

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393503** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.03.04**

(51) Int. Cl. *C07H 1/00* (2006.01)  
*C07H 17/07* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.07.05**

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДИОСМИНА И ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ**

---

(31) **21305932.2**

(32) **2021.07.06**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/068596**

(87) **WO 2023/280857 2023.01.12**

(71) Заявитель:  
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)**

(72) Изобретатель:

**Сари Озкан, Скьяви Бруно, Лаваль  
Стефан (FR), Рассон Корентен (BE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) Способ получения диосмина и флавоноидной фракции путём прямого окисления гесперидина.

---

**A1**

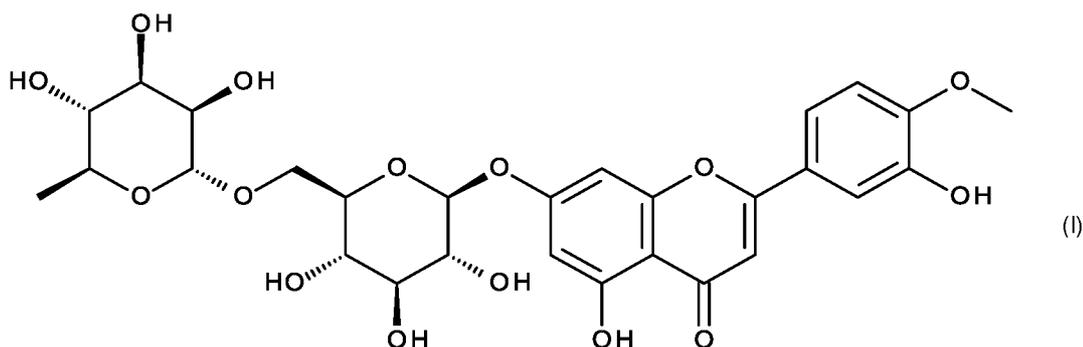
**202393503**

**202393503**

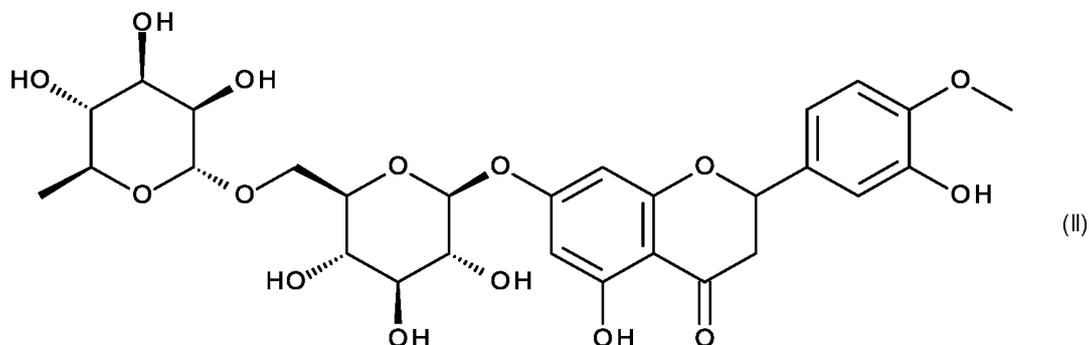
**A1**

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДИОСМИНА И ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ

- 5 Настоящее изобретение относится к способу получения диосмина.  
Диосмин представляет собой соединение формулы (I):



- 10 Диосмин синтезируют путем окисления гесперидина. Гесперидин представляет собой соединение формулы (II):



- Гесперидин получают из природных веществ (недозревших апельсинов). Разнообразие используемых апельсинов приводит к гесперидинам неодинаковой чистоты, содержащим другие флавоноиды с переменным содержанием. Например, гесперидин может содержать до 4 % изонарингина, который при окислении превращается в изороифолин.

- Поэтому диосмин обычно содержит другие флавоноиды, некоторые из которых образуются в результате окисления флавоноидов, присутствующих в исходном гесперидине, а другие являются вторичными продуктами реакции.

Технические требования, установленные Европейской фармакопеей, являются следующими:

Вещества	Технические характеристики диосмина (Европейская фармакопея)
Диосмин	от 90,0 до 102,0 %
Гесперидин	< 4,0 %
Диосметин	< 2,0 %
Изороифолин	< 3,0 %
Линарин	< 3,0 %
6-Йододиосмин	< 0,6 %

Диосмин, согласно Фармакопее, означает диосмин, удовлетворяющий вышеуказанным характеристикам.

5 Диосмин также является основным компонентом микронизированной очищенной фракции флавоноидов или FFPM (Daflon®).

Под фракцией флавоноидов подразумевают активное начало, содержащее примерно 90 % диосмина, смешанного с гесперидином, диосметином, линарином и изороифолином.

10 Флавоноидная фракция в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержит от 86,0 до 95,0 % диосмина, от 2,5 до 6,0 % гесперидина, от 0,2 до 2 % диосметина, от 0,8 до 3,5 % линарина и от 0,8 до 3,5 % изороифолина.

15 Кроме того, флавоноидная фракция в соответствии с настоящим изобретением может содержать другие флавоноиды, полученные из гесперидина, общее содержание которых не превышает 1,0 %.

Диосмин согласно Фармакопее и очищенную микронизированную фракцию флавоноидов используют при лечении венозных заболеваний, таких как хроническая венозная недостаточность или геморроидальные заболевания.

20 Учитывая их фармацевтический интерес, важно получить их с отличным выходом и хорошей чистотой, даже начиная с гесперидина с чистотой от 90 до 95 %.

В частности, важно, чтобы полученный диосмин, будь то в форме диосмина согласно Фармакопее или флавоноидной фракции, содержал менее 0,6 % 6-йододиосмина.

25 В литературных источниках описаны способы получения диосмина из гесперидина.

В патентных заявках FR2311028 и WO 2016/124585 описано получение диосмина путем ацетилирования гесперидина, окисления ацетилированного гесперидина до ацетилированного диосмина и последующего деацетилирования.

Этот способ не является идеальным, так как выход составляет всего 65 % и 77 % соответственно. Кроме того, он включает в себя несколько стадий.

В патентных заявках EP3321273 и FR2782518 описано получение диосмина путем окисления гесперидина йодом в одну стадию в амидном растворителе (EP3321273) или в пиридине (FR2782518).

Однако использование йода в стехиометрических количествах проблематично в промышленных масштабах.

Задача настоящего изобретения заключалась в получении диосмина согласно Фармакопее или флавоноидной фракции гесперидина за одну стадию перед выделением (без прохождения стадии ацетилирования гесперидина и деацетилирования ацетилированного диосмина) с отличным выходом и при минимизации содержания 6-йододиосмина в полученном продукте.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу получения диосмина согласно Фармакопее или флавоноидной фракции путем окисления гесперидина в диосмин парой окислитель-донор йода при температуре от 80 до 120 °C в смеси полярного апротонного растворителя и уксусной кислоты с последующим выделением путем добавления воды, фильтрования, промывки и сушки.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения диосмин получают в виде диосмина согласно Фармакопее.

Согласно другому варианту осуществления диосмин получают в виде флавоноидной фракции, содержащей от 86,0 до 95,0 % диосмина, от 2,5 до 6,0 % гесперидина, от 0,2 до 2 % диосметина, от 0,8 до 3,5 % линарина и от 0,8 до 3,5 % изороифолина.

Кроме того, флавоноидная фракция в соответствии с настоящим изобретением может содержать другие флавоноиды, полученные из гесперидина, общее содержание которых не превышает 1,0 %.

Пару окислитель-донор йода предпочтительно выбирают из числа NaI/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, KI/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBAI/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и NaI/I<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Количество донора йода NaI, KI или TBAI предпочтительно составляет от 0,4 до 0,8 молярного эквивалента по отношению к используемому гесперидину.

Количество пероксида водорода предпочтительно составляет от 0,9 до 1,1 молярного эквивалента по отношению к используемому гесперидину.

При использовании  $\text{NaI/I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$  молярное соотношение  $\text{NaI/I}_2$  предпочтительно составляет примерно 9/1.

5 Среди полярных апротонных растворителей, которые можно использовать в способе в соответствии с изобретением, можно назвать, например, диметилсульфоксид, N-метилпирролидон и диметилацетамид.

Предпочтительным полярным апротонным растворителем является диметилсульфоксид.

10 Когда полярным апротонным растворителем является диметилсульфоксид, во время получения могут образовываться S-метилованные примеси. Важно свести к минимуму содержание этих примесей.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения полученный сырой диосмин очищают путем обработки основанием/кислотой: переводят в раствор в воде в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, затем осаждают путем солеобразования с кислотой, такой как серная кислота, фильтруют, промывают и сушат.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения сырой диосмин сначала растирают в органическом растворителе, таком как диметилсульфоксид, N-бутилпирролидон, пиридин, сульфолан, диметилкарбонат или пропиленкарбонат, или в смеси органического растворителя и воды, такой как смесь пиридина и воды, затем фильтруют и промывают водой перед обработкой основанием/кислотой.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения полученный диосмин очищают путем обработки основанием/кислотой в присутствии пероксида водорода.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

Чистота гесперидина, использованного в примерах, составляла 93,6 %. Использование гесперидина высокой степени чистоты позволяет получить диосмин согласно Фармакопее.

Сокращения:

ДМСО диметилсульфоксид

экв. молярные эквиваленты (по отношению к гесперидину)

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

m/m соотношение, выраженное в масса/масса

NBP N-бутилпирролидон

но не обнаружено

TBAI йодид тетрабутиламмония

5 об./мин. оборотов в минуту

об. объемный эквивалент (выраженный в л/кг использованного флавоноида)

Пример 1: Неочищенный диосмин

10 В реактор емкостью 6 л вводят гесперидин (800 г, 1,31 моль, 1,0 экв.) и йодид натрия (123,7 г, 0,82 моль, 0,63 экв).

Затем добавляют ДМСО (3,1 об. или 2,48 л) и уксусную кислоту (0,5 об. или 0,40 л).

Встряхивают со скоростью 250 об./мин. (якорная мешалка), затем нагревают до 97 °С ( $T_{\text{масса}}$ ).

15 При температуре 97 °С добавляют 3,5 М водный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (367 мл, 0,98 экв.).

В конце разливки гетерогенную реакционную среду оставляют перемешиваться при 97 °С в течение 15 мин., затем снова доводят до 25 °С.

20 При 25 °С добавляют воду (1,5 об., или 1,2 л) (экзотерма 12 °С), затем среду фильтруют через фритту пористостью 3.

Осадок промывают водой (2 x 2,5 об., или 2x 2,0 л).

Полученный осадок сливают на фильтр. Полученный таким образом неочищенный диосмин можно использовать непосредственно в следующей стадии.

25 Альтернативно его можно выделить и высушить в вентилируемой печи при температуре 80 °С в течение ночи. После чего получают диосмин с выходом 94 % и содержанием 6-йододиосмина 0,52 %.

Пример 2: Обработка основанием/кислотой и микронизация

30 Невысушенный сырой диосмин, полученный в примере 1, переносят в реактор емкостью 6 л.

Добавляют воду (5,0 об. по отношению к гесперидину, использованному в примере 1, т.е. 4,0 л) и гидроксид натрия (611 г, 4,58 моль, 3,5 экв.).

Встряхивают при температуре 25 °С до полного растворения (обычно в течение 1 ч.).

Среду осветляют на подушке Clarcel<sup>®</sup>, затем фильтрат переносят в реактор емкостью 6 л.

5 Раствор охлаждают до 10 °С, затем медленно добавляют 37 % серную кислоту (обычно 611 г, 2,30 моль), не превышая 13 °С (Т<sub>масса</sub>) и до достижения рН=3.

Встряхивают в течение 45 минут при температуре 10 °С для завершения осаждения.

Фильтруют среду через фритту пористостью 3.

Осадок промывают водой (2 x 2,5 об., или 2 x 2,0 л).

10 Продукт сушат в вентилируемой печи при температуре 80 °С в течение ночи. Полученный продукт можно использовать на стадии переработки в присутствии пероксида водорода.

Альтернативно полученное твердое вещество можно микронизировать.

15 Диосмин затем получают в виде микронизированной флавоноидной фракции с выходом 92 % по гесперидину и содержанием 6-йододиосмина 0,5 %.

Вещества	Процентное содержание в продукте примера 2
Диосмин	87,8 %
6-йододиосмин	0,5 %

Пример 3: Обработка основанием/кислотой в присутствии пероксида водорода

20 Обработка основанием/кислотой в присутствии пероксида водорода позволяет устранить любые S-метилованные примеси.

В колбу Эрленмейера емкостью 250 мл вносят диосмин, полученный перед микронизацией в примере 2 (10,0 г, 16,4 ммоль).

Затем добавляют воду (5,0 об., или 50 мл) и соду (7,67 г, 3,5 экв.).

Взбалтывают до полного растворения.

25 Добавляют пероксид водорода 35 % (0,1 или 0,2 экв.) одной порцией, затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение от 30 минут до 3 ч.

Охлаждают до 10 °С, затем добавляют серную кислоту (7,40 г, 1,7 экв.) до тех пор, пока рН не станет равным 3.

30 Фильтруют среду через фритту пористостью 3.

Осадок промывают водой (2 x 2,0 об., или 2 x 10 мл).

Затем твердое вещество сушат в течение ночи при 80 °С в вентилируемой печи.

Диосмин получают в виде флавоноидной фракции.

Вещества	0,1 экв. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30 мин.	0,2 экв. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3 ч.
Диосмин	88,1 %	88,6 %
6-йододиосмин	0,4 %	0,4 %

5        Пример 4: Растирание с пиридином/водой, затем обработка основанием/кислотой

Выделенный и высушенный сырой диосмин, полученный в примере 1, растирали в бинарной системе пиридин/H<sub>2</sub>O 6/1 (объемное соотношение), при 25 °С, в течение 90 мин. Такое растирание позволяет снизить содержание 6-  
10 йододиосмина и устранить любые S-метилированные примеси.

Неочищенный диосмин (100 г, сухая масса, 164,3 ммоль), полученный в примере 1, переносят в реактор емкостью 1 л.

Добавляют воду (1,0 об., или 100 мл) и пиридин (6 об., или 600 мл).

Встряхивают при температуре 25 °С в течение 90 минут.

15        Среду фильтруют на фритте пористостью 3.

Осадок промывают водой (2 x 2,5 об., или 2 x 250 мл).

Твердое вещество отжимают на фильтре и продукт переносят без дополнительной сушки в реактор емкостью 1 л.

20        Добавляют воду (5,0 об., или 500 мл) и гидроксид натрия (76,7 г, 575,1 моль, 3,5 экв.).

Встряхивают при 25 °С до полного растворения (обычно в течение 1 ч.).

Среду осветляют на подушке Clarcel<sup>®</sup>, затем фильтрат переносят в реактор объемом 1 л.

25        Раствор охлаждают до 10 °С, затем медленно добавляют 37 % серную кислоту (обычно 76,7 г, 289,3 ммоль), не превышая 13 °С (T<sub>масса</sub>) и до достижения рН=3.

Встряхивают в течение 45 минут при температуре 10 °С для завершения осаждения.

Среду фильтруют через фритту пористостью 3.

30        Осадок промывают водой (2 x 2,5 об. или 2 x 250 мл).

Продукт сушат в вентилируемой печи при температуре 80 °С в течение ночи.

Диосмин получают в виде флавоноидной фракции с чистотой более 88 %, выходом 88 % по гесперидину и содержанием 6-йоддиосмина 0,4 %.

Вещества	
Диосмин	88,4 %
6-йододиосмин	0,4 %
S-метилованные примеси	Не обнаружены

5

Пример 5: Растирание в других растворителях.

Используемый неочищенный диосмин получали в условиях примера 1.

Растирание в ДМСО:

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл помещают диосмин (5,0 г) и ДМСО (3 об.), затем нагревают при 80 °С до полного растворения.

Дают остыть до 25 °С, затем добавляют воду (3 об.). Фильтруют через фритту пористостью 3, осадок промывают водой (2 x 2,5 об.), затем сушат в вентилируемой печи в течение ночи при 80 °С.

Диосмин получают в виде флавоноидной фракции (4,9 г).

15 Растирание с сульфоланом:

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл помещают диосмин (5,0 г) и сульфолан (7 об.), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч.

20 Фильтруют через фритту пористостью 3. Осадок промывают водой (2 x 2,5 об.), затем сушат в вентилируемой печи в течение ночи при 80°С.

Диосмин получают в виде флавоноидной фракции (5,0 г).

Растирание с диметилкарбонатом:

25 В трехгорлую колбу емкостью 100 мл помещают диосмин (5,0 г) и диметилкарбонат (7 об.), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч.

Фильтруют через фритту пористостью 3. Осадок промывают водой (2 x 2,5 об.), затем сушат в вентилируемой печи в течение 2 дней при 50 °С.

Диосмин получают в виде флавоноидной фракции (4,9 г).

Растирание с пропиленкарбонатом:

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл помещают диосмин (5,0 г) и пропиленкарбонат (7 об.), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч.

5 Фильтруют через фритту пористостью 3. Осадок промывают водой (2 x 2,5 об.), затем сушат в вентилируемой печи в течение 2 дней при 50 °С.

Диосмин получают в виде флавоноидной фракции (4,8 г).

Растирание с NBP:

10 В трехгорлую колбу емкостью 100 мл помещают диосмин (5,0 г) и N-бутилпирролидон (7 об.), затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч.

Фильтруют через фритту пористостью 3. Осадок промывают водой (2 x 2,5 об.), затем сушат в вентилируемой печи в течение ночи при 80 °С.

Диосмин получают в виде флавоноидной фракции (4,8 г).

Вещества	Неочищенный диосмин	Очистка путем растирания				
		ДМСО	Сульфолан	Диметилкарбонат	Пропиленкарбонат	NBP
Диосмин	88,2 %	86,8 %	86,9 %	86,9 %	86,9 %	87,3 %
6-йододиосмин	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,4 %
S-метилированные примеси	<0,1 %	но	но	но	но	но

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения диосмина окислением гесперидина парой окислитель-донор йода при температуре от 80 до 120 °С в смеси полярного аprotонного растворителя и уксусной кислоты с последующим выделением путем добавления воды, фильтрования, промывки и сушки.

2. Способ по п. 1, в котором полученный диосмин находится в виде диосмина согласно Фармакопее, содержащего от 90,0 до 102,0 % диосмина, менее 4,0 % гесперидина, менее 2,0 % диосметина, менее 3,0 % изороифолина, менее 3,0% линарина и менее 0,6 % 6-йододиосмина.

3. Способ по п. 1, в котором полученный диосмин находится в виде флавоноидной фракции, содержащей от 86,0 до 95,0 % диосмина, от 2,5 до 6,0 % гесперидина, от 0,2 до 2 % диосметина, от 0,8 до 3,5 % линарина и от 0,8 до 3,5 % изороифолина.

4. Способ по п. 1 или 3, в котором полученный диосмин содержит менее 0,6 % 6-йододиосмина.

5. Способ по одному из пп. 1 - 4, в котором пару окислитель-донор йода выбирают из  $\text{NaI}/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{KI}/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{TVAI}/\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{NaI}/\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ .

6. Способ по п. 5, в котором парой окислитель-донор йода является  $\text{NaI}/\text{H}_2\text{O}_2$ .

7. Способ по п. 6, в котором количество  $\text{NaI}$  составляет от 0,4 до 0,8 молярных эквивалентов по отношению к используемому гесперидину.

8. Способ по одному из пп. 5 - 7, в котором количество пероксида водорода составляет от 0,9 до 1,1 молярных эквивалентов по отношению к используемому гесперидину.

9. Способ по одному из пп. 1 - 8, в котором полярный апротонный растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

5 10. Способ по одному из пп. 1 - 9, в котором полученный диосмин очищают путем обработки основанием/кислотой.

10 11. Способ по одному из пп. 1 - 9, в котором полученный диосмин сначала растирают в органическом растворителе, таком как диметилсульфоксид, N-бутилпирролидон, пиридин, сульфолан, диметилкарбонат или пропиленкарбонат, или в смеси органического растворителя и воды, такой как смесь пиридина и воды, затем фильтруют и промывают водой перед проведением обработки основанием/кислотой.

15 12. Способ по одному из пп. 1 - 11, при котором полученный диосмин очищают путем обработки основанием/кислотой в присутствии пероксида водорода.