



MD/EP 3823588 T2 2025.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3823588 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 9/14 (2006.01.01)
A61K 31/7048 (2006.01.01)
A61P 9/14 (2006.01.01)
A61K 47/26 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0479</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.07.19</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19742363.5, 2019.07.19</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3823588, 2021.05.26</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 1856769</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.07.20</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: FR</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2025, 2025.04.30</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 43/2024, 2024.10.23</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2021, 2021.06.30</p>
<p>(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR</p> <p>(72) Inventatori: MARSAS Stéphanie, FR; PEAN Jean-Manuel, FR</p> <p>(73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR</p> <p>(74) Mandatar autorizat: ȚURCAN Cristian</p>	

(54) Compoziție farmaceutică sub forma unei tablete masticabile de diosmină sau de fracțiune flavonoidă cuprinzând diosmină

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică sub formă de tabletă masticabilă care conține o doză mare de diosmină micronizată. Compoziția farmaceutică menționată cuprinde diosmină micronizată în valoare de 20% până la 80% din greutatea totală a compoziției farmaceutice. Compoziția farmaceutică dezvăluită este utilizată în tratamentul insuficienței venoase și crizelor hemoroidale.

Revendicări: 9

MD/EP 3823588 T2 2025.04.30

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)**

5 Prezentă invenție se referă la o compoziție farmaceutică sub forma unei tablete masticabile care
conține o doză mare de diosmină micronizată. Prezentă invenție se referă, de asemenea, la o compoziție
farmaceutică sub forma unei tablete masticabile care conține o doză mare de fracțiune flavonoidă purificată
și micronizată (MPFF). Frațiunea flavonoidă este rezultată dintr-un extract de rutacee. Frațiunea
flavonoidă purificată și micronizată utilizată în invenție conține de la 87% până la 93% diosmină și alte
10 flavonoide concomitent. Aceste alte flavonoide într-o proporție de aproximativ 10% cuprind de la
2,5% până la 5,0% hesperidină, de la 0,9% până la 2,8% izoroifolină, de la 0,9% până la 2,8% linarină
și mai puțin de 1% diosmetină. Diosmina și fracțiunea flavonoidă conform invenției sunt
micronizate. Micronizarea ingredientului activ crește semnificativ biodisponibilitatea acestuia.
15 Micronizarea flavonoidelor, inclusiv a diosminei, este deosebit de interesantă pentru întărirea absorbției
digestive a acestor substanțe care au solubilitate scăzută în apă și, prin urmare, sunt slab absorbite de
mucoasa digestivă. În consecință, este de preferat să se dezvolte forme de dozare cuprinzând
diosmină sau o fracțiune flavonoidă micronizată pentru a îmbunătăți biodisponibilitatea.

Mai mult, fracțiunea flavonoidă conform invenției este administrată în doze zilnice cuprinse între
1000 mg și 3000 mg pentru a trata manifestările insuficienței venoase cronice a membrilor inferioare.
Datorită creșterii dozelor administrate zilnice în tratamentul principalelor indicații terapeutice ale fracțiunii
20 flavonoide și diosminei, aceste ingrediente active trebuie să fie în doză mare la fiecare dintre administrările
lor. În plus, tratamentele pe bază de fracțiune flavonoidă sunt tratamente pe termen lung care necesită o
administrare ușoară pentru a promova respectarea tratamentului din partea pacienților. În consecință, este
de preferat să se dezvolte forme de dozare care să permită o ingestie ușoară pentru persoanele în vârstă și
fără adaos de apă pentru pacienții care le ingeră în afara spațiilor locuite.

25 Utilizarea terapeutică a fracțiunii flavonoide extrase din rutacee conform invenției a fost descrisă
în brevetul EP 0 711 560. Acest brevet descrie o compoziție de granule efervescente care conțin doză
mare de 1000 mg de fracțiune flavonoidă. Aceste granule efervescente trebuie dispersate în apă înainte
de consum.

30 Forme farmaceutice de tablete masticabile, de supt sau de mestecat care conțin diosmină au fost
descrise în cererea internațională de brevet WO 2004/032942. Formele farmaceutice conform cererii WO
2004/032942 nu conțin doză mare de diosmină și nu folosesc ingredientul activ sub formă micronizată.

Astfel, prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice sub forma unei tablete masticabile
care conține o doză mare de diosmină micronizată sau de fracțiune flavonoidă purificată și micronizată
(MPFF).

35 Compoziția farmaceutică a tabletei masticabile conform invenției trebuie să aibă proprietăți
funcționale specifice pentru a răspunde la dificultățile tehnologice legate de tabletele masticabile care
conțin o doză mare de ingredient activ micronizat. Într-adevăr, este necesar ca compoziția farmaceutică să
fie suficient de comprimabilă evitând în același timp fenomenele de clivaj și friabilitate. Proporția foarte
mare de ingredient activ și proporția scăzută de excipienți, pentru a nu crește masa finală a tabletei
40 masticabile, au un impact negativ asupra proprietăților mecanice dorite ale tabletei masticabile.

Mai mult, micronizarea pulberilor de ingrediente active are ca efect reducerea capacității de
curgere a pulberilor menționate ținând cont de creșterea forțelor dintre particule. Mărimea particulelor este
un factor esențial pentru fluiditatea pulberilor, care poate fi influențată, de asemenea, și de forma
particulelor și/sau de umiditate.

45 Obiectul prezentei invenții este o compoziție farmaceutică sub forma unei tablete masticabile
care conține o doză mare de fracțiune flavonoidă purificată și micronizată cuprinzând diosmină,
hesperidină, izoroifolină, linarină și diosmetină. Prin „tabletă masticabilă” se înțelege conform invenției
o formă farmaceutică cunoscută în terminologia anglo-saxonă sub termenul „chewable tablet”
(tabletă masticabilă). O tabletă „masticabilă” sau o tabletă „de mestecat” desemnează în lucrarea de
50 față forme farmaceutice echivalente.

Formele farmaceutice masticabile sunt foarte bine acceptate de către pacienți și îmbunătățesc
compliancea acestora în ciuda faptului că aceste forme masticabile sunt tablete voluminoase, cu o masă
unitară de cel puțin 3000 mg.

55 Diosmina și fracțiunea flavonoidă sunt micronizate în compozițiile farmaceutice conform
invenției. Micronizarea constă într-un procedeu care permite reducerea mărimii particulelor dintr-o
pulbere. Micronizarea ingredientului activ, cum ar fi diosmina sau o fracțiune flavonoidă, poate fi
efectuată folosind diferite sisteme de micronizare. Aceste sisteme de micronizare pot fi o moară, un
micronizator cu jet de aer sau un micronizator cu bile pentru care presiunea jeturilor de aer sau viteza de

alimentare a pulberii variază în funcție de mărimea particulelor (granulometria) așteptată a ingredientului activ micronizat.

Mărimea granulelor este o caracteristică deosebit de importantă a materialelor pulverulente, cum ar fi pulberile. Caracterizarea mărimii unei particule se face în funcție de diametrul acesteia sau de diametrul sferelor echivalente dacă particula este de formă neregulată. Diametrele granulelor determinate de un granulometru (analizor granulometric) cu difracție laser fac posibilă caracterizarea unei distribuții a mărimii particulelor sau a unei granulometrii d50, d90 (distribuția mărimii particulelor).

În prezenta invenție, o „d50 mai mică de X μm” înseamnă faptul că cel puțin 50% dintre particulele din materialul micronizat au o mărime mai mică de X μm. În prezenta invenție, o „d90 mai mică de X μm” înseamnă că cel puțin 90% dintre particulele din materialul micronizat au o mărime mai mică de X μm.

Într-o variantă de realizare, d90 a ingredientului activ micronizat este mai mică de 5 μm. O d90 mai mică de 5 μm include o d50 mai mică de 4 μm, 3 μm, 2 μm, 1,8 μm, 1,6 μm, 1,5 μm.

Într-o variantă de realizare, d50 a ingredientului activ micronizat este mai mică de 5 μm. O d50 mai mică de 5 μm include o d50 mai mică de 4 μm, 3 μm, 2 μm, 1,8 μm, 1,6 μm, 1,5 μm.

În anumite variante de realizare, diosmina micronizată sau fracțiunea flavonoidă micronizată și purificată sunt caracterizate prin următoarea granulometrie:

– o d50 mai mică de 2 μm, de preferat mai mică de 1,6 μm și/sau

– o d90 mai mică de 5 μm, de preferat mai mică de 2 μm, mai preferat mai mică de 1,6 μm.

Diametrul mediu al particulelor de ingredient activ micronizat din compoziția farmaceutică conform invenției este strict mai mic de 5 μm, de preferat strict mai mic de 1,6 μm.

Procentul de diosmină micronizată sau de fracțiune flavonoidă purificată și micronizată din compoziția farmaceutică este cuprins între 30% și 60% din masa totală a compoziției. Compozițiile farmaceutice conform invenției permit administrarea pe cale orală a unei cantități mari de flavonoide pentru fiecare doză unitară. Prin compoziții farmaceutice „care conțin doze mari” se înțeleg formulări care conțin cel puțin 20% ingredient activ. Cantitatea de diosmină sau de fracțiune flavonoidă din compoziția farmaceutică este de 1000 mg.

Compozițiile farmaceutice sub formă de tablete masticabile care conțin doze mari cuprind de la 30% până la 60% în greutate diosmină micronizată sau fracțiune flavonoidă purificată și micronizată din masa totală a compoziției și de la 40% până la 70% în greutate poliolii din masa totală a compoziției.

Pentru a răspunde la constrângerile industriale inerente fabricării tabletei masticabile având un ingredient activ micronizat și conținut în doză mare, este necesar să se selecteze excipienți care să ajute la depășirea constrângerilor industriale menționate. Un excipient trebuie să fie înțeles ca fiind orice compus care face parte din formulare și care este destinat să acționeze ca un simplu suport, cu alte cuvinte care nu este destinat să aibă activitate biologică. Compozițiile farmaceutice conform invenției cuprind cel puțin un poliol având funcția de diluant.

Un diluant servește la obținerea unui volum de pulbere suficient pentru a fabrica o tabletă cu mărimea dorită și ale cărei caracteristici fizice sunt compatibile cu procedeele de fabricație prin compresie directă, de exemplu. Unul sau mai mulți poliolii sunt utilizați ca diluant. De preferat, polioliul utilizat este sorbitol. Este avantajos să se utilizeze doi poliolii diferiți și, de preferat, un amestec de manitol și sorbitol. Poliolii ca diluant au avantajul de a oferi o aromă dulce și au proprietăți excelente de liant și compresibilitate. Este posibil să se înlocuiască manitolul sau sorbitolul cu un alt poliol, în special xilitol sau maltitol.

În compoziția farmaceutică conform invenției, raportul dintre masa polioliului sau polioliilor și masa ingredientului activ este strict mai mic de 2, de preferat, raportul este mai mic de 1,6.

În plus față de ingredientul activ micronizat și poliol sau polioli, compoziția farmaceutică conform invenției conține unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. De exemplu, obiectul invenției poate fi o compoziție farmaceutică cuprinzând ingredientul activ micronizat, un poliol sau polioli și un liant, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând ingredientul activ micronizat, un poliol sau polioli, un liant și un lubrifiant.

Lianții sau agenții de aglutinare sunt agenți al căror rol este de a lega împreună diferitele particule ale compoziției farmaceutice. Printre lianți se pot cita maltodextrina și povidona. Funcția lubrifiantilor este de a preveni fenomenele de gripare, aderență și coeziune în timpul diferitelor procese industriale. Lubrifiantul este ales, printre altele, dintre acid stearic, stearat de magneziu sau talc.

Alți excipienți acceptabili farmaceutic pot fi adăugați la compoziția farmaceutică conform invenției, cum ar fi arome, îndulcitori sau lianți.

Ca exemple de excipienți, se pot cita:

Agenții de aromatizare sau aromele, având rolul de a masca aromele neplăcute și de a reduce consistențele pămâtoase: aromă de portocale, aromă de lămâie, aromă de caramel moale, aromă de vanilie/lămâie;

5 Îndulcitorii cresc aroma dulce a compoziției: aspartam, acesulfam de potasiu, zaharină de sodiu, ciclamat de potasiu; și

Agenții de curgere, cum ar fi silice coloidală anhidră.

Compoziția conform invenției poate fi o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată, prelungită sau întârziată. De preferat, compoziția conform invenției este o compoziție cu eliberare imediată.

10 Invenția cuprinde procedeul de preparare a unei tablete masticabile prin granulare umedă, așa cum este descris mai sus, cuprinzând cel puțin următoarele etape:

a) se amestecă diosmină micronizată sau fracțiune flavonoidă purificată și micronizată, polioli, lianți, arome și îndulcitori;

b) după amestecare se realizează umezirea. Masa umedă astfel obținută este apoi granulată, uscată și apoi calibrată;

15 c) lubrifierea granulei obținute în etapa b) utilizând silice coloidală și stearat de magneziu;

d) compresia amestecului lubrifiat.

Într-o variantă de realizare preferată, tableta masticabilă conform invenției este preparată conform unui procedeu prin compresie directă care cuprinde cel puțin următoarele etape:

20 a) se amestecă diosmină micronizată sau fracțiune flavonoidă purificată și micronizată, polioli, lianți, arome și îndulcitori;

b) lubrifierea amestecului obținut în etapa a) folosind silice coloidală și stearat de magneziu;

c) compresia directă a amestecului lubrifiat.

25 Într-o variantă de realizare preferată, tableta masticabilă conform invenției este preparată conform unui procedeu prin granulare prin compactare sau prin granulare uscată care cuprinde cel puțin următoarele etape:

a) se amestecă diosmină micronizată sau fracțiune flavonoidă purificată și micronizată, polioli, lianți, arome și îndulcitori;

b) după amestecare se realizează compactarea în granule;

c) lubrifierea granulei obținute în etapa b) utilizând silice coloidală și stearat de magneziu;

30 d) compresia amestecului lubrifiat.

De preferat, la sfârșitul procedurii, se obțin tablete masticabile a căror duritate măsurată prin zdrobire diametrală este cuprinsă între 180N și 220N (N=Newtoni). De preferat, tabletele masticabile au o duritate cuprinsă între 180N și 200N.

35 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea compozițiilor farmaceutice conform invenției în tratamentul bolilor venoase, mai ales a insuficienței venoase, cum ar fi picioarele grele, durerea, neliniștea de decubit, fragilitatea capilară și tratamentul crizei hemoroidale. Aceste compoziții farmaceutice sunt utilizate ca venotonice și protectoare vasculare.

40 Exemplele de mai jos ilustrează invenția într-un mod nelimitativ.

Exemplul 1: Compoziții farmaceutice de tablete masticabile

Ingrediente	Cantitate (mg)	Conținut (%)
MPFF	1000,0	33,3
- Diosmină 90%	900,0	30
- Flavonoide 10%	100,0	3,3
Manitol	409,13	13,6
Sorbitol	1227,37	40,9
Maltodextrină	300	10
Aromă de portocale	33	1,1
Acesulfam de potasiu	2	0,06
Stearat de magneziu	22,5	0,75
Silice coloidală anhidră	6	0,2
Masa finală	3000,0	
Ingrediente	Cantitate (mg)	Conținut (%)
Diosmină micronizată	1000,0	33,3
Manitol	409,13	13,6
Sorbitol	1227,37	40,9
Maltodextrină	300	10

Aromă de portocale	33	1,1
Acesulfam de potasiu	2	0,06
Stearat de magneziu	22,5	0,75
Silice coloidală anhidră	6	0,2
Masa finală	3000,0	

Fabricarea tabletelor masticabile din Exemplul 1:

Diosmina micronizată sau fracțiunea flavonoidă purificată și micronizată este amestecată cu grijă cu excipienții fazei interne, adică manitol, sorbitol, maltodextrină, aromă de portocale, acesulfam de potasiu. Amestecul este umezit cu apă purificată folosind un vas sub presiune și apoi este granulat.

Granulele sunt uscate până când se obține o umiditate reziduală conformă cu specificațiile, adică aproximativ 2% umiditate reziduală. Granulele sunt apoi calibrate, omogenizate, apoi lubrificate cu stearat de magneziu. Granulele sunt în cele din urmă cernute printr-o sită cu un ochi al plasei de 0,8 mm, apoi comprimate cu ajutorul unor poansone.

Tabletele masticabile de diosmină micronizată și de fracțiune flavonoidă purificată și micronizată conform Exemplului 1 au o duritate de 196 N și, respectiv, 192 N (N=Newton).

Exemplul 2: proprietățile de curgere ale compozițiilor farmaceutice conform invenției

Fluiditatea unei pulberi este capacitatea sa de a curge liber într-un mod regulat și constant sub formă de particule individuale. Capacitatea de curgere a pulberilor condiționează așadar performanța și buna funcționare a procedeelelor de producție și joacă un rol în calitatea produsului final. Astfel, o pulbere cu fluiditate bună curge fără ajutor. În schimb, o pulbere coezivă are o fluiditate scăzută și trebuie să fie prevăzută un dispozitiv mecanic (agitare, vibrații) sau chimic (acoperire) pentru a facilita mișcarea acesteia.

Fluiditatea pulberilor și granulelor de diosmină micronizată conținută în doză mare și de fracțiune flavonoidă purificată, micronizată și conținută în doză mare conform invenției, măsurată prin diferite metode (indicele Carr, raportul Hausner și funcția de curgere Schultze) demonstrează că compozițiile farmaceutice conform invenției sunt foarte eficiente în procedeele de fabricare a tabletelor masticabile. În ciuda factorilor care sunt foarte nefavorabili randamentului procedeelelor de fabricație, cum ar fi micronizarea ingredientului activ și/sau un ingredient activ conținută în doză mare, fluiditatea compozițiilor farmaceutice conform invenției îndeplinește cerințele industriale și de reglementare.

Indicele Carr (Ic) caracterizează fluiditatea unui pat de pulbere în funcție de densitate. Acesta este determinat prin ecuația de mai jos:

$$Ic = (\rho_{\text{tasată}} - \rho_{\text{vrac}}) / \rho_{\text{tasată}}$$

unde ρ este densitatea și Ic o mărime fizică adimensională. Mărimile indicelui Carr se interpretează după cum urmează:

$Ic < 0,15$ fluiditate bună

$0,15 < Ic < 0,25$ fluiditate medie $Ic > 0,25$ fluiditate slabă

Raportul Hausner (Hr) caracterizează compresibilitatea și fluiditatea unei pulberi pe baza măsurătorilor de densitate (ρ). Acesta se calculează prin raportul dintre densitatea tasată ($\rho_{\text{tasată}}$) și densitatea în vrac (ρ_{vrac}) conform ecuației: $Hr = \rho_{\text{tasată}} / \rho_{\text{vrac}}$.

Hr este o mărime fizică adimensională. Dacă Hr este situat între 1,0 și 1,2, pulberea este puțin compresibilă, puțin coezivă și are o fluiditate bună; dacă Hr este situat între 1,2 și 1,4, pulberea este compresibilă, coezivă și are o fluiditate slabă. În cele din urmă, aparatul Schultze este o celulă cu forfecare pentru măsurarea funcției de curgere (FFC). O curgere ușoară este caracterizată printr-o FFC cuprinsă între 4 și 10 și o curgere liberă este caracterizată printr-o FFC mai mare de 10.

Metode	Pulberi sau granule	
	diosmină micronizată	fracțiune flavonoidă purificată și micronizată
IC	0,12-0,25 (fluiditate medie spre bună)	
HR	1,1-1,3 (fluiditate bună până la destul de bună)	
FFC	7-13 (curgere ușoară până la liberă)	

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- EP-A1- 0 541 874
- EP-A1- 0 711 560
- EP-A1- 2 745 839
- FR-A1- 2 661 610
- FR-A1- 2 845 597

(57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică sub forma unei tablete masticabile cuprinzând ca ingredient activ 1000 mg de diosmină micronizată, **caracterizată prin aceea că:**

- compoziția cuprinde cel puțin un poliol,
- compoziția cuprinde de la 30% până la 60% în greutate diosmină micronizată raportat la masa totală a compoziției.

2. Compoziție farmaceutică sub forma unei tablete masticabile cuprinzând ca ingredient activ 1000 mg de fracțiune flavonoidă purificată și micronizată cuprinzând de la 87% până la 93% diosmină și concomitent alte flavonoide într-o proporție de aproximativ 10% cuprinzând de la 2,5% până la 5,0% hesperidină, de la 0,9% până la 2,8% izoroifolină, de la 0,9% până la 2,8% linarină și mai puțin de 1% diosmetină, **caracterizată prin aceea că:**

- fracțiunea flavonoidă este rezultată dintr-un extract de rutacee,
- compoziția cuprinde cel puțin un poliol,
- compoziția cuprinde de la 30% până la 60% în greutate fracțiune flavonoidă purificată și micronizată raportat la masa totală a compoziției.

3. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde de la 40% până la 70% în greutate polioli raportat la masa totală a compoziției.

4. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 3, **caracterizată prin aceea că** raportul dintre masa celui cel puțin un poliol și masa ingredientului activ este strict mai mic de 2.

5. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 4, în care un poliol este sorbitolul.

6. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 5, cuprinzând un poliol și un liant.

7. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 6, cuprinzând un poliol, un liant și un lubrifiant.

8. Procedeu de fabricare a unei compoziții farmaceutice conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 7, **caracterizat prin aceea că** acesta este un procedeu prin granulare umedă, granulare uscată sau compresie directă.

9. Compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 7 pentru utilizarea sa în tratamentul insuficienței venoase și al crizei hemoroidale.