



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20190100325

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσης: **12.11.2020**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1009871**

A61K 31/485 ^(2020.01)

A61K 47/34 ^(2020.01)

A61K 9/16 ^(2020.01)

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **30.07.2019**

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
15.12.2020 ΕΔΒΙ 11/2020

(73) Δικαιούχος (οί):

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.; Δερβενακίων 6, 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ
(ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):
ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.; Δερβενακίων 6, 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ
(ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(72) Εφευρέτης (ες):
ΚΑΡΑΒΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΑΝΔΡΕΑ; , GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΔΙΑ ΝΑΛΤΡΕΞΟΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΑΥΤΟΥ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING NALTREXONE MICROSPHERES AND METHOD OF PREPARATION THEREOF

(57) Περίληψη

Η παρούσα εφεύρεση αφορά ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης, το οποίο περιέχει θεραπευτικά δραστική ποσότητα Ναλτρεξόνης ή κάποιου φαρμακευτικά αποδεκτού άλατος αυτής σε σκεύασμα μικροσφαιριδίων καθώς και μέθοδο για την παρασκευή αυτού. Η παρούσα εφεύρεση αφορά επίσης την αντιμετώπιση του εθισμού.

G R 2 0 1 9 0 1 0 0 3 2 5 G R 1 0 0 9 8 7 1

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΔΙΑ
ΝΑΛΤΡΕΞΟΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΑΥΤΟΥ

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

5

Η παρούσα εφεύρεση αφορά ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης το οποίο περιέχει θεραπευτικά δραστική ποσότητα Ναλτρεξόνης ή κάποιου φαρμακευτικά αποδεκτού άλατος αυτής σε σκεύασμα μικροσφαιριδίων καθώς και μέθοδο για την παρασκευή αυτού.

10 ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η Ναλτρεξόνη, η οποία είναι γνωστή και ως ((4R,4aS,7aR,12bS)-3-(κυκλοπροπυλομεθυλο)-4a,9-διωδροξυ-2,4,5,6,7a,13-εξαϋδρο-1H-4,12-μεθανοβενζοφουρο [3,2-e] ισοκινολιν-7-όνη) είναι οπιοειδής ανταγωνιστής που προκαλεί πλήρη ή μερική αποκατάσταση των επιδράσεων των οπιοειδών και χρησιμοποιείται και ως θεραπεία για την υπερβολική δόση οπιοειδών. Η Ναλτρεξόνη είναι αποτελεσματική και για την αντιμετώπιση της κατάχρησης διεγερτικών ουσιών (WO 2006/115743), του νευροπαθητικού άλγους (WO 2006/115302) και της εξάρτησης από το αλκοόλ (WO 2002/056964).

20 Η Ναλτρεξόνη έχει σχετικά μικρό χρόνο ημίσειας ζωής σε σχέση με τα άλλα οπιοειδή που ανέρχεται σε περίπου 4 ώρες. Αντιστοίχως, συχνά απαιτούνται επαναληπτικές δόσεις Ναλτρεξόνης για να αποφευχθεί η επανεμφάνιση συμπτωμάτων εθισμού σε οπιοειδή μόλις περάσει η επίδραση της Ναλτρεξόνης. Η Ναλτρεξόνη κυκλοφορεί στο εμπόριο με τη μορφή δισκίων με επικάλυψη υμενίου καθώς και ως δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Παρόλα αυτά, τα δισκία χορήγησης δια στόματος έχουν χρόνο δράσης που κυμαίνεται μεταξύ 24 και 48 ωρών μόνο και έχει καταγραφεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρή εξάρτηση από τα οπιοειδή είτε ξεχνούν είτε συνειδητά επιλέγουν να μην λάβουν το φάρμακό τους καθιστώντας τη θεραπεία αναποτελεσματική. Για να επιλυθεί αυτό το πρόβλημα αναπτύχθηκαν ενέσεις που δημιουργούν «δεξαμενή» βαθμιαίας αποδέσμευσης του φαρμάκου και χορηγούνται μία 25 φορά κάθε μήνα. Τα συστήματα αποδέσμευσης των βιοδιαθέσιμων φαρμάκων, όπως οι ίνες, τα εμφυτευόμενα δισκία ή τα σκληρά σύμπηκτα και τα μικροσφαιρίδια χρησιμοποιούνται για 30 την παρασκευή παρεντερικών σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Ένα σκεύασμα που δημιουργεί δεξαμενή περιγράφηκε πρόσφατα στην αμερικανική ευρεσιτεχνία US-A-2019/000834 ως υγρό ενέσιμο που σχηματίζει μάζα υπό μορφή γέλης και διαλύεται με προκαθορισμένο ρυθμό απελευθερώνοντας θεραπευτική ποσότητα ναλτρεξόνης σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

5

Πρόσφατα περιγράφηκε επίσης και σκεύασμα εμφυτευόμενου σύμπηκτου που περιέχει ναλτρεξόνη στην αμερικανική ευρεσιτεχνία US-A-2018/0338925. Τα δισκία/σύμπηκτα παρέχουν ελεγχόμενη αποδέσμευση ναλτρεξόνης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα που φτάνει τους 6 μήνες.

10

Γενικά, στον επιστημονικό κλάδο είναι γνωστά διάφορα σκευάσματα πολυμερών που έχουν σχεδιαστεί για να παρέχουν βαθμιαία ή αργή αποδέσμευση. Η αμερικανική ευρεσιτεχνία US3773919 περιγράφει σκεύασμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, στο οποίο ένα υδατοδιαλυτό πεπτιδικό φάρμακο διασπείρεται σε βιοδιαθέσιμο και βιοσυμβατό γραμμικό πολυμερές πολυλακτιδίου ή πολυμερές γαλακτικού-συν-γλυκολιδικού οξέος. Ωστόσο, δεν περιγράφονται τα μοτίβα απελευθέρωσης.

15

Πολυμερή γαλακτικού-συν-γλυκολιδικού οξέος για σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης ναφαρελίνης, ενός αναλόγου της LHRH, περιγράφονται και στην αμερικανική ευρεσιτεχνία US4675189. Πολυμερή και συμπολυμερή γαλακτικού οξέος καθώς και γαλακτικά/γλυκολιδικά συμπολυμερή για χρήση σε χειρουργικές εφαρμογές περιγράφονται και σε διάφορες άλλες ευρεσιτεχνίες, όπως οι αμερικανικές ευρεσιτεχνίες US3991776, US4076798 και US4118470.

20

Είναι σαφές λόγω της προηγούμενης τεχνολογικής γενιάς ότι τα διάφορα σκευάσματα ναλτρεξόνης που είναι διαθέσιμα επί του παρόντος έχουν διάφορα μειονεκτήματα που περιορίζουν τη χρησιμότητα τους. Το στεατικό μαγνήσιο και γενικά τα άλατα μετάλλων προκαλούν ερεθισμό και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης ή του εμφυτεύματος όταν συνδυάζονται με τη δραστική ουσία. Έγινε προσπάθεια μείωσης του ερεθισμού και της φλεγμονής στο σημείο του εμφυτεύματος μέσω συνδυασμού σκευασμάτων ναλτρεξόνης με τριαμσινολόνη αλλά αυτού του είδους τα κορτικοστεροειδή συχνά προκαλούν παρενέργειες που περιορίζουν τη χρήση τους. Περαιτέρω πρόβλημα αποτελεί η αποδόμηση της δραστικής ουσίας καθώς κάποια προϊόντα αποδόμησης της ναλτρεξόνης μπορεί να είναι τοξικά.

30

Συνεπώς, συνεχίζει να υφίσταται ανάγκη ανάπτυξης ενός παρεντερικού σκευάσματος που περιέχει ναλτρεξόνη και μπορεί να επιλύσει τα προβλήματα της προηγούμενης τεχνολογικής γενιάς, επιτυγχάνει σταθερά επίπεδα στο πλάσμα και ξεπερνά τις ανεπιθύμητες φαρμακολογικές παρενέργειες.

5

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

10 Η παρούσα εφεύρεση αποσκοπεί στην ανάπτυξη σταθερού φαρμακευτικού σκευάσματος βαθμιαίας αποδέσμευσης για παρεντερική χορήγηση, το οποίο περιέχει Ναλτρεξόνη ή κάποιο φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής. Το σκεύασμα σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση αποτελείται από Ναλτρεξόνη ενθλακωμένη σε μικροσφαιρίδια, η οποία απελευθερώνεται σε διάστημα ενός μηνός και ενδείκνυται για χρήση για την αντιμετώπιση του σωματικού εθισμού σε οπιοειδή και αλκοόλ.

15 Συνεπώς, στόχο της παρούσας αποτελεί η παροχή σκευάσματος με φυσική και χημική σταθερότητα, το οποίο να επιλύει τα μειονεκτήματα των σκευασμάτων της προηγούμενης τεχνολογικής γενιάς.

20 Περαιτέρω στόχο της παρούσας αποτελεί η παροχή μικροσφαιριδίων Ναλτρεξόνης που παράγονται από βάση ναλτρεξόνης, η οποία κατανέιμεται σε ένα βιοδιασπώμενο D,L-γαλακτικό-συν-γλυκολιδικό συμπολυμερές σε μοριακή αναλογία 75 προς 25 ώστε να επιτευχθεί βαθμιαία αποδέσμευση της δραστικής ουσίας.

25 Ένας ακόμα στόχος της παρούσας ευρεσιτεχνίας είναι η παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος Ναλτρεξόνης ή φαρμακευτικά αποδεκτού αλάτος αυτής για παρεντερική χορήγηση, το οποίο να αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τα προβλήματα που σχετίζονται με τις διακυμάνσεις στα επίπεδα πλάσματος όπως τα ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα ή τα επίπεδα που σχεδόν αγγίζουν το μηδέν κατά το σύνολο της περιόδου αποδέσμευσης.

30 Σύμφωνα με τους παραπάνω στόχους της παρούσας εφεύρεσης τα μικροσφαιρίδια που παρέχονται περιέχουν Ναλτρεξόνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής καθώς και δραστική ποσότητα κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού βιοδιασπώμενου πολυμερούς, όπως

το συμπολυμερές του πολυ-D,L-γαλακτικού συν-γλυκολιδικού οξέος (PDLG), ώστε να επιτευχθεί βαθμιαία αποδέσμευση της δραστικής ουσίας.

- 5 Βάσει μιας άλλης προσέγγισης της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται μέθοδος για την παρασκευή μικροσφαιριδίων βαθμιαίας αποδέσμευσης που περιέχουν συμπολυμερές του πολυ-D,L-γαλακτικού συν-γλυκολιδικού οξέος (PDLG) και Ναλτρεξόνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής, η οποία μέθοδος περιλαμβάνει τα κάτωθι στάδια:
- Παρασκευή διαλύματος που περιέχει πολυβινυλική αλκοόλη (PVA) σε ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.
 - 10 - Προσθήκη διττανθρακικού νατρίου στην πολυβινυλική αλκοόλη στην κατάλληλη θερμοκρασία.
 - Διάλυση της δραστικής ουσίας σε χλωρίδιο μεθυλενίου και βενζυλικής αλκοόλης αναδεύοντας διαρκώς.
 - Παρασκευή του διαλύματος πολυμερούς μέσω διάλυσης του πολυμερούς PDLG με 15 αναλογία 75:25 σε χλωρίδιο μεθυλενίου (DCM) αναδεύοντας διαρκώς.
 - Προσθήκη του διαλύματος της δραστικής ουσίας που σχηματίζεται στο διάλυμα πολυμερούς στο χλωρίδιο μεθυλενίου.
 - Γαλακτωματοποίηση του μείγματος που προκύπτει σε υδατική φάση που περιέχει πολυβινυλική αλκοόλη (PVA).
 - 20 - Το μικρογαλάκτωμα που προκύπτει υποβάλλεται ακολούθως σε αφαίρεση του διαλύτη μέσω εξαγωγής και εξάτμισης προκειμένου να δημιουργηθούν στερεά μικροσωματίδια.
 - Τα μικροσωματίδια πλένονται, ξηραίνονται και πληρώνονται ασηπτικά στον επιθυμητό περιέκτη.
 - 25 Μέσω της παρακάτω αναλυτικής περιγραφής καθίστανται εμφανή σε όσους έχουν εξειδικευτεί στο σχετικό αντικείμενο και άλλα πλεονεκτήματα και στόχοι της παρούσας εφεύρεσης.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

30

Η συμμόρφωση με τη θεραπεία αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τα κλινικά αποτελέσματα που αφορούν ασθενείς ενός μεγάλου εύρους κλινικών περιπτώσεων. Η συμμόρφωση είναι ιδιαίτερα σημαντική στην περίπτωση σοβαρών ασθενειών κατά τις οποίες οι ασθενείς

υποβάλλονται σε πολύμηνες ή πολυετείς θεραπείες και η πρόωρη διακοπή της θεραπείας ενδέχεται να επιφέρει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής του ασθενή.

- 5 Ανεξαρτήτως του συγκεκριμένου λόγου μη συμμόρφωσης με τη θεραπεία, η αδυναμία των ασθενών να συνεχίσουν τη λήψη των φαρμάκων όπως αυτά έχουν συνταγογραφηθεί οδηγεί σε υψηλά ποσοστά υποτροπής, νοσηλείας στο νοσοκομείο και σε ορισμένες περιπτώσεις σε υψηλό κίνδυνο θανάτου.

- 10 Για ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων ασθενειών, οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες χορήγησης φαρμάκων οδήγησαν στην ανάπτυξη καινοτόμων συστημάτων χορήγησης τα οποία στοχεύουν στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Μία πιθανή λύση για το πρόβλημα της ελλιπούς συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή είναι η ανάπτυξη νέων συστημάτων χορήγησης φαρμάκων με μακρά διάρκεια, τα οποία αποδεσμεύουν τη δραστική ουσία σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων μέσω μίας εφάπαξ δόσης. Οι τεχνολογίες ενέσιμων
15 μακράς διάρκειας ενδέχεται να υπερτερούν έναντι των συμβατικών φαρμάκων βελτιώνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μέσω παρατεταμένης διάρκειας δράσης και περιορίζοντας τα προβλήματα συμμόρφωσης καθώς και τις παρενέργειες. Δίνοντας στους ασθενείς τη δυνατότητα να λαμβάνουν την αγωγή λιγότερο συχνά, αυτές οι τεχνολογίες δημιουργούν φάρμακα τα οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευεργετικά για τη θεραπεία
20 σοβαρών ασθενειών στις οποίες η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή συνδέεται στενά με βελτιωμένα αποτελέσματα.

- Η παρούσα εφεύρεση παρέχει ενέσιμα σκευάσματα αργής αποδέσμευσης ναλτρεξόνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλκοολικών και εθισμένων στην ηρωίνη καθώς για άλλες
25 τέτοιου είδους ενδείξεις, για τις οποίες έχει διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της ναλτρεξόνης. Παρέχονται μικρά στείρα σωματίδια, μικροσφαιρίδια, τα οποία μπορούν να περάσουν από βελόνα σύριγγας και να χορηγηθούν ενδομυϊκώς και να παραμείνουν στο σημείο της ένεσης για παρατεταμένο χρονικό διάστημα αποδεσμεύοντας διαρκώς και διατηρώντας σταθερά μια θεραπευτικά δραστική ποσότητα ναλτρεξόνης για τουλάχιστον 28
30 ημέρες. Το προφίλ αποδέσμευσης διαπιστώθηκε ότι είναι ευαίσθητο στην ποσότητα της ναλτρεξόνης εντός των μικροσφαιριδίων, στη χρήση ελεύθερης βάσης σε σύγκριση με άλας και στο εγγενές ιξώδες και την ομοιομορφία (προφίλ μοριακού βάρους) του πολυ(D,L-γαλακτικού-συν-γλυκολιδικού) πολυμερούς. Το προφίλ αποδέσμευσης εμφανίζεται λιγότερο

ευαίσθητο στις συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιείται η μικρο-ενθλάκωση, στην κατανομή μεγέθους των μικροσφαιριδίων εφόσον το σκεύασμα αποτελείται ουσιαστικά από σωματίδια που κυμαίνονται μεταξύ 20 και 100 μm καθώς και στην ποσότητα του διαλύτη πολυμερούς που κατακρατείται.

5

Η ποσότητα της ναλτρεξόνης εντός των μικροσφαιριδίων κυμαίνεται μεταξύ 5 και 50 σε % βάρους και μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το εγγενές ιζώδες του πολυ(D,L-λακτιδίου) που σχηματίζει τη μήτρα πολυμερούς των μικροσφαιριδίων. Το εγγενές ιζώδες του πολυμερούς κυμαίνεται μεταξύ 0,3 και 1,2 dl/g (Μέθοδος τριχοειδούς ιζωδόμετρου, χλωροφόρμιο, 10 συγκέντρωση πολυμερούς της τάξης του 0,5 g/dl, 30 °C). Όταν η μήτρα έχει εγγενές ιζώδες που κυμαίνεται μεταξύ 0,3 και 0,4 dl/g περίπου, τότε η ποσότητα της ναλτρεξόνης θα είναι μεταξύ 5 και 45 σε % βάρους, συνήθως δε μεταξύ 10 και 40 σε % βάρους, και πιο συγκεκριμένα μεταξύ 20 και 40 σε % βάρους. Ενώ όταν το εγγενές ιζώδες κυμαίνεται μεταξύ 1,0 -1,2 dl/g 15 περίπου και συνήθως μεταξύ 1,0 - 1,1 dl/g, τότε η ποσότητα της ναλτρεξόνης θα κυμαίνεται από 35% έως 50% του βάρους και συνήθως από 35% έως 45% του βάρους. Ως επί το 20 πλείστον δεν χρησιμοποιούνται πολυμερή που έχουν εγγενές ιζώδες μεταξύ 0,45 και 0,95 dl/g. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μείγματα πολυμερών ή/και μικροσφαιριδίων ώστε να απελευθερώνεται η επιθυμητή ποσότητα ναλτρεξόνης εντός του επιθυμητού χρονικού διαστήματος. Συνεπώς, κατά την ανάμειξη δύο πολυμερών (πριν την μικρο-ενθλάκωση) που 25 έχουν διαφορετικό εγγενές ιζώδες, το ποσοστιαίο βάρος των δύο διαφορετικών πολυμερών μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 1:99 και 99:1, συνήθως μεταξύ 10:90 και 90:10, όπου το πολυμερές με το μικρότερο εγγενές ιζώδες (δηλαδή το πολυμερές με το μικρότερο μοριακό βάρος θα περιέρχεται σε μικρότερη ποσότητα από ό,τι το πολυμερές με το μεγαλύτερο εγγενές ιζώδες (δηλαδή το πολυμερές με το μεγαλύτερο μοριακό βάρος)). Αντίστοιχα, τα 30 μικροσφαιρίδια ναλτρεξόνης που παρασκευάζονται με πολυμερές μικρού μοριακού βάρους μπορούν να αναμειχθούν με μικροσφαιρίδια που παρασκευάζονται με πολυμερή μεγαλύτερου μοριακού βάρους, όπου η συγκέντρωση του φαρμάκου (σε % βάρους της ναλτρεξόνης στο σκεύασμα μικροσφαιριδίων) μπορεί να ποικίλλει ως προς τα δύο ή και περισσότερα μικροσφαιρίδια που αναμειγνύονται μεταξύ τους. Με δύο διαφορετικά σκευάσματα 30 μικροσφαιριδίων το μείγμα θα έχει αναλογία βάρους που κυμαίνεται μεταξύ 5:95 και 95:5, όπου τα μικροσφαιρίδια που παρασκευάζονται με το πολυμερές με το μικρότερο μοριακό βάρος συνήθως περιέχονται σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 10 έως 70 % βάρους.

Στα προτιμώμενα παραδείγματα υλικών για μήτρα πολυμερούς συγκαταλέγονται το πολυ(γλυκολικό οξύ), το πολυ(d,l-γαλακτικό οξύ), το πολυ(l-γαλακτικό οξύ), τα συμπολυμερή των παραπάνω και τα συναφή αυτών. Για τη μέθοδο της παρούσας μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα πολυ(γαλακτικά-συν-γλυκολικά) υλικά (PLGA) που κυκλοφορούν στο εμπόριο. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το πολυ(d,l-γαλακτικό-συν-γλυκολικό οξύ) που κυκλοφορεί στο εμπόριο από την εταιρεία Alkermes, Inc. Ένα προϊόν που κυκλοφορεί στο εμπόριο από την εταιρεία Alkermes, Inc. το οποίο περιέχει 50:50 πολυ(d,l-γαλακτικό-συν-γλυκολικό οξύ) ονομάζεται MEDISORB® 5050 DL. Η ποσοστιαία σύνθεση του γραμμομορίου του παραπάνω προϊόντος είναι 50% γαλακτικό και 50% γλυκολικό οξύ. Άλλα κατάλληλα προϊόντα που κυκλοφορούν στο εμπόριο είναι τα εξής: MEDISORB® 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL και πολυ(d,l-γαλακτικό οξύ)(100 DL). Πολυ(γαλακτικά-συν-γλυκολικά) υλικά κυκλοφορούν στο εμπόριο και από την εταιρεία Boehringer Ingelheim με την ονομασία Resomer®, π.χ. PLGA 50:50 (Resomer® RG 502), PLGA 75:25 (Resomer® RG 752) και d,l-PLA (Resomer® RG 206), καθώς και από την εταιρεία Birmingham Polymers. Τα πολυμερή πολυ(γαλακτικού-συν-γλυκολικού οξέος) και τα πολυμερή (DL-γαλακτικού οξέος) επίσης κυκλοφορούν στο εμπόριο από την εταιρεία Corbion με την ονομασία Purasorb® PDLG και Purasorb® PDL. Και αυτά τα πολυμερή διατίθενται σε μεγάλο φάσμα μοριακών βαρών και αναλογιών γαλακτικού προς γλυκολικού οξέος.

Το πλέον προτιμώμενο πολυμερές για χρήση στην πρακτική εφαρμογή της παρούσας εφεύρεσης είναι το συμπολυμερές πολυ(d,l-γαλακτικού-συν-γλυκολικού οξέος). Προτιμάται στην παρούσα εφεύρεση η μοριακή αναλογία του γαλακτικού προς το γλυκολικό οξύ σε ένα τέτοιου είδους πολυμερές να κυμαίνεται μεταξύ 85:15 και 50:50 και ακόμα καλύτερα να είναι 75:25.

Στους οργανικούς διαλύτες του PDLG, οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εφεύρεση, περιλαμβάνονται ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά ο οξικός αιθυλεστέρας, το τετραϋδροφουράνιο, το αιθανονιτρίλιο, το διχλωρομεθάνιο, το χλωροφόρμιο και η αιθυλική ακετόνη.

Στην παρούσα εφεύρεση η διαρκής φάση αποτελείται από ένα υδατικό διάλυμα με επιφανειοδραστικό, ιδανικά πολυβινυλική αλκοόλη (PVA). Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επιφανειοδραστικά ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: ανιονικά

επιφανειοδραστικά (π.χ. στεατικό νάτριο, λαουρυλοθειικό νάτριο), μη ιοντικά επιφανειοδραστικά (π.χ. πολυοξαμερή, tweens), πολυβινυλοπυρρολιδόνη, καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό ασβέστιο και ζελατίνη. Τα προαναφερθέντα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεμονωμένα ή συνδυαστικά.

5

Επιθυμητό είναι τα μικροσφαιρίδια να απελευθερώνουν ναλτρεξόνη για διάστημα μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων όπου η περιοχή κάτω από την καμπύλη στην παρακολούθηση του επιπέδου της ναλτρεξόνης στο πλάσμα στον ανθρώπινο οργανισμό να είναι μικρότερη από περίπου 40% σε οποιαδήποτε εβδομάδα και τουλάχιστον 10% και ακόμα καλύτερα 12%.

10 Σε γενικές γραμμές η αναλογία σε τουλάχιστον δύο από τις εβδομάδες και κατά προτίμηση σε 3 από τις εβδομάδες, δεν υπερβαίνει το 25% και συνήθως δεν υπερβαίνει το 20%. Επιθυμητό είναι στις 4 πρώτες εβδομάδες να απελευθερώνεται τουλάχιστον το 75%, και κατά προτίμηση τουλάχιστον το 80% και όχι περισσότερο από το 95% της ναλτρεξόνης, όπως καθορίζεται από την περιοχή κάτω από την καμπύλη.

15

Η στείρα κόνις ναλτρεξόνης των μικροσφαιριδίων είναι υπόλευκη έως ελαφρά καφετί κόνις ελευθέρως ροής, στην οποία η ναλτρεξόνη είναι ομοιόμορφα κατανεμημένη εντός των μικροσφαιριδίων που αποτελούνται από πολυμερές πολυ[DL-γαλακτικού-συν-γλυκολικού οξέος].

20

Η κόνις που προκύπτει πληρώνεται σε φιάλες. Η κόνις στις φιάλες ανασυστήνεται με διαλυτικό μέσο προκειμένου να δημιουργηθεί ένα ενέσιμο εναιώρημα Ναλτρεξόνης. Το διαλυτικό μέσο είναι διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Το διαλυτικό μέσο αποτελείται από καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό νάτριο, πολυσορβάτη 20, χλωριούχο νάτριο και ύδωρ κατάλληλο

25 προς έγχυση.

Ο Πίνακας 1 παρακάτω απεικονίζει το προτιμώμενο σκεύασμα βάσει της παρούσας εφεύρεσης:

30

Πίνακας 1: Σκεύασμα 1

Ονομασία συστατικών	mg/μονάδα	%/μονάδα
Βάση Ναλτρεξόνης	380	33,7
Συμπολυμερές D,L-γαλακτικού/γλυκολιδικού οξέος 75/25 (PURASORB® PDLG 7510)	747,6	66,3
Σύνολο	1.127,6	100%

- 5 Η διαδικασία παρασκευής που ακολουθήθηκε για την παρασκευή του Σκευάσματος 1 περιλαμβάνει τα κάτωθι στάδια:
 - Παρασκευή διαλύματος πολυβινυλικής αλκοόλης PVA μέσω προσθήκης πολυβινυλικής αλκοόλης σε ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση και ρύθμιση με διττανθρακικό νάτριο και ανθρακικό νάτριο σε pH $10,0 \pm 0,5$.
- 10 - Παρασκευή διαλύματος πολυμερούς μέσω διάλυσης PURASORB® PDLG 7510 σε χλωρίδιο μεθυλενίου.
 Παρασκευή του διαλύματος της δραστικής ουσίας μέσω διάλυσης της βάσης της ναλτρεξόνης σε βενζυλική αλκοόλη και χλωρίδιο μεθυλενίου.
 - Παρασκευή ενός διαλύματος δραστικής ουσίας και πολυμερούς μέσω της προσθήκης
- 15 διαλύματος δραστικής ουσίας στο διάλυμα πολυμερούς.
 - Διήθηση.
 - Γαλακτωματοποίηση του διηθημένου διαλύματος δραστικής ουσίας και πολυμερούς καθώς και του διηθημένου ρυθμισμένου διαλύματος PVA για τη δημιουργία ενός γαλακτωματοποιημένου εναιωρήματος.
- 20 - Εξαγωγή διαλύτη και εξάτμιση.
 - Ιζηματοποίηση του εναιωρήματος.
 - Απομάκρυνση υπερκείμενου υγρού.
 - Πλύση του ιζήματος με αιθανολικό διάλυμα.
 - Ιζηματοποίηση του εναιωρήματος.
- 25 - Απομάκρυνση υπερκείμενου υγρού.
 - Διήθηση ιζήματος.
 - Πλύση του ιζήματος με ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.
 - Ιζηματοποίηση του εναιωρήματος.

- Απομάκρυνση υπερκείμενου υγρού.
 - Κοσκίνισμα.
 - Αποστράγγιση ύδατος από τη μάζα μικροσωματιδίων που έχει συγκεντρωθεί στα κόσκινα.
 - Ξήρανση.
- 5 - Συγκέντρωση αποξηραμένης κόνεως.
- Πλήρωση της αποξηραμένης κόνεως σε φιάλες.

Ενόσω η παρούσα εφεύρεση περιγράφεται αναφορικά με τη συγκεκριμένη προσέγγιση, όσοι είναι γνώστες του αντικειμένου αντιλαμβάνονται ότι ενδέχεται να γίνουν αρκετές αλλαγές και τροποποιήσεις στην εφεύρεση, χωρίς ωστόσο να υπάρξουν αποκλίσεις από το πνεύμα και τον στόχο αυτής, όπως αναφέρεται στο παράρτημα των αξιώσεων.

10

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

1. Ένα φαρμακευτικό σκεύασμα βαθμιαίας αποδέσμευσης που περιλαμβάνει μικροσφαιρίδια
5 Ναλτρεξόνης που περιέχουν βάση Ναλτρεξόνης και ένα συμπολυμερές DL γαλακτικού και
γλυκολικού οξέος.
2. Το φαρμακευτικό σκεύασμα βαθμιαίας αποδέσμευσης βάσει της αξίωσης 1, όπου το
συμπολυμερές έχει αναλογία γαλακτικού προς γλυκολικού οξέος που κυμαίνεται μεταξύ
80:10 και 50:50.
- 10 3. Το φαρμακευτικό σκεύασμα βαθμιαίας αποδέσμευσης βάσει της αξίωσης 1, όπου το
πολυμερές έχει αναλογία DL γαλακτικού προς γλυκολικό οξύ 75:25.
4. Το φαρμακευτικό σκεύασμα βαθμιαίας αποδέσμευσης βάσει οποιασδήποτε προηγούμενης
15 αξίωσης, όπου τα μικροσφαιρίδια πρέπει να ανασυσταθούν με αραιωτικό μέσο πριν την
ενδομυϊκή χορήγηση.
5. Το φαρμακευτικό σκεύασμα βαθμιαίας αποδέσμευσης βάσει της αξίωσης 4, όπου το
διαλυτικό μέσο αποτελείται από καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό νάτριο, πολυσορβάτη 20,
20 χλωριούχο νάτριο και ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.
6. Το φαρμακευτικό σκεύασμα βαθμιαίας αποδέσμευσης βάσει οποιασδήποτε προηγούμενης
αξίωσης για ενδομυϊκή χορήγηση άπαξ μηνιαίως.
- 25 7. Το φαρμακευτικό σκεύασμα βαθμιαίας αποδέσμευσης βάσει οποιασδήποτε προηγούμενης
αξίωσης, το οποίο ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της φυσικής κατάχρησης οπιοειδών και
αλκοόλ.
8. Μια μέθοδος για την παρασκευή φαρμακευτικού σκευάσματος βαθμιαίας αποδέσμευσης
30 αποτελούμενο από μικροσφαιρίδια που περιέχουν βάση Ναλτρεξόνης και ένα συμπολυμερές
DL γαλακτικού και γλυκολικού οξέος, η οποία μέθοδος περιλαμβάνει τα κάτωθι στάδια:

- Παρασκευή διαλύματος πολυβινυλικής αλκοόλης μέσω προσθήκης πολυβινυλικής αλκοόλης σε ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση και ρύθμιση με διττανθρακικό νάτριο και ανθρακικό νάτριο σε pH $10,0 \pm 0,5$.
- Παρασκευή διαλύματος πολυμερούς μέσω διάλυσης συμπολυμερούς DL γαλακτικού και 5 γλυκολικού οξέος με αναλογία DL γαλακτικού οξέος προς γλυκολικό οξύ 75:25 σε χλωρίδιο μεθυλενίου.
- Παρασκευή του διαλύματος της δραστικής ουσίας μέσω διάλυσης της βάσης της ναλτρεξόνης σε βενζυλική αλκοόλη και χλωρίδιο μεθυλενίου.
- Παρασκευή ενός διαλύματος δραστικής ουσίας και πολυμερούς μέσω της προσθήκης 10 διαλύματος δραστικής ουσίας στο διάλυμα πολυμερούς.
- Διήθηση.
- Γαλακτωματοποίηση του διηθημένου διαλύματος δραστικής ουσίας και πολυμερούς καθώς και του διηθημένου ρυθμισμένου διαλύματος PVA για τη δημιουργία ενός γαλακτωματοποιημένου εναιωρήματος.
- 15 - Εξαγωγή διαλύτη και εξάτμιση.
- Ιζηματοποίηση του εναιωρήματος.
- Απομάκρυνση υπερκείμενου υγρού.
- Πλύση του ιζήματος με αιθανολικό διάλυμα.
- Ιζηματοποίηση του εναιωρήματος.
- 20 - Απομάκρυνση υπερκείμενου υγρού.
- Διήθηση ιζήματος.
- Πλύση του ιζήματος με ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.
- Ιζηματοποίηση του εναιωρήματος.
- Απομάκρυνση υπερκείμενου υγρού.
- 25 - Κοσκίνισμα.
- Αποστράγγιση ύδατος από τη μάζα μικροσωματιδίων που έχει συγκεντρωθεί στα κόσκινα.
- Ξήρανση.
- Συγκέντρωση αποξηραμένης κόνεως.
- Πλήρωση της αποξηραμένης κόνεως σε φιάλες.



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20190100325

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2020(AL)
X	US2005246558 A1 / (EHRICH E.) 03.11.2005	1-3,6-8	
Y	*σελ. 3, παρ. 32 - σελ. 4, παρ. 41*	4,5	
X	WO2204064752 A2 / (ALKERMES CONTROLLED THERAPEUTICS, INC.) 05.08.2004	1-5,7	A61K 31/485 A61K 47/34 A61K 9/16
	σελ. 35, σ. 18 - 19, 25 - 27 *σελ. 42, σ. 11 -14*		
X	US7041320 B1 / (BIOTEK, INC.) 09.05.2006	1,2,4,7	
	στήλη 3, σ. 26 - 37 *στήλη 8, σ. 20 - 33* *στήλη 9, σ. 35 - 51*		
X	WO2005081825 A2 / (EUROCELTIQUE S.A.) 09.09.2005	1,2,7	
	σελ. 29, παρ. 119, 120		
Y	WO0061147 A1 / (SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE) 19.10.2000	4,5	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν
	σελ. 5, σ. 24 - σελ. 6, σ. 2 *σελ. 8, σ. 26 - 27*		A61K
Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 18/09/2020			
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ			
X: ιδιαίτερα σχετικό αν ληφθεί μεμονωμένα Y: ιδιαίτερα σχετικό αν συνδυαστεί με άλλο έγγραφο της ίδιας κατηγορίας A: τεχνολογικό υπόβαθρο O: μη έγγραφο αποκάλυψη P: ενδιάμεσο έγγραφο			
T: βασική θεωρία ή αρχή στην οποία βασίζεται η εφεύρεση E: προγενέστερο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο δημοσιεύτηκε την ημερομηνία κατάθεσης ή μετά από αυτήν D: έγγραφο αναφερόμενο στην αίτηση L: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους Δ: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο			