

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN LA FORMA DE UN COMPRIMIDO MASTICABLE DE DIOSMINA O DE UNA FRACCIÓN FLAVONOICA

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en la forma de un comprimido masticable fuertemente dosificado en diosmina micronizada.

La presente invención se refiere igualmente a una composición farmacéutica en la forma de un comprimido masticable fuertemente dosificado en fracción flavonoica purificada y micronizada (MPFF).

10 La fracción flavonoica se obtiene de un extracto de rutáceas. La fracción flavonoica purificada y micronizada utilizada en la invención contiene del 87% al 93% de diosmina y otros flavonoides de manera concomitante. Estos otros flavonoides a un nivel de aproximadamente el 10% comprenden 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.

15 La diosmina y la fracción flavonoica según la invención están micronizadas. La micronización del principio activo aumenta significativamente su biodisponibilidad. La micronización de los flavonoides como la diosmina es particularmente interesante para reforzar la absorción digestiva de estas sustancias que tienen una baja hidrosolubilidad y, por lo tanto, se absorben poco por la mucosa digestiva. Consecuentemente, es preferible desarrollar formas galénicas que comprenden diosmina o una fracción flavonoica micronizada con el fin de mejorar la biodisponibilidad.

20 Por otra parte, la fracción flavonoica según la invención se administra a dosis diarias que van de 1.000mg a 3.000mg con el fin de tratar las manifestaciones de la insuficiencia venosa crónica de los miembros inferiores. Debido a un aumento de las posologías diarias en el tratamiento de las principales indicaciones terapéuticas de la fracción flavonoica y de la diosmina, estos principios activos deben estar fuertemente dosificados en cada una de sus administraciones. Por otra parte, los tratamientos a base de fracción flavonoica son tratamientos a largo plazo que imponen una toma

25

30

fácil con el fin de favorecer el seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes. Consecuentemente, es preferible desarrollar formas galénicas que permitan una toma fácil para las personas ancianas y sin la adición de agua para los pacientes que los consumen fuera de casa.

- 5 La utilización en terapéutica 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 a 1.000mg de fracción flavonoica. Estos gránulos efervescentes se deben dispersar en agua antes del consumo
- 10 Las formas farmacéuticas de comprimido masticable, para chupar o para mascar que contienen diosmina se han descrito en la solicitud de patente internacional WO 2004/032942. Las formas farmacéuticas según la solicitud WO 2004/032942 no están fuertemente dosificadas en diosmina y no emplean el principio activo en forma micronizada.
- 15 Así, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en la forma de un comprimido masticable fuertemente dosificado en diosmina micronizada o en fracción flavonoica purificada y micronizada (MPFF).
- 20 La composición farmacéutica del comprimido masticable según la invención debe tener propiedades funcionales específicas con el fin de responder a las dificultades tecnológicas relativas a los comprimidos masticables fuertemente dosificados en principio activo micronizado.
- 25 En efecto, es necesario que la composición farmacéutica sea lo suficientemente compresible como para evitar los fenómenos de escisión y de friabilidad. La proporción muy alta de principio activo y la baja proporción de excipientes, con el fin de no aumentar la masa final del comprimido masticable, tienen un impacto negativo sobre las propiedades mecánicas deseadas del comprimido masticable.

Por otra parte, la micronización de los polvos de los principios activos tiene como efecto disminuir la capacidad de flujo de dichos polvos teniendo en cuenta el aumento de las fuerzas entre las partículas. El tamaño de las partículas es un factor esencial de la fluidez de los polvos la cual puede estar influenciada igualmente por la forma de las partículas y/o la humedad.

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica en la forma de un comprimido masticable fuertemente dosificado en fracción flavonoica purificada y micronizada que comprende diosmina, hesperidina, isorhoifolina, linarina y diosmetina.

Por «comprimido masticable» se entiende según la invención una forma farmacéutica conocida en la terminología anglosajona con el término «chewable tablet». Un comprimido «masticable» o un comprimido «para mascar» designan aquí formas farmacéuticas equivalentes.

Las formas farmacéuticas masticables son muy bien aceptadas por los pacientes y mejoran su seguimiento a pesar del hecho de que estas formas masticables sean comprimidos voluminosos de al menos 3.000mg de masa unitaria.

La diosmina y la fracción flavonoica están micronizadas en las composiciones farmacéuticas según la invención. La micronización consiste en un procedimiento que permite reducir el tamaño de las partículas de un polvo. La micronización del principio activo tal como la diosmina o una fracción flavonoica puede realizarse mediante diferentes sistemas de micronización. Estos sistemas de micronización pueden ser un triturador, un micronizador de chorro de aire o un micronizador de bolas para los que la presión de los chorros de aire o el caudal de alimentación de polvo varían en función de la granulometría esperada del principio activo micronizado.

El tamaño de los granos es una característica particularmente importante de los materiales pulverulentos tales como los polvos. La caracterización del tamaño de una partícula se hace en función de su diámetro o del diámetro de esferas equivalentes si la partícula tiene una forma irregular. Los diámetros de granos determinados por un granulómetro de difracción láser permiten caracterizar una distribución granulométrica o granulometría d_{50} , d_{90} (distribución del tamaño de las partículas).

En la presente invención un « d_{50} inferior a $X \mu\text{m}$ » significa que al menos el 50% de las partículas del micronizado tienen un tamaño inferior a $X \mu\text{m}$. En la presente invención un « d_{90} inferior a $X \mu\text{m}$ » significa que al menos el 90% de las partículas del micronizado tienen un tamaño inferior a $X \mu\text{m}$.

En un modo de realización, el d_{90} del principio activo micronizado es inferior a $5\mu\text{m}$. Un d_{90} inferior a $5\mu\text{m}$ engloba un d_{50} inferior a $4\mu\text{m}$, $3\mu\text{m}$, $2\mu\text{m}$, $1,8\mu\text{m}$, $1,6\mu\text{m}$, $1,5\mu\text{m}$.

En un modo de realización, el d_{50} del principio activo micronizado es inferior a $5\mu\text{m}$. Un d_{50} inferior a $5\mu\text{m}$ engloba un d_{50} inferior a $4\mu\text{m}$, $3\mu\text{m}$, $2\mu\text{m}$, $1,8\mu\text{m}$, $1,6\mu\text{m}$, $1,5\mu\text{m}$.

En determinados modos de realizaciones, la diosmina micronizada o la fracción flavonoica micronizada y purificada se caracterizan por una granulometría siguiente:

- un d_{50} inferior a $2\mu\text{m}$, preferentemente inferior a $1,6\mu\text{m}$ y/o
- un d_{90} inferior a $5\mu\text{m}$, preferentemente inferior a $2\mu\text{m}$, de manera más preferida inferior a $1,6\mu\text{m}$.

El diámetro medio de las partículas de principio activo micronizado en la composición farmacéutica según la invención es estrictamente inferior a $5\mu\text{m}$, preferentemente estrictamente inferior a $1,6\mu\text{m}$.

El porcentaje de diosmina micronizada o de fracción flavonoica purificada y micronizada en la composición farmacéutica está comprendido entre el 20% y el 80% de la masa total de la composición. De manera preferida, el

porcentaje de principio activo micronizado está comprendido entre el 30% y el 60% de la masa total de la composición. Las composiciones farmacéuticas según la invención permiten una administración de una gran cantidad de flavonoides por vía oral para cada dosis unitaria. Por composiciones

5 farmacéuticas «fuertemente dosificadas» se entiende formulaciones que contienen al menos el 20% de principio activo. La cantidad de diosmina o de fracción flavonoica en la composición farmacéutica está comprendida entre 1.000mg y 3.000mg, como 2.000mg, 1.500mg, 2.500mg.

10 Las composiciones farmacéuticas en la forma de comprimidos masticables fuertemente dosificados comprenden del 30% al 60% en peso de diosmina micronizada o de fracción flavonoica purificada y micronizada de la masa total de la composición y del 40% al 70% en peso de polioles de la masa total de la composición.

15 Con el fin de responder a las exigencias industriales inherentes a la fabricación del comprimido masticable que tiene un principio activo micronizado y fuertemente dosificado, es necesario seleccionar excipientes que ayuden a superar dichas exigencias industriales. Un excipiente debe entenderse como cualquier compuesto que forma parte de la formulación que está destinado a actuar como un simple soporte, es decir, que no está
20 destinado a tener una actividad biológica.

Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un poliol que tiene una función de diluyente.

Un diluyente sirve para obtener un volumen de polvo suficiente como para fabricar un comprimido con el tamaño deseado y cuyas características
25 físicas son compatibles con los procedimientos de fabricación por compresión directa, por ejemplo. Se utiliza como diluyente uno o varios polioles. Preferentemente, el poliol utilizado es el sorbitol. Se puede emplear ventajosamente dos polioles diferentes y preferentemente una mezcla de manitol y sorbitol. Los polioles como diluyente tienen la ventaja de ofrecer
30 un sabor azucarado y tienen excelentes propiedades de ligante y de

compresibilidad. Es posible sustituir el manitol o el sorbitol por otro poliol principalmente el xilitol o el maltitol.

5 En la composición farmacéutica según la invención la relación de la masa del poliol o de los polioles respecto a la masa de principio activo es estrictamente inferior a 2, preferentemente la relación es inferior a 1,6.

Además del principio activo micronizado y del o de los polioles, la composición farmacéutica según la invención contiene uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el objeto de la
10 invención puede ser una composición farmacéutica que comprende el principio activo micronizado, uno(s) poliol(es) y un ligante o bien una composición farmacéutica que comprende el principio activo micronizado, uno(s) poliol(es), un ligante y un lubricante.

Los ligantes o aglutinantes son agentes cuyo papel es ligar entre ellas las
15 diferentes partículas de la composición farmacéutica. Entre los ligantes se pueden citar la maltodextrina y la povidona. Los lubricantes tienen como función evitar los fenómenos de gripado, adhesión, cohesión durante los diferentes procesos industriales. El lubricante se elige entre otros entre el ácido esteárico, el estearato de magnesio o el talco.

20 Pueden añadirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la composición farmacéutica según la invención tales como aromas, edulcorantes o ligantes

A título de ejemplo de excipientes, se pueden citar:

Los aromatizantes o aromas, que tienen como objeto enmascarar los
25 sabores desagradables y atenuar las consistencias terrosas: aroma de naranja, aroma de limón, aroma de caramelo blando, aroma de vainilla/limón;

Los edulcorantes aumentan el sabor azucarado de la composición: aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarina sódica, ciclamato de potasio; y

Los agentes de flujo como la sílice coloidal anhidra.

La composición según la invención puede ser una composición farmacéutica de liberación inmediata, prolongada o retardada. Preferentemente, la
5 composición según la invención es una composición de liberación inmediata.

La invención se extiende al procedimiento de preparación por granulación húmeda de un comprimido masticable tal como se ha descrito supra, que comprende al menos las etapas siguientes:

- 10 a) mezclado de la diosmina micronizada o de la fracción flavonoica purificada y micronizada, polioles, ligantes, aromas y edulcorantes;
- b) después del mezclado realizar la humidificación. La masa húmeda así obtenida se granula entonces, se seca y se calibra;
- c) lubricación del gránulo obtenido en la etapa b) mediante sílice
15 coloidal y estearato de magnesio;
- d) compresión de la mezcla lubricada.

En un modo de realización preferido, el comprimido masticable según la invención se prepara según un procedimiento por compresión directa que
20 comprende al menos las etapas siguientes:

- a) mezclado de la diosmina micronizada o de la fracción flavonoica purificada y micronizada, polioles, ligantes, aromas y edulcorantes;
- b) lubricación de la mezcla obtenida en la etapa a) mediante sílice coloidal y estearato de magnesio;
- 25 c) compresión directa de la mezcla lubricada.

En un modo de realización igualmente preferido, el comprimido masticable según la invención se prepara según un procedimiento por granulación por compactación o por granulación seca que comprende al menos las etapas
30 siguientes:

- a) mezclado de la diosmina micronizada o de la fracción flavonoica purificada y micronizada, polioles, ligantes, aromas y edulcorantes;
- b) después del mezclado realizar la compactación en gránulos;
- c) lubricación del gránulo obtenido en la etapa b) mediante sílice coloidal y estearato de magnesio;
- d) compresión de la mezcla lubricada.

Preferentemente, al final del procedimiento se obtienen comprimidos masticables cuya dureza medida por aplastamiento diametral está comprendida entre 180N y 220N (N=Newtons). Preferentemente, los comprimidos masticables tienen una dureza comprendida entre 180N y 200N.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de las composiciones farmacéuticas según la invención en el tratamiento de la enfermedad venosa, más particularmente, de la insuficiencia venosa tales como piernas pesadas, dolores, impaciencias del primo-decúbito, fragilidad capilar y el tratamiento de la crisis hemorroidal. Estas composiciones farmacéuticas se utilizan como venotónico y vasculoprotector.

Les ejemplos siguientes ilustran la invención de manera no limitativa.

Ejemplo 1: Composiciones farmacéuticas de comprimidos masticables

Ingredientes	Cantidad (mg)	Contenido (%)
MPFF	1.000,0	33,3
- Diosmina 90%	900,0	30
- Flavonoides 10%	100,0	3,3
manitol	409,13	13,6
Sorbitol	1.227,37	40,9
Maltodextrina	300	10
Aroma de naranja	33	1,1
Acesulfamo de potasio	2	0,06

Estearato de magnesio	22,5	0,75
Sílice coloidal anhidra	6	0,2
Masa final	3.000,0	

Ingredientes	Cantidad (mg)	Contenido (%)
Diosmina micronizada	1.000,0	33,3
manitol	409,13	13,6
Sorbitol	1.227,37	40,9
Maltodextrina	300	10
Aroma de naranja	33	1,1
Acesulfamo de potasio	2	0,06
Estearato de magnesio	22,5	0,75
Sílice coloidal anhidra	6	0,2
Masa final	3.000,0	

Fabricación de los comprimidos masticables del ejemplo 1:

5 La diosmina micronizada o la fracción flavonoica purificada y micronizada se mezcla cuidadosamente con excipientes de la fase interna, es decir, manitol, sorbitol, maltodextrina, aroma de naranja, acesulfamo de potasio. La mezcla se humidifica con agua purificada mediante un depósito bajo presión y se granula.

10 Los gránulos se secan hasta obtener una humedad residual conforme a las especificaciones, es decir, aproximadamente un 2% de humedad residual. Los gránulos se calibran entonces, se homogeneizan y se lubrican con estearato de magnesio. Los gránulos se tamizan finalmente en un tamiz con 0,8mm de abertura de malla y se comprimen mediante punzones.

Los comprimidos masticables de diosmina micronizada y de fracción flavonoica purificada y micronizada según el ejemplo 1 tienen respectivamente una dureza de 196 N y 192 N (N=Newton).

5 Ejemplo 2: propiedades de flujo de las composiciones farmacéuticas según la invención

La fluidez de un polvo es su aptitud para fluir libremente de manera regular y constante en forma de partículas individuales. La aptitud para el flujo de los polvos condiciona, por lo tanto, los rendimientos y el buen funcionamiento de los procedimientos de producción y juega un papel en la calidad del producto final. Así, un polvo que posee una buena fluidez fluye sin ayuda. A la inversa, un polvo cohesivo tiene una baja fluidez y debe proveerse de un dispositivo mecánico (agitación, vibración) o químico (recubrimiento) para facilitar su puesta en movimiento.

15 La fluidez de los polvos y de los gránulos de diosmina micronizada fuertemente dosificada y de fracción flavonoica purificada, micronizada y fuertemente dosificada según la invención medida por diferentes métodos (índice de Carr, relación de Hausner y función de flujo de Schultze) demuestra que las composiciones farmacéuticas según la invención tienen
20 muy buen comportamiento en los procedimientos de fabricación de los comprimidos masticables. A pesar de factores muy desfavorables en el rendimiento de los procedimientos de fabricación, tales como la micronización del principio activo y/o un principio activo fuertemente dosificado, la fluidez de las composiciones farmacéuticas según la invención
25 responde a las exigencias industriales y reglamentarias.

El índice de Carr (Ic) cualifica el flujo de un lecho de polvo en función de la masa volúmica. Se determina por la ecuación siguiente:

$$Ic = (\rho_{asentada} - \rho_{aparente}) / \rho_{asentada}$$

donde ρ es la masa volúmica e I_c una magnitud física sin dimensión. Las magnitudes del índice de Carr se interpretan de la manera siguiente:

$I_c < 0,15$ buena fluidez

$0,15 < I_c < 0,25$ fluidez media

5 $I_c > 0,25$ mala fluidez

La relación de Hausner (H_r) cualifica la compresibilidad y el flujo de un polvo a partir de mediciones de masa volúmica (ρ). Se calcula por la relación de la masa volúmica asentada (ρ_{asentada}) respecto a masa volúmica aparente

10 (ρ_{aparente}) según la ecuación: $H_r = \rho_{\text{asentada}} / \rho_{\text{aparente}}$

H_r es una magnitud física sin dimensión. Si H_r se sitúa entre 1,0 y 1,2, el polvo es poco compresible, poco cohesivo y tiene un buen flujo; si H_r se sitúa entre 1,2 y 1,4, el polvo es compresible, cohesivo y presenta un mal flujo.

15 Finalmente, el aparato de Schultze es una celda de cizallamiento para medir la función de flujo (FFC). Un flujo fácil se caracteriza por un FFC comprendido entre 4 y 10 y un flujo libre se caracteriza por un FFC superior a 10.

Métodos	Polvos o Gránulos	
	diosmina micronizada	fracción flavonoica purificada y micronizada
I_c	0,12-0,25 (fluidez media a buena)	
H_r	1,1-1,3 (fluidez buena a bastante buena)	
FFC	7-13 (flujo fácil a libre)	