



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (OBI)



(21) Αριθμός αίτησης: **GR 20180100106**

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(41) Ημ/νία Δημοσίευσής: **14.09.2019**

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1009630**

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **14.03.2018**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

A61K 31/167 ^(2018.01)

A61K 9/00 ^(2018.01)

A61K 47/10 ^(2018.01)

A61K 31/135 ^(2018.01)

A61K 9/08 ^(2018.01)

(43) Ημ/νία Δημοσίευσης της Αίτησης:
16.10.2019 ΕΔΒΙ 9/2019

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
28.11.2019 ΕΔΒΙ 10/2019

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):
LABOSERVE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ Α.Ε.;
Ιωάννου Μεταξά 84, 19400 ΚΟΡΩΠΙ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(72) Εφευρέτης (ες):
ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ ΤΣΑΜΠΙΚΟΣ-ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΥΛΟΥ; ,
GR. ΤΖΙΑΛΑ ΣΟΥΛΤΑΝΑ ΖΗΣΗ; , GR.

(73) Δικαιούχος (οι):

DOCU-MED Limited με δ.τ. "DOCU-MED"; Παναγιώτη
Κασπίη 5B., 1095 Λευκωσία, ΚΥΠΡΟΣ - CY.

(74) Πληρεξούσιος:

ΜΙΧΑΛΟΒΙΤΣ ΜΗΝΑΣ; Παναγιώτου Αναγνωστοπούλου 23,
10673 ΑΘΗΝΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ).

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

ΠΟΣΙΜΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ ΚΑΙ ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

ORALLY-ADMINISTRATED SOLUTIONS COMPRISING TRAMADOL AND ACETAMINOPHEN

(57) Περίληψη

Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα που περιλαμβάνει τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής σε συγκέντρωση 5 mg/ml έως 20 mg/ml, ακεταμινοφαίνη σε συγκέντρωση 50 mg/ml έως 100 mg/ml και ένα φαρμακευτικά αποδεκτό υγρό φορέα. Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα δεν απαιτείται πρώτα να αραιωθεί με έναν υγρό φορέα πριν από τη χορήγησή του.

G R 2 0 1 8 0 1 0 0 1 0 6 G R 1 0 0 9 6 3 0

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

ΠΟΣΙΜΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ ΚΑΙ
ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ

5

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η παρούσα εφεύρεση αφορά πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα που περιλαμβάνουν ως δραστικό συστατικό τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής και ακεταμινοφαίνη.

10

ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη ή N- (4-υδροξυφαινυλ) ακεταμίδιο) είναι ένας καλά εδραιωμένος θεραπευτικός παράγοντας που έχει τόσο αναλγητική όσο και αντιπυρετική δράση. Ωστόσο η σχετικά μικρή διαλυτότητα του ακεταμινοφαίνης στο νερό και η πικρή γεύση της, καθιστούν δύσκολη τη μορφοποίησή της σε αποδεκτές από τον καταναλωτή πόσιμες υγρές δοσολογικές μορφές.

Το WO 1995/000133 περιγράφει εναιωρήματα ακεταμινοφαίνης όπου γλυκαντικοί παράγοντες όπως τα σάκχαρα (π.χ. σουκρόζη, γλυκόζη, φρουκτόζη, λακτόζη και μαλτόζη), οι σακχαροαλκοόλες (π.χ. σorbitόλη, μαννιτόλη και μαλιτιτόλη), οι φυσικοί και ημι-εξευγενισμένοι γλυκαντικοί παράγοντες όπως το μέλι και τα σιρόπια καλαμπόκιού, τα οποία είναι μίγματα σακχάρων με άλλες συγγενείς ενώσεις, πολυμερή σακχάρων όπως οι μαλτοδεξτρίνες, τα τεχνητά γλυκαντικά όπως η ασπαρτάμη και η σακχαρίνη χρησιμοποιούνται για τη μείωση της διαλυτότητας της ακεταμινοφαίνης σε ένα υδατικό μέσο.

Το WO 03/047502 περιγράφει υγρά σκευάσματα στα οποία το πικρό δραστικό συστατικό διαλύεται ή διασπείρεται σε ένα υδατικό μέσο που περιέχει πολυβινυλοπυρρολιδόνη και / ή συμπολυβιδόνη (συμπολυμερές βινυλο

πυρρολιδόνης και οξικού βινυλεστέρα) και πολυαιθυλενογλυκόλη υψηλού μοριακού βάρους. Τα σκευάσματα που περιέχουν ακεταμινοφαίνη περιγράφονται πάντα ως εναιωρήματα και περιλαμβάνουν ποσότητες γλυκαντικών σακχάρων μεταξύ 20 και 95% κατά βάρος.

5

- Ωστόσο, είναι γενικά προτιμητέο να χορηγούνται υγρές φαρμακευτικές μορφές στις οποίες η δραστική ουσία είναι πλήρως διαλυμένη; οι φαρμακευτικές μορφές στις οποίες η δραστική ουσία είναι σε μορφή εναιωρήματος παρουσιάζουν διάφορα μειονεκτήματα που συνδέονται κυρίως με καθίζηση της φάσης διασποράς με την
- 10 πάροδο του χρόνου και με την αστάθεια της εν λόγω διασποράς. Η καθίζηση προκαλεί μεταβολή της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας εντός του εναιωρήματος. Αυτό οδηγεί σε δυσκολία και αβεβαιότητα στη χορήγηση της σωστής δόσης δραστικής ουσίας, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη ότι οι τελικοί χρήστες, ιδίως στην περίπτωση των ηλικιωμένων ασθενών, δεν φροντίζουν ή δεν είναι σε θέση να ανακινήσουν
- 15 επαρκώς τον περιέκτη πριν τη χρήση, για την αποκατάσταση μιας ομοιογενούς κατανομής της δραστικής ουσίας στο εναιώρημα.

- Το US 5,154,926 περιγράφει ένα σιρόπι που περιέχει 5 mg/ml έως 50 mg/ml ακεταμινοφαίνη, 50 mg/ml έως 300 mg/ml μίας πολυόλης (γλυκερόλη,
- 20 προπυλενογλυκόλη) ή ενός πολυμερούς αυτής (πολυαιθυλενογλυκόλες ή πολυπροπυλενογλυκόλες με μοριακό βάρος μεταξύ 300 και 400), 5 mg/ml έως 50 mg/ml ενός υδατοδιαλυτού μακρομορίου (πολυβινυλοπυρρολιδόνες) για τη μείωση της πικρότητας της σύνθεσης, 100 mg/ml έως 600 mg/ml γλυκαντικών σακχάρων και νερό.

25

- Το WO 2010/040652 αποκαλύπτει ένα υδατικό διάλυμα που περιέχει 20 mg/ml έως 40 mg/ml ακεταμινοφαίνη, 150 mg/ml έως 200 mg/ml πολυαιθυλενογλυκόλη ως παράγοντα διαλυτοποίησης, 3 mg/ml έως 5 mg/ml ξανθανικό κόμμι ως πηκτικό παράγοντα, 0.8 mg/ml έως 1.2 mg/ml σουκραλόζη, 80 mg/ml έως 120 mg/ml
- 30 γλυκερόλη, 80 mg/ml έως 120 mg/ml σορβιτόλη και 40 mg/ml έως 60 mg/ml ξυλιτόλη.

- Η ακεταμινοφαίνη διατίθεται στο εμπόριο παγκοσμίως με πολλά εμπορικά ονόματα. Ένα παράδειγμα εμπορικά διαθέσιμου πόσιμου υγρού προϊόντος είναι το "Vetopar® 500 mg/5ml πόσιμο διάλυμα" το οποίο διατίθεται στο εμπόριο σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες και περιέχει 100 mg ακεταμινοφαίνης ανά 1 ml διαλύματος. Το προϊόν αυτό
- 5 περιέχει επίσης ως έκδοχα μονοένυδρο κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, γλυκερόλη, μακρογόλη 400, προπυλενογλυκόλη, παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα, παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα, γεύση βατόμουρο, νατριούχα σακχαρίνη, ερυθροσίνη, κεκαθαρμένο νερό.
- 10 Η τραμαδόλη ((1RS, 2RS) -2-διμεθυλαμινομεθυλ-1- (3-μεθοξυφαινυλ) κυκλοεξανόλη) είναι ένα καθιερωμένο δραστικό φαρμακευτικό συστατικό που αποκαλύφθηκε στο US 3,652,589, το οποίο χρησιμοποιείται ως ένα μη ναρκωτικό αναλγητικό φάρμακο. Η τραμαδόλη χρησιμοποιείται κυρίως με τη μορφή του υδροχλωρικού άλατός της.
- 15 Η υδροχλωρική τραμαδόλη πρωτοκυκλοφόρησε στο εμπόριο ως "Tramal" από τη γερμανική φαρμακευτική εταιρία Grünenthal GmbH το 1977 στη Δυτική Γερμανία και 20 χρόνια αργότερα κυκλοφόρησε σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, οι ΗΠΑ και η Αυστραλία. Το εμπορικά διαθέσιμο "Tramal® πόσιμες σταγόνες, διάλυμα" περιέχει 100 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης ανά 1 ml διαλύματος. Το Tramal® περιέχει επίσης
- 20 ως έκδοχα σορβικό κάλιο, γλυκερόλη, προπυλενογλυκόλη, 200 mg/ml σουκρόζη, κυκλαμικό νάτριο, νατριούχα σακχαρίνη, 1 mg/ml peg-40 υδρογονωμένο καστορέλαιο, έλαιο μέντας, γεύση γλυκάνισο και κεκαθαρμένο νερό. Το Tramal® συσκευάζεται σε περιέκτη με σταγονόμετρο, αποτελούμενο από γυάλινο μπουκάλι με ενσωματωμένο πλαστικό σταγονόμετρο ή σε περιέκτη με αντλία διανομής .
- 25
- Η υδροχλωρική τραμαδόλη διατίθεται επίσης στο εμπόριο παγκοσμίως με πολλά εμπορικά ονόματα. Ένα άλλο παράδειγμα εμπορικά διαθέσιμου πόσιμου υγρού προϊόντος είναι το "Tramadol 100 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα" το οποίο διατίθεται στο εμπόριο σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες και περιέχει 100 mg
- 30 υδροχλωρικής τραμαδόλης ανά 1 ml διαλύματος. Το προϊόν αυτό περιέχει επίσης ως έκδοχα 200 mg/ml σουκρόζη, νατριούχα σακχαρίνη, σορβικό κάλιο, μονολαυρική

πολυοξυ-αιθυλενο-σορβιτάνη (polysorbate 20), έλαιο γλυκάνισου, έλαιο μέντας υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και κεκαθαρμένο νερό. Το προϊόν αυτό συσκευάζεται σε περιέκτη με σταγονόμετρο, αποτελούμενο από γυάλινο μπουκάλι με ενσωματωμένο πλαστικό σταγονόμετρο.

5

Σύμφωνα με το Φύλλο Οδηγιών για τον Ασθενή των εμπορικά διαθέσιμων πόσιμων υγρών προϊόντων υδροχλωρικής τραμαδόλης, τα διαλύματα χορηγούνται με τη μορφή πόσιμων σταγόνων, μέσω ενός περιέκτη με σταγονόμετρο. Είναι σημαντικό ότι οι σταγόνες πρέπει να αραιωθούν με νερό πριν από τη χορήγησή τους. Η συνήθης δόση για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω είναι 50 mg έως 100 mg 10 τραμαδόλης (20 έως 40 σταγόνες), τρεις έως τέσσερις φορές την ημέρα. Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση των πόσιμων σταγόνων τραμαδόλης είναι γενικά 400 mg (160 σταγόνες) ημερησίως. Για οξύ πόνο, απαιτείται γενικά μία αρχική δόση των 100 mg, δεδομένου ότι η επίδραση αρχίζει αργότερα σε σχέση με άλλα αναλγητικά.

15

Ωστόσο, σύμφωνα με την "Κατευθυντήρια γραμμή για τη φαρμακευτική ανάπτυξη φαρμάκων για παιδιατρική χρήση", του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, οι πόσιμες σταγόνες μπορούν να παρέχουν ένα χρήσιμο μέσο για τη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων μόνο σε χαμηλές δόσεις ή σε μικρούς όγκους. Είναι 20 σημαντικό ότι, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή, υπάρχει ο κίνδυνος να μετρηθεί εσφαλμένα ο αριθμός σταγόνων και η ακρίβεια καθώς και η πιστότητα του χορηγούμενου όγκου πρέπει πάντοτε να δικαιολογούνται σε σχέση με την κρισιμότητα της δόσης. Προκειμένου να αποφεύγονται σφάλματα μέτρησης, θα πρέπει, όταν η δόση περιλαμβάνει περισσότερες από 10 σταγόνες, να επιλέγονται εναλλακτικές 25 συσκευές μέτρησης.

Προφανώς, αυτή η έλλειψη ευκολίας, λόγω του υπερβολικού αριθμού σταγόνων που απαιτούνται για τη χορήγηση των εξαιρετικά υψηλών δόσεων τραμαδόλης, καθώς και λόγω της μάλλον άβολης διαδικασίας ανασύστασης, μπορεί να οδηγήσει σε υψηλή 30 συχνότητα μη συμμόρφωσης και αναποτελεσματική θεραπεία.

Έτσι, ως μέσο τόσο για την εξασφάλιση ευελιξίας στην τιτλοδότηση της δόσης όσο και για την προηγμένη συμμόρφωση του ασθενούς, η ανάπτυξη πόσιμων φαρμακευτικών διαλυμάτων που να μπορούν επίσης να χορηγηθούν μέσω μιας συσκευής κατάλληλης για την ακριβή μέτρηση του προδιαγεγραμμένου όγκου, όπως μια σύριγγα, ένα κουτάλι ή ένα κύπελλο, και τα οποία να μπορούν επίσης να χορηγηθούν χωρίς πρώτα να αραιωθούν με έναν υγρό φορέα, είναι σίγουρα μια υπάρχουσα ανάγκη.

10 Εν τούτοις, είναι εξαιρετικά δύσκολη η μορφοποίηση ανεκτών πόσιμων διαλυμάτων τραμαδόλης τα οποία να μπορούν να χορηγηθούν χωρίς πρώτα να αραιωθούν με έναν υγρό φορέα, αφού θεωρείται δύσκολο να συγκαλυφθεί αποτελεσματικά η κακή και πολύ πικρή γεύση της τραμαδόλης και των φαρμακευτικά αποδεκτών αλάτων της, ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

15 Σύμφωνα, για παράδειγμα, με το US 6,723,343, παρά την εξαιρετική αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης στον έλεγχο του πόνου, το δραστικό συστατικό τραμαδόλη και τα ευδιάλυτα άλατά της έχουν μία έντονα πικρή γεύση. Κατά συνέπεια, τα διαθέσιμα σκευάσματα τραμαδόλης είναι ανεπαρκώς αποδεκτά και οι ασθενείς δεν τηρούν με συνέπεια τις οδηγίες λήψης της δόσης.

20

Σε αυτές τις περιπτώσεις η στάθμη της προηγούμενης τεχνικής υποδεικνύει ότι για τη συγκάλυψη της πικρότητας του δραστικού συστατικού είναι απαραίτητες υψηλές συγκεντρώσεις παραγόντων συγκάλυψης της γεύσης όπως η σουκρόζη, οι σακχαροαλκοόλες, τα αιθέρια έλαια και τα γλυκαντικά. Αλλά ακόμη και αυτές οι
25 μεγάλες ποσότητες αποδεικνύονται ανεπαρκείς για την παροχή ενός σκευάσματος με αποτελεσματικά συγκαλυμμένη γεύση. Έτσι, η τραμαδόλη ή τα φαρμακευτικά αποδεκτά άλατά της μορφοποιούνται αναπόφευκτα υπό τη μορφή πόσιμων σταγόνων οι οποίες θα πρέπει πρώτα να αραιωθούν με έναν υγρό φορέα, όπως το νερό, πριν από τη χορήγησή τους.

30

Ως εκ τούτου, θεωρείται ακόμα πιο δύσκολο να αναπτυχθούν γευστικά πόσιμα διαλύματα του συνδυασμού της τραμαδόλης ή των φαρμακευτικά αποδεκτών αλάτων της και της ακεταμινοφαίνης αφού αμφότερα τα δραστικά συστατικά είναι εξαιρετικά πικρά και ιδιαίτερα η ακεταμινοφαίνη παρουσιάζει υψηλά προβλήματα διαλυτότητας.

- 5 Η παρούσα εφεύρεση αντιμετωπίζει τα προβλήματα της προηγούμενης τεχνικής γνώσης παρέχοντας επωφελώς ένα πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα το οποίο περιλαμβάνει τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής και ακεταμινοφαίνη και το οποίο μπορεί να χορηγηθεί χωρίς πρώτα να αραιωθεί με έναν υγρό φορέα.

10

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει ένα πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα που περιλαμβάνει ως δραστικά συστατικά τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής και ακεταμινοφαίνη.

15

Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής σε συγκέντρωση 5 mg/ml έως 20 mg/ml, ακεταμινοφαίνη σε συγκέντρωση 50 mg/ml έως 100 mg/ml και ένα φαρμακευτικά αποδεκτό υγρό φορέα.

20

Κατά προτίμηση το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει από 5 mg/ml έως 20 mg/ml τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής, ακεταμινοφαίνη σε συγκέντρωση από 50 mg/ml έως 100 mg/ml, έναν παράγοντα διαλυτοποίησης και μία ή περισσότερες πολυόλες, όπου η συνολική
25 συγκέντρωση των πολυολών είναι από 50 mg/ml έως 175 mg/ml.

- 30 Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση παρουσιάζει εξαιρετική επίδραση συγκάλυψης της γεύσης ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη βέλτιστη επιλογή της συγκέντρωσης των εκδόχων που συγκαλύπτουν τη γεύση, των επιφανειοδραστικών ουσιών ή των συνδιαλυτών στο χαμηλότερο εφικτό επίπεδο. Η χρήση αυτών των

εκδόχων στο χαμηλότερο εφικτό επίπεδο είναι πολύ σημαντική, ιδιαίτερα στην περίπτωση των σκευασμάτων που προορίζονται για παιδιατρικό πληθυσμό.

- 5 Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση δεν χρειάζεται να αραιωθεί αρχικά με έναν υγρό φορέα, πριν από τη χορήγησή του.

ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

- 10 Η παρούσα εφεύρεση παρέχει ένα πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα που περιλαμβάνει τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής και ακεταμινοφαίνη, σε συνδυασμό με ένα φαρμακευτικά αποδεκτό υγρό φορέα.

- 15 Όπως χρησιμοποιείται σε όλη την περιγραφή και τις αξιώσεις, ο όρος "σάκχαρο" αναφέρεται σε ευδιάλυτους στο νερό σακχαρίτες, που έχουν γλυκιά γεύση. Παραδείγματα σακχάρων περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά, τη σουκρόζη, τη γλυκόζη, τη δεξτρόζη, τη φρουκτόζη και τη γαλακτόζη.

- 20 Όπως χρησιμοποιείται σε όλη την περιγραφή και τις αξιώσεις, ο όρος "πολυόλη" (πολυυδρική αλκοόλη) αναφέρεται σε φαρμακευτικά έκδοχα που περιέχουν πολλαπλές ομάδες υδροξυλίου, τα οποία ωστόσο δεν είναι σάκχαρα. Οι πολυόλες χρησιμοποιούνται ως γλυκαντικά και παράγοντες διόγκωσης. Εμφανίζονται φυσικά σε τρόφιμα και προέρχονται από φυτικά προϊόντα όπως τα φρούτα και τα μούρα. Τυπικά παραδείγματα κατάλληλων πολυολών σύμφωνα με την εφεύρεση είναι οι σακχαροαλκοόλες όπως η γλυκερόλη, η μαλιτιτόλη, η σορβιτόλη, η ξυλιτόλη, η ερυθριτόλη, η ισομαλτόλη και η λακτιτόλη, καθώς και η προπτυλενογλυκόλη και η 25 πολυβινυλαλκοόλη. Κατά προτίμηση, η πολυόλη είναι η γλυκερόλη, η μαλιτιτόλη, η σορβιτόλη ή η ξυλιτόλη. Κατά μεγαλύτερη προτίμηση, η πολυόλη είναι η μαλιτιτόλη ή η ξυλιτόλη.

Ο όρος "mg / ml" αναφέρεται σε mg του αντίστοιχου συστατικού ανά 1 ml του πόσιμου διαλύματος.

- 5 Στη στάθμη της προηγούμενης τεχνικής έχουν γίνει προσπάθειες να μετριαστεί ή να ελαττωθεί η άσχημη και πολύ πικρή γεύση και επίγευση που προσδίδονται από την τραμαδόλη και τα φαρμακευτικά αποδεκτά άλατά της και από την ακεταμινοφαίνη όταν λαμβάνονται υπό τη μορφή πόσιμου υγρού. Αυτές οι προσπάθειες περιλαμβάνουν τη χρήση παραγόντων συγκάλυψης της γεύσης όπως είναι η σουκρόζη, οι σακχαροαλκοόλες, τα αιθέρια έλαια και τα γλυκαντικά σε σχετικά υψηλές
- 10 συγκεντρώσεις ή την επαναμορφοποίηση της τραμαδόλης ή των φαρμακευτικά αποδεκτών αλάτων της σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις.

- Η μη αποτελεσματική χρήση υψηλών ποσοτήτων παραγόντων συγκάλυψης της γεύσης στα πόσιμα υγρά σκευάσματα που περιγράφονται στη στάθμη της
- 15 προηγούμενης τεχνικής αποδείχθηκε όχι μόνο ανεπαρκής στην αποτελεσματική συγκάλυψη της πικρής γεύσης και επίγευσης της τραμαδόλης ή των φαρμακευτικά αποδεκτών αλάτων της και της ακεταμινοφαίνης έτσι ώστε να είναι εφικτό για αυτά τα πόσιμα υγρά να χορηγηθούν χωρίς αραιώση με έναν υγρό φορέα πριν από τη χορήγησή τους, αλλά επίσης αποδείχθηκε ότι επικαλύπτει την πικρότητα με μία
- 20 δυσάρεστη γλυκύτητα.

- Τώρα, βρέθηκε απροσδόκητα ότι οι εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις τραμαδόλης ή των φαρμακευτικά αποδεκτών αλάτων αυτής και ακεταμινοφαίνης δεν μπορούν να χορηγηθούν υπό τη μορφή ενός πόσιμου διαλύματος χωρίς πρώτα αυτό να αραιωθεί
- 25 με έναν υγρό φορέα. Εικάζεται ότι οι μεγαλύτεροι όγκοι διαλύματος που απαιτούνται σε αυτή την περίπτωση να χορηγηθούν απ'ευθείας στο στόμα δημιουργούν μια πιο πικρή επίγευση που διαρκεί περισσότερο, δεδομένου ότι κάποια ποσότητα πικρής τραμαδόλης ή φαρμακευτικά αποδεκτού άλατος αυτής παραμένει στο στόμα αρκετά
- 30 ώστε να έρθει σε επαφή με τους γευστικούς κάλυκες της γλώσσας. Σε αυτή την περίπτωση, οι σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις παραγόντων συγκάλυψης της γεύσης που είναι απαραίτητες για τη συγκάλυψη της πικρότητας της τραμαδόλης ή των

φαρμακευτικά αποδεκτών αλάτων αυτής προκαλούν μία αρνητική επίδραση στη διαλυτότητα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό εναιωρήματος, με την παρουσία ορατών σωματιδίων που καθίστανται εμφανή κατά την παραγωγή του προϊόντος.

- 5 Έτσι, αποκαλύπτεται εδώ το απροσδόκητο εύρημα ότι, για τη χορήγηση συγκεκριμένης δόσης, πόσιμα διαλύματα σε ένα ορισμένο εύρος συγκεντρώσεων τραμαδόλης ή φαρμακευτικά αποδεκτών αλάτων αυτής και ακεταμινοφαίνης, παρέχουν ένα βελτιωμένο γευστικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με διαλύματα που περιλαμβάνουν τραμαδόλη ή φαρμακευτικά αποδεκτά άλατα αυτής εκτός αυτού του
- 10 εύρους συγκεντρώσεων. Αυτό το απροσδόκητο εύρημα επιτρέπει αφενός τη χρήση χαμηλότερων συγκεντρώσεων εκδόχων, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων συγκάλυψης της γεύσης και των παραγόντων διαλυτοποίησης και αφετέρου επιτρέπει τη χορήγηση των διαλυμάτων χωρίς αυτά πρώτα να αραιώνονται με έναν υγρό φορέα.
- 15 Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής σε συγκέντρωση 5 mg/ml έως 20 mg/ml, ακεταμινοφαίνη σε συγκέντρωση 50 mg/ml έως 100 mg/ml και ένα φαρμακευτικά αποδεκτό υγρό φορέα.
- 20 Κατά προτίμηση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει επιπλέον ένα παράγοντα διαλυτοποίησης και μία ή περισσότερες πολυόλες, όπου η συνολική συγκέντρωση των πολυολών είναι από 50 mg/ml έως 175 mg/ml.
- 25 Κατά μεγαλύτερη προτίμηση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει μία ή περισσότερες πολυόλες, όπου η συνολική συγκέντρωση των πολυολών είναι από 100 mg/ml έως 150 mg/ml.
- 30 Κατά προτίμηση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει από 6 mg/ml έως 10 mg/ml τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό

άλας αυτής και 60 mg/ml έως 85 mg/ml ακεταμινοφαίνη. Κατά μεγαλύτερη προτίμηση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει 7.5 mg/ml τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής και 65 mg/ml ακεταμινοφαίνη.

- 5 Κατά προτίμηση, ο παράγοντας διαλυτοποίησης περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, πολυαιθυλενογλυκόλες χαμηλού μοριακού βάρους, δηλαδή υγρές πολυαιθυλενογλυκόλες με μέσο μοριακό βάρος μικρότερο από 600 και οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών. Κατά μεγαλύτερη προτίμηση, ο παράγοντας διαλυτοποίησης είναι η πολυαιθυλενογλυκόλη 400.
- 10 Κατά προτίμηση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει 50 mg/ml έως 100 mg/ml πολυαιθυλενογλυκόλη 400.

Κατά προτίμηση, ο φαρμακευτικά απόδεκτός υγρός φορέας σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει νερό.

15

Κατά προτίμηση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει ως δραστικά συστατικά την υδροχλωρική τραμαδόλη και την ακεταμινοφαίνη.

- 20 Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση περιλαμβάνει προαιρετικά ένα ή περισσότερα σάκχαρα, όπου η συνολική συγκέντρωση των σακχάρων είναι μικρότερη από 100 mg/ml. Κατά προτίμηση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση είναι απαλλαγμένο από σάκχαρα.
- 25 Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ή ακόμη και η απουσία σακχάρων, αιθέριων ελαίων, πολυβινυλοπυρρολιδόνης και / ή συμπολυβιδόνης, πολυαιθυλενογλυκολών με μοριακό βάρος τουλάχιστον 900 και ξανθανικού κόμμεος μετριάζουν τη “βαριά” ελαιώδη υφή, και δυσάρεστη «σιροπιαστή» αίσθηση στο στόμα η οποία είναι εμφανής στα διαλύματα που περιγράφονται στη στάθμη της προηγούμενης τεχνικής. Εικάζεται

ότι οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ή ακόμη και η απουσία αυτών των εκδόχων τα οποία αυξάνουν το ιξώδες του διαλύματος, βοηθούν την πικρή τραμαδόλη ή τα φαρμακευτικά αποδεκτά άλατά της και / ή την ακεταμινοφαίνη να παραμένουν λιγότερο χρόνο στο στόμα.

5

Έτσι, σε μία προτιμώμενη ενσωμάτωση, το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση είναι επίσης απαλλαγμένο από αιθέρια έλαια.

10 Σε μία προτιμώμενη ενσωμάτωση, το πόσιμο διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση είναι επίσης απαλλαγμένο από αιθέρια έλαια, πολυβινυλοπυρρολιδόνη και / ή συμπολυβιδόνη, πολυαιθυλενογλυκόλες με μοριακό βάρος τουλάχιστον 900 και ξανθικό κόμμι.

15 Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση παρουσιάζει εξαιρετική επίδραση συγκάλυψης της γεύσης ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη βέλτιστη επιλογή της συγκέντρωσης των εκδόχων που συγκαλύπτουν τη γεύση καθώς και των μη ιονικών επιφανειοδραστικών και των παραγόντων διαλυτοποίησης στο χαμηλότερο εφικτό επίπεδο.

20 Το πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα τραμαδόλης ή φαρμακευτικά αποδεκτού άλατός της και ακεταμινοφαίνης, σύμφωνα με την εφεύρεση, μπορεί επίσης να περιέχει επιπλέον έκδοχα που χρησιμοποιούνται συνήθως στην παρασκευή πόσιμων υγρών συνθέσεων, όπως αντιμικροβιακά συντηρητικά, αντιοξειδωτικά, ρυθμιστικά μέσα του pH, γλυκαντικά και παράγοντες γεύσης.

25

Τα αντιμικροβιακά συντηρητικά μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά, το βενζοϊκό νάτριο, το βενζοϊκό οξύ, το βορικό οξύ, το σορβικό οξύ και τα άλατά τους, τη βενζυλική αλκοόλη, τα παραϋδροξυβενζοϊκά οξέα και τους αλκυλεστέρες τους, το παραϋδροξυβενζοϊκό μεθύλιο, αιθύλιο και προπύλιο και τα
30 άλατά τους ή μίγματα αυτών.

Τα αντιοξειδωτικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εφεύρεση περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, το βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, τη βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη, το αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ ("EDTA"), το ασκορβικό οξύ, το μεταδιθειώδες νάτριο και τον γαλλικό προπυλεστέρα καθώς και οποιονδήποτε

5 συνδυασμό αυτών.

Οι ρυθμιστικοί παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά, το ασκορβικό οξύ, το οξικό οξύ, το τρυγικό οξύ, το μονοένυδρο κιτρικό οξύ, το κιτρικό νάτριο, το κιτρικό κάλιο, το φωσφορικό νάτριο, το ανθρακικό ασβέστιο, το

10 διττανθρακικό νάτριο, το φωσφορικό ασβέστιο, το ανθρακικό φωσφορικό ασβέστιο, το υδροξείδιο του μαγνησίου ή μίγματα αυτών.

Τα γλυκαντικά μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά, την ασπαρτάμη, την καλιούχο ακεσουλφάμη, τη θαυματίνη, τη σακχαρίνη και τα άλατα αυτής, το κυκλαμικό νάτριο, τη γλυκυρριζίνη, το γλυκυρριζινικό μονονάτριο, το

15 γλυκυρριζινικό μονοαμμώνιο ή μίγματα αυτών.

Οι παράγοντες γεύσης μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτούς, τις γεύσεις (αρώματα) φρούτων όπως είναι το πορτοκάλι, η μπανάνα, η φράουλα, το

20 κεράσι, το άγριο κεράσι, το λεμόνι και παρόμοια φρούτα και άλλες γεύσεις όπως είναι το κάρδαμο, το γλυκάνισο, η μέντα, η μενθόλη, η βανιλίνη, η τσιχλόφουσκα ή μίγματα αυτών.

Το πόσιμο διάλυμα σύμφωνα με την εφεύρεση, παρέχεται ως παρασκεύασμα

25 πολλαπλών δόσεων. Κάθε δόση από περιέκτη πολλαπλών δόσεων μπορεί να χορηγηθεί μέσω μίας συσκευής κατάλληλης για την ακριβή μέτρηση του προδιαγεγραμμένου όγκου. Η συσκευή είναι συνήθως ένα κουτάλι ή ένα κύπελλο για όγκους 5 mL ή πολλαπλάσια αυτών ή μια σύριγγα για άλλους όγκους. Κατά προτίμηση, η συσκευή είναι μια σύριγγα.

Σε μία προτιμώμενη ενσωμάτωση, η παρούσα εφεύρεση παρέχει ένα πόσιμο διάλυμα που περιέχει τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής και ακεταμινοφαίνη για χρήση σε μία μέθοδο θεραπείας όπου το διάλυμα χορηγείται από το στόμα χωρίς πρώτα να αραιωθεί με έναν υγρό φορέα.

5

Το πόσιμο διάλυμα της παρούσας εφεύρεσης μπορεί να παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας μεθόδους πολύ γνωστές στη στάθμη της προηγούμενης τεχνικής και χρησιμοποιώντας συνηθισμένο εξοπλισμό παραγωγής. Για παράδειγμα μπορεί να παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας την παρακάτω διαδικασία:

10

Κεκαθαρμένο νερό προστίθεται σε ένα δοχείο. Ο παράγοντας διαλυτοποίησης και τα συντηρητικά διαλύονται σε κεκαθαρμένο νερό που θερμαίνεται στους 35 - 40°C. Η ακεταμινοφαίνη προστίθεται στο δοχείο υπό συνεχή ανάδευση. Η θερμοκρασία του προκύπτοντος διαλύματος μειώνεται στους 25°C και κατόπιν οι πολυόλες και οι υπόλοιποι παράγοντες συγκάλυψης της γεύσης προστίθενται στο δοχείο υπό συνεχή ανάδευση. Η τραμαδόλη ή το φαρμακευτικά αποδεκτό άλας της προστίθεται υπό συνεχή ανάδευση. Το pH του διαλύματος που σχηματίζεται στο προηγούμενο στάδιο ρυθμίζεται στην περιοχή 5.5 – 7.0 με την προσθήκη ρυθμιστικού διαλύματος. Τέλος, ο όγκος ρυθμίζεται με κεκαθαρμένο νερό.

15

20

Το τελικό διάλυμα φιλτράρεται προαιρετικά διαμέσου φίλτρου 10 μm και γεμίζεται κατά προτίμηση σε προστατευτικούς από το φως περιέκτες, όπως είναι τα γυάλινα τύπου III καραμελέ μπουκάλια των 50 ή 100 ml, σφραγισμένα με βιδωτά πώματα ασφαλείας για παιδιά και ταινία προστασίας.

25

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 1

Σκοπός αυτού του πειράματος ήταν να αξιολογηθεί η γευστικότητα και η αποδοχή συνθέσεων που είναι παρόμοιες με το εμπορικό προϊόν "Tramal® πόσιμες σταγόνες,

διάλυμα" (δηλ. Σύνθεση A1), περιλαμβάνοντας επίσης στις συνθέσεις ακεταμινοφαίνη.

- Η ποσοτική σύνθεση του εμπορικού προϊόντος "Tramal® πόσιμες σταγόνες, διάλυμα"
- 5 προσεγγίστηκε με ένα σύνολο εργαστηριακών μελετών, μεταξύ των οποίων μετρήσεις HPLC για την εκτίμηση της συγκέντρωσης προπυλενογλυκόλης, σορβικού καλίου και γλυκερόλης καθώς και οργανοληπτικών δοκιμών για την εκτίμηση της συγκέντρωσης των υπόλοιπων παραγόντων γεύσης και γλυκαντικών παραγόντων. Πληροφορίες σχετικά με τη συγκέντρωση της σουκρόζης και του preg-40 υδρογονωμένου
- 10 καστορέλαιου είναι διαθέσιμες στο κοινό μέσω του Φύλλου Οδηγιών για τον Ασθενή του προϊόντος.

- Οι συνθέσεις υδροχλωρικής τραμαδόλης και ακεταμινοφαίνης παρασκευάστηκαν στη συνέχεια με τον ακόλουθο τρόπο: Προστέθηκε κεκαθαρμένο νερό σε ένα δοχείο. Το
- 15 preg-40 υδρογονωμένο καστορέλαιο, η προπυλενογλυκόλη και το σορβικό κάλιο διαλύθηκαν σε κεκαθαρμένο νερό που είχε θερμανθεί στους 35-40°C. Η ακεταμινοφαίνη προστέθηκε στο δοχείο υπό συνεχή ανάδευση. Η θερμοκρασία του προκύπτοντος διαλύματος μειώθηκε στους 25°C, και κατόπιν προστέθηκαν και διαλύθηκαν η γλυκερόλη, η σουκρόζη, το κυκλαμικό νάτριο, η νατριούχα σακχαρίνη,
- 20 το έλαιο μέντας και η γεύση. Η υδροχλωρική τραμαδόλη προστέθηκε στο διαυγές διάλυμα υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Το pH του διαλύματος στη συνέχεια ρυθμίστηκε στην περιοχή 5.5 – 7.0 με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου. Τέλος, ο όγκος ρυθμίστηκε με κεκαθαρμένο νερό.

25 Πίνακας 1

Σύνθεση	A1	A2	A3
Δραστικά συστατικά	mg/ml		
Υδροχλωρική τραμαδόλη	15	7.5	3.75
Ακεταμινοφαίνη	130	65	32.5
Έκδοχα	mg/ml		
Σορβικό κάλιο	1.0		
Γλυκερόλη	120		

Προπυλενογλυκόλη	150
Σουκρόζη	200
Κυκλαμικό νάτριο	5.0
Νατριούχα σακχαρίνη	5.0
Peg-40 υδρογονωμένο καστορέλαιο	1.0
Έλαιο μέντας	1.0
Γεύση γλυκάνισο	1.0
Ρυθμιστικό κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου	pH 5.5 έως 7.0
Κεκαθαρμένο νερό	έως 1ml

- Είναι ενδιαφέρον ότι η Σύνθεση A1 βρέθηκε να είναι μη αποδεκτή, οδηγώντας στον σχηματισμό εναιωρήματος, με την παρουσία ορατών σωματιδίων που έγιναν εμφανή κατά την παραγωγή.

- Τα διαλύματα μελετήθηκαν σε σχέση με την επίγευσή τους μετά τη χορήγηση 75 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 650 mg ακεταμινοφαίνης. Τα αποτελέσματα των δοκιμών γεύσης βασίστηκαν στην ανάλυση πέντε εκπαιδευμένων κριτών που έχουν εμπειρία στη λεπτομερή ανάλυση γεύσης. Όλα τα διαλύματα χορηγήθηκαν μέσω ενός κυπέλλου και χορηγήθηκαν απ' ευθείας στο στόμα προς κατάποση, δηλαδή χωρίς πρώτα να αραιωθούν με έναν υγρό φορέα πριν από τη χορήγησή τους.

Πίνακας 2: Χορηγούμενος όγκος

	Σύνθεση A1	Σύνθεση A2	Σύνθεση A3
Χορηγούμενος όγκος	5 ml	10 ml	20 ml

Πέντε από τους πέντε κριτές προτίμησαν τη σύνθεση A2 από τη σύνθεση A1 αφού όλοι παρατήρησαν ότι η πικρή επίγευση ήταν πιο έντονη στην περίπτωση της A1.

- Επιπλέον, πέντε από τους πέντε κριτές προτίμησαν επίσης τη σύνθεση A2 από τη σύνθεση A3 αφού όλοι παρατήρησαν ότι η έντονη πικρή επίγευση διαρκεί περισσότερο στην περίπτωση της A3 πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου όγκου διαλύματος που απαιτείται να χορηγηθεί απευθείας στο στόμα. Έτσι, παραδόξως
- 5 βρέθηκε ότι η σύνθεση A2 παρέχει για τη χορήγηση της ίδιας δόσης ένα υψηλότερο και πιο συνεπές αποτέλεσμα γευστικότητας σε σχέση με τα διαλύματα που περιλαμβάνουν υψηλότερες ή χαμηλότερες συγκεντρώσεις υδροχλωρικής τραμαδόλης και ακεταμινοφαίνης.
- 10 Εικάζεται ότι οι μεγαλύτεροι όγκοι ενισχύουν μια πικρή επίγευση, αφού κάποια ποσότητα του πικρού δραστικού συστατικού παραμένει στο στόμα αρκετά ώστε να έρθει σε επαφή με τους γευστικούς κάλυκες της γλώσσας. Ένας υγρός φορέας που περιλαμβάνει υψηλές συγκεντρώσεις παραγόντων συγκάλυψης της γεύσης όπως η σουκρόζη, οι πολυόλες, τα αιθέρια έλαια και οι γλυκαντικές ουσίες φαίνεται να
- 15 μεγεθύνει αυτή την επίδραση της μη αποδεκτής επίγευσης.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 2

- Ο σκοπός αυτού του πειράματος ήταν να εκτιμηθεί η γευστικότητα και η αποδοχή συνθέσεων που είναι παρόμοιες με αυτές που αποκαλύπτονται στο WO 2010/040652
- 20 (δηλ. Σύνθεση A1'), περιλαμβάνοντας επίσης στις συνθέσεις υδροχλωρική τραμαδόλη.

- Οι συνθέσεις υδροχλωρικής τραμαδόλης και ακεταμινοφαίνης παρασκευάστηκαν με τον ακόλουθο τρόπο: Προστέθηκε κεκαθαρμένο νερό σε ένα δοχείο. Η
- 25 πολυαιθυλενογλυκόλη 6000 και το σορβικό νάτριο διαλύθηκαν σε κεκαθαρμένο νερό που είχε θερμανθεί στους 35-40°C. Η ακεταμινοφαίνη προστέθηκε στο δοχείο υπό συνεχή ανάδευση. Η θερμοκρασία του διαλύματος που προέκυψε μειώθηκε στους 25°C, και έπειτα προστέθηκαν και διαλύθηκαν το ξανθανικό κόμμι, η γλυκερόλη, η σορβιτόλη, η ξυλιτόλη και η σουκραλόζη. Η υδροχλωρική τραμαδόλη προστέθηκε στο
- 30 διαυγές διάλυμα υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Η γεύση στη συνέχεια προστέθηκε υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Το pH του

διαλύματος στη συνέχεια ρυθμίστηκε στην περιοχή 5.5 – 7.0 με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου. Τέλος, ο όγκος ρυθμίστηκε με κεκαθαρμένο νερό.

Πίνακας 3

Σύνθεση	A1'	A2'	A3'
Δραστικά συστατικά	mg/ml		
Υδροχλωρική τραμαδόλη	15	7.5	3.75
Ακεταμινοφαίνη	130	65	32.5
Έκδοχα	mg/ml		
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000	175		
Ξανθανικό κόμμι	4.0		
Γλυκερόλη	100		
Σορβιτόλη	100		
Ξυλιτόλη	50		
Σουκραλόζη	10		
Σορβικό νάτριο	1.0		
Γεύση φράουλα	3.0		
Ρυθμιστικό κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου	pH = 5.5 έως 7.0		
Κεκαθαρμένο νερό	έως 1ml		

5

Είναι ενδιαφέρον ότι η Σύνθεση A1' βρέθηκε να είναι μη αποδεκτή, οδηγώντας στον σχηματισμό εναιωρήματος, με την παρουσία ορατών σωματιδίων που έγιναν εμφανή κατά την παραγωγή.

10

Τα διαλύματα μελετήθηκαν σε σχέση με την επίγευσή τους μετά τη χορήγηση 75 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 650 mg ακεταμινοφαίνης. Τα αποτελέσματα των δοκιμών γεύσης βασίστηκαν στην ανάλυση πέντε εκπαιδευμένων κριτών που έχουν εμπειρία στη λεπτομερή ανάλυση γεύσης.

15

Όλα τα διαλύματα χορηγήθηκαν μέσω ενός κυπέλλου και χορηγήθηκαν απ' ευθείας στο στόμα προς κατάποση, δηλαδή χωρίς πρώτα να αραιωθούν με έναν υγρό φορέα πριν από τη χορήγησή τους.

5 Πίνακας 4: Χορηγούμενος όγκος

	Σύνθεση A1'	Σύνθεση A2 '	Σύνθεση A3 '
Χορηγούμενος όγκος	5 ml	10 ml	20 ml

Πέντε από τους πέντε κριτές προτίμησαν τη σύνθεση A2' από τη σύνθεση A1' αφού όλοι παρατήρησαν ότι η πικρή επίγευση ήταν πιο έντονη στην περίπτωση της A1'.

10

Επιπλέον, πέντε από τους πέντε κριτές προτίμησαν επίσης τη σύνθεση A2' από τη σύνθεση A3' αφού όλοι παρατήρησαν ότι η έντονη πικρή επίγευση διαρκεί περισσότερο στην περίπτωση της A3' πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου όγκου διαλύματος που απαιτείται να χορηγηθεί απευθείας στο στόμα. Έτσι, παραδόξως βρέθηκε ότι η σύνθεση A2' παρέχει για τη χορήγηση της ίδιας δόσης ένα υψηλότερο και πιο συνεπές αποτέλεσμα γευστικότητας σε σχέση με τα διαλύματα που περιλαμβάνουν υψηλότερες ή χαμηλότερες συγκεντρώσεις υδροχλωρικής τραμαδόλης και ακεταμινοφαίνης.

15

20 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 3

Ο σκοπός αυτού του πειράματος ήταν να εκτιμηθεί η γευστικότητα και η αποδοχή συνθέσεων που είναι παρόμοιες με το εμπορικό προϊόν "Vetopar 500 mg / 5ml πόσιμο διάλυμα" (δηλ. Σύνθεση A1"), περιλαμβάνοντας επίσης στις συνθέσεις υδροχλωρική τραμαδόλη.

25

Οι συνθέσεις υδροχλωρικής τραμαδόλης και ακεταμινοφαίνης παρασκευάστηκαν στη συνέχεια με τον ακόλουθο τρόπο: Προστέθηκε κεκαθαρμένο νερό σε ένα δοχείο. Η πολυαιθυλενογλυκόλη 400 και το μεθυλο παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο διαλύθηκαν σε

- κεκαθαρμένο νερό που θερμάνθηκε στους 35 - 40°C. Η ακεταμινοφαίνη προστέθηκε στο δοχείο υπό συνεχή ανάδευση. Η θερμοκρασία του προκύπτοντος διαλύματος μειώθηκε στους 25°C, και έπειτα προστέθηκαν και διαλύθηκαν η προπυλενογλυκόλη, η γλυκερόλη και η νατριούχα σακχαρίνη. Η υδροχλωρική τραμαδόλη προστέθηκε στο
- 5 διαυγές διάλυμα υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Στη συνέχεια η γεύση προστέθηκε υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Το pH του διαλύματος στη συνέχεια ρυθμίστηκε στην περιοχή 5.5 – 7.0 με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου. Τέλος, ο όγκος ρυθμίστηκε με κεκαθαρμένο νερό.

10 Πίνακας 5

Σύνθεση	A1''	A2''	A3''
Δραστικά συστατικά	mg/ml		
Υδροχλωρική τραμαδόλη	15	7.5	3.75
Ακεταμινοφαίνη	130	65	32.5
Έκδοχα	mg/ml		
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	175		
Προπυλενογλυκόλη	100		
Γλυκερόλη	300		
Νατριούχα σακχαρίνη	5.0		
Μεθυλο παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο	1.2		
Γεύση βατόμουρο	2.0		
Ρυθμιστικό κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου	pH = 5.5 έως 7.0		
Κεκαθαρμένο νερό	έως 1ml		

- Είναι ενδιαφέρον ότι η Σύνθεση A1'' βρέθηκε να είναι μη αποδεκτή, οδηγώντας στον σχηματισμό εναιωρήματος, με την παρουσία ορατών σωματιδίων που έγιναν εμφανή
- 15 κατά την παραγωγή.

- Τα διαλύματα μελετήθηκαν σε σχέση με την επίγευσή τους μετά τη χορήγηση 75 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 650 mg ακεταμινοφαίνης. Τα αποτελέσματα των δοκιμών γεύσης βασίστηκαν στην ανάλυση πέντε εκπαιδευμένων κριτών που έχουν
- 20 εμπειρία στη λεπτομερή ανάλυση γεύσης.

Όλα τα διαλύματα χορηγήθηκαν μέσω ενός κυπέλλου και χορηγήθηκαν απ' ευθείας στο στόμα προς κατάποση, δηλαδή χωρίς πρώτα να αραιωθούν με έναν υγρό φορέα πριν από τη χορήγησή τους.

5

Πίνακας 6: Χορηγούμενος όγκος

	Σύνθεση A1''	Σύνθεση A2''	Σύνθεση A3''
Χορηγούμενος όγκος	<i>5 ml</i>	<i>10 ml</i>	<i>20 ml</i>

10 Πέντε από τους πέντε κριτές προτίμησαν τη σύνθεση A2'' από τη σύνθεση A1'' αφού όλοι παρατήρησαν ότι η πικρή επίγευση ήταν πιο έντονη στην περίπτωση της A1''.

15 Επιπλέον, πέντε από τους πέντε κριτές προτίμησαν επίσης τη σύνθεση A2'' από τη σύνθεση A3'' αφού όλοι παρατήρησαν ότι η έντονη πικρή επίγευση διαρκεί περισσότερο στην περίπτωση της A3'' πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου όγκου διαλύματος που απαιτείται να χορηγηθεί απευθείας στο στόμα. Έτσι, παραδόξως βρέθηκε ότι η σύνθεση A2'' παρέχει για τη χορήγηση της ίδιας δόσης ένα υψηλότερο και πιο συνεπές αποτέλεσμα γευστικότητας σε σχέση με τα διαλύματα που περιλαμβάνουν υψηλότερες ή χαμηλότερες συγκεντρώσεις υδροχλωρικής τραμαδόλης και ακεταμινοφαίνης.

20

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 4

25 Οι συνθέσεις υδροχλωρικής τραμαδόλης & ακεταμινοφαίνης αυτού του παραδείγματος παρασκευάστηκαν με τον ακόλουθο τρόπο: Προστέθηκε κεκαθαρμένο νερό σε ένα δοχείο. Η πολυαιθυλενογλυκόλη 400 και το σορβικό κάλιο διαλύθηκαν σε κεκαθαρμένο νερό που θερμάνθηκε στους 35- 40°C. Η ακεταμινοφαίνη προστέθηκε στο δοχείο υπό συνεχή ανάδευση. Η θερμοκρασία του προκύπτοντος διαλύματος μειώθηκε στους 25°C, και έπειτα προστέθηκαν και διαλύθηκαν η προπυλενογλυκόλη, η γλυκερόλη, η σορβιτόλη και η νατριούχα σακχαρίνη. Η υδροχλωρική τραμαδόλη προστέθηκε στο διαυγές διάλυμα υπό συνεχή ανάδευση

μέχρι πλήρους διάλυσης. Η γεύση στη συνέχεια προστέθηκε υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Το pH του διαλύματος στη συνέχεια ρυθμίστηκε στην περιοχή 5.5 – 7.0 με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου. Τέλος, ο όγκος ρυθμίστηκε με κεκαθαρμένο νερό.

5

Πίνακας 7

Σύνθεση	B1	Γ1	B2	B3	Γ2	Γ3
Δραστικά συστατικά	mg/ml					
Υδροχλωρική τραμαδόλη	7.5	3.75	9.375	7.5	3.75	3.75
Ακεταμινοφαίνη	65	32.5	81.25	65	32.5	32.5
Έκδοχα	mg/ml					
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	75	75	75	50	75	75
Σορβικό κάλιο	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Γλυκερόλη	50	50	50	-	-	150
Σορβιτόλη	75	75	75	50	125	150
Νατριούχα σακχαρίνη	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Σουκραλόζη	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Γεύση βατόμουρο	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
Μαλτιτόλη	-	-	-	25	50	-
Ξυλιτόλη	-	-	-	25	50	-
Ρυθμιστικό κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου	pH = 5.5 έως 7.0					
Κεκαθαρμένο νερό	έως 1ml					

10 Οι συνθέσεις μελετήθηκαν σε σχέση με την επίγευσή τους μετά τη χορήγηση 75 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 650 mg ακεταμινοφαίνης. Τα αποτελέσματα των δοκιμών γεύσης βασίστηκαν στην ανάλυση πέντε εκπαιδευμένων κριτών που έχουν εμπειρία στην λεπτομερή ανάλυση γεύσης.

15 Η μεθοδολογία περιγραφικής ανάλυσης που υιοθετήθηκε χαρακτηρίζεται από τον Πίνακα 8. Τα αποτελέσματα των δοκιμών παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα 9.

Πίνακας 8: Κλίμακα γεύσης

Κλίμακα	0 έως 1	1.1 έως 3	3.1 έως 6	6.1 έως 9	9.1 έως 12.0	12.1 έως 15
Περιγραφή για πικρή επίγευση	Πολύ ελαφριά (Δυσάρεστη)	Ελαφριά (Δυσάρεστη)	Ελαφριά προς μέτρια (Αποδεκτή)	Μέτρια (Αποδεκτή)	Μέτρια προς βαριά (Αποδεκτή)	Βαριά (Δυσάρεστη)
Περιγραφή για γλυκιά επίγευση	Πολύ ελαφριά (Αποδεκτή)	Ελαφριά (Αποδεκτή)	Ελαφριά προς μέτρια (Αποδεκτή)	Μέτρια (Δυσάρεστη)	Μέτρια προς βαριά (Δυσάρεστη)	Βαριά (Δυσάρεστη)

- 5 Σημειώνεται ότι, αν και μια ένταση γλυκιάς επίγευσης χαμηλότερη από 12.0 θεωρείται αποδεκτή όταν αυτή είναι μεγαλύτερη από 12.0, τότε αποκαλύπτεται μία μάλλον δυσάρεστη «σιροπιαστή» αίσθηση στο στόμα.

Πίνακας 9:

		Σύνθεση					
		B1	Γ1	B2	B3	Γ2	Γ3
Χορηγούμενος όγκος		10 ml	20 ml	8 ml	10 ml	20 ml	20 ml
Ένταση επίγευσης μετά από απευθείας χορήγηση στο στόμα, χωρίς προηγούμενη αραιώση σε υγρό φορέα	Πικρό	4.1	7.9	4.6	4.2	7.2	6.6
	Γλυκό	10.5	10.9	10.3	11.0	12.4	13.1

Είναι ενδιαφέρον ότι όταν οι συγκεντρώσεις της υδροχλωρικής τραμαδόλης και της ακεταμινοφαίνης είναι τόσο χαμηλές δηλαδή 3.75 mg/ml και 32.5 mg/ml, απαιτείται

ένας όγκος διαλύματος 20 ml να χορηγηθεί απευθείας στο στόμα, πράγμα που προκαλεί μια πικρή επίγευση, καθώς ορισμένη ποσότητα από το πικρό δραστικό συστατικό παραμένει στο στόμα αρκετά ώστε να έρθει σε επαφή με τους γευστικούς κάλυκες της γλώσσας.

5

Από την άλλη πλευρά τα διαλύματα σύμφωνα με την εφεύρεση δηλ. τα B1, B2 & B3 παρουσιάζουν εξαιρετική επίδραση συγκάλυψης της γεύσης ενώ ταυτόχρονα επιτρέπουν τη βέλτιστη επιλογή της συγκέντρωσης των εκδόχων συγκάλυψης της γεύσης, των επιφανειοδραστικών ή των συνδιαλυτών στο χαμηλότερο εφικτό επίπεδο.

10

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 5

Ο πίνακας 10 δείχνει προτιμώμενες συνθέσεις σε μορφή πόσιμου διαλύματος σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση.

15

Τα διαλύματα αυτά παρασκευάστηκαν με τον ακόλουθο τρόπο: Προστέθηκε κεκαθαρμένο νερό σε ένα δοχείο. Η πολυαιθυλενογλυκόλη 400 και το μεθυλο παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο διαλύθηκαν στο κεκαθαρμένο νερό που θερμάνθηκε στους 35 - 40°C. Η ακεταμινοφαίνη προστέθηκε στο δοχείο υπό συνεχή ανάδευση. Η θερμοκρασία του προκύπτοντος διαλύματος μειώθηκε στους 25°C, και έπειτα προστέθηκαν και διαλύθηκαν η μαλιτιτόλη, η ξυλιτόλη, η νατριούχα σακχαρίνη και η σουκραλόζη (για τη σύνθεση I) ή η μαλιτιτόλη, η νατριούχα σακχαρίνη και η σουκραλόζη (για τη σύνθεση II) ή η μαλιτιτόλη, η σουκρόζη, η σουκραλόζη και η νατριούχα σακχαρίνη (για τη σύνθεση III). Η υδροχλωρική τραμαδόλη προστέθηκε στο διαυγές διάλυμα υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Η γεύση στη συνέχεια προστέθηκε υπό συνεχή ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Το pH του διαλύματος στη συνέχεια ρυθμίστηκε στην περιοχή 5.5 – 7.0 με υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου. Τέλος, ο όγκος ρυθμίστηκε με κεκαθαρμένο νερό.

20

25

Πίνακας 10

	Σύνθεση		
	I	II	III
Δραστικά συστατικά	mg/ml		
Υδροχλωρική τραμαδόλη	7.5	7.5	7.5
Ακεταμινοφαίνη	65	65	65
Έκδοχα	mg/ml		
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400	75	75	75
Γλυκερόλη	50	50	-
Μαλιτιτόλη	50	75	75
Ξυλιτόλη	25	-	-
Σιρόπι καλαμποκιού με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη.	-	-	50
Νατριούχα σακχαρίνη	0.5	0.5	1.0
Σουκραλόζη	1.0	1.0	1.0
Μεθυλο παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο	0.5	0.5	0.5
Γεύση βατόμουρο	0.5	1.0	1.0
Ρυθμιστικό κιτρικού οξέος / κιτρικού νατρίου	pH = 5.5 – 7.0	pH = 5.5 – 7.0	pH = 5.5 – 7.0
Κεκαθαρμένο νερό	έως 1 ml	έως 1 ml	έως 1 ml

- 5 Οι συνθέσεις μελετήθηκαν σε σχέση με την επίγευσή τους μετά τη χορήγηση 75 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 650 mg ακεταμινοφαίνης. Τα αποτελέσματα των δοκιμών γεύσης βασίστηκαν στην ανάλυση πέντε εκπαιδευμένων κριτών που έχουν εμπειρία στην λεπτομερή ανάλυση γεύσης. Όλα τα διαλύματα χορηγήθηκαν μέσω ενός κυπέλλου και χορηγήθηκαν απ' ευθείας στο στόμα προς κατάποση, δηλαδή χωρίς πρώτα να αραιωθούν με έναν υγρό φορέα πριν από τη χορήγησή τους.

10

Η μεθοδολογία περιγραφικής ανάλυσης που υιοθετήθηκε χαρακτηρίζεται από τον Πίνακα 8 του παραδείγματος 4. Τα αποτελέσματα των δοκιμών παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα 11.

Πίνακας 11

		Σύνθεση		
		I	II	III
Χορηγούμενος όγκος		10 ml	10 ml	10 ml
Ένταση επίγευσης μετά από απευθείας χορήγηση στο στόμα, χωρίς προηγούμενη αραίωση με έναν υγρό φορέα	Πικρό	3.8	3.7	3.5
	Γλυκό	9.0	9.6	9.3

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

- 5 1. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα που περιλαμβάνει από 5 mg/ml έως 20 mg/ml τραμαδόλη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτής, από 50 mg/ml έως 100 mg/ml ακεταμινοφαίνη και ένα φαρμακευτικά αποδεκτό υγρό φορέα.
- 10 2. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την αξίωση 1, που περιλαμβάνει επιπλέον ένα παράγοντα διαλυτοποίησης και μία ή περισσότερες πολυόλες, όπου η συνολική συγκέντρωση των πολυολών είναι από 50 mg/ml έως 175 mg/ml.
- 15 3. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου η συνολική συγκέντρωση των πολυολών είναι από 100 mg/ml έως 150 mg/ml.
- 20 4. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με τις αξιώσεις 2 ή 3, όπου η μία ή περισσότερες πολυόλες επιλέγονται από τις σακχαροαλκοόλες, την προπτυλενογλυκόλη και την πολιβυνιλαλκοόλη.
- 25 5. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 2 έως 4, όπου η μία ή περισσότερες πολυόλες επιλέγονται από τη γλυκερόλη, τη μαλτιτόλη, τη σορβιτόλη, τη ξυλιτόλη, την ερυθριτόλη, την ισομαλτόλη και τη λακτιτόλη.
- 30 6. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 2 έως 5, όπου η μία ή περισσότερες πολυόλες επιλέγονται από τη γλυκερόλη, τη μαλτιτόλη και τη ξυλιτόλη.

7. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 2 έως 6, όπου η μία ή περισσότερες πολυόλες επιλέγονται από τη μαλιτιόλη και τη ξυλιτόλη.
- 5
8. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 7, όπου η συγκέντρωση της τραμαδόλης ή του φαρμακευτικά αποδεκτού άλατος αυτής είναι από 6 mg/ml έως 10 mg/ml και η συγκέντρωση της ακεταμινοφαίνης είναι από 60 mg/ml έως 85 mg/ml.
- 10
9. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 8, όπου η συγκέντρωση της τραμαδόλης ή του φαρμακευτικά αποδεκτού άλατος αυτής είναι 7.5 mg/ml και η συγκέντρωση της ακεταμινοφαίνης είναι 65 mg/ml.
- 15
10. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 9, όπου το φαρμακευτικά αποδεκτό άλας της τραμαδόλης είναι η υδροχλωρική τραμαδόλη.
- 20
11. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 2 έως 10, όπου ο παράγοντας διαλυτοποίησης περιλαμβάνει μία πολυαιθυλενογλυκόλη με μέσο μοριακό βάρος μικρότερο από 600.
- 25
12. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 2 έως 11, όπου ο παράγοντας διαλυτοποίησης είναι η πολυαιθυλενογλυκόλη 400.
- 30

13. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 12, που περιλαμβάνει 50 mg/ml έως 100 mg/ml πολυαιθυλενογλυκόλη 400.

5

14. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 13, όπου το διάλυμα περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα σάκχαρα σε μία συνολική συγκέντρωση που είναι μικρότερη από 100 mg/ml, ή όπου το διάλυμα είναι απαλλαγμένο από σάκχαρα.

10

15. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την αξίωση 14 όπου το διάλυμα είναι απαλλαγμένο από σάκχαρα.

15

16. Πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 15, για χρήση σε μία μέθοδο θεραπείας όπου το διάλυμα χορηγείται από το στόμα χωρίς πρώτα να διαλυθεί με ένα υγρό φορέα.

20



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20180100106

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2018(AL)
E	EP3326651 A1 / BORA PHARMACEUTICALS CO., LTD. 30.05.2018 * σελ. 2, παράγραφοι [0010], [0013] * * σελ. 3, παράγραφος [0019] * * σελ. 4, σύνθεση 40 * * σελ. 26, πίνακας, σύνθεση GP300-12* * σελ. 28, πίνακας, σύνθεση GP400-12 * * σελ. 35, πίνακας, σύνθεση GP300-30 * * σελ. 44 & 47, πίνακας, σύνθεση GMP-4 * * αξιώσεις 1, 13, 14 *	1-6,8-16	A61K 31/167 A61K 31/135 A61K 9/00 A61K 9/08 A61K 47/10
Y	DE102006056458 A1 / GRUENENTHAL GMBH 29.05.2008 * περίληψη * & Μηχανική μετάφραση στα Αγγλικά από ΕΡΟ και Google *περιγραφή, παράγρ.[0036]-[0043], [0061]-[0063]*	1-6, 8-16	
Y	EP2377514 A2 / UNI - PHARMA KLEON TSETIS 19.10.2011 * σελ.3, παράγραφοι [0022]-[0024] * * σελ. 5 & 6, παραδείγματα 2, 4 *	1-16	Τεχνικά πεδία που ερευνηθήκαν
Y	US20120115958 A1 / MARIOTTI et al. 10.05.2012 *σελ. 2, παρ. [0020] - [0031], [0035] - [0036]* * σελ. 4, πίνακας 1 * * σελ. 5, πίνακας 6 *	1-16	A61K
A	GRXP2019022 / 2006 "Tramadol Hydrochloride 7.5-mg/ml and Acetaminophen 65-mg/ml Oral Liquid" International Journal of Pharmaceutical Compounding τόμος 10, No 4, Ιουλ/Αυγ 2006, σελ. 308 * ολόκληρο το έγγραφο *	1-16	
Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 12/03/2019			
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			