



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **119025**

(13) **C2**

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 14859	(72) Винахідник(и): Стефані Марсас (FR), Жан-Манюель Пан (FR)
(22) Дата подання заявки: 18.12.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2019	(73) Власник(и): ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France (FR)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12.03579	(74) Представник: Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.12.2012	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: FR 2 661 610 A1, 08.11.1991 US 7 033 606 B1, 25.04.2006
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2014, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2019, Бюл.№ 8	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ПЕРОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ, ЩО МІСТИТЬ ФЛАВОНОЇДНУ ФРАКЦІЮ І КСАНТАНОВУ КАМЕДЬ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі пероральної суспензії, що містить діосмін і ксантанову камедь. Застосування фармацевтичної композиції за винаходом при лікуванні венозної недостатності.

UA 119025 C2

Даний винахід стосується високодозованої пероральної суспензії, що містить діосмін, і, необов'язково, інші флавоноїдні сполуки, та ксантанову камедь як допоміжну речовину, а також використання цієї суспензії при лікуванні венозної недостатності.

5 Переважно даний винахід стосується високодозованої суспензії флавоноїдної фракції і ксантанової камеді для перорального введення, а також її використання при лікуванні венозної недостатності.

10 Флавоноїдну фракцію отримують з екстракту рослин родини рутових (Rutaceae). Очищена і мікронізована флавоноїдна фракція, що використовується у винаході, містить від 87 % до 93 % діосміну та інших флавоноїдів одночасно. Ці, інші флавоноїди, які складають близько 10 % від вмісту, містять від 2,5 % до 5,0 % гесперидину, від 0,9 % до 2,8 % ізорхойфоліну, від 0,9 % до 2,8 % лінаріну і менше 1 % діосметину. Розмір частинок мікронізованої флавоноїдної фракції становить чітко менше 5 мкм, переважно менше 4 мкм, 3 мкм, 2 мкм, і більш переважно менше 1,6 мкм.

15 Флавоноїдна фракція за винаходом вводиться добовими дозами в межах від 1000 мг до 3000 мг для лікування проявів хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок. У зв'язку з високим ступенем метаболізації флавоноїдної фракції у шлунково-кишковому тракті, висока доза цього активного інгредієнта має бути введена при кожному прийомі. Крім того, терапії на основі на флавоноїдної фракції є довгостроковими видами терапії, які потребують простого введення з метою заохотити пацієнта дотримуватися лікування. Отже, перевага надається розробці рецептур, які відносно літніх людей, легко приймати і, відносно пацієнтів, що 20 приймають ліки поза домом, не потребують додавання води.

Терапевтичне застосування за винаходом флавоноїдної фракції, екстрагованої з рослин родини рутових, було викладене у описі винаходу до патенту EP 0 711 560. Цей опис винаходу до патенту описує високодозовану композицію у формі шипучих гранул, що містить 1000 мг флавоноїдної фракції. Проте, ці шипучі гранули мають бути дисперговані у воді перед їх 25 прийомом.

Питні розчини, які містять флавоноїди і ксантанову камедь, були викладені в описі винаходу до патенту US 5,240,732. Цей опис винаходу до патенту описує розчин, в якому флавоноїди були розчинені у спирті, на відміну від даного винаходу, який стосується водної суспензії, в якій 30 флавоноїдна фракція є гомогенно-диспергованою.

Питні суспензії, що містять поліфеноли і стабілізатори дисперсії, були описані у патентній заявці US 2012/0070475. Суспензії за патентною заявкою US 2012/0070475 містять низькодозований кверцетин і використовують виключно геланову камедь як стабілізатор дисперсії.

35 Об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція у формі високодозованої пероральної суспензії, що містить діосмін як активний інгредієнт і, необов'язково, інші флавоноїдні сполуки, та ксантанову камедь як допоміжну речовину.

Переважно, об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція у формі високодозованої пероральної суспензії, що містить флавоноїдну фракцію як активний інгредієнт та ксантанову камедь як допоміжну речовину. 40

Відсоток флавоноїдної фракції у фармацевтичній композиції становить від 7 % мас./мас., до 20 % мас./мас.

Кількість флавоноїдної фракції у фармацевтичній композиції становить від 1000 мг до 3000 мг, включно, наприклад 2000 мг, 1500 мг і 2500 мг.

45 Пероральна суспензія, що має високодозований активний інгредієнт за даним винаходом, повинна мати відповідну в'язкість, яка б, з одного боку, дозволяла суспензії текти у виробничих машинах, і під час прийому витікати із саше та, з іншого боку, запобігала осадженню флавоноїдної фракції у саше, і дозволяла їй залишатися стабільною з плином часу.

Для того, щоб забезпечити всі ці функціональні властивості, пероральна суспензія повинна 50 відповідати специфічним реологічним властивостям.

В'язкість суспензії не повинна залежати від часу, протягом якого вона піддається дії сил тертя. Для суспензії необхідно відновлювати свою початкову в'язкість після застосування зусилля, незалежно від тривалості його застосування. Таким чином, в'язкість суспензії повинна бути оборотною в діапазоні тертя від 0,01 до 1000 с⁻¹. Ця реологічна властивість, тобто 55 властивість суспензії повністю відновлювати свою в'язкість під час періодів спокою, має важливе значення на стадіях накачування і попереднього пакування, під час транспортування і зберігання, аж до моменту використання пероральної суспензії у саше кінцевим споживачем.

Крім того, необхідно, щоб в'язкість суспензії не залежала від температури в діапазоні 15 °C-60 °C, діапазоні спеціальних для даного випадку температур в кінці виробництва і під час стадій транспортування, обробки та пакування кінцевого продукту. 60

Вимірювання в'язкості здійснюються за допомогою реометра компанії "Anton Paar" або реометра компанії "Brookfield". Результати, отримані за допомогою цих двох типів реометра, є повністю зіставними.

Реологічні властивості та стабільність, яких потребує пероральна суспензія за винаходом, отримують за допомогою загущення фармацевтичної композиції. Загущення фармацевтичної композиції отримують за допомогою використання загусника.

Загусником за винаходом є ксантанова камедь. Ксантанова камедь являє собою аніонний полісахарид з високомолекулярною вагою, який містить D-глюкози і D-манози як домінуючі гексози. У розчині молекули ксантанової камеді вступають у зв'язок одне з одним, щоб сформувати мережу зв'язаних молекул.

Концентрація ксантанової камеді у фармацевтичній композиції за винаходом становить від 0,45 % мас./об., до 0,55 % мас./об., включно. Концентрація ксантанової камеді може становити, наприклад, 0,50 % мас./об., 0,47 % мас./об., 0,53 % мас./об.

Кількість ксантанової камеді у фармацевтичній композиції становить від 0,30 % мас./мас., до 0,60 % мас./мас.

Фармацевтична композиція у формі пероральної суспензії, що має високий вміст флавоноїдної фракції, за винаходом не містить поверхнево-активних речовин. Поверхнево-активні речовини зазвичай використовуються у пероральних суспензіях, щоб покращити дисперсію та змочуваність частинок у суспензії.

Крім флавоноїдної фракції та ксантанової камеді, фармацевтична композиція за винаходом містить одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, таких як консерванти, ароматизатори, підсолоджувачі або регулятори pH.

Як приклади, слід навести наступні допоміжні речовини:

як консерванти: бензоат натрію, бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат;

як ароматизатори: аромат апельсина, аромат лимона, аромат м'якої карамелі, аромат ванілі/лимона;

як підсолоджувачі: мальтит, сорбіт, аспартам, ксиліт, ацесульфам калію, натрію сахарин;

як регулятори pH: лимонна кислота, аскорбінова кислота, винна кислота.

Фармацевтична композиція за винаходом знаходиться у формі питної суспензії у саше. Саше або стік-пакетики переважно мають одиничний об'єм 10 мл, що містить добову дозу флавоноїдної фракції. Для кращого дотримання пацієнтом, одиничний об'єм пакетика-саше не повинен бути занадто великим, наприклад 10 мл, 12 мл, 15 мл, 17 мл або найбільше 20 мл.

Даний винахід стосується також застосування фармацевтичних композицій за винаходом при лікуванні захворювань вен, зокрема венозної недостатності. Ці фармацевтичні композиції застосовуються як венотоніки та васкулопротектори.

Приклади, наведені нижче, ілюструють винахід, у спосіб, який не обмежує його.

Приклад 1: Фармацевтична композиція для саше, що містить суспензію 1 г флавоноїдів

бензоат натрію	0,015 г/10 мл
лимонна кислота	0,0125 г/10 мл
аромат апельсина	0,015 г/10 мл
мальтит	1,8 г/10 мл
флавоноїдна фракція	1,0 г/10 мл
ксантанова камедь	0,05 г/10 мл
дистильована вода	достатня кількість для (q.s.p.) 10 мл.

Приготування суспензії за Прикладом 1:

Для близько 100 000 пакетиків саше:

700 літрів дистильованої води і 1,5 кг бензоату натрію ретельно перемішали при 20 °C до повного розчинення. 1,25 кг лимонної кислоти і 1,5 кг апельсинового аромату додали до розчину. 180 кг порошкоподібного мальтиту додали до розчину і ретельно перемішали. 100 кг флавоноїдної фракції додавали до суміші дуже повільно до отримання гомогенної суспензії. 5 кг ксантанової камеді дуже повільно ввели безпосередньо у суспензію. Дистильовану воду додали у достатній кількості для отримання кінцевого об'єму 1100 літрів.

Приклад 2: Стабільність пероральної суспензії за Прикладом 1 (Партія LP02)

Стабільність фармацевтичної композиції за Прикладом 1 у саше відповідно до винаходу була перевірена за різних умов температури і вологості.

Пакетики саше складаються з багатошарового композитного матеріалу (поліетилен PET12/алюміній AL12/екструдований поліетилен композитний PE50).

Т	Саше			
	Густина (Європейська фармакопея)			
	25 °C відн./60 % волог.	30 °C/65 % відн. волог.	30 °C/75 % відн. волог.	40 °C відн./75 % волог.
T0	1,11			
T0+1 місяць	1,10	1,10	1,10	1,10
T0+3 місяці	1,10	1,10	1,10	1,10

- У наведеній вище Таблиці, що стосується зміни густини суспензії у саше з плином часу, показано, що густина є повністю стабільною навіть в умовах підвищеної температури і вологості (40 °C/75 % відносної вологості). Ця стабільність густини свідчить про те, що суспензія не розкладається з плином часу в умовах підвищеної температури і вологості.

Т	Саше			
	Розмір частинок флавоноїдної фракції			
	25 °C відн./60 % волог.	30 °C відн./65 % волог.	30 °C/75 % відн. волог.	40 °C відн./75 % волог.
T0	d10 0,658 d50 2,581 d90 6,642			
T0+1 місяць	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 місяці	d10 0,726 d50 2,663 d90 6,670	d10 0,746 d50 2,779 d90 6,862	d10 0,751 d50 2,708 d90 6,690	d10 0,798 d50 2,818 d90 6,739

- Гранулометричний склад флавоноїдної фракції виражається у діаметрах d10, d50 і d90, де d10=d(v, 0,1) відповідає значенню при 10 % на кумулятивній кривій гранулометричного складу за об'ємом;
d50=d(v, 0,5) відповідає значенню при 50 % на кумулятивній кривій гранулометричного складу за об'ємом;
d90=d(v, 0,9) відповідає значенню при 90 % на кумулятивній кривій гранулометричного складу за об'ємом.
- З наведеної вище Таблиці видно, що розмір частинок у флавоноїдній фракції за винаходом не збільшується з плином часу в умовах підвищеної температури і вологості. Частинки мікронізованої флавоноїдної фракції ані нагромаджуються, ані піддаються осадженню у пероральній суспензії за винаходом.

Т	Саше			
	В'язкість у сП			
	25 °C/60 % відн. волог.	30 °C/65 % відн. волог.	30 °C/75 % відн. волог.	40 °C/75 % відн. волог.
T0	321			
T0+1 місяць	293	298	294	296
T0+3 місяці	293	293	294	298

- У наведеній вище Таблиці, що стосується в'язкості суспензії у саше, показано, що в'язкість є надзвичайно стабільною з плином часу в умовах підвищеної температури і вологості.
- Нарешті, візуальний огляд суспензії за різних умов температури і вологості після 1 місяця і 3 місяців оцінки свідчить про відсутність грудок і бульбашок у пакетиках саше.
- Приклад 3: Однорідність вмісту фармацевтичної композиції за Прикладом 1
- Випробування проводили на 10 пакетиках саше. Вміст кожного саше аналізували; еталонний розчин діосміну використовували як контроль.
- Середній вміст X_m виражається наступним чином:
- $$X_m = (\sum X_i) / 10$$
- Значення прийнятності (ΔV), виражене у відсотках від теоретичного значення, визначається за такою формулою:

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

де:

X_m являє собою середній вміст, виражений у відсотках від теоретичного значення;

M є еталонним значенням, вираженим у відсотках від теоретичного значення: $M = 98,5$,

5 якщо $X_m < 98,5$; $M = X_m$, якщо $98,5 \leq X_m \leq 101,5$; $M = 101,5$, якщо $X_m > 101,5$;

k являє собою постійну прийнятності ($k = 2,4$ для 10 саше);

s являє собою стандартне відхилення вмісту X_i .

Параметри однорідності вмісту (діосмін)	Партія LP02 1000 літрів (саше) відповідно до Прикладу 1	
	Початок наповнення саше	Кінець наповнення саше
Середній вміст	100,5	102,1
Стандартне відхилення	0,9	0,7
Значення прийнятності (AV)	2,2	2,3

10 Відповідно до Європейської фармакопеї, Стаття 2.9.40, значення прийнятності менше 15 означає, що однорідність вмісту відповідає (рівню L1).

Таким чином, наведена вище Таблиця свідчить, що однорідність вмісту діосміну, який міститься у композиції за винаходом, відповідає нормативним вимогам.

15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція у формі пероральної суспензії, що містить як активний інгредієнт очищену та мікронізовану флавоноїдну фракцію, яка містить від 87 % до 93 % діосміну, від 2,5 % до 5,0 % гесперидину, від 0,9 % до 2,8 % ізорхойфоліну, від 0,9 % до 2,8 % лінарину і менше
20 ніж 1 % діосметину, і ксантанову камедь як допоміжну речовину.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій кількість флавоноїдної фракції становить від 7 % мас./мас. до 20 % мас./мас. включно.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, в якій концентрація ксантанової камеді становить 0,5 % мас./об.

25 4. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, в якій кількість ксантанової камеді становить від 0,30 % мас./мас. до 0,60 % мас./мас. включно.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, що містить одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, вибраних з підсолоджувачів, ароматизаторів, консервантів та регуляторів рН.

30 6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5 у формі питної суспензії у саше.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6 для застосування при лікуванні венозної недостатності.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601