

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20200100723

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)(47) Ημ/νία Δημοσίευσης: **01.03.2022**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1010183****A61K 31/40** ^(2021.01)**A61K 31/397** ^(2021.01)(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **14.12.2020****A61K 9/24** ^(2021.01)**A61P 3/06** ^(2021.01)(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
18.04.2022 ΕΔΒΙ 3/2022

(73) Δικαιούχος (οι):

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ; Λεωφόρος
Μαραθώνος 95, 19009 ΡΑΦΗΝΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ; Λεωφόρος
Μαραθώνος 95, 19009 ΡΑΦΗΝΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(74) Πληρεξούσιος:

ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ; Αγίων Αναργύρων 14, 14343
ΝΕΑ ΧΑΛΚΗΔΟΝΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ).

(72) Εφευρέτης (ες):

ΠΕΝΤΑΦΡΑΓΚΑ ΕΡΓΙΝΑ ΗΛΙΑ; , GR. **ΜΠΑΓΟΥΡΑΚΗΣ**
ΓΕΩΡΓΙΟΣ; , GR.

(53) Τίτλος (Ελληνικά)

ΣΤΕΡΕΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΖΕΤΙΜΙΜΠΗΣ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

SOLID PHARMACEUTICAL FORMS OF ATORVASTATIN AND EZETIMIBE

(57) Περίληψη

Η εφεύρεση αφορά σε καινοτόμες στερεές φαρμακευτικές μορφές ατορβαστατίνης (και των αλάτων της) και εξετιμίμπης (και των αλάτων της) που στερούνται λακτόζης. Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με δυσανεξία σε λακτόζη, γεγονός σημαντικό καθώς πρόκειται για χρόνιες θεραπείες. Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης περιέχουν τουλάχιστον ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό, ένα αποσθρωτικό, ένα λιπαντικό και έναν παράγοντα διαβροχής. Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης παράγονται μέσω μίας απλής διεργασίας παραγωγής όπου η τελική μορφή είναι προτιμότερα σε μορφή δισκίου τουλάχιστον δύο στοιβάδων, κατά προτίμηση επικαλυμμένων. Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης εμφανίζουν βέλτιστη σταθερότητα ισάξια των σκευασμάτων που φέρουν λακτόζη, ικανοποιητική μηχανική αντοχή, ευκολία και ευελιξία χρήσης και δυνατότητα χορήγησης σε πληθυσμούς ανεξάρτητα των διατροφικών τους ιδιαιτεροτήτων, καθιστώντας τες ιδιαίτερα ελκυστικές για τη θεραπευτική.

GR 20200100723 GR 1010183

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τίτλος: Στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές απορβαστατίνης και εξετιμίμπης

5

Η εφεύρεση αφορά σε καινοτόμες στερεές φαρμακευτικές μορφές απορβαστατίνης (και των αλάτων της) και εξετιμίμπης (και των αλάτων της) που στερούνται λακτόζης.

10 Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με δυσανεξία σε λακτόζη, γεγονός σημαντικό καθώς πρόκειται για χρόνιες θεραπείες.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης περιέχουν τουλάχιστον ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό, ένα αποσαθρωτικό, ένα λιπαντικό και έναν παράγοντα διαβροχής.

15 Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης παράγονται μέσω μίας απλής διεργασίας παραγωγής όπου η τελική μορφή είναι προτιμότερα σε μορφή δισκίου τουλάχιστον δύο στοιβάδων, κατά προτίμηση επικαλυμμένων.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης εμφανίζουν βέλτιστη σταθερότητα ισάξια των σκευασμάτων που φέρουν λακτόζη, ικανοποιητική μηχανική αντοχή, ευκολία και ευελιξία χρήσης και δυνατότητα χορήγησης σε πληθυσμούς ανεξάρτητα των διατροφικών τους ιδιοτεροτήτων, καθιστώντας τες ιδιαίτερα ελκυστικές για τη θεραπευτική

20

Τίτλος: στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές ατορβαστατίνης και εξετιμίμπης

ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

- 5 Η εφεύρεση αφορά σε καινοτόμες στερεές φαρμακευτικές μορφές ατορβαστατίνης (και των αλάτων της) και εξετιμίμπης (και των αλάτων της) που στερούνται λακτόζης.

ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ (ΣΤΑΘΜΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ)

- 10 Οι μορφές της παρούσας εφεύρεσης παρουσιάζουν πολυάριθμα πλεονεκτήματα, σε σχέση με τις υπάρχουσες αντίστοιχες προσεγγίσεις που έχουν προταθεί από τη στάθμη της τεχνικής.

- Η ανάπτυξη συνδυαστικών σκευασμάτων είναι περίπλοκη ιδιαίτερα στην περίπτωση που υπάρχει ασυμβασία μεταξύ των δραστικών συστατικών, όπως στην περίπτωση της ατορβαστατίνης και των αλάτων της, με την εξετιμίμπη και τα άλατά της. Στη συνέχεια του κειμένου, με το όρο ατορβαστατίνη και τον όρο εξετιμίμπη περιλαμβάνονται τα άλατά τους, τα διαφορετικά πολύμορφα και γενικώς οι φυσικοχημικές παραλλαγές των δύο φαρμάκων.

- 20 Στις περιπτώσεις αυτές, προκρίνονται λύσεις όπως τα δισκία πολλαπλών στοιβάδων και η παραγωγή καψακίων σκληρής ζελατίνης που περιέχουν διαφορετικές μονάδες, όπως για παράδειγμα μικροδισκία ή της μίας ή της άλλης δραστικής.

- Ανάμεσα σε αυτές τις μορφές, τα δισκία δύο στοιβάδων υπερτερούν όσον αφορά στις δυνατότητες παραγωγής, τη σταθερότητα των φαρμακευτικών μορφών, τη μηχανική τους αντοχή κλπ. Ωστόσο προκειμένου να αποκτήσουν αυτές τις ιδιότητες απαιτείται να περιέχουν έκδοχα με κατάλληλες ιδιότητες ώστε να εξασφαλίζεται η συνοχή ανάμεσα στις δύο στοιβάδες. Η παρουσία λακτόζης, ενός εκδόχου που εμφανίζει πλαστική παραμόρφωση κατά τη συμπίεση αποτελεί σε
- 30 μεγάλο βαθμό εχέγγυο για την παραπάνω συνοχή.

Επιπλέον θα πρέπει να εξασφαλίζεται η σταθερότητα των δραστικών ουσιών στην τελική μορφή, η δυνατότητα διάθεσης των δραστικών *in vitro* και *in vivo* σε

ικανοποιητικό ρυθμό και έκταση, καθώς και να επιβεβαιώνεται η παρόμοια in vivo συμπεριφορά των καινοτόμων σκευασμάτων με τα σκευάσματα αναφοράς.

Επομένως είναι ζητούμενο να υπάρχει μία μορφή ταυτόχρονης χορήγησης των δύο δραστικών που να στερούνται λακτόζης. Η εν λόγω προσέγγιση αποτελούσε σημαντική τεχνική πρόκληση, η οποία αντιμετωπίστηκε από την παρούσα εφεύρεση.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ:

10 Η παρούσα εφεύρεση παρέχει στερεές φαρμακευτικές μορφές ατορβαστατίνης (και των αλάτων της) και εξετιμίμπης (και των αλάτων της) που στερούνται λακτόζης. Η βασική της μορφή είναι τα δισκία δύο στοιβάδων.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με δυσανεξία σε λακτόζη, γεγονός σημαντικό καθώς πρόκειται για 15 χρόνιες θεραπείες.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης περιέχουν τουλάχιστον ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό, ένα αποσαθρωτικό, ένα λιπαντικό και έναν παράγοντα διαβροχής.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης παράγονται μέσω μίας απλής 20 διεργασίας παραγωγής όπου η τελική μορφή είναι προτιμότερα σε μορφή δισκίου τουλάχιστον δύο στοιβάδων, κατά προτίμηση επικαλυμμένων.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης εμφανίζουν βέλτιστη σταθερότητα ισάξια των σκευασμάτων που φέρουν λακτόζη, ικανοποιητική μηχανική αντοχή, ευκολία και ευελιξία χρήσης και δυνατότητα χορήγησης σε πληθυσμούς 25 ανεξάρτητα των διατροφικών τους ιδιοτεροτήτων, καθιστώντας τες ιδιαίτερα ελκυστικές για τη θεραπευτική

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης μπορεί να περιέχουν επιπλέον:

- Κοινά έκδοχα, γνωστά από τη στάθμη της τεχνικής, όπως βελτιωτικά ροής, 30 αντιοξειδωτικά, συντηρητικά, βελτιωτικά οσμής και γεύσης κλπ, εφόσον δε διαφοροποιούν τα χαρακτηριστικά ποιότητας τους

Τα πλεονεκτήματα των μορφών της παρούσας εφεύρεσης είναι τα ακόλουθα:

- Δε φέρουν λακτόζη οπότε μπορούν να χορηγηθούν σε περίπτωση 35 δυσανεξίας.

- Αποτελούν απλές μορφές που παράγονται με συμβατικά μηχανήματα σε υψηλές παραγωγικότητες. Ως εκ τούτου οδηγούν σε μορφές με εξαιρετικά ικανοποιητική σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας, τόσο λόγω των χρησιμοποιούμενων υλικών, όσο και των εφαρμοζόμενων διεργασιών παραγωγής.

- Επιτρέπουν την παραγωγή μορφών βέλτιστης φυσικοχημικής σταθερότητας και μηχανικής αντοχής.

- Εμφανίζουν βέλτιστη *in vitro* και *in vivo* συμπεριφορά.

10 ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΣΧΕΔΙΩΝ

Δεν υπάρχουν σχέδια

ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

15 Είναι γνωστό ότι υπάρχουν ασθενείς με δυσανεξία στη λακτόζη. Θα πρέπει να συνυπολογιστεί ότι οι δραστικές που αφορούν στην παρούσα εφεύρεση χορηγούνται σε χρόνιες παθήσεις, οπότε το ζήτημα καθίσταται εντονότερο. Πιο συγκεκριμένα, η εξετιμίμπη εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, οδηγώντας σε μείωση

20 της προσαγόμενης εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και από κοινού, οι δύο αυτοί διαφορετικοί μηχανισμοί παρέχουν συμπληρωματικά μείωση της χοληστερόλης. Επίσης ελαττώνει τα λιπίδια που αναστέλλουν επιλεκτικά την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Η εξετιμίμπη είναι ενεργή

25 χορηγούμενη από το στόμα και έχει μηχανισμό δράσης που διαφέρει από άλλες κατηγορίες ουσιών που μειώνουν τη χοληστερόλη (π.χ. στατίνες, ενώσεις που δεσμεύουν τα χολικά οξέα [ρητίνες], παράγωγα ινικού οξέος και φυτικές στανόλες). Η ατορβαστατίνη (atorvastatin) είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA. Μειώνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα και τα επίπεδα των

30 λιποπρωτεϊνών στον ορό αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία αυξάνουν

την πρόσληψη και τον καταβολισμό της LDL. Ο συνδυασμός τους λοιπόν έχει συνεργιστική δράση, εφόσον τηρηθεί το θεραπευτικό σχήμα από τους ασθενείς.

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει στερεές φαρμακευτικές μορφές ατορβαστατίνης (και των αλάτων της) και εξετιμίμπης (και των αλάτων της) που στερούνται
 5 λακτόζης. Η βασική της μορφή είναι τα δισκία δύο στοιβάδων, που περιέχουν τουλάχιστον ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό, ένα αποσαθρωτικό, ένα λιπαντικό και έναν παράγοντα διαβροχής.

Ειδικότερα αποτελούν μορφές όπου:

- το αραιωτικό επιλέγεται μεταξύ της μαννιτόλης, του ανθρακικού ασβεστίου,
 10 και του συνδυασμού τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 2-90%, προτιμότερα μεταξύ 50-90% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 60-80% κατά βάρος
- το συνδετικό επιλέγεται μεταξύ της ποβιδόνης, της υδροξυπροπυλοκυτταρίνης και του συνδυασμού τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 0,5-15%, προτιμότερα μεταξύ 2-10% και ακόμα προτιμότερα
 15 μεταξύ 2-5% κατά βάρος
- το αποσαθρωτικό είναι νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (NKMK) σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,2-20%, προτιμότερα μεταξύ 3-15% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 5-10% κατά βάρος
- το λιπαντικό είναι στεατικό μαγνήσιο σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται
 20 μεταξύ 0,2-4%, προτιμότερα μεταξύ 0,5-3% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 1-1,5% κατά βάρος
- ο παράγοντας διαβροχής επιλέγεται μεταξύ των πολυσορβικών (Polysorbate 80) και του Λαυροθειικού νατρίου (SLS), και του συνδυασμού τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 0,1-15%, προτιμότερα μεταξύ 0,5-10% και
 25 ακόμα προτιμότερα μεταξύ 1-6% κατά βάρος

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης παράγονται μέσω μίας απλής διεργασίας παραγωγής όπου η τελική μορφή είναι προτιμότερα σε μορφή δισκίου τουλάχιστον δύο στοιβάδων, κατά προτίμηση επικαλυμμένων. Κάθε στοιβάδα περιέχει μία εκ των δύο δραστικών ουσιών εντός μείγματος των
 30 προαναφερθέντων εκδόχων. Το υλικό κάθε στοιβάδας παράγεται με γνωστές από τη στάθμη της τεχνικής διεργασίες παραγωγής κόκκων, με προκρινόμενη τη διεργασία υγρής κοκκοποίησης. Σύμφωνα με τη διεργασία αυτή, ένα μείγμα κόνεων κατεργάζεται με ένα διάλυμα που φέρει συνδετικό υλικό διαλυμένο σε υγρό

φορέα συνήθως ύδωρ. Υπό μηχανική ανάδευση, οι κόνεις μετατρέπονται σε υγρούς κόκκους, οι οποίοι ξηραίνονται.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης εμφανίζουν βέλτιστη σταθερότητα ισάξια των σκευασμάτων που φέρουν λακτόζη, ικανοποιητική μηχανική αντοχή, ευκολία και ευελιξία χρήσης και δυνατότητα χορήγησης σε πληθυσμούς ανεξάρτητα των διατροφικών τους ιδιοτεροτήτων, καθιστώντας τες ιδιαίτερα ελκυστικές για τη θεραπευτική

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης μπορεί να περιέχουν επιπλέον:

- Κοινά έκδοχα, γνωστά από τη στάθμη της τεχνικής, όπως βελτιωτικά ροής, αντιοξειδωτικά, χρωστικές, συντηρητικά, βελτιωτικά οσμής και γεύσης κλπ, εφόσον δε διαφοροποιούν τα χαρακτηριστικά ποιότητας τους

Τα πλεονεκτήματα των μορφών της παρούσας εφεύρεσης είναι τα ακόλουθα:

- Δε φέρουν λακτόζη οπότε μπορούν να χορηγηθούν σε περίπτωση δυσανεξίας.
- Αποτελούν απλές μορφές που παράγονται με συμβατικά μηχανήματα σε υψηλές παραγωγικότητες. Ως εκ τούτου οδηγούν σε μορφές με εξαιρετικά ικανοποιητική σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας, τόσο λόγω των χρησιμοποιούμενων υλικών, όσο και των εφαρμοζόμενων διεργασιών παραγωγής.
- Επιτρέπουν την παραγωγή μορφών βέλτιστης φυσικοχημικής σταθερότητας και μηχανικής αντοχής.
- Εμφανίζουν βέλτιστη in vitro και in vivo συμπεριφορά.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά αποδίδονται χωρίς περιορίζουν το εύρος της εφεύρεσης από τα ακόλουθα παραδείγματα:

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Τα ακόλουθα παραδείγματα επεξηγούν την εφεύρεση χωρίς να περιορίζουν το πεδίο εφαρμογής της:

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 1

Το παράδειγμα 1 παρουσιάζει ενδεικτικά αναλογίες των συστατικών που προτείνονται στην παρούσα εφεύρεση προς εφαρμογή για φαρμακοτεχνική χρήση. Στους πίνακες 1 και 2 παρουσιάζονται συνταγές των δύο στοιβάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Προτεινόμενες συνθέσεις για την υλοποίηση των επιθυμητών εφαρμογών – στοιβάδα εξετιμίμης

Κωδικός συνταγής/ συστατικό σε mg	Εξετιμίμης	Μαννιτολη εσωτερική φάση	Μαννιτολη εξωτερική φάση	ΝΚΜΚ εσωτερική φάση	ΝΚΜΚ εξωτερική φάση	SLS	Ποβιδόνη	Στεατικό Μαγνήσιο	Σύνολο
AE0717/12E1	10,0	115,4	0,0	5,7	0,0	3,0	4,5	1,4	140,0
AE0717/12F	10,0	169,0	0,0	8,5	0,0	3,8	6,5	2,1	200,0
AE0717/12F4	10,0	141,0	0,0	7,4	0,0	2,9	6,9	1,8	170,0
AE0717/12F2	10,0	167,5	0,0	8,5	0,0	3,8	8,0	2,1	200,0
AE0717/12F3	10,0	140,6	0,0	7,4	0,0	3,3	6,9	1,8	170,0
AE0717/12F5	10,0	137,6	0,0	7,4	0,0	2,9	10,3	1,8	170,0
AE0717/12F6	10,0	141,6	0,0	7,4	0,0	2,3	6,9	1,8	170,0
AE0717/B25	10,0	141,7	8,0	7,4	2,0	2,2	6,9	1,8	180,0
AE0717/B26	10,0	133,9	8,0	7,4	2,0	10,0	6,9	1,8	180,0
AE0717/29	10,0	143,9	8,0	7,4	0,0	0,0	6,9	3,8	180,0
AE0717/80/10L2	10,0	141,7	0,0	7,4	0,0	2,2	6,9	1,8	170,0
ATREZE80/10L4	10,0	141,9	0,0	9,4	0,0	10,0	6,9	1,8	180,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Προτεινόμενες συνθέσεις για την υλοποίηση των επιθυμητών εφαρμογών – στοιβάδα ατορβαστατίνης

Κωδικός συνταγής/ συστατικό σε mg	Ατορβαστατίνη (άλας)	Μικροκρυσταλλική κ υπαρίνη	Μαννιτολη	Ανθρακικό ασβέστιο	ΝΚΜΚ εσωτερική φάση	ΝΚΜΚ εξωτερική φάση	Υδροξυπροπυλοκυτ ταρίνη	Polysorbate 80	Οξείδιο σιδήρου κόκκινο	Οξείδιο σιδήρου κίτρινο	Στεατικό Μαγνήσιο	Σύνολο
AE0717/12	86,8	160,0	218,0	264,0	24,0	24,0	16,0	3,2	0,0	0,0	4,0	800,0
AE0717/12E3	86,8	150,9	214,0	264,0	24,0	24,0	24,0	3,2	1,1	0,0	8,0	800,0
AE0717/12E4	86,8	146,9	210,0	264,0	24,0	32,0	24,0	3,2	1,1	0,0	8,0	800,0
AE0717/12E6	86,8	142,9	206,1	264,0	24,0	40,0	24,0	3,2	1,1	0,0	8,0	800,0
AE0717/A4B12F	86,8	158,9	215,2	264,0	24,0	24,0	16,0	3,2	0,0	0,0	8,0	800,0
AE0717/17	86,8	142,9	206,0	264,0	24,0	40,0	24,0	3,2	1,1	0,0	8,0	800,0
AE0717/22	86,8	198,7	197,9	216,3	24,0	40,0	24,0	3,2	0,0	1,2	8,0	800,0
AE0717/22A	86,8	206,7	229,9	176,3	24,0	40,0	24,0	3,2	0,0	1,2	8,0	800,0
AE0717/28	86,8	142,9	202,0	264,0	24,0	40,0	28,0	3,2	0,0	1,1	8,0	800,0

Για τη στοιβάδα της εξετιμίμπης ακολουθούντα τα παρακάτω στάδια:

- Αναμειξη εξετιμίμπης, μαννιτόλης εσωτερικής φάσης, ΝΚΜΚ εσωτερικής φάσης σε αναμεικτήριο-κοκκοποιητή.
 - Προετοιμασία συνδετικού υλικού με ανάμειξη ποβιδόνης και SLS σε ύδωρ
 - 5 - Κοκκοποίηση με ρίψη του συνδετικού υγρού στο μείγμα των κόνεων
 - Ξήρανση των κόκκων
 - Κοσκίνιση των κόκκων σε κατάλληλο μέγεθος
 - Προσθήκη εκδόχων εξωτερικής φάσης και λίπανση.
- 10 Για τη στοιβάδα της ατορβαστατίνης ακολουθούντα τα παρακάτω στάδια:
- Αναμειξη ατορβαστατίνης, μικροκρυσταλλικής κυταρίνης, ανθρακιθικού ασβεστίου και ΝΚΜΚ εσωτερικής φάσης σε αναμεικτήριο-κοκκοποιητή.
 - Προετοιμασία συνδετικού υλικού με ανάμειξη υδροξυπροπυλοκυταρίνης και polysorbate 80 σε ύδωρ
 - 15 - Κοκκοποίηση με ρίψη του συνδετικού υγρού στο μείγμα των κόνεων
 - Ξήρανση των κόκκων
 - Κοσκίνιση των κόκκων σε κατάλληλο μέγεθος
 - Προσθήκη εκδόχων εξωτερικής φάσης και λίπανση.

- 20 Στη συνέχεια με δισκιοποίηση κατάλληλου βάρους από κάθε στοιβάδα μορφοποιούνται δισκία δύο στοιβάδων για δόσεις εξετιμίμπης ατορβαστατίνης 10/80, 10/40, 10/20 ή 10/10mg.

Τέλος τα δισκία επικαλύπτονται με επικάλυψη για αισθητικούς λόγους.

- 25 Όλες οι συνθέσεις του πίνακα 1 και το πίνακα 2 οδηγούν σε δισκία με ελεγχόμενα χαρακτηριστικά ποιότητας εξαιρετική μηχανική αντοχή, συνεκτικότητα και σταθερότητα.

● ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 2

- 30 Ο πίνακας 3 παρουσιάζει το βασικό παράδειγμα υλοποίησης της παρούσας εφεύρεσης:

Η διεργασία παραγωγής είναι παρόμοια όπως παρουσιάστηκε στο παράδειγμα 1.

Οι κόκκοι κάθε στοιβάδας προκύπτουν από υγρή κοκκοποίηση μέρους των στερεών συστατικών, με χρήση συνδετικού υγρού που φέρει το συνδετικό και το

επιφανειοδραστικό. Οι κόκκοι ξηραίνονται, προστίθενται τα έκδοχα της εξωτερικής φάσης (αποσασθρωτικό κυρίως) και ακολουθεί λίπανση, δισκιοποίηση σε δισκία δύο στοιβάδων και επικάλυψη για αισθητικούς λόγους.

5

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Βασική υλοποίηση της εφεύρεσης

Στοιβάδα ατορβαστατίνης	mg ανά δισκίο	Στοιβάδα εξετιμίμπης	mg ανά δισκίο
Ατορβαστατίνη άλας Αντιστοιχία σε βάση	86.76 80.00	Εξετιμίμπη	10.00
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	142.88	Μαννιτόλη	141.90
Μαννιτόλη	202.04		
Ανθρακικό ασβέστιο	264.00	ΝΚΜΚ	9.40
ΝΚΜΚ	64.00		
Υδρόξυπροπυλοκυτταρίνη	28.00	Ποβιδόνη	6.90
Polysorbate 80	3.20	SLS	10.00
Χρωστική οξείδιο του σιδήρου	1.12		
Στεατικό Μαγνήσιο	8.00	Στεατικό Μαγνήσιο	1.80
Σύνολο	800	Σύνολο	180

Με την ίδια διεργασία παραγωγής μπορούν να παραχθούν με γραμμική συνταγή όπου τηρούνται οι αναλογίες δραστικής – εκδόχων και συνδυαστικές δόσεις εκτός της 80:10, όπως οι 40:10, 20:10 και 10:10 σε mg Ατορβαστατίνης προς εξετιμίμπη. Σχετικά με τη συνταγή του παραδείγματος 2 πρέπει να τονισθούν τα ακόλουθα:

- έχει παραχθεί σε βιομηχανική κλίμακα σε μέγεθος παρτίδας 100.000 μονάδων
- έχει μελετηθεί ως προς τη φυσικοχημική και μικροβιολογική σταθερότητα των δραστικών ουσιών και της μορφής σύμφωνα με τη διεθνή κανονιστικά πρότυπα.
- Έχει ελεγχθεί in vitro και in vivo σε σύγκριση με τα σκευάσματα αναφοράς. Ο πίνακας 4 περιγράφει την in vivo σύγκριση για τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα και τη συνολική απορρόφηση (C_{max} και AUC αντίστοιχα).

20

Πίνακας 4: in vivo σύγκριση του καινοτόμου σκευάσματος με τα επιμέρους σκευάσματα αναφοράς,

Δραστική	Φαρμακο- κινητική Παράμετρος	% T/R Ratio	90% διάστημα εμπιστοσύνης	Αποτέλεσμα
Ατορβαστατίνη	C _{max}	95.94	86.96 -105.84	Επιτυχές
	AUC	100.52	95.36 – 105.96	Επιτυχές
Εζετιμίμπη	C _{max}	91.25	86.95 – 95.74	Επιτυχές
	AUC	93.98	90.35 – 97.76	Επιτυχές

- Είναι εμφανές ότι η παρούσα εφεύρεση καλύπτει θεραπευτικές ανάγκες που σχετίζονται με τη συμμόρφωση των ασθενών, ακόμη και στην περίπτωση της δυσανεξίας στη λακτόζη. Ταυτόχρονα, πρόκειται για μία καινοτόμο φαρμακευτική μορφή, με δυνατότητα βιομηχανικής παραγωγής και αποδεκτά χαρακτηριστικά ποιότητας.

Αξιώσεις

1. Στερεές φαρμακευτικές μορφές απορβαστατίνης (και των αλάτων της) και εξετιμίμπης (και των αλάτων της) που στερούνται λακτόζης.
- 5
2. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 1, που περιέχουν τουλάχιστον ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό, ένα αποσαθρωτικό, ένα λιπαντικό και έναν παράγοντα διαβροχής.
- 10
3. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου το αραιωτικό επιλέγεται μεταξύ της μαννιτόλης, του ανθρακικού ασβεστίου, και του συνδυασμού τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 2-90%, προτιμότερα μεταξύ 50-90% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 60-80% κατά βάρος
- 15
4. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου το συνδετικό επιλέγεται μεταξύ της ποβιδόνης, της υδροξυπροπυλοκυτταρίνης και του συνδυασμού τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 0,5-15%, προτιμότερα μεταξύ 2-10% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 2-5% κατά βάρος
- 20
5. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου το αποσαθρωτικό είναι νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,2-20%, προτιμότερα μεταξύ 3-15% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 5-10% κατά βάρος
- 25
6. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου το λιπαντικό είναι στεατικό μαγνήσιο σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,2-4%, προτιμότερα μεταξύ 0,5-3% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 1-1,5% κατά βάρος
- 30
7. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου ο παράγοντας διαβροχής επιλέγεται μεταξύ των πολυσορβικών και του Λαυροθειικού νατρίου, και του συνδυασμού τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 0,1-15%, προτιμότερα μεταξύ 0,5-10% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 1-6% κατά βάρος
- 35
8. Στερεές φαρμακευτικές μορφές των αξιώσεων 1-7, που φέρουν δυνητικά τουλάχιστον ένα υμένιο επικάλυψης, που περιέχει παράγωγα κυτταρίνης, ή πολιβινυλικής αλκοόλης.

9. Στερεές φαρμακευτικές μορφές των αξιώσεων 1-8, όπου ο πυρήνας αποτελείται από δύο ή περισσότερες στοιβάδες, χαρακτηριζόμενες εκ του ότι η μία στοιβάδα περιέχει ατορβαστατίνη και η άλλη εξετιμίμπη.



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20200100723

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2021(AL)
X	US20100204195 A1 / LULLA ET AL. 12.08.2010 * παράγρ. [0068], [0077], [0084], [0100], [0123]-[0129], [0132]-[0133], [0156]- [0158], [0170]-[0173], [0198]-[0203] *	1-9	A61K 31/40 A61K 31/397 A61K 9/24
X	EP2459175 B1 / EGIS GYOGYSZERGYAR ZRT. 01.11.2017 * παράγρ. [0043]-[0045], [0047]- [0057], [0060]-[0066], [0071] * & GR3094781 T	1-9	A61P 3/06
X	EP2368543 A1 / KRKA TOVARNA ZDRAVIL, D.D. NOVO MESTO 28.09.2011	1-8	
Y	* παράγραφοι [0026], [0028]-[0035], [0037]-[0038], [0040], [0044]-[0046], [0072] - [0073] *	9	
Y	EP3360541 A1 / SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S. 15.08.2018 * ολόκληρο το έγγραφο *	1-9	
Y	US20070196494 A1 / GRENIER ET AL. 23.08.2007 * παράγραφοι [0034]-[0035], [0037] - [0038], [0082] * * παράδειγμα 67, παράγρ. [0258] *	1-9	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν A61K A61P
A	WO2015044698 A2 / EGIS GYOGYSZERGYAR ZRT. 02.04.2015 *σελ. 20, συγκριτικό παράδειγμα 4*	1-9	

Τα αναφερόμενα έγγραφα
έχουν σταλεί στον
πληρεξούσιο Δικηγόρο.

Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας :	17/11/2021
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 έγγραφη 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 &: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο	