. Se dosifica el contenido de cada bolsita; Se usa una solución de

## ES 2 781 755 T3

referencia de diosmina como control.

El contenido promedio  $X_m$  se expresa de la siguiente manera:

5 
$$X_m = (\sum X_i)/10$$

El valor de aceptación (AV), expresado como porcentaje del valor teórico, viene dado por la siguiente fórmula:

10 
$$AV = (M - X_m) + k \times s$$

donde:

15  $X_m$  es el contenido promedio, expresado como porcentaje del valor teórico; M es el valor de referencia, expresado como porcentaje del valor teórico:  $M = 98,5$  si  $X_m < 98,5$ ;  $M = X_m$  si  $98,5 \leq X_m \leq 101,5$ ;  $M = 101,5$  si  $X_m > 101,5$ ;

k es la constante de aceptabilidad ( $k = 2,4$  para 10 bolsitas);

s es la desviación típica de los contenidos  $X_i$ .

Parámetros de uniformidad de contenido (diosmina)	Lote LP02 1000 litros (bolsita) según el Ejemplo 1	
	Al comienzo del embolsado	Al final del embolsado
Contenido medio	100,5	102,1
Desviación típica	0,9	0,7
Valor de aceptación (AV)	2,2	2,3

20 Según la Farmacopea Europea, artículo 2.9.40, un valor de aceptación inferior a 15 significa que la uniformidad del contenido está conforme (nivel L1). Por lo tanto, la tabla anterior muestra que la diosmina contenida en la formulación de acuerdo con la invención tiene una uniformidad de contenido que cumple con los requisitos reglamentarios.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica en forma de suspensión oral potable en bolsita que comprende como principio activo una fracción flavonoica purificada y micronizada que comprende del 87 % al 93 % de diosmina, del 2,5 % al 5,0 % de hesperidina, del 0,9 % al 2,8 % de isorhoifolina, del 0,9 % al 2,8 % de linarina y menos del 1 % de diosmetina, cuyo tamaño de partícula es estrictamente inferior a 5  $\mu\text{m}$  y como excipiente para la goma de xantano.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la cantidad de la fracción flavonoica se encuentra entre el 7 % en m/m y el 20 % en m/m.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la concentración de goma de xantano es del 0,5 % p/v.
- 15 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la cantidad de goma de xantano se encuentra entre el 0,30 % en m/m y el 0,60 % en m/m.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre edulcorantes, aromas, conservantes o correctores de pH.
- 20 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de la insuficiencia venosa.