

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20210100292

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσης: **18.05.2022**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1010234**

A61K 31/4985 ^(2021.01)

A61K 31/155 ^(2021.01)

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **27.04.2021**

A61K 9/20 ^(2021.01)

A61P 3/10 ^(2021.01)

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
08.06.2022 ΕΔΒΙ 5/2022

(73) Δικαιούχος (οι):

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):
ΚΟΥΤΡΗΣ ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΧΡΗΣΤΟΥ; , GR. **ΚΟΥΤΡΗ ΙΩΑΝΝΑ ΧΡΗΣΤΟΥ**; , GR. **ΚΑΛΑΣΚΑΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΛΕΩΝΙΔΑ**; , GR. **ΣΑΜΑΡΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΧΡΗΣΤΟΥ**; , GR. **ΚΑΚΟΥΡΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ**; , GR. **ΚΑΡΑΒΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ**; , GR. **ΦΟΥΣΤΕΡΗΣ ΜΑΝΩΛΗΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ**; , GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΣΙΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΥΤΟΥ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)
PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A COMBINATION OF SITA GLIPTIN AND METFORMIN AND METHOD OF PREPARATION THEREOF

(57) Περίληψη

Η παρούσα εφεύρεση αφορά στερεό φαρμακευτικό σκεύασμα, που περιέχει σταθερής δόσης συνδυασμό σιταγλιπτίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής και μετφορμίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής για χορήγηση δια στόματος καθώς και τη μέθοδο παρασκευής αυτού. Το φαρμακευτικό σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης προορίζεται για χρήση για τη θεραπεία του διαβήτη Τύπου 2.

G R 2 0 2 1 0 1 0 0 2 9 2 G R 1 0 1 0 2 3 4

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΣΙΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗΣ
ΚΑΙ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΥΤΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

5

Η παρούσα εφεύρεση αφορά στερεό φαρμακευτικό σκεύασμα που περιέχει σταθερής δόσης συνδυασμό Σιταγλιπτίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής και Μετφορμίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής για χορήγηση δια στόματος καθώς και τη μέθοδο παρασκευής αυτού. Το φαρμακευτικό σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης προορίζεται

10

για χρήση για τη θεραπεία του διαβήτη Τύπου 2.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΣΙΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΥΤΟΥ

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

5

Η παρούσα εφεύρεση αφορά σταθερό φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση δια στόματος, το οποίο σε μία και μόνη δόση περιέχει θεραπευτικά δραστική ποσότητα ενός αναστολέα διπεπτιδυλπεπτιδάσης-4 (DPP-4), όπως η Σιταγλιπτίνη ή κάποιο φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής, και κάποιο διγουανίδιο με αντιπεργλυκαιμική δράση, όπως η Μετφορμίνη ή κάποιο φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής, καθώς και τη μέθοδο για την παρασκευή αυτού.

10

ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

15 Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί πάθηση που χαρακτηρίζεται από διαρκώς υψηλά επίπεδα σακχάρων (γλυκόζης) στο αίμα. Η γλυκόζη είναι μικρός, απλός σακχαρίτης που ενεργεί ως πρωτεύον καύσιμο για την παραγωγή ενέργειας, ειδικά για τον εγκέφαλο, τους μύες και αρκετά άλλα όργανα και ιστούς του σώματος. Η γλυκόζη ενεργεί επίσης ως δομική μονάδα για μεγαλύτερα δομικά μόρια του σώματος, όπως γλυκοπρωτεΐνες και γλυκολιπίδια. Το ανθρώπινο

20 σώμα ρυθμίζει επακριβώς τα επίπεδα της γλυκόζης. Τα αφύσικα υψηλά ή χαμηλά επίπεδα έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρές, εν δυνάμει απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, εγκεφαλικά επεισόδια, χρόνιες νεφροπάθειες, έλκη ποδιού, βλάβη στα νεύρα, βλάβη στους οφθαλμούς, νοητική υστέρηση.

20

25 Ο διαβήτης τύπου 2 είναι η πιο συνηθισμένη μορφή διαβήτη. Κάποτε ονομαζόταν διαβήτης ενηλίκων επειδή συνήθως αρχίζει στη μεσήλικη ή μεγαλύτερη ηλικία. Ωστόσο πλέον εμφανίζεται σε ολοένα και περισσότερους εφήβους και νέους ενήλικες λόγω της αυξημένης παχυσαρκίας.

25

30 Οι αναστολείς διπεπτιδυλπεπτιδάσης-4 (DPP-4) αποτελούν μία κατηγορία ουσιών οι οποίες έχουν δημιουργηθεί για τη θεραπεία ή βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης στον διαβήτη τύπου 2. Στα παραδείγματα αναστολέων DPP-4 συγκαταλέγονται η σιταγλιπτίνη, η βιλδαγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη. Μεταξύ των παραπάνω η Σιταγλιπτίνη επιφέρει την πλήρη αναστολή του ενζύμου DPP-4 που έχει ως αποτέλεσμα να οδηγεί τα επίπεδα της

30

γλυκόζης στο αίμα προς τα φυσιολογικά όρια και τείνει να προλαμβάνει τις υπερβολικές τιμές και τα μετέπειτα χαμηλά επίπεδα σακχάρων στο αίμα (υπογλυκαιμία) που εμφανίζονται σε κάποιους άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες που χορηγούνται δια στόματος.

- 5 Η χημική ονομασία της Μονοένυδρης Υδροχλωρικής Σιταγλιπτίνης είναι 7-[(3R)-3-αμινο-λ-οξυ-4-(2, 4, 5-τριφθοροφαινυλο) βουτυλο] -5, 6, 7, 8- τετραϋδρο -3- (τριφθορομεθυλο)- 1,2,4-τριαζολο[4,3-α.]πυραζίνη υδροχλωρική μονοένυδρη. Ο μοριακός της τύπος είναι C₁₆H₁₆ClF₆N₅O·H₂O που αντιστοιχεί σε μοριακό βάρος 461,79. Είναι λευκή έως υπόλευκη
- 10 κόνις ελεύθερα διαλυτή σε ύδωρ, 0,1N HCl, οξικό ρυθμιστικό διάλυμα 4,5 pH, φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα 6,8 pH, φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα 7,4 pH, ρυθμιστικό διάλυμα 9,4 pH και μεθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου (25°C), αρκετά διαλυτή σε αιθανόλη και αιθανονιτρίλιο, λίγο διαλυτή σε ισοπροπυλική αλκοόλη, ελάχιστα διαλυτή σε αιθανικό αιθυλεστέρα και πρακτικά αδιάλυτη σε διχλωρομεθάνιο, n-επτάνιο και τολουένιο.
- 15 Η Σιταγλιπτίνη Υδροχλωρική (Μονοένυδρη) εμφανίζει πολυμορφισμό. Το πολύμορφο που χρησιμοποιείται στην παρούσα εφεύρεση αντιστοιχεί στην υδροχλωρική μορφή III της δραστικής (βάσει της ευρεσιτεχνίας της USV Ltd WO 2012/025944 A3) και στην κρυσταλλική υδροχλωρική μορφή που αναγράφεται στην ευρεσιτεχνία WO 2012/147092 A2 (της Cadila Healthcare Ltd). Οι χαρακτηριστικές κορυφές της Μονοένυδρης Υδροχλωρικής Σιταγλιπτίνης
- 20 είναι οι εξής: 6,6°, 8,0°, 13,7°, 16,0°, 18,0° και 27,0° 2θ ± 0,2° 2θ.

Η Μετφορμίνη είναι διγουανίδιο με αντιυπεργλυκαιμική δράση, το οποίο μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη στο πλάσμα. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και συνεπώς δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

- 25 Η χημική ονομασία της υδροχλωρικής Μετφορμίνης είναι 3-(διαμινομεθυλιδενο)-1,1-διμεθυλογουανίδιο υδροχλωρικό. Ο μοριακός της τύπος είναι C₄H₁₂ClN₅ που αντιστοιχεί σε μοριακό βάρος 165,6. Είναι λευκή ή σχεδόν λευκή κρυσταλλική σκόνη, η οποία είναι πλήρως διαλύτη σε ύδωρ, ελαφρώς διαλυτή σε αλκοόλη (96%), πρακτικά αδιάλυτη σε αιθυλική αλκοόλη
- 30 και χλωρίδιο μεθυλενίου.

Η Υδροχλωρική Μετφορμίνη εμφανίζει πολυμορφισμό. Το πολύμορφο που χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος που περιγράφεται εδώ αντιστοιχεί στον Τύπο A της δραστικής (βάσει Scott L. Childs et al, Crystal growth & design, 441-449, Τεύχος 4,

Αρ. 3, 2004). Οι χαρακτηριστικές κορυφές της Υδροχλωρικής Μετφορμίνης είναι οι εξής: 12.3°, 13.8°, 17.7°, 22.4°, 24.6°, 25.4°, 31.3° και 37.2° 2θ.

5 Όπως είναι γνωστό, τα συνδυαστικά προϊόντα παρέχουν σημαντικά πλεονεκτήματα. Πρώτον, οι συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών παραμένουν διαρκώς εντός του βέλτιστου θεραπευτικού εύρους και για τις δύο δραστικές. Δεύτερον, τα συνδυαστικά προϊόντα έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνουν τη συμμόρφωση του ασθενούς. Τέλος, τα συνδυαστικά προϊόντα παρέχουν περισσότερα πλεονεκτήματα για τη θεραπεία του διαβήτη Τύπου 2 καθώς έχει αποδειχθεί ότι η
10 θεραπεία με ένα μόνο φάρμακο σε συνδυασμό με διατροφή και άσκηση αποτυγχάνει πολύ γρήγορα. Στην παρούσα εφεύρεση έκπληξη προκάλεσε η διαπίστωση ότι μπορεί να επιτευχθεί μη αναμενόμενο και συνεργιστικό θεραπευτικό όφελος στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 με συνδυαστική θεραπεία αποτελούμενη από Μετφορμίνη και Σιταγλιπτίνη.

15 Η ευρεσιτεχνία EP-B-2477660 αφορά φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχον Μετφορμίνη και Σιταγλιπτίνη ή Βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με ένα λιπαντικό, όπου το λιπαντικό είναι πολυαιθυλενογλυκόλη ή μείγματα πολυαιθυλενογλυκόλης με ένα ή περισσότερα άλλα λιπαντικά που να αποτελεί άνω του 10% κατά βάρος του συνολικού βάρους του σκευάσματος.

20 Η ευρεσιτεχνία US-A-2019/099368 αφορά μασώμενη φαρμακοτεχνική μορφή που διαθέτει μήτρα αποτελούμενη από: συνδυασμό Μετφορμίνης HCl και Σιταγλιπτίνης ή κάποιου άλατος αυτής, πλήρως ή μερικώς προζελατοποιημένο άμυλο, κάποιο κόμμι που ρυθμίζει την υφή, ένα λιπαντικό, έναν γαλακτωματοποιητή, μια αρωματική και μια γλυκαντική ουσία.

25 Παρά το γεγονός ότι έκαστη εκ των παραπάνω ευρεσιτεχνιών αποτελεί απόπειρα να παρακαμφθούν τα προβλήματα σταθερότητας των φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν Σιταγλιπτίνη και Μετφορμίνη σε ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή, συνεχίζει να υφίσταται ανάγκη ύπαρξης ενός σταθερού φαρμακευτικού σκευάσματος, το οποίο να παρέχει σταθερή απόδοση σε συνθήκες μακροπρόθεσμης και επιταχυνθείσας αποθήκευσης.

30

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Κύριος στόχος της παρούσας ευρεσιτεχνίας είναι η παροχή ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που να περιέχει σταθερής δόσης συνδυασμό Σιταγλιπτίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού

άλατος αυτής και Μετφορμίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής, το οποίο σκεύασμα να επιλύει τις ελλείψεις της προηγούμενης τεχνολογικής γενιάς. Το σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης είναι σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης που προορίζεται για χορήγηση δια στόματος.

- 5 Περαιτέρω στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή φαρμακευτικού σκευάσματος, το οποίο να είναι βιοδιαθέσιμο και να έχει αποδεκτές φαρμακοτεχνικές ιδιότητες.

Ένας ακόμα στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή ενός σταθερού συνδυασμού Σιταγλιπτίνης και Μετφορμίνης σε μια ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή ώστε να αυξηθεί η
10 συμμόρφωση των ασθενών με την αγωγή και συνεπώς η επιτυχία της αγωγής.

Κύριος στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η επιλογή του βέλτιστου συνδυασμού των φαρμακευτικά αποδεκτών εκδόχων ώστε να επιτευχθεί το κατάλληλο προφίλ διάλυσης και η σταθερότητα που απαιτείται για την τελική φαρμακοτεχνική μορφή. Η προαναφερθείσα
15 φαρμακοτεχνική μορφή προσφέρει προβλεπόμενους και αναπαραγόμενους ρυθμούς αποδέσμευσης του φαρμάκου ώστε να επιτευχθεί καλύτερη θεραπεία των ασθενών.

Μία ακόμα προσέγγιση της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή μιας μεθόδου παρασκευής ενός σταθερού συνδυαστικού σκευάσματος στερεάς φαρμακοτεχνικής μορφής για χορήγηση δια
20 στόματος, το οποίο να περιέχει Σιταγλιπτίνη και Μετφορμίνη και το οποίο να παρέχει μεγαλύτερο χρόνο ζωής του προϊόντος σε συνθήκες αποθήκευσης.

Μια άλλη προσέγγιση της παρούσας εφεύρεσης αφορά φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχον Σιταγλιπτίνη και Μετφορμίνη ως δραστικές ουσίες, στο οποίο περιέχεται επίσης νατριούχος
25 κροσκαρμελλόζη στη σύνθεση του προϊόντος και το σκεύασμα είναι σταθερό για 6 μήνες χωρίς κανένα πρόβλημα στην ποσότητα της δραστικής που προσδιορίστηκε και τις σχετιζόμενες ουσίες και των δύο δραστικών.

Σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση παρέχεται φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση δια
30 στόματος αποτελούμενο από ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή που περιλαμβάνει συνδυασμό Σιταγλιπτίνης και υδροχλωρικής Μετφορμίνης ως δραστικές ουσίες, όπου η απαιτούμενη ποσότητα Σιταγλιπτίνης χρησιμοποιείται στην εξωτερική φάση (πέριξ του κοκκώδους μείγματος) του προϊόντος μετά το στάδιο της ξήρανσης και προσαρμογής του μεγέθους των υγρών κοκκώδων μειγμάτων.

Σύμφωνα με μια άλλη προσέγγιση της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται μέθοδος για την παρασκευή μιας σταθερής, στερεάς φαρμακοτεχνικής μορφής για χορήγηση δια στόματος, η οποία περιέχει έναν αναστολέα DPP-4, όπως Σιταγλιπτίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής και ένα διγουανίδιο με αντιπεργλυκαιμική δράση, όπως Μετφορμίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής, όπου το σκεύασμα περιέχει κροσκαρμελλόζη στην εξωτερική φάση της σύνθεσης του προϊόντος και η οποία μέθοδος αποτελείται από τα κάτωθι στάδια:

- a) προανάμειξη του συνδετικού υλικού με τη φαρμακευτική ουσία Μετφορμίνη
- 10 b) διάλυση υδατικού διαλύματος στο προαναμεμιγμένο μείγμα της φαρμακευτικής ουσίας του προηγούμενου σταδίου για τη δημιουργία κοκκώδους μείγματος, όπου η κοκκώδης μάζα επεξεργάζεται ως κάτωθι:
- c) ξήρανση της κοκκώδους μάζας του σταδίου (b) έως ότου το επίπεδο του ύδατος είναι αρκετά πιο κάτω από τα επιτρεπόμενα όρια,
- 15 d) προσαρμογή του μεγέθους της κοκκώδους μάζας μέσω κόσκινου με κατάλληλο μέγεθος διατομής,
- e) ανάμειξη της κοκκώδους μάζας του προηγούμενου σταδίου με Σιταγλιπτίνη, ένα αραιωτικό και ένα μέσο καταθρυμματισμού,
- f) προσθήκη διολισθητικού μέσου και μείξη ώστε να σχηματιστεί το τελικό μείγμα,
- 20 g) συμπίεση του τελικού μείγματος,
- h) επικάλυψη των συμπιεσμένων δισκίων.

Μέσω της παρακάτω αναλυτικής περιγραφής καθίστανται εμφανή σε όσους έχουν εξειδικευτεί στο σχετικό αντικείμενο και άλλα πλεονεκτήματα και στόχοι της παρούσας εφεύρεσης.

25

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Για τους σκοπούς της παρούσας εφεύρεσης θεωρείται ότι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα αποτελούμενο από μια δραστική ουσία (π.χ. Σιταγλιπτίνη και Μετφορμίνη) είναι «σταθερό» εάν η παραπάνω ουσία αποδομείται λιγότερο ή πιο αργά από ό,τι στα δικά της γνωστά φαρμακευτικά σκεύασματα.

Στην παρούσα εφεύρεση η διατύπωση έκδοχο ή/και δραστική που χρησιμοποιείται στην εξωτερική φάση ή έκδοχο πέριξ του κοκκώδους μείγματος έχει την έννοια ενός εκδόχου που

προστίθεται κατά τη διαδικασία της παρασκευής μετά τη φάση της υγρής κοκκοποίησης και της ξήρανσης. Η διατύπωση έκδοχο ή/και δραστική που χρησιμοποιείται στην εσωτερική φάση ή έκδοχο εντός του κοκκώδους μείγματος έχει το αντίθετο νόημα, δηλαδή την υγρή κοκκοποιημένη και αποξηραμένη μάζα.

- 5 Επίσης, η έκφραση κατά βάρος νοείται ως κατά βάρος του συνολικού βάρους του σκευάσματος, εκτός και αν δηλώνεται κάτι διαφορετικό.

10 Πρωταρχικός στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η ανάπτυξη ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που να περιέχει άμεσης αποδέσμευσης σταθερής δόσης συνδυασμό Σιταγλιπτίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής και Μετφορμίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής, το οποίο σκεύασμα να είναι εύκολο στην παρασκευή, βιοδιαθέσιμο, με καλή σχέση απόδοσης-κόστους, σταθερό καθώς και να διαθέτει καλές φαρμακοτεχνικές ιδιότητες σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς.

15 Υπάρχουν τρεις σημαντικές εμπορικές μέθοδοι για την παρασκευή συμπιεσμένων δισκίων: υγρή κοκκοποίηση, άμεση συμπίεση και ξηρή κοκκοποίηση (προσυμπίεση ή συμπίεση μεταξύ κυλίνδρων). Η μέθοδος παρασκευής και ο τύπος των εκδόχων έχουν επιλεγεί προκειμένου τα δισκία να διαθέτουν τα επιθυμητά φυσικά χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την ταχεία συμπίεσή τους. Μετά τη συμπίεση, τα δισκία αποκτούν κάποια πρόσθετα χαρακτηριστικά, όπως εμφάνιση, 20 σκληρότητα, δυνατότητα καταθρυμματισμού και αποδεκτό προφίλ διάλυσης. Η επιλογή των μέσων πλήρωσης και των λοιπών εκδόχων εξαρτάται από τα χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου (ή φαρμάκων), τη συμπεριφορά του μείγματος κατά την παρασκευή του καθώς και από τα χαρακτηριστικά των τελικών δισκίων. Διενεργούνται μελέτες προσκευασμάτων για 25 προτεινόμενα έκδοχα.

30 Τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου ή των φαρμάκων, οι φαρμακοτεχνικές μορφές του και το κόστος παρασκευής καθορίζουν την επιλογή της ιδανικής μεθόδου δισκιοποίησης. Σε γενικές γραμμές χρησιμοποιούνται τόσο η υγρή κοκκοποίηση όσο και η άμεση συμπίεση για την παρασκευή δισκίων. Η μέθοδος της ξηρής κοκκοποίησης χρησιμοποιείται σε περίπτωση που ένα από τα συστατικά, είτε το φάρμακο είτε το αραιωτικό μέσο, εμφανίζει επαρκείς συνεκτικές ιδιότητες προκειμένου να δισκιοποιηθεί. Η μέθοδος αποτελείται από ανάμειξη, προσυμπίεση των συστατικών, ξηρό φίλτράρισμα, λίπανση και συμπίεση.

- Η υγρή κοκκοποίηση χρησιμοποιείται για τη μετατροπή ενός μείγματος κόνεως σε κόκκους με κατάλληλη ροή και συνεκτικές ιδιότητες για δισκιοποίηση. Η μέθοδος περιλαμβάνει ανάμειξη των κόνεων σε κατάλληλο αναμεικτήρα και κατόπιν προσθήκη του διαλύματος κοκκοποίησης μέσω διάτμησης στις αναμειγμένες κόνεις προκειμένου να κοκκοποιηθεί. Στη συνέχεια, η
- 5 νωπή μάζα φιλτράρεται μέσω του κατάλληλου κόσκινου και αποξηραίνεται σε ξηραντήρες με δίσκους ή ξηραντήρες ρευστοποιημένης κλίνης. Εναλλακτικά, η υγρή μάζα μπορεί να αποξηρανηθεί και να αλεσθεί. Η συνολική διαδικασία περιλαμβάνει ζύγισμα, ανάμειξη ξηρής κόνεως, υγρή κοκκοποίηση, ξήρανση, άλεσμα, ανάμειξη λιπαντικού μέσου και συμπίεση. Σε γενικές γραμμές, οι κόνεις δεν διαθέτουν επαρκείς συγκολλητικές ή συνεκτικές ιδιότητες για τη
- 10 δημιουργία σκληρών και ανθεκτικών κόκκων. Συνήθως απαιτείται κάποια συνδετική ουσία για τη σύνδεση των σωματιδίων κόνεως μεταξύ τους λόγω των μειωμένων συνεκτικών ιδιοτήτων των περισσότερων κόνεων. Τα φάρμακα με ευαισθησία στη θερμότητα και την υγρασία συνήθως δεν παρασκευάζονται με υγρή κοκκοποίηση.
- 15 Δεδομένου ότι στο σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης υπάρχει σημαντική ποσότητα Μετοφορμίνης, το σχήμα και μέγεθος των δισκίων που σχηματίζονται πρέπει να λαμβάνεται υπόψη καθότι αφενός πρέπει να είναι εύκολη η κατάποση των δισκίων από τον ασθενή και αφετέρου η διαδικασία παρασκευής των δισκίων πρέπει να είναι απλή και να πληροί όλα τα κριτήρια που αναγράφονται στο παρόν έγγραφο. Συνεπώς, υφίσταται η ανάγκη στον κλάδο για
- 20 δημιουργία φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία θα επιτρέπουν την παρασκευή συνδυαστικών δισκίων με υψηλή δόση Σιταγλιπτίνης και Μετοφορμίνης. Τα δισκία υψηλής περιεκτικότητας Σιταγλιπτίνης και Μετοφορμίνης πρέπει να πληρούν όλες τις προϋποθέσεις που αναφέρονται στο παρόν και κατά προτίμηση να έχουν περιορισμένο αριθμό και ποσότητα φαρμακευτικών εκδόχων ώστε να μειωθεί το μέγεθος του δισκίου. Λόγω των παραπάνω
- 25 επιλέχθηκε η υγρή κοκκοποίηση ως προτιμώμενη μέθοδος παρασκευής της παρούσας εφεύρεσης. Τα υγρά κοκκοποίησης που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι ύδωρ, αιθανόλη και ισοπροπανόλη, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό. Το ύδωρ είναι το προτιμώμενο υγρό κοκκοποίησης για την παρούσα εφεύρεση.
- 30 Κύριος στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η ανάπτυξη ενός ανθεκτικού και σταθερού δισκίου άμεσης αποδέσμευσης επικαλυμμένου με υμένιο, το οποίο να περιλαμβάνει σταθερής δόσης συνδυασμό Σιταγλιπτίνης και Μετοφορμίνης σε δύο διαφορετικές ισχύες των 50/850 mg και 50/1000 mg αντίστοιχα. Τα έκδοχα επιλέχθηκαν για να βελτιώσουν τη διάλυση, τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τη σταθερότητα της δραστικής του φαρμάκου στην τελική

φαρμακοτεχνική μορφή και συνεπώς υποβλήθηκαν σε μελέτη συμβατότητας με τις δραστικές ουσίες.

5 Το προτιμώμενο σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης περιέχει Σιταγλιπτίνη και Μετφορμίνη ως δραστικές ουσίες, ένα ή περισσότερα συνδεδετικά μέσα, αραιωτικά μέσα, ένα μέσο καταθρυμματισμού και προαιρετικά ένα λιπαντικό. Τα έκδοχα επιλέχθηκαν με μεγάλη προσοχή κατόπιν πολλών σταδίων βελτιστοποίησης.

10 Τα συνδεδετικά έκδοχα παρασκευάζονται ώστε να λειτουργούν ως συγκολλητικά μέσα, τα οποία κυριολεκτικά «κολλούν μαζί» τις κόνεις, τα κοκκώδη μείγματα και άλλα ξηρά συστατικά για να προσδώσουν στο προϊόν την απαραίτητη μηχανική ισχύ. Τα συνδεδετικά μέσα προστίθενται για να δημιουργήσουν ένα πιο αποτελεσματικό και προβλεπόμενο κοκκώδες μείγμα. Τα
15 φαρμακευτικά αποδεκτά συνδεδετικά μέσα περιλαμβάνουν ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά, άμυλο, πολυβινυλοπυρρολιδόνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη, σακχαρόζη, δεξτρόζη, αμυλοσιρόπιο, πολυσακχαρίτες και ζελατίνη. Το συνδεδετικό μέσο μπορεί να περιέχεται στο σκεύασμα σε ποσότητα η οποία να κυμαίνεται μεταξύ 5% και 40% περίπου κατά βάρος του σκευάσματος.

20 Η ποβιδόνη, η οποία είναι γνωστή και ως πολυβινυλοπυρρολιδόνη, αποτελεί το προτιμώμενο συνδεδετικό μέσο για την παρούσα εφεύρεση. Χρησιμοποιείται σε πλήθος διαδικασιών παρασκευής, όπως ως ξηρό συνδεδετικό μέσο για άμεση συμπίεση, ως παράγοντας κοκκοποίησης, ως επιβραδυντικό μέσο και ως μέσο σχηματισμού υμενίου καθώς και ως ενισχυτικό γεύσης. Η ποβιδόνη αποτελεί εξαιρετο συνδεδετικό μέσο στην υγρή κοκκοποίηση για την παρασκευή
25 δισκίων, δεδομένου ότι είναι επαρκώς διαλυτή σε όλους τους συνήθεις διαλύτες. Μπορεί να προστεθεί είτε ως διάλυμα κατά την κοκκοποίηση ή ξηρή στα άλλα συστατικά, περίπτωση κατά την οποία ο διαλύτης προστίθεται μόνος του κατά την κοκκοποίηση. Η προτιμώμενη συγκέντρωση ποβιδόνης στην παρούσα εφεύρεση κυμαίνεται μεταξύ 5% και 10% κ.β. περίπου του συνολικού βάρους του δισκίου και κατά προτίμηση μεταξύ 6% και 8% κ.β. του συνολικού
30 βάρους του δισκίου.

Το σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης μπορεί να περιέχει επίσης και αραιωτικά και πληρωτικά μέσα. Τα φαρμακευτικά αποδεκτά συνδεδετικά και αραιωτικά μέσα περιλαμβάνουν ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά ζάχαρη ζαχαροπλαστικής, συμπιεσμένη ζάχαρη, δεξτράτες, δεξτρίνη,

δεξτρόζη, λακτόζη, μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κωνιορτοποιημένη κυτταρίνη, σορβιτόλη, σακχαρόζη και τάλκη. Το συνδετικό ή/και αραιωτικό μέσο μπορεί για παράδειγμα να περιέχεται στο σκεύασμα σε ποσότητα μεταξύ 8% και 40% περίπου κατά βάρος του σκευάσματος. Το προτιμώμενο αραιωτικό μέσο για την παρούσα εφεύρεση είναι η
5 μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, η οποία χρησιμοποιείται σε ποσότητα μεταξύ 8% και 15% β/κ.β. του συνολικού βάρους του δισκίου και κατά προτίμηση μεταξύ 8% και 10% β/κ.β. του συνολικού βάρους του δισκίου.

Τα μέσα καταθρυμματισμού χρησιμοποιούνται για την επίτευξη αποδεκτού ρυθμού
10 καταθρυμματισμού του δισκίου. Μπορούν να επιλεγούν ένα, δύο, τρία ή και περισσότερα μέσα καταθρυμματισμού. Τα φαρμακευτικώς αποδεκτά μέσα καταθρυμματισμού περιλαμβάνουν ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά άμυλο, άργιλο, κυτταρίνη, αλγινικό, κόμμι, διασταυρούμενα πολυμερή, π.χ. διασταυρούμενο καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό ασβέστιο και διασταυρούμενο
15 καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό νάτριο (νατριούχος κροσκαρμελλόζη ή κροσκαρμελλόζη), πολυσακχαρίτες σόγιας, κόμμι γκουάρ και γλυκολικό νατριούχο άμυλο. Το προτιμώμενο μέσο καταθρυμματισμού για την παρούσα εφεύρεση είναι η νατριούχος κροσκαρμελλόζη. Το μέσο καταθρυμματισμού μπορεί να εμπεριέχεται σε ποσότητα μεταξύ περίπου 0% και 2% και κατά προτίμηση μεταξύ περίπου 0,1% και 1% του συνολικού βάρους του δισκίου.

20 Τα επιφανειοδραστικά είναι υλικά, τα οποία μειώνουν την τάση στην επιφάνεια μεταξύ δύο υγρών ή μεταξύ ενός υγρού και ενός στερεού. Τα επιφανειοδραστικά μπορούν να επιλεγούν μεταξύ νατριούχων αλάτων λιπαρών θεικών αλκοολών, όπως λαουρυλοθειικό νάτριο, σουλφοηλεκτρικών ενώσεων, όπως εστέρας δεξτράνης με θεικό νάτριο, μερικώς λιπαρών οξέων εστέρων πολυδρικών αλκοολών, όπως μονοστεατική γλυκερόλη, μερικώς λιπαρών
25 οξέων εστέρων σορβιτάνης, όπως μονολαυρική σορβιτάνη, μερικώς λιπαρών οξέων εστέρων πολυδροξυαιθυλενοσορβιτάνης, όπως μονολαυρική σορβιτάνη πολυαιθυλενογλυκόλης, μονοστεατική ή μονοελαϊκή, πολυδροξυαιθυλενικών λιπαρών αιθέρων αλκοόλης, πολυδροξυαιθυλενικών εστέρων λιπαρών οξέων, συστάδων συμπολυμερών αιθυλενοξειδίου – προπυλενοξειδίου (Pluronic®) ή αιθοξυλιωμένων τριγλυκεριδίων. Στην παρούσα εφεύρεση ως
30 επιφανειοδραστικό προτιμάται η χρήση λαουρυλοθειικού νατρίου. Η προτιμώμενη συγκέντρωση κυμαίνεται μεταξύ 0,1% και 5% του συνολικού βάρους του δισκίου.

Τα λιπαντικά ή διολισθητικά μέσα συνήθως προστίθενται προκειμένου το υλικό προς δισκιοποίηση να μην κολλάει στα έμβολα, να μειώνεται η τριβή κατά τη διάρκεια της συμπίεσης

των δισκίων και να καθίσταται δυνατή η απομάκρυνση του συμπιεσμένου δισκίου από τη μήτρα. Τέτοιου είδους διολισθητικά χρησιμοποιούνται συνήθως στο μείγμα του τελικού δισκίου σε ποσότητες μικρότερες του 1% κατά βάρος. Το διολισθητικό μέσο ενδέχεται να είναι υδρόφοβο ή υδρόφιλο. Μπορούν να επιλεγούν ένα, δύο, τρία ή και περισσότερα διολισθητικά μέσα. Τα
5 φαρμακευτικά αποδεκτά διολισθητικά περιλαμβάνουν ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά, κολλοειδές διοξειδίο πυριτίου, τριπυριτικό μαγνήσιο, άμυλο, τάλκη, τριβασικό φωσφορικό ασβέστιο, στεατικό μαγνήσιο, στεατικό αργίλιο, στεατικό ασβέστιο, ανθρακικό μαγνήσιο, φουμαρικό στεατικό νάτριο, οξείδιο μαγνησίου, πολυαιθυλενογλυκόλη, κονιορτοποιημένη κυτταρίνη και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη. Η προτιμώμενη ποσότητα διολισθητικού που
10 περιέχεται σε ένα δισκίο κυμαίνεται μεταξύ περίπου 0,1% και 5% κατά βάρος ή ιδανικά μεταξύ 0,1% και 2% κατά βάρος του σκευάσματος.

Το προτιμώμενο διολισθητικό μέσο για την παρούσα εφεύρεση είναι το φουμαρικό στεατικό νάτριο. Μειώνει την τριβή μεταξύ του τοιχώματος της μήτρας και του μείγματος του δισκίου
15 κατά τη διάρκεια της συμπίεσης και εξώθησης των δισκίων. Αποτρέπει την προσκόλληση των δισκίων στα έμβολα και τις μήτρες. Είναι σταθερό και δεν πολυμερίζεται εντός του μείγματος δισκιοποίησης και έχει μεγαλύτερο βαθμό συμβατότητας με τη δραστική από ό,τι το ευρέως χρησιμοποιούμενο στεατικό μαγνήσιο.

20 Το φαρμακευτικό σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης λαμβάνεται μέσω υγρής κοκκοποίησης του κοκκώδους μείγματος της Μετορμίνης παρουσία ενός συνδετικού μέσου, κατόπιν ξηραίνεται και προστίθεται ένα μέσο καταθρυμματισμού, ένα αραιωτικό μέσο και η Σιταγλιπτίνη, ενώ προαιρετικά μπορούν να προστεθούν και ένα ή περισσότερα φαρμακευτικώς αποδεκτά έκδοχα.

25 Το δισκίο, όπως περιγράφηκε στην παρούσα εφεύρεση, περιέχει ως δραστικές ουσίες:
i) Σιταγλιπτίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής σε συγκέντρωση μεταξύ 1% και 35% και κατά προτίμηση μεταξύ 1,5% και 25%,
ii) Μετορμίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής σε συγκέντρωση μεταξύ 65%
30 και 98,5% και κατά προτίμηση μεταξύ 75% και 98,5%,
iii) συνδετικό μέσο σε ποσότητα που δεν μπορεί να είναι μικρότερη από 5% κ.β., μέσο καταθρυμματισμού σε ποσότητα μεταξύ 0% και 1% κ.β., αραιωτικό μέσο σε ποσότητα που δεν μπορεί να είναι μικρότερη από 8% κ.β., διολισθητικό μέσο σε ποσότητα μεταξύ 0% και 2% κ.β.

Τα παρακάτω Παραδείγματα περιγράφουν πτυχές της παρούσας εφεύρεσης, χωρίς ωστόσο να περιορίζουν το εύρος της.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

5

Παράδειγμα 1:

10 Αντικείμενο της παρούσας εφεύρεσης είναι η παρασκευή ενός στερεού φαρμακευτικού σκευάσματος, το οποίο περιέχει ως δραστικές ουσίες Σιταγλιπτίνη και Μετφορμίνη (ως υδροχλωρικά άλατα) και εμφανίζει προφίλ άμεσης αποδέσμευσης του φαρμάκου εντός υδατικού μέσου. Επιπρόσθετα, το φαρμακευτικό σκεύασμα πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμο σε σχέση με το προϊόν αναφοράς, όπως προβλέπεται από τα κριτήρια αποδοχής για γενόσημα προϊόντα, και πρέπει να είναι σταθερό σε διάφορες συνθήκες αποθήκευσης.

15 Το Δοκιμαστικό σκεύασμα 1 παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 παρακάτω. Ως συνδετικό μέσο επιλέχθηκε ποβιδόνη, ως επιφανειοδραστικό επιλέχθηκε λαουρυλοθειικό νάτριο, ως αραιωτικό / πληρωτικό μέσο επιλέχθηκε μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και ως λιπαντικό / διολισθητικό επιλέχθηκε φουμαρικό στεατικό νάτριο. Τόσο η Σιταγλιπτίνη όσο και η Μετφορμίνη (ως υδροχλωρικά άλατα) χρησιμοποιούνται σε υγρά κοκκώδη μείγματα κατά τη διαδικασία
20 παρασκευής.

Πίνακας 1: Ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά Δοκιμαστικού Σκευάσματος 1

| Συστατικά | Ποσότητα (σε mg) ανά δισκίο 50/850mg | Ποσότητα (σε mg) ανά δισκίο 50/1000 mg |
|--|---|---|
| <i>Εσωτερική φάση</i> | | |
| Μονοένυδρη Υδροχλωρική Σιταγλιπτίνη | 56,7 | 56,7 |
| Υδροχλωρική Μετοφορμίνη | 850,0 | 1000,0 |
| Λαουρυλοθειικό νάτριο | 5,6 | 6,5 |
| Ποβιδόνη | 78,2 | 91,0 |
| Απιονισμένο ύδωρ | q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) | q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) |
| <i>Εξωτερική φάση</i> | | |
| Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel pH-102) | 104,2 | 119,8 |
| Φουμαρικό στεατικό νάτριο | 22,3 | 26,0 |
| Συνολικό βάρος δισκίου | 1.117,0 | 1.300,0 |
| <i>Επικάλυψη δισκίου</i> | | |
| Σύστημα επικάλυψης Opadry | 33,5 | 39,0 |
| Συνολικό βάρος | 1.150,5 | 1.339,0 |

Η μέθοδος παραγωγής περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- 5 - προανάμειξη της ποβιδόνης με τη Σιταγλιπτίνη και τη Μετοφορμίνη,
- διάλυση λαουρυλοθειικού νατρίου σε απιονισμένο νερό και ενστάλαξη υδατικού σκευάσματος στο προαναμεμιγμένο μείγμα των δραστικών του σταδίου (a) ώστε να σχηματιστεί κοκκώδης μάζα: επιπλέον, η κοκκώδης μάζα επεξεργάζεται ως εξής:
 -) ξήρανση της κοκκώδους μάζας του προηγούμενου σταδίου στους 40° C έως ότου το επίπεδο του ύδατος είναι αρκετά πιο κάτω από τα επιτρεπόμενα όρια,
 - 10 b) προσαρμογή του μεγέθους της κοκκώδους μάζας μέσω κόσκινου με κατάλληλο μέγεθος διατομής,
 - c) ανάμειξη του κοκκώδους μείγματος του προηγούμενου σταδίου με μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
 - 15 d) προσθήκη διολισθητικού μέσου (φουμαρικό στεατικό νάτριο) και μείξη ώστε να σχηματιστεί το τελικό μείγμα,
 - e) συμπίεση του τελικού μείγματος,

f) επικάλυψη των συμπιεσμένων δισκίων με κατάλληλη χρωστική ουσία.

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του Δοκιμαστικού σκεύασματος 1 προσδιορίστηκαν μέσω καταγραφής του προφίλ διάλυσης in vitro σε ρυθμιστικό διάλυμα 0,025M NaCl για 45 λεπτά στις 75 στροφές ανά λεπτό (USP II) σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς. Καταγράφηκε προφίλ άμεσης αποδέσμευσης φαρμάκου για το προϊόν αναφοράς με ποσοστό αποδέσμευσης φαρμάκου μεγαλύτερο του 85% σε 15 λεπτά.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 παρακάτω και δείχνουν τη διάλυση και των δύο δραστικών ξεχωριστά για τα δισκία ισχύος 50 mg/1000 mg.

Πίνακας 2: Προφίλ διάλυσης της Σιταγλιπτίνης και της Μετφορμίνης για το δοκιμαστικό σκεύασμα 1

| Χρόνος (λεπτά) | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 1 δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου | | | |
|----------------|--|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|
| | Προϊόν Αναφοράς | % Μετφορμίνης που διαλύθηκε | Προϊόν Αναφοράς | % Σιταγλιπτίνης που διαλύθηκε |
| 5 | 45,5 | 33,5 | 43,5 | 28,3 |
| 10 | 77,2 | 69,1 | 77,9 | 63,8 |
| 15 | 92,0 | 83,2 | 92,5 | 79,3 |
| 20 | 97,7 | 93,6 | 98,7 | 89,4 |
| 30 | 98,9 | 96,6 | 99,0 | 92,6 |
| 45 | 99,4 | 97,0 | 99,5 | 93,6 |

Είναι προφανές από τα αποτελέσματα διάλυσης ότι καταγράφηκε μειωμένο προφίλ διάλυσης για το Δοκιμαστικό σκεύασμα 1 στα μεσοδιαστήματα πρώιμου χρόνου της διάλυσης και για τις δύο φαρμακευτικές ουσίες σε σχέση με το προϊόν αναφοράς. Συνεπώς, η ανάπτυξη του σκεύασματος επικεντρώνεται στη σύνθεση του προϊόντος και ο ρυθμός αποδέσμευσης θα παρακολουθείται διαρκώς με κατάλληλες προδιαγραφές χρόνου (T_{10min} & T_{45min}).

Παράδειγμα 2:

Αναφορικά με τα αποτελέσματα διάλυσης του Δοκιμαστικού σκεύασματος 1, στα πλαίσια της παρούσας εφεύρεσης αξιολογήθηκε και η προσθήκη κάποιου μέσου καταθρυμματισμού. Χρησιμοποιήθηκε σειρά μεθοδολογίας Σχεδιασμού Πειραμάτων (DoE) για την αξιολόγηση των επιπέδων του μέσου καταθρυμματισμού και του επιφανειοδραστικού. Πραγματοποιήθηκε πλήρως παραγοντική DoE 2^2 για την αξιολόγηση της επίδρασης του λαουρυλοθειικού νατρίου και της κροσκαρμελλόζης που περιέχεται στη φαρμακοτεχνική μορφή στα κρίσιμα

5 χαρακτηριστικά ποιότητας (CQAs) του φαρμακευτικού προϊόντος. Αξιολογήθηκε το προϊόν με την μεγαλύτερη ισχύ (δισκία Σιταγλιπτίνης / Μετφορμίνης 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου) και μαζί με την τρέχουσα μελέτη βελτιστοποίησης αναλύθηκαν και τα διάφορα επίπεδα λαουρυλοθειικού νατρίου (SLS), το οποίο χρησιμοποιείται στην υγρή κοκκοποίηση, και της νατριούχου κροσκαρμελλόζης, η οποία χρησιμοποιείται στην εξωτερική φάση.

Ποσότητα λαουρυλοθειικού νατρίου (SLS) που χρησιμοποιείται στην υγρή κοκκοποίηση: ΥΨΗΛΟ επίπεδο (13,0 mg/δισκίο), ΜΕΤΡΙΟ επίπεδο (6,5 mg/δισκίο), ΧΑΜΗΛΟ επίπεδο (0,0 mg/δισκίο). Ποσότητα κροσκαρμελλόζης που χρησιμοποιείται στην εξωτερική φάση: ΥΨΗΛΟ
10 επίπεδο (20,0 mg/δισκίο), ΜΕΤΡΙΟ επίπεδο (13 mg/δισκίο), ΧΑΜΗΛΟ επίπεδο (6,5 mg/δισκίο).

15 Βάσει των αποτελεσμάτων της ανάλυσης διασποράς (ANOVA) της διάλυσης η κροσκαρμελλόζη επηρεάζει την αποδέσμευση του φαρμάκου στα μεσοδιαστήματα πρώιμου χρόνου, ενώ δεν καταγράφηκε σημαντική επίδραση στα μετέπειτα μεσοδιαστήματα. Πιο συγκεκριμένα, η αποδέσμευση του φαρμάκου in vitro στα 5 λεπτά βελτιώθηκε στα υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης κροσκαρμελλόζης, ενώ καταγράφηκε προφίλ αποδέσμευσης παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς σε ΧΑΜΗΛΟ επίπεδο (6,5 mg/δισκίο). Το SLS δεν επηρεάζει την αποδέσμευση του φαρμάκου καμίας εκ των δύο φαρμακευτικών ουσιών.

20 Βάσει των αποτελεσμάτων του ANOVA για τον καταθρυμματισμό, καταγράφηκαν υψηλότερα αποτελέσματα καταθρυμματισμού σε μικρότερα επίπεδα κροσκαρμελλόζης για κάθε ποσότητα λαουρυλοθειικού νατρίου. Τα αποτελέσματα καταθρυμματισμού που καταγράφηκαν αρκετά μετά τα 9 λεπτά ήταν παρόμοια με το προϊόν αναφοράς σε ΧΑΜΗΛΗ περιεκτικότητα
25 κροσκαρμελλόζης (6,5 mg/δισκίο, ισοδύναμο με 0,5% κ.β.). Επιπρόσθετα, βάσει της στατιστικής ανάλυσης το SLS δεν επηρεάζει σημαντικά τον καταθρυμματισμό των δισκίων.

30 Σε γενικές γραμμές, λαμβάνοντας υπόψιν τα αναλυτικά αποτελέσματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της τρέχουσας μεθοδολογίας Σχεδιασμού Πειραμάτων (DoE), τα χαμηλά επίπεδα αποδέσμευσης φαρμάκου στα μεσοδιαστήματα πρώιμου χρόνου της διάλυσης in vitro αντισταθμίστηκαν σε μέτριο επίπεδο περιεκτικότητας κροσκαρμελλόζης σε οποιαδήποτε ποσότητα λαουρυλοθειικού νατρίου. Το Μέσο / Υψηλό επίπεδο περιεκτικότητας κροσκαρμελλόζης βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται στα 5 λεπτά, σε αντίθεση με το προφίλ του προϊόντος αναφοράς. Τα αποτελέσματα καταθρυμματισμού που

καταγράφηκαν σε χαμηλό επίπεδο κροσκαρμελλόζης ήταν αντίστοιχα με εκείνα του προϊόντος αναφοράς.

5 Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα δεδομένα αναπτύχθηκε το Δοκιμαστικό σκεύασμα 2, το οποίο παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3. Ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά Δοκιμαστικού Σκευάσματος 2.

| Συστατικά | Ποσότητα (σε mg) ανά δισκίο 50/850mg | Ποσότητα (σε mg) ανά δισκίο 50/1000 mg |
|--|---|---|
| <i>Εσωτερική φάση</i> | | |
| Μονοένυδρη Υδροχλωρική Σιταγλιπτίνη | 56,7 | 56,7 |
| Υδροχλωρική Μετφορμίνη | 850,0 | 1000,0 |
| Ποβιδόνη | 78,2 | 91,0 |
| Απιονισμένο ύδωρ | q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) | q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) |
| <i>Εξωτερική φάση</i> | | |
| Μικροκρυσταλλική κοτταρίνη (Avicel pH-102) | 104,2 | 119,8 |
| Κροσκαρμελλόζη | 5,6 | 6,5 |
| Φουμαρικό στεατικό νάτριο | 22,3 | 26,0 |
| Συνολικό βάρος δισκίου | 1.117,0 | 1.300,0 |
| | | |
| Σύστημα επικάλυψης Opadry | 33,5 | 39,0 |
| Συνολικό βάρος | 1.150,5 | 1.339,0 |

10 Οι φυσικοχημικές ιδιότητες καθώς και το προφίλ αποδέσμευσης του φαρμάκου in vitro των δισκίων Σιταγλιπτίνης / Μετφορμίνης των 50/850mg & 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 4. Φυσικοχημικές ιδιότητες του Δοκιμαστικού σκευάσματος 2.

| | Προϊόν Αναφοράς δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου | Προϊόν Αναφοράς δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου |
|--------------|--|---|--|---|
| Καταθρυμματι | 10'00''-11'00'' | 09'20''-10'30'' | 09'00''-10'00'' | 08'45''-09'50'' |

| | | | | |
|------------|----------|----------|----------|----------|
| σμός | | | | |
| Σκληρότητα | 380-430N | 315-340N | 320-380N | 270-330N |

Πίνακας 5A: Προφίλ διάλυσης της Σιταγλιπτίνης για το Δοκιμαστικό σκεύασμα 2

| | Προϊόν Αναφοράς δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Προϊόν Αναφοράς δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|-------------------|--|--|--|--|
| Χρόνος (λεπτά) | % Σιταγλιπτίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 41,8 | 37,9 | 43,5 | 39,2 |
| 10 | 73,5 | 72,8 | 77,9 | 76,9 |
| 15 | 94,7 | 94,9 | 92,5 | 93,4 |
| 20 | 99,3 | 99,5 | 98,7 | 99,6 |
| 30 | 99,5 | 99,7 | 99,0 | 99,8 |
| 45 | 99,8 | 99,6 | 99,5 | 99,7 |

Πίνακας 5B: Προφίλ διάλυσης της Μετφορμίνης για το Δοκιμαστικό σκεύασμα 2

| | Προϊόν Αναφοράς δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Προϊόν Αναφοράς δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|-------------------|--|--|--|--|
| Χρόνος (λεπτά) | % Μετφορμίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 47,9 | 42,6 | 45,5 | 40,3 |
| 10 | 75,9 | 77,9 | 77,2 | 78,8 |
| 15 | 90,3 | 88,9 | 92,0 | 89,4 |
| 20 | 93,6 | 94,3 | 97,7 | 95,3 |
| 30 | 96,9 | 97,9 | 98,9 | 98,5 |
| 45 | 98,5 | 99,2 | 99,4 | 99,8 |

Πίνακας 6. Ποσότητα δραστικής που προσδιορίστηκε και σχετιζόμενες ουσίες του Δοκιμαστικού σκευάσματος 2

| | Δισκία αναφοράς® των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 Δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία αναφοράς® των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2 Δισκία των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου |
|---|--|---|---|--|
| Ποσότητα Σιταγλιπτίνης που προσδιορίστηκε, % κ.β. της ποσότητας που αναγράφεται | 99,1 | 98,9 | 98,2 | 98,6 |
| Ποσότητα Μετφορμίνης που προσδιορίστηκε, % κ.β. της ποσότητας που αναγράφεται | 98,9 | 99,0 | 98,7 | 99,3 |
| <i>Σχετιζόμενες ουσίες Σιταγλιπτίνης</i> | | | | |
| Σχετιζόμενη ουσία 2A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Σχετιζόμενη ουσία 4A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Σχετιζόμενη ουσία 5A (NMT 0,2%) | 0,01 | 0,08 | 0,03 | 0,08 |
| Σχετιζόμενη ουσία 7A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Υψηλότερη άγνωστη ουσία (NMT 0,2%) | 0,09 | 0,36 | 0,08 | 0,17 |
| Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων (NMT 2,0%) | 0,08 | 0,67 | 0,23 | 0,35 |
| <i>Σχετιζόμενες ουσίες Μετφορμίνης</i> | | | | |
| Σχετιζόμενη ουσία A (NMT 0,2%) | 0,02 | δεν προσδιορίστηκε | 0,02 | δεν προσδιορίστηκε |
| Υψηλότερη άγνωστη ουσία (NMT 0,2%) | 0,04 | δεν προσδιορίστηκε | 0,03 | δεν προσδιορίστηκε |
| Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων (NMT 1,0%) | 0,06 | δεν προσδιορίστηκε | 0,07 | δεν προσδιορίστηκε |

5

Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων και για τις δύο δραστικές καταγράφηκαν παρόμοια προφίλ διάλυσης και φυσικοχημικών ιδιοτήτων με εκείνα του προϊόντος αναφοράς. Παρόλα

αυτά, για τη δραστική Σιταγλιπτίνη HCL καταγράφηκαν υψηλότερα σχετιζόμενες ουσίες σε σχέση με το προϊόν αναφοράς τόσο ως προς τις γνωστές όσο και ως προς τις άγνωστες ουσίες. Συνεπώς απαιτείται περαιτέρω βελτιστοποίηση.

5 Παράδειγμα 3:

Μετά τη βελτιστοποίηση των μεταβλητών των σκευασμάτων και λαμβάνοντας υπόψιν τα επίπεδα σχετιζόμενων ουσιών που καταγράφηκαν στο Δοκιμαστικό σκεύασμα 2 η τρέχουσα εφεύρεση επικεντρώνεται επίσης στη μέθοδο παρασκευής του τελικού προϊόντος. Πιο συγκεκριμένα, αξιολογήθηκε και μια εναλλακτική μέθοδος παρασκευής που περιλαμβάνει τη χρήση Σιταγλιπτίνης στην εξωτερική φάση, ως εξής:

- a) προανάμειξη του συνδετικού υλικού (ποβιδόνη) με τη φαρμακευτική ουσία Μετφορμίνη
- b) ενστάλαξη υδατικού διαλύματος (απιονισμένο ύδωρ) στο προαναμεμειγμένο μείγμα της φαρμακευτικής ουσίας του σταδίου (a) για να σχηματιστεί κοκκώδης μάζα: επιπλέον, η κοκκώδης μάζα επεξεργάζεται ως εξής:
- c) ξήρανση της κοκκώδους μάζας του σταδίου (b) έως ότου το επίπεδο του ύδατος είναι αρκετά πιο κάτω από τα επιτρεπόμενα όρια,
- d) προσαρμογή του μεγέθους της κοκκώδους μάζας μέσω κόσκινου με κατάλληλο μέγεθος διατομής,
- e) ανάμειξη της κοκκώδους μάζας του σταδίου (d) με Σιταγλιπτίνη, αραιωτικό μέσο (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη) και μέσο καταθρυμματισμού (νατριούχο κροσκαρμελλόζη),
- f) προσθήκη διολισθητικού μέσου και μείξη ώστε να σχηματιστεί το τελικό μείγμα,
- g) συμπίεση του τελικού μείγματος,
- h) επικάλυψη των συμπιεσμένων δισκίων με κατάλληλη χρωστική ουσία.

Στο Δοκιμαστικό σκεύασμα (Δοκιμή 3) εφαρμόστηκε η ίδια πίεση στο έμβολο και δύναμη συμπίεσης και τα δισκία αναλύθηκαν ως προς την αποδέσμευση του φαρμάκου, την ποσότητα της δραστικής που προσδιορίστηκε & τις σχετιζόμενες ουσίες. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 7: Φυσικοχημικές ιδιότητες του Δοκιμαστικού σκευάσματος 3.

| | Δισκία αναφοράς των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3 δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3 δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|------------------|---|---|--|---|
| Καταθρυμματισμός | 09'00''-10'00'' | 08'30''-09'35'' | 10'00''-11'00'' | 08'45''-09'50'' |
| Σκληρότητα | 320-380N | 260-330N | 380-430N | 280-330N |

Πίνακας 8Α: Προφίλ διάλυσης της Σιταγλιπτίνης για το Δοκιμαστικό σκεύασμα 3

| | Δισκία αναφοράς των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3 δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3 δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|----------------|---|---|--|---|
| Χρόνος (λεπτά) | % Σιταγλιπτίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 41,8 | 33,2 | 43,5 | 36,5 |
| 10 | 73,5 | 72,4 | 77,9 | 72,7 |
| 15 | 94,7 | 95,7 | 92,5 | 90,3 |
| 20 | 99,3 | 99,5 | 98,7 | 98,4 |
| 30 | 99,5 | 99,8 | 99,0 | 99,7 |
| 45 | 99,8 | 99,9 | 99,5 | 99,8 |

Πίνακας 8B: Προφίλ διάλυσης της Μετοφορμίνης για το Δοκιμαστικό σκεύασμα 3

| | Δισκία αναφοράς των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3 δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3 δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|----------------|---|---|--|---|
| Χρόνος (λεπτά) | % Μετοφορμίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 47,9 | 36,5 | 45,5 | 37,8 |
| 10 | 75,9 | 74,9 | 77,2 | 73,9 |
| 15 | 90,3 | 94,3 | 92,0 | 91,4 |
| 20 | 93,6 | 98,5 | 97,7 | 96,4 |
| 30 | 96,9 | 99,4 | 98,9 | 99,5 |
| 45 | 98,5 | 99,7 | 99,4 | 99,9 |

Πίνακας 9: Ποσότητα δραστικής που προσδιορίστηκε & σχετιζόμενες ουσίες Σιταγλιπτίνης / Μετοφορμίνης σε δισκία των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου, Δοκιμαστικό σκεύασμα 3

| Όνομασία προϊόντος | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου MSD | Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3 Δισκία των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου |
|---|--|--|
| Ποσότητα Σιταγλιπτίνης που προσδιορίστηκε, % κ.β. της ποσότητας που αναγράφεται | 98,2 | 99,1 |
| Ποσότητα Μετοφορμίνης που προσδιορίστηκε, % κ.β. της ποσότητας που αναγράφεται | 98,7 | 98,5 |
| Σχετιζόμενη ουσία 2A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Σχετιζόμενη ουσία 4A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Σχετιζόμενη ουσία 5A (NMT 0,2%) | 0,03 | 0,02 |
| Σχετιζόμενη ουσία 7A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Υψηλότερη άγνωστη ουσία (NMT 0,2%) | 0,08 | 0,05 |
| Σύνολο ακάθαρτων προσμειξέων (NMT 2,0%) | 0,23 | 0,16 |
| Σχετιζόμενη ουσία A (NMT 0,2%) | 0,02 | δεν προσδιορίστηκε |
| Υψηλότερη άγνωστη ουσία (NMT 0,2%) | 0,03 | δεν προσδιορίστηκε |
| Σύνολο ακάθαρτων προσμειξέων (NMT 1,0%) | 0,07 | δεν προσδιορίστηκε |

Βάσει των αποτελεσμάτων, η δραστική Σιταγλιπτίνη που χρησιμοποιείται στην εξωτερική φάση της σύνθεσης του προϊόντος δεν επηρεάζει σημαντικά την αποδέσμευση των δραστικών ή τις φυσικοχημικές ιδιότητες των δισκίων με επικάλυψη υμενίου (π.χ. τον καταθρυμματισμό και την ομοιομορφία των φαρμακοτεχνικών μονάδων). Παρόλα αυτά, καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σχετιζόμενων ουσιών (άγνωστες σχετιζόμενες ουσίες) για τη δραστική ουσία Σιταγλιπτίνη HCL σε σχέση με το Δοκιμαστικό σκεύασμα 2. Λαμβάνοντας υπόψη τα τρέχοντα αποτελέσματα, η δραστική Σιταγλιπτίνη HCL επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί στην εξωτερική φάση της τρέχουσας σύνθεσης του προϊόντος και όχι στα υγρά κοκκώδη μείγματα.

10 Στα πλαίσια της παρούσας εφεύρεσης αξιολογήθηκαν επίσης και διάφορα επίπεδα αραιωτικού μέσου (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη -MCC) και συνδετικού μέσου (ποβιδόνη) βάσει των παρακάτω δοκιμαστικών σκευασμάτων Σιταγλιπτίνης / Μετφορμίνης σε δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου. Μελετήθηκαν τρία διαφορετικά επίπεδα ποσοτήτων: Χαμηλό επίπεδο – 60,0 mg/δισκίο για την ποβιδόνη & 100,0 mg/δισκίο για την MCC. Μέτριο επίπεδο – 91,0 mg/δισκίο για την ποβιδόνη & 119,8 mg/δισκίο για την MCC. Υψηλό επίπεδο – 120,0 mg/δισκίο για την ποβιδόνη & 140,0 mg/δισκίο για την MCC.

Βάσει των αποτελεσμάτων των δοκιμαστικών σκευασμάτων τόσο η συγκέντρωση ποβιδόνης όσο και η συγκέντρωση μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης επηρεάζουν αφενός τον ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου και αφετέρου τη σκληρότητα και τον καταθρυμματισμό. Πιο συγκεκριμένα, υψηλότερα αποτελέσματα διάλυσης στα μεσοδιαστήματα πρώιμου χρόνου της δοκιμής διάλυσης (5 λεπτά) καταγράφηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε στη σύνθεση του προϊόντος μικρότερη περιεκτικότητα αραιωτικού & συνδετικού μέσου. Παρόλα αυτά, καταγράφηκαν μικρότερος καταθρυμματισμός και σκληρότητα σε σχέση με το προϊόν αναφοράς. Επιπρόσθετα, η αποδέσμευση του φαρμάκου στο μεσοδιάστημα πρώιμου χρόνου μειώθηκε με την υψηλότερη συγκέντρωση συνδετικού μέσου, γεγονός το οποίο αντικατοπτρίζεται και στα αποτελέσματα καταθρυμματισμού. Η σκληρότητα των δισκίων αυξήθηκε ελαφρώς με την υψηλότερη συγκέντρωση της MCC. Λαμβάνοντας υπόψη τα τρέχοντα αποτελέσματα, προτείνεται μέτριο επίπεδο και για το αραιωτικό και για το συνδετικό μέσο στην παρούσα σύνθεση του προϊόντος.

30 Σε γενικές γραμμές, λαμβάνοντας υπόψη τα πειραματικά δοκιμαστικά σκευάσματα που παρασκευάστηκαν για την παρούσα εφεύρεση και τις αποκρίσεις που καταγράφηκαν, η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του προτιμώμενου φαρμακευτικού σκευάσματος της παρούσας εφεύρεσης παρουσιάζεται στον Πίνακα 10 παρακάτω.

Πίνακας 10: Ποιοτική / ποσοτική σύνθεση του Βέλτιστου Δοκιμαστικού σκευάσματος.

| Συστατικά | Ποσότητα (σε mg) ανά δισκίο 50/850mg | Ποσότητα (σε mg) ανά δισκίο 50/1000 mg |
|--|---|---|
| <i>Εσωτερική φάση</i> | | |
| Υδροχλωρική Μετοφορμίνη | 850,0 | 1000,0 |
| Ποβιδόνη | 78,2 | 91,0 |
| Απιονισμένο ύδωρ | q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) | q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) |
| <i>Εξωτερική φάση</i> | | |
| Μονοένυδρη Υδροχλωρική Σιταγλιπτίνη | 56,7 | 56,7 |
| Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel pH-102) | 104,2 | 119,8 |
| Κροσκαρμελλόζη | 5,6 | 6,5 |
| Φουμαρικό στεατικό νάτριο | 22,3 | 26,0 |
| Συνολικό βάρος δισκίου | 1.117,0 | 1.300,0 |
| <i>Επικάλυψη δισκίου</i> | | |
| Σύστημα επικάλυψης Opadry | 33,5 | 39,0 |
| Συνολικό βάρος | 1.150,5 | 1.339,0 |

Η μέθοδος παρασκευής του προτιμώμενου σκευάσματος της παρούσας εφεύρεσης περιλαμβάνει τα κάτωθι στάδια:

- 5 a) προανάμειξη του συνδετικού υλικού (ποβιδόνη) με τη φαρμακευτική ουσία Μετοφορμίνη
- b) ενστάλαξη υδατικού διαλύματος (απιονισμένο ύδωρ) στο προαναμεμειγμένο μείγμα της φαρμακευτικής ουσίας του σταδίου (a) για να σχηματιστεί κοκκώδης μάζα: επιπλέον, η κοκκώδης μάζα επεξεργάζεται ως εξής:
- 10 c) ξήρανση της κοκκώδους μάζας του σταδίου (b) έως ότου το επίπεδο του ύδατος είναι αρκετά πιο κάτω από τα επιτρεπόμενα όρια,
- d) προσαρμογή του μεγέθους της κοκκώδους μάζας μέσω κόσκινου με κατάλληλο μέγεθος διατομής,
- e) ανάμειξη της κοκκώδους μάζας του σταδίου (d) με Σιταγλιπτίνη, αραιωτικό μέσο (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη) και μέσο καταθρυμματισμού (νατριούχο κροσκαρμελλόζη),
- 15 f) προσθήκη διολισθητικού μέσου και μείξη ώστε να σχηματιστεί το τελικό μείγμα,
- g) συμπίεση του τελικού μείγματος,
- h) επικάλυψη των συμπιεσμένων δισκίων με κατάλληλη χρωστική ουσία.

Ο καταθρυμματισμός, η σκληρότητα και το προφίλ διάλυσης του προτιμώμενου σκευάσματος της παρούσας εφεύρεσης (Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα) παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

5 Πίνακας 11: Αποτελέσματα καταθρυμματισμού και σκληρότητας για το Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα

| | Δισκία αναφοράς των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|------------------|--|---|---|---|
| Καταθρυμματισμός | 09'00''-10'00'' | 08'30''-09'35'' | 10'00''-11'00'' | 08'45''-09'50'' |
| Σκληρότητα | 320-380N | 260-330N | 380-430N | 280-330N |

Πίνακας 12Α: Αποτελέσματα διάλυσης της δραστικής Σιταγλιπτίνη, Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα

| | Δισκία αναφοράς των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|----------------|--|---|---|---|
| Χρόνος (λεπτά) | % Σιταγλιπτίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 41,8 | 33,2 | 43,5 | 36,5 |
| 10 | 73,5 | 72,4 | 77,9 | 72,7 |
| 15 | 94,7 | 95,7 | 92,5 | 90,3 |
| 20 | 99,3 | 99,5 | 98,7 | 98,4 |
| 30 | 99,5 | 99,8 | 99,0 | 99,7 |
| 45 | 99,8 | 99,9 | 99,5 | 99,8 |

Πίνακας 12B: Αποτελέσματα διάλυσης της δραστικής Μετορμίνη, Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα

| | Δισκία αναφοράς των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα δισκία των 50/850mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα δισκία των 50/1000 mg με επικάλυψη υμενίου |
|----------------|---|--|--|--|
| Χρόνος (λεπτά) | % Μετορμίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 47,9 | 36,5 | 45,5 | 37,8 |
| 10 | 75,9 | 74,9 | 77,2 | 73,9 |
| 15 | 90,3 | 94,3 | 92,0 | 91,4 |
| 20 | 93,6 | 98,5 | 97,7 | 96,4 |
| 30 | 96,9 | 99,4 | 98,9 | 99,5 |
| 45 | 98,5 | 99,7 | 99,4 | 99,9 |

5

Δεδομένου ότι το αντικείμενο αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων ήταν να διερευνηθεί η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος, η μελέτη βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα με γεμάτο στομάχι για να προσδιοριστεί η βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος της μελέτης (Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα δισκίων των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου) σε σύγκριση με τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία Janumet® των 50/1000mg/MSD (προϊόν αναφοράς). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι βάσει των δεδομένων που μετατράπηκαν σε λογάριθμο το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 90% για την παράμετρο AUC_{0-t} ήταν 101,5% (γεωμετρική μέση τιμή) και για την παράμετρο C_{max} 101,7% για τη Σιταγλιπτίνη και 104,3% (γεωμετρική μέση τιμή) για την παράμετρο AUC_{0-t} και 104,2% για την παράμετρο C_{max} για τη Μετορμίνη. Βάσει των αποτελεσμάτων των μελετών *in vivo* προκύπτει ότι το γενόσημο προϊόν πληροί τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας. Συνεπώς, τα αποτελέσματα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* επιβεβαίωσαν ότι το γενόσημο προϊόν δεν είναι κατώτερο από το προϊόν που κυκλοφορεί στην αγορά.

20 Υπό το πρίσμα της αξιολόγησης των προφίλ των σχετιζόμενων ουσιών και της προσδιορισθείσας ουσίας της τελικής φαρμακοτεχνικής μορφής τα δισκία Σιταγλιπτίνης / Μετορμίνης των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου με την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του Βέλτιστου Δοκιμαστικού Σκευάσματος τοποθετήθηκαν σε θαλάμους σταθερότητας και παρακολούθηθηκαν με αναλυτική μέθοδο HPLC κατάλληλη για τον σκοπό για τον οποίο
 25 προορίζεται. Τα δεδομένα σταθερότητας (σχετιζόμενες ουσίες και ανάλυση ποσότητας δραστικής που προσδιορίστηκε) κατά την αποθήκευση κατά την έναρξη της παρακολούθησης

(χρόνος μηδέν) καθώς και στους 6 μήνες σε συνθήκες παρατεταμένης ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\%\text{RH}$) και επιταχυνθείσας αποθήκευσης ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%\text{RH}$) συνοψίζονται στον Πίνακα 13 παρακάτω. Τα αποτελέσματα διάλυσης in vitro σε συνθήκες παρατεταμένης αποθήκευσης συνοψίζονται στον Πίνακα 14. Το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη είναι 5 κυψέλες PVC/PE/PVDC-αλουμινίου.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα σταθερότητας (σχετιζόμενες ουσίες & προσδιορισθείσα ποσότητα δραστικής) του Βέλτιστου Δοκιμαστικού Σκευάσματος

| | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | Δισκία Βέλτιστου Δοκιμαστικού Σκευάσματος των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου | | |
|--|--|--|--------------------|--------------------|
| | | Σημείο έναρξης παρακολούθησης (χρόνος μηδέν) | 6 μήνες | |
| | | | 25°C | 40°C |
| Ποσότητα Σιταγλιπτίνης που προσδιορίστηκε (95,0% - 105,0% της δηλωθείσας ποσότητας) | 98,2 | 99,1 | 100,2 | 99,4 |
| Ποσότητα Μετφορμίνης που προσδιορίστηκε (95,0% - 105,0% της δηλωθείσας ποσότητας) | 98,7 | 98,5 | 99,1 | 99,5 |
| <i>Σχετιζόμενες ουσίες Σιταγλιπτίνης</i> | | | | |
| Σχετιζόμενη ουσία 2A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Σχετιζόμενη ουσία 4A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Σχετιζόμενη ουσία 5A (NMT 0,2%) | 0,03 | 0,02 | 0,04 | 0,05 |
| Σχετιζόμενη ουσία 7A (NMT 0,2%) | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε |
| Υψηλότερη άγνωστη ουσία (NMT 0,2%) | 0,08 | 0,05 | 0,05 | 0,08 |
| Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων (NMT 2,0%) | 0,23 | 0,16 | 0,18 | 0,24 |
| <i>Σχετιζόμενες ουσίες Μετφορμίνης</i> | | | | |
| Σχετιζόμενη ουσία A (NMT 0,2%) | 0,02 | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | 0,03 |
| Υψηλότερη άγνωστη ουσία (NMT 0,2%) | 0,03 | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | 0,02 |
| Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων (NMT 1,0%) | 0,07 | δεν προσδιορίστηκε | δεν προσδιορίστηκε | 0,05 |

Πίνακας 14Α. Προφίλ διάλυσης Σιταγλιπτίνης σε χρόνο μηδέν και μετά από 6 μήνες για το Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα

| | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα | | | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου |
|----------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Σημείο έναρξης παρακολούθησης (χρόνος μηδέν) | Σταθερότητα 6 μήνες/25 ⁰ C | Σταθερότητα 6 μήνες/40 ⁰ C | |
| Χρόνος (λεπτά) | % Σιταγλιπτίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 36,5 | 37,4 | 37,9 | 43,5 |
| 10 | 72,7 | 73,9 | 74,2 | 77,9 |
| 15 | 90,3 | 91,6 | 92,4 | 92,5 |
| 20 | 98,4 | 99,3 | 99,0 | 98,7 |
| 30 | 99,7 | 99,7 | 99,5 | 99,0 |
| 45 | 99,8 | 100,4 | 99,6 | 99,5 |

5 Πίνακας 14Β. Προφίλ διάλυσης Μετορμίνης σε χρόνο μηδέν και μετά από 6 μήνες για το Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα

| | Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα | | | Δισκία αναφοράς των 50/1000mg με επικάλυψη υμενίου |
|----------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Σημείο έναρξης παρακολούθησης (χρόνος μηδέν) | Σταθερότητα 6 μήνες/25 ⁰ C | Σταθερότητα 6 μήνες/40 ⁰ C | |
| Χρόνος (λεπτά) | % Μετορμίνης που διαλύθηκε | | | |
| 5 | 37,8 | 36,2 | 38,4 | 45,5 |
| 10 | 73,9 | 71,6 | 75,1 | 77,2 |
| 15 | 91,4 | 90,4 | 92,3 | 92,0 |
| 20 | 96,4 | 95,3 | 98,1 | 97,7 |
| 30 | 99,5 | 99,8 | 99,2 | 98,9 |
| 45 | 99,9 | 99,9 | 99,6 | 99,4 |

10 Βάσει των αποτελεσμάτων σταθερότητας μπορεί να ειπωθεί ότι το Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα είναι σταθερό, δεδομένου ότι δεν καταγράφηκε σημαντική μεταβολή του ρυθμού διάλυσης ακόμα και σε συνθήκες επιταχυνθείσας αποθήκευσης για 6 μήνες. Επίσης, η δραστική ουσία που προσδιορίστηκε και οι σχετιζόμενες ουσίες μετά από 6 μήνες δοκιμών σταθερότητας σε συνθήκες μακροπρόθεσμης και επιταχυνθείσας αποθήκευσης είναι εντός των αποδεκτών προδιαγραφών. Τέλος, η ανάλυση περίθλασης ακτίνων X του κρυσταλλικού τύπου της Σιταγλιπτίνης HCL και της Μετορμίνης HCL κατέδειξαν ότι και οι δύο δραστικές παραμένουν σταθερές στο τελικό προϊόν ακόμα και μετά από διάστημα 6 μηνών σε συνθήκες επιταχυνθείσας αποθήκευσης.

15

5 Βάσει της ανάλυσης περίθλασης ακτινών X της δραστικής ουσίας Σιταγλιπτίνη HCL φαίνεται ότι η ουσία αντιστοιχεί στην υδροχλωρική μορφή III της δραστικής (βάσει της ευρεσιτεχνίας της USV Ltd WO 2012/025944 A3) και στην κρυσταλλική υδροχλωρική μορφή που αναγράφεται στην ευρεσιτεχνία WO 2012/147092 A2 (της Cadila Healthcare Ltd). Επιπλέον, η δραστική ουσία Μετοφορμίνη HCL αντιστοιχεί στον Τύπο A της δραστικής (βάσει Scott L. Childs et al, Crystal growth & design, 441-449, Τεύχος 4, Αρ. 3, 2004). Αναφορικά με τα αποτελέσματα σταθερότητας, μπορεί να ειπωθεί ότι η κρυσταλλική μορφή της Σιταγλιπτίνης HCL και της Μετοφορμίνης HCL παραμένει σταθερή στο τελικό προϊόν ακόμα και μετά από διάστημα 6 μηνών σε συνθήκες επιταχυνθείσας αποθήκευσης.

10

Σε γενικές γραμμές, το προτιμώμενο φαρμακευτικό σκεύασμα της παρούσας εφεύρεσης (Βέλτιστο Δοκιμαστικό Σκεύασμα) θεωρείται σταθερό, εφόσον δεν καταγράφηκε καμία μεταβολή στην αποδέσμευση του φαρμάκου, την ποσότητα της δραστικής που προσδιορίστηκε, τις σχετιζόμενες ουσίες και τον κρυσταλλικό τύπο της δραστικής ουσίας σε συνθήκες παρατεταμένης και επιταχυνθείσας αποθήκευσης για 6 μήνες.

15

Ενόσω η παρούσα εφεύρεση περιγράφεται αναφορικά με τις συγκεκριμένες προσεγγίσεις της, 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.

20

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

- 5 1. Ένα φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση δια στόματος αποτελούμενο από ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή περιέχουσα 1% έως 6% κατά βάρος Σιταγλιπτίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής, 1% έως 80% κατά βάρος Μετφορμίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής, κατ' ελάχιστο 5% κατά βάρος συνδετικό μέσο, 0% έως 1% κατά βάρος μέσο καταθρυμματισμού, κατ' ελάχιστο 8% κατά βάρος αραιωτικό μέσο, 0% έως 2% κατά βάρος διολισθητικό μέσο.
- 10 2. Το φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, το οποίο περιέχει υδροχλωρική Μετφορμίνη και μονοένυδρη υδροχλωρική Σιταγλιπτίνη.
3. Το φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου το μέσο καταθρυμματισμού είναι νατριούχος κροσκαρμελλόζη.
- 15 4. Το φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου το συνδετικό μέσο είναι ποβιδόνη, το αραιωτικό μέσο είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και το διολισθητικό είναι φουμαρικό στεατικό νάτριο.
- 20 5. Το φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου η Σιταγλιπτίνη ή το φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής & το μέσο καταθρυμματισμού προστίθενται περίξ του κοκκώδους μείγματος.
- 25 6. Το φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου κατ' ελάχιστο το 25% της φαρμακευτικής ουσίας αποδεσμεύεται σε μεσοδιάστημα 5 λεπτών όταν υποβληθεί σε δοκιμή διάλυσης in vitro με χρήση USP II (μέθοδος συσκευής με πτερύγια) σε ταχύτητα περιστροφής 75 στροφών ανά λεπτό σε 900 mL υδατικού μέσου διάλυσης σε ρυθμιστικό διάλυμα 0,025 M NaCl.
- 30 7. Μια μέθοδος για την παρασκευή σταθερού φαρμακευτικού σκεύασματος για χορήγηση δια στόματος αποτελούμενη από ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή περιέχουσα θεραπευτική δόση Σιταγλιπτίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής και

Μετορφμίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής, η οποία μέθοδος περιλαμβάνει τα κάτωθι στάδια:

- a) προανάμειξη κατ' ελάχιστο του 5% κατά βάρος ενός συνδετικού μέσου με τη Μετορφμίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής,
 - 5 b) ενστάλαξη υδατικού διαλύματος στο προαναμεμειγμένο μείγμα της φαρμακευτικής ουσίας του σταδίου (α) για να σχηματιστεί κοκκώδης μάζα:
 - c) ζήρανση της κοκκώδους μάζας του σταδίου (b),
 - d) προσαρμογή του μεγέθους της κοκκώδους μάζας μέσω κόσκινου με κατάλληλο μέγεθος διατομής,
 - 10 e) ανάμειξη της κοκκώδους μάζας του σταδίου (d) με Σιταγλιπτίνη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής, με κατ' ελάχιστο 8% κατά βάρος αραιωτικό μέσο και με 0% έως 1% κατά βάρος μέσο καταθρυμματισμού,
 - f) προσθήκη 0% έως 2% κατά βάρος διολισθητικό και ανάμειξη έως ότου σχηματιστεί το τελικό μείγμα,
 - 15 g) συμπίεση του τελικού μείγματος,
 - h) προαιρετικά επικάλυψη των συμπιεσμένων δισκίων με κατάλληλη χρωστική ουσία.
8. Η μέθοδος σύμφωνα με την αξίωση 7, όπου το μέσο καταθρυμματισμού είναι νατριούχος κροσκαρμελλόζη, το συνδετικό μέσο είναι ποβιδόνη, το αραιωτικό μέσο είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και το διολισθητικό μέσο είναι φουμαρικό στεατικό νάτριο.
- 20
9. Η μέθοδος σύμφωνα με την αξίωση 7, όπου περιέχεται 1% έως 80% κατά βάρος υδροχλωρική Μετορφμίνη και 1% έως 6% κατά βάρος μονοένυδρη υδροχλωρική Σιταγλιπτίνη.
- 25



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(O.B.I.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20210100292

| 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 | WO2015097234 A1 / KRKA, D.D. NOVO MESTO 02.07.2015 *σελ. 6, 5η παράγρ.- σελ. 8, 2η παράγρ.* *σελ.8, 4η παράγρ. - σελ. 11, 2η παράγρ.* *σελ. 15 , 2η παράγρ. - σελ. 15, 6η παράγρ.* * αξιώσεις 1-12 * | 1-9 | A61K 31/4985 A61K 31/155 A61K 9/20 |
| X | US20090105265 A1 / KAMALI et al. 23.04.2009 * παράγραφοι [0012]-[0015], [0020], [0030]-[0033], [0038]-[0039] * * αξιώσεις 1-17 * | 1-6 | A61P 3/10 |
| X | WO2020013777 A2 / SANovel ILAC SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI 16.01.2020 *σελ. 4, σειρά 7 - σελ. 7, σειρά 6* * σελ. 7 σειρές 29 - 37 * *σελ. 9, σειρά 13 - σελ. 10, σειρά 10* *αξιώσεις 1, 3, 6-7,11-14, 18* | 1-6 | Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν |
| X | XP013179268 / 05.07.2018 | 7-9 | A61K A61P |
| Y | "Antidiabetic drug formulations" IP.COM, IP.COM,INC., WEST HENRIETTA, NY, US, Ed. Darl Kuhn ISSN:1533-0001 Από βάση NPL του ΕΡΟ * σελ. 4, πίνακας Β-2 - και σελ. 6 * | 7-9 | |
| Y | GR1009644 Β / ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε. 12.11.2019 * Αξίωση 9 * | 7-9 | |
| Y | CN103845326 Α / JIANGSU AOSAIKANG PHARM CO LTD 11.06.2014 Μηχανική μετάφραση στα αγγλικά από το ΕΡΟ * αξίωση 5 * | 7-9 | |
| Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : | | 30/03/2022 | |
| 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 | |



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20210100292

| 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) |
| | & AN 2014-P92067 Database WPI, Week 201455 2017, Clarivate Analytics Derwent Publications, London, GB * περίληψη * | | A61K 31/4985 A61K 31/155 A61K 9/20 A61P 3/10 |
| | | | Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν |
| | | | A61K A61P |
| Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : | | 30/03/2022 | |
| 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 I: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους &: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο | |