

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (OBI)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20200100381

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσής: **16.11.2021**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1010127**

A61K 31/194 ^(2021.01)

A61K 31/198 ^(2021.01)

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **30.06.2020**

A61K 9/46 ^(2021.01)

A61K 9/16 ^(2021.01)

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
09.12.2021 ΕΔΒΙ 11/2021

(73) Δικαιούχος (οί):

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.; Αγ. Κυριακής 20, 14561
ΚΗΦΙΣΙΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):
BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.; Αγ. Κυριακής 20, 14561
ΚΗΦΙΣΙΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(72) Εφευρέτης (ες):
ΜΠΟΥΦΙΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ; , GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)
ΑΝΑΒΡΑΖΟΝΤΑ ΚΟΚΚΙΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΑΛΑΤΑ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)
EFFERVESCENT GRANULES CONTAINING MAGNESIUM SALTS

(57) Περίληψη

Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων που αποτελείται από ασπαρτικό μαγνήσιο και κιτρικό μαγνήσιο ως δραστικές ουσίες, συγκεκριμένη αναλογία κιτρικού οξέος και όξινου ανθρακικού νατρίου, αραιωτικό, και βελτιωτικά γεύσης.

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΑΝΑΒΡΑΖΟΝΤΑ ΚΟΚΚΙΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΑΛΑΤΑ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

- 5 Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων που αποτελείται από ασπαρτικό μαγνήσιο και κιτρικό μαγνήσιο ως δραστικές ουσίες, συγκεκριμένη αναλογία κιτρικού οξέος και όξινου ανθρακικού νατρίου, αραιωτικό, και βελτιωτικά γεύσης.

ΑΝΑΒΡΑΖΟΝΤΑ ΚΟΚΚΙΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΑΛΑΤΑ ΜΑΓΝΗΣΙΟΥ

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

- 5 Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε φαρμακευτικές συνθέσεις σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων που περιέχουν ως δραστική ουσία άλατα μαγνησίου.

ΤΕΧΝΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

- 10 Το μαγνήσιο είναι ένα μεταλλικό στοιχείο που είναι απαραίτητο για τον οργανισμό και συμβάλλει σε πολλές λειτουργίες του, όπως είναι η μείωση της κόπωσης, η ισορροπία των ηλεκτρολυτών, η λειτουργία του νευρικού και του μυϊκού συστήματος ή η διατήρηση υγείων οστών και δοντιών.
- 15 Το μαγνήσιο λαμβάνεται μέσω της διατροφής. Όταν παρατηρείται κατάσταση ανεπάρκειας μαγνησίου, οι απαιτούμενες ποσότητες μπορούν να αναπληρωθούν με τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων.

- 20 Η στάθμη της τεχνικής περιλαμβάνει σκευάσματα μαγνησίου που έχουν διάφορες μορφές, όπως είναι δισκία, κάψουλες, σκόνη ή διάφορες υγρές μορφές. Στα σκευάσματα αυτά χρησιμοποιούνται διάφορα άλατα μαγνησίου, όπως είναι το θειικό μαγνήσιο, το χλωριούχο μαγνήσιο, το γαλακτικό μαγνήσιο, το ασπαρτικό μαγνήσιο, το κιτρικό μαγνήσιο, το ανθρακικό μαγνήσιο κ.ά, ή μίγματα αλάτων μαγνησίου.

- 25 Μια φαρμακοτεχνική μορφή που παρουσιάζει γενικά αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες μορφές, όπως είναι τα δισκία ή οι κάψουλες, είναι αυτή των αναβράζοντων κοκκίων. Για τη χορήγησή τους, ο ασθενής τα προσθέτει σε νερό όπου και διαλύονται δημιουργώντας ένα αναβράζον διάλυμα. Τα αναβράζοντα κοκκία δίνουν τη δυνατότητα χορήγησης μεγάλων ποσοτήτων δραστικών ουσιών
- 30 που συχνά είναι δύσκολο να χορηγηθούν με άλλες μορφές. Επίσης, απευθύνονται σε ευρύτερες ομάδες ασθενών, αφού υπάρχουν άτομα που δυσκολεύονται να καταπιούν δισκία ή κάψουλες, όπως είναι τα παιδιά ή τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Επίσης, οι φακελίσκοι παρέχουν στους ασθενείς μεγαλύτερη ευκολία μεταφοράς και αποθήκευσης σε σχέση με άλλες μορφές.

Γενικά, οι συνθέσεις που έχουν τη μορφή των αναβράζοντων κοκκίων περιέχουν, εκτός από τη δραστική ουσία και προαιρετικά άλλα έκδοχα, ένα όξινο και ένα βασικό συστατικό. Το όξινο συστατικό είναι συχνά ένα οργανικό οξύ, όπως είναι το κιτρικό ή
 5 το τρυγικό οξύ ή μίγματά τους. Το βασικό συστατικό είναι συνήθως κάποιο ανθρακικό ή όξινο ανθρακικό άλας ή μίγματά τους. Τα αναβράζοντα κοκκία συσκευάζονται συνήθως σε φακελίσκο (sachet).

Μια φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων θα πρέπει να έχει
 10 συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως είναι καλή ρευστότητα (flowability), καλή σταθερότητα της δραστικής ουσίας και ψηλή διαλυτότητα (dissolution). Συχνά, για την επίτευξη αυτών των χαρακτηριστικών απαιτείται η χρήση πολλών εκδόχων, όπως είναι για παράδειγμα συνδετικά μέσα ή μέσα αποσάθρωσης. Ωστόσο, η
 15 χρήση πολλών εκδόχων δεν είναι επιθυμητή, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις σκευασμάτων που απευθύνονται σε παιδιά, όπως είναι τα σκευάσματα μαγνησίου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει μια φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων
 20 κοκκίων η οποία περιέχει ως δραστικές ουσίες το συνδυασμό ασπαρτικού μαγνησίου και κιτρικού μαγνησίου.

Η σύνθεση περιέχει επίσης ένα μίγμα κιτρικού οξέος και όξινου ανθρακικού νατρίου σε καθορισμένη αναλογία. Η παρουσία των δύο συστατικών στην εν λόγω αναλογία
 25 δίνει στη σύνθεση πολύ καλά χαρακτηριστικά, με αποτέλεσμα να μην απαιτείται η χρήση επιπλέον εκδόχων, εκτός από βελτιωτικά γεύσης. Έτσι, ο αριθμός και η ποσότητα των εκδόχων διατηρείται στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο.

ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

30 Η παρούσα εφεύρεση παρέχει μια φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων που αποτελείται από τις δραστικές ουσίες, το σύστημα όξινου και βασικού συστατικού, ένα ή περισσότερα αραιωτικά, ένα ή περισσότερα γλυκαντικά και έναν ή περισσότερους παράγοντες γεύσης.

Σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση, ο όρος «%» ή «% κατά βάρος» σημαίνει mg κάποιου συστατικού της σύνθεσης (δραστικής ουσίας ή εκδόχου) ανά 100 mg σύνθεσης.

- 5 Τα αναβράζοντα κοκκία σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση περιέχουν ως δραστικές ουσίες το συνδυασμό ασπαρτικού μαγνησίου και κιτρικού μαγνησίου. Ο συνδυασμός αυτών των δύο αλάτων επιδεικνύει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με άλλα άλατα μαγνησίου.

- 10 Η συγκέντρωση του ασπαρτικού μαγνησίου στη σύνθεση είναι από 5% έως 25% κατά βάρος, κατά προτίμηση από 10% έως 20% κατά βάρος.

Η συγκέντρωση του κιτρικού μαγνησίου στη σύνθεση είναι από 20% έως 40% κατά βάρος, κατά προτίμηση από 25% έως 35% κατά βάρος.

- 15 Το σύστημα όξινου και βασικού συστατικού στα αναβράζοντα κοκκία της παρούσας εφεύρεσης αποτελείται από κιτρικό οξύ και όξινο ανθρακικό νάτριο σε καθορισμένη κατά βάρος αναλογία.

- 20 Αν και ο συνδυασμός του κιτρικού οξέος και του όξινου ανθρακικού νατρίου έχει χρησιμοποιηθεί συχνά σε αναβράζοντες συνθέσεις στη στάθμη της τεχνικής, στα πλαίσια της παρούσας εφεύρεσης παρατηρήθηκε ότι η αναλογία αυτών των δύο συστατικών επηρεάζει σημαντικά τα χαρακτηριστικά της σύνθεσης.

- 25 Για τη δημιουργία του διοξειδίου του άνθρακα σε μια αναβράζουσα σύνθεση, το κιτρικό οξύ αντιδρά με το όξινο ανθρακικό νάτριο σε αναλογία mol 1:3, σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση.



- 30 Σε όρους βάρους, στην παραπάνω αντίδραση 192 mg κιτρικού οξέος αντιδρούν με 252 mg όξινου ανθρακικού νατρίου.

- 35 Στη στάθμη της τεχνικής, όταν χρησιμοποιείται σε αναβράζουσες συνθέσεις ο συνδυασμός κιτρικού οξέος και όξινου ανθρακικού νατρίου, η κατά βάρος αναλογία

τους είναι κοντά στην παραπάνω στοιχειομετρική αναλογία, δηλαδή περίπου 0,75:1, που σημαίνει ότι για κάθε 0,75 g κιτρικού οξέος χρησιμοποιείται περίπου 1 g όξινου ανθρακικού νατρίου.

- 5 Ωστόσο, όταν η σύνθεση περιέχει ασπαρτικό μαγνήσιο και κιτρικό μαγνήσιο, η παραπάνω αναλογία οδηγεί σε σύνθεση που δεν έχει καλή διαλυτοποίηση (dissolution) ούτε καλή αποσάθρωση, ενώ παρατηρείται και αύξηση των προσμίξεων.
- 10 Επιπλέον, όταν αυξηθεί αρκετά η κατά βάρος αναλογία κιτρικό οξύ : όξινο ανθρακικό νάτριο (αυξηθεί δηλαδή η συγκέντρωση του κιτρικού οξέος σε σχέση με το όξινο ανθρακικό νάτριο), παρατηρείται ξανά χειροτέρευση της διαλυτοποίησης, της αποσάθρωσης και της ρευστότητας της σύνθεσης, αλλά και διάσπαση των δραστικών ουσιών.
- 15 Από την άλλη μεριά, όταν η κατά βάρος αναλογία κιτρικό οξύ : όξινο ανθρακικό νάτριο είναι από 1,5 έως 3 η σύνθεση παρουσιάζει εξαιρετικά χαρακτηριστικά σε ότι αφορά τη ρευστότητα, την αποσάθρωση και τη διαλυτοποίηση ενώ και η σταθερότητα των δύο αλάτων μαγνησίου αυξάνεται σημαντικά. Το αποτέλεσμα αυτό
- 20 είναι μη αναμενόμενο και δίνει τη δυνατότητα παρασκευής μιας σύνθεσης που περιέχει μικρό αριθμό άλλων εκδόχων και σε μικρές ποσότητες. Επιπλέον, με την παρούσα εφεύρεση δίνεται η δυνατότητα παρασκευής σύνθεσης που περιέχει χαμηλή ποσότητα νατρίου, που είναι πολύ σημαντικό ιδιαίτερα για ασθενείς που ακολουθούν διατροφή χαμηλή σε νάτριο. Επομένως, με την παρούσα εφεύρεση
- 25 παρέχεται φαρμακευτική σύνθεση που από τη μια μεριά έχει εξαιρετικά χαρακτηριστικά και από την άλλη μεριά απευθύνεται σε ευρύτερη ομάδα ασθενών.

Κατά προτίμηση, η κατά βάρος αναλογία κιτρικό οξύ : όξινο ανθρακικό νάτριο στη σύνθεση είναι από 1,8 έως 2,2, κατά μεγαλύτερη προτίμηση είναι 2.

- 30 Η συγκέντρωση του κιτρικού οξέος στη σύνθεση είναι από 25% έως 35% κατά βάρος, κατά προτίμηση από 28% έως 32% κατά βάρος.

- 35 Η συγκέντρωση του όξινου ανθρακικού νατρίου στη σύνθεση είναι από 10% έως 20% κατά βάρος, κατά προτίμηση από 13% έως 17% κατά βάρος.

Η σύνθεση σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση περιέχει ένα ή περισσότερα αραιωτικά. Παραδείγματα αραιωτικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εφεύρεση περιλαμβάνουν τη σορβιτόλη, τη λακτόζη και τη μαννιτόλη και άλλα, πολλά από τα οποία δρουν και ως γλυκαντικά. Κατά προτίμηση, το αραιωτικό
 5 στη σύνθεση είναι η σορβιτόλη. Η συνολική συγκέντρωση του αραιωτικού στη σύνθεση είναι από 5% έως 15% κατά βάρος, κατά μεγαλύτερη προτίμηση, από 5% έως 10% κατά βάρος.

Η σύνθεση σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση περιέχει επίσης ένα ή περισσότερα
 10 γλυκαντικά. Παραδείγματα γλυκαντικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εφεύρεση περιλαμβάνουν την ασπαρτάμη, τη σακχαρίνη και τα άλατά της, τη σουκραλόζη, το κυκλαμικό νάτριο, το άλας νατρίου ακεσουλφάμης και μίγματά τους. Κατά προτίμηση, η σύνθεση περιέχει ένα συνδυασμό σορβιτόλης, ασπαρτάμης και άλατος νατρίου σακχαρίνης. Η συνολική συγκέντρωση των
 15 γλυκαντικών στη σύνθεση είναι κατά προτίμηση μικρότερη από 1% κατά βάρος.

Η σύνθεση σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση περιέχει επίσης έναν ή περισσότερους παράγοντες γεύσης. Παραδείγματα παραγόντων γεύσης περιλαμβάνουν γεύσεις φρούτων, όπως είναι το πορτοκάλι, η μπανάνα, η φράουλα,
 20 το κεράσι το λεμόνι και άλλες γεύσεις όπως η μέντα, ή βανίλια και μίγματά τους. Κατά προτίμηση, η σύνθεση περιέχει γεύση λεμόνι. Η συνολική συγκέντρωση των παραγόντων γεύσης στη σύνθεση είναι κατά προτίμηση μικρότερη από 3% κατά βάρος.

25 Σύμφωνα με ένα προτιμώμενο παράδειγμα, η σύνθεση αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση αποτελείται από
 10% έως 20% κατά βάρος ασπαρτικό μαγνήσιο,
 25% έως 35% κατά βάρος κιτρικό μαγνήσιο,
 28% έως 32% κατά βάρος κιτρικό οξύ,
 30 13% έως 17% κατά βάρος όξινο ανθρακικό νάτριο,
 5% έως 10% κατά βάρος σορβιτόλη,
 0,1% έως 0,3% κατά βάρος ασπαρτάμη,
 0,1% έως 0,3% κατά βάρος άλας νατρίου σακχαρίνης,
 1% έως 2% κατά βάρος γεύση λεμονιού.

Τα αναβράζοντα κοκκία σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση μπορούν να συσκευαστούν σε φακελίσκους. Τέτοιοι φακελίσκοι είναι γνωστοί από τη στάθμη της τεχνικής και μπορούν να παρασκευαστούν από διάφορα υλικά, όπως πολυεστέρα, αλουμίνιο, πολυαιθυλένιο, επικαλυμμένο χαρτί, πολυστρωματικά υλικά κ.ά..

5

Τα αναβράζοντα κοκκία σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση μπορούν να παραχθούν με διάφορους τρόπους που είναι γνωστοί από τη στάθμη της τεχνικής, όπως είναι η ξηρή ή η υγρή κοκκοποίηση. Η παρασκευή των κοκκίων θα πρέπει γίνεται σε χώρο με χαμηλή σχετική υγρασία (μέχρι 25%) και θερμοκρασία γύρω

10

στους 25°C.

Για παράδειγμα, τα κοκκία μπορούν να παραχθούν σύμφωνα με την παρακάτω μέθοδο.

- 15 Προστίθενται σε αναμικτήρα το ασπαρτικό μαγνήσιο, το κιτρικό μαγνήσιο και το κιτρικό οξύ και αναμιγνύονται μέχρι να παραχθεί ένα ομοιογενές μίγμα, το οποίο περνάει από κόσκινο και μεταφέρεται σε ένα πρώτο δοχείο. Στη συνέχεια, προστίθενται στον αναμικτήρα το όξινο ανθρακικό νάτριο, το γλυκαντικό, ο παράγοντας γεύσης και το αραιωτικό και αναμιγνύονται μέχρι να παραχθεί ένα
- 20 ομοιογενές μίγμα, το οποίο περνάει από κόσκινο και μεταφέρεται σε ένα δεύτερο δοχείο. Στη συνέχεια προστίθενται στον αναμικτήρα τα μίγματα από το πρώτο και το δεύτερο δοχείο και αναμιγνύονται μέχρι να παραχθεί ένα ομοιογενές μίγμα, το οποίο περνάει από κόσκινο και μεταφέρεται σε δοχείο, το περιεχόμενο του οποίου μεταφέρεται σε μηχανή γεμίσματος φακελίσκων, όπου οι φακελίσκοι γεμίζουν με την
- 25 απαιτούμενη ποσότητα του μίγματος και σφραγίζονται.

- Τα αναβράζοντα κοκκία σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση μπορούν να χορηγηθούν για παράδειγμα για τη θεραπεία καταστάσεων ανεπάρκειας μαγνησίου ή για διαταραχές της μυϊκής λειτουργίας. Σύμφωνα με ένα παράδειγμα, η ημερήσια
- 30 δοσολογία είναι 10-20 mmol μαγνησίου ανά ημέρα. Σύμφωνα με αυτό το παράδειγμα, ο κάθε φακελίσκος περιέχει ποσότητα κοκκίων που αντιστοιχεί σε 10 mmol, δηλαδή 243 mg, μαγνησίου.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Παράδειγμα 1

- 5 Το συγκεκριμένο παράδειγμα δείχνει πώς επηρεάζει η αναλογία κιτρικού οξέος και όξινου ανθρακικού νατρίου τα φυσικά χαρακτηριστικά της σύνθεσης.

Ακολουθώντας την παρακάτω μέθοδο παρασκευάστηκαν αναβράζοντα κοκκία που περιέχουν διένυδρο ασπαρτικό μαγνήσιο (1229 mg), κιτρικό μαγνήσιο (668 mg),
 10 άνυδρο κιτρικό οξύ, όξινο ανθρακικό νάτριο, σορβιτόλη (242 mg), ασπαρτάμη (6 mg), άλας νατρίου σακχαρίνης (7 mg) και γεύση λεμονιού (50mg). Η κατά βάρος αναλογία κιτρικού οξέος και όξινου ανθρακικού νατρίου φαίνεται στον πίνακα 1, ενώ η συνολική ποσότητα των δύο εκδόχων ήταν περίπου 1760 mg.

- 15 Προστέθηκαν σε αναμικτήρα το ασπαρτικό μαγνήσιο, το κιτρικό μαγνήσιο και το κιτρικό οξύ και αναμίχθηκαν μέχρι να παραχθεί ένα ομοιογενές μίγμα, το οποίο πέρασε από κόσκινο και μεταφέρθηκε σε ένα πρώτο δοχείο. Στη συνέχεια, προστέθηκαν στον αναμικτήρα το όξινο ανθρακικό νάτριο, η σορβιτόλη, η ασπαρτάμη, το άλας νατρίου σακχαρίνης και η γεύση λεμονιού, και αναμίχθηκαν
 20 μέχρι να παραχθεί ένα ομοιογενές μίγμα, το οποίο πέρασε από κόσκινο και μεταφέρθηκε σε ένα δεύτερο δοχείο. Στη συνέχεια προστέθηκαν στον αναμικτήρα τα μίγματα από το πρώτο και το δεύτερο δοχείο και αναμίχθηκαν μέχρι να παραχθεί ένα ομοιογενές μίγμα.

- 25 Ακολούθησαν μελέτες των χαρακτηριστικών των συνθέσεων. Μελετήθηκαν η ποσότητα των δραστικών ουσιών (assay) στη σύνθεση, η διαλυτότητα (dissolution) μετά από 5 λεπτά, ο χρόνος αποσάθρωσης και οι προσμίξεις. Οι μελέτες έγιναν όταν παρασκευάστηκαν οι συνθέσεις ($t=0$) και μετά από παραμονή των συνθέσεων στους 55°C για 30 μέρες.

30

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων φαίνονται στον πίνακα 1.

		t=0					
		Σύνθεση					
		1	2	3	4	5	6
Κατά βάρος αναλογία κιτρικό οξύ : όξινο ανθρακικό νάτριο		7	3,5	3	2	1,25	0,8
Assay		93.7%	92.3%	97.7%	99.7%	96.8%	97.2%
Διαλυτότητα σε 5 λεπτά		52%	71%	90%	93%	85%	75%
Αποσάθρωση		125 sec	100 sec	55 sec	50 sec	65 sec	87 sec
Προσμίξεις	Μία πρόσμιξη	0,7%	0,5%	0,1%	0,2%	BRL	0,2%
	Συνολικές προσμίξεις	1,3%	0,9%	0,2%	0,2%	0,2%	0,3
		t= 30 μέρες στους 55°C					
Assay		75.6%	91.4%	96.4%	98.9%	96.4%	96.8%
Διαλυτότητα σε 5 λεπτά		48%	65%	80%	90%	89%	62%
Αποσάθρωση		154 sec	127 sec	75 sec	60 sec	75 sec	103 sec
Προσμίξεις	Μία πρόσμιξη	1,4%	0,8%	0,2%	0,1%	0,2%	0,2%
	Συνολικές προσμίξεις	2%	1,2%	0,5%	0,4%	0,6%	0,7%

sec.: Δευτερόλεπτα BRL: Κάτω από το όριο ανίχνευσης

Πίνακας 1

5

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι όταν η κατά βάρος αναλογία κιτρικό οξύ : όξινο ανθρακικό νάτριο είναι μικρότερη από 1,5 (σύνθεση 5, 6) η διαλυτότητα και η αποσάθρωση της σύνθεσης χειροτερεύουν σημαντικά. Επίσης, όταν η αναλογία είναι μεγαλύτερη από 3 (συνθέσεις 1, 2) η διαλυτότητα και η αποσάθρωση της σύνθεσης χειροτερεύουν σημαντικά, ενώ προκαλείται και σημαντική διάσπαση των

10

δραστικών ουσιών. Από την άλλη μεριά, όταν η αναλογία είναι από 1,5 έως 3 (συνθέσεις 3, 4) οι συνθέσεις παρουσιάζουν εξαιρετικά χαρακτηριστικά.

Παράδειγμα 2

5

Στον παρακάτω πίνακα 2 φαίνεται μια προτιμώμενη σύνθεση σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση. Πρόκειται για τη σύνθεση 4 του παραδείγματος 1 και παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφεται στο παράδειγμα 1.

Συστατικό	Ποσότητα (mg)	Συγκέντρωση κατά βάρος (%)
Δραστικές ουσίες		
Διένυδρο ασπαρτικό μαγνήσιο	668	16,8
Κιτρικό μαγνήσιο	1229	31,0
Εκδοχα		
Ανυδρο κιτρικό οξύ	1183	29,8
Όξινο ανθρακικό νάτριο	580	14,6
Σορβιτόλη	242	6,1
Ασπαρτάμη	6	0,2
Αλας νατρίου σακχαρίνης	7	0,2
Γεύση λεμόνι	50	1,3
Σύνολο	3965	100

10

Πίνακας 2

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

1. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων που αποτελείται από 5% έως 25% κατά βάρος ασπαρτικό μαγνήσιο,
 5 20% έως 40% κατά βάρος κιτρικό μαγνήσιο,
 25% έως 35% κατά βάρος κιτρικό οξύ,
 10% έως 20% κατά βάρος όξινο ανθρακικό νάτριο,
 ένα ή περισσότερα αραιωτικά σε συνολική συγκέντρωση 5% έως 15% κατά βάρος,
 ένα ή περισσότερα γλυκαντικά και
 10 έναν ή περισσότερους παράγοντες γεύσης,
 όπου η κατά βάρος αναλογία κιτρικό οξύ : όξινο ανθρακικό νάτριο στη σύνθεση είναι από 1,5 έως 3.

2. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου η κατά βάρος αναλογία κιτρικό οξύ : όξινο ανθρακικό νάτριο είναι από 1,8 έως 2,2.

3. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με την αξίωση 1 ή 2, όπου η συγκέντρωση του κιτρικού οξέος είναι από 28% έως 32% κατά
 20 βάρος και η συγκέντρωση του όξινου ανθρακικού νατρίου είναι από 13% έως 17% κατά βάρος.

4. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις παραπάνω αξιώσεις, όπου το ένα ή περισσότερα αραιωτικά
 25 επιλέγονται από σορβιτόλη, λακτόζη, μαννιτόλη και μίγματά τους.

5. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις παραπάνω αξιώσεις, όπου το ένα ή περισσότερα αραιωτικά είναι σορβιτόλη.
 30

6. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις παραπάνω αξιώσεις, όπου το ένα ή περισσότερα γλυκαντικά επιλέγονται από ασπαρτάμη, σακχαρίνη και άλατά της, σουκραλόζη, κυκλαμικό νάτριο, άλας νατρίου ακεσουλφάμης και μίγματά τους.
 35

7. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις παραπάνω αξιώσεις, όπου το ένα ή περισσότερα γλυκαντικά είναι ο συνδυασμός σορβιτόλης, ασπαρτάμης και άλατος νατρίου σακχαρίνης.

- 5 8. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις παραπάνω αξιώσεις, όπου η σύνθεση αποτελείται από
10% έως 20% κατά βάρος ασπαρτικό μαγνήσιο,
25% έως 35% κατά βάρος κιτρικό μαγνήσιο,
28% έως 32% κατά βάρος κιτρικό οξύ,
10 13% έως 17% κατά βάρος όξινο ανθρακικό νάτριο,
5% έως 10% κατά βάρος σορβιτόλη,
0,1% έως 0,3% κατά βάρος ασπαρτάμη,
0,1% έως 0,3% κατά βάρος άλας νατρίου σακχαρίνης,
1% έως 2% κατά βάρος γεύση λεμονιού.

15

9. Φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις παραπάνω αξιώσεις, όπου η σύνθεση αποτελείται από
16,8% κατά βάρος διένυδρο ασπαρτικό μαγνήσιο,
31% κατά βάρος κιτρικό μαγνήσιο,

- 20 29,8% κατά βάρος άνυδρο κιτρικό οξύ,
14,6% κατά βάρος όξινο ανθρακικό νάτριο,
6,1% κατά βάρος σορβιτόλη,
0,2% κατά βάρος ασπαρτάμη,
0,2% κατά βάρος άλας νατρίου σακχαρίνης,

- 25 1,3% κατά βάρος γεύση λεμονιού.

10. Φακελίσκος που περιέχει μια φαρμακευτική σύνθεση σε μορφή αναβράζοντων κοκκίων σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1-9.



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20200100381

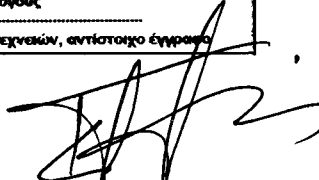
ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθ. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2021(AL)
Υ	GRXP2021042 / 22.01.2018 "https://iasispharma.com/en/all-articles/mag-iasis-press-release" Ανακτήθηκε από το διαδίκτυο *ολόκληρο το έγγραφο*	1-10	A61K 31/194 A61K 31/196 A61K 9/46 A61K 9/16
Υ	US2007196469 A1 / (HOPF G.) 23.08.2007 *σελ. 1, παράγραφοι 3, 11*	1-10	
Υ	US2016243160 A1 / (FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH) 25.08.2016 *σελ. 1, παράγραφος 1* *σελ. 2, παράγραφος 15* *σελ. 3, παράγραφοι 22, 24, 26* *σελ. 4, παράγραφοι 28, 29* *σελ. 5, παράδειγμα 1*	1-10	
Υ	CN110755400 A / (ANHUI KELING HEALTH CARE TECHNOLOGY CO) 07.02.2020 *αγγλική μετάφραση της περίληψης*	1-10	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν
Υ	WO2017092103 A1 / (GUANGZHOU RUIER MEDICAL TRECHNOLOGY CO, et al.) 08.06.2017 *αγγλική μετάφραση της περιγραφής, παραδείγματα 4 και 5*	1-10	A61K
A	WO2016042372 A1 / (STEER ENGINEERING PRIVATE LIMITED) 24.03.2016 *σελ. 2, σ. 11 - 18* *σελ. 5, σ. 17 - 21* *σελ. 9, σ. 26 - σελ. 10, σ. 6*	1-10	

Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 21/05/2021

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

X: ιδιαίτερα σχετικό αν λαφθεί 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
S: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο


ΓΑΓΓΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ
ΕΞΕΤΑΣΤΡΙΑ