

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20200100226

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσής: **01.06.2021**

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1010024**

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **06.05.2020**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

A61K 31/498 ^(2021.01)

A61K 9/00 ^(2021.01)

A61K 47/32 ^(2021.01)

A61K 31/5377 ^(2021.01)

A61K 9/08 ^(2021.01)

(45) Ημ/νία Δημοσίευσής της Χορήγησης:
09.07.2021 ΕΔΒΙ 6/2021

(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. **ΚΑΡΑΤΖΑΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΥ**; , GR.

(73) Δικαιούχος (οι):

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

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟΥ ΓΙΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

PHARMACEUTICAL BRIMONIDINE-CONTAINING PREPARATION FOR OCULAR ADMINISTRATION

(57) Περίληψη

Η παρούσα εφεύρεση αφορά ελεύθερο συντηρητικού οφθαλμικό φαρμακευτικό σκεύασμα για τοπική χρήση που περιέχει θεραπευτικά δραστική ποσότητα Βριμονιδίνης ή οφθαλμολογικά αποδεκτών αλάτων αυτής είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με θεραπευτικά δραστική ποσότητα Τιμολόλης ή οφθαλμολογικά αποδεκτών αλάτων αυτής για χρήση για την αντιμετώπιση της οφθαλμικής υπέρτονίας και του γλαυκώματος.

GR 20200100226 GR 1010024

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟΥ ΓΙΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗ

5

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εφεύρεση αφορά ελεύθερο συντηρητικού οφθαλμικό φαρμακευτικό σκεύασμα για τοπική χρήση που περιέχει θεραπευτικά δραστική ποσότητα Βριμονιδίνης ή οφθαλμολογικά αποδεκτών αλάτων αυτής είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με θεραπευτικά δραστική ποσότητα Τιμολόλης ή οφθαλμολογικά αποδεκτών αλάτων αυτής για χρήση για την αντιμετώπιση της οφθαλμικής υπέρτονίας και του γλαυκώματος.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟΥ ΓΙΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗ

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

5

Η παρούσα εφεύρεση αφορά οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού για τοπική χορήγηση που περιέχει θεραπευτικά δραστική ποσότητα Βριμονιδίνης ή κάποιου φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής ως τη μόνη θεραπευτική δραστική ουσία ή συνδυασμό αυτής με Τιμολόλη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής και το οποίο σκεύασμα προορίζεται για την αντιμετώπιση της υψηλής ενδοφθάλμιας πίεσης (ΙΟΡ) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή οφθαλμική υπέρταση καθώς και την μέθοδο παρασκευής αυτού. Τέτοια σκευάσματα ελεύθερα συντηρητικού συσκευάζονται σε περιέκτη που διασφαλίζει τη φυσική και χημική σταθερότητα του προϊόντος.

10

15 ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Το γλαύκωμα είναι ένα σύνολο οφθαλμικών διαταραχών οι οποίες χαρακτηρίζονται παραδοσιακά από προοδευτική ζημιά του οφθαλμού η οποία οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στην υψηλή ενδοφθάλμια πίεση (ΙΟΡ). Αποτελεί την κυριότερη αιτία της μη αναστρέψιμης τύφλωσης ανά τον κόσμο και τη δεύτερη κυριότερη αιτία απώλειας όρασης μετά τον καταρράκτη, ο οποίος είναι χειρουργικά αναστρέψιμος.

20

Οι οφθαλμοί με γλαύκωμα εμφανίζουν προοδευτική απώλεια πεδίου περιφερειακής όρασης ακολουθούμενη από απώλεια κεντρικής όρασης. Δεν υπάρχουν ανατομικοί παράγοντες που να μπορούν να προσδιορίσουν ποιοι οφθαλμοί διατρέχουν κίνδυνο. Η απώλεια οπτικού πεδίου δεν είναι ανακτήσιμη από τη στιγμή που προκύπτει και μετά. Ο έλεγχος της ενδοφθάλμιας πίεσης παραμένει ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση του γλαυκώματος, δεδομένου ότι η ρύθμιση της ενδοφθάλμιας πίεσης αποτελεί τη μόνη αποδεδειγμένη μέθοδο για τη μείωση του κινδύνου της προοδευτικής νέκρωσης των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Η νέκρωση των γαγγλιακών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα απώλεια οπτικού πεδίου και σημαντική υποβάθμιση του επιπέδου ζωής.

25

30

Οι α-αδρενεργικοί υποδοχείς κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες: α_1 και α_2 , με τον καθέναν εξ αυτών να έχει τουλάχιστον τρεις υποκατηγορίες. Παρόλο που η ακριβής δράση κάθε υποκατηγορίας δεν είναι πλήρως κατανοητή ένας αριθμός συγκεκριμένων οφθαλμικών συμπτωμάτων έχει συσχετισθεί με τη δράση των δύο ξεχωριστών μονοπατιών των α-αδρενεργικών υποδοχέων. Τα οφθαλμικά συμπτώματα που προκαλούνται από τον α_2 -αδρενεργικό αγωνιστή περιλαμβάνουν μείωση ενδοφθάλμιας πίεσης και πιθανόν νευροπροστασία οπτικού νεύρου, ενώ τα αντίστοιχα συμπτώματα λόγω του α_1 -αδρενεργικού αγωνιστή περιλαμβάνουν μυδρίαση, σύσπαση βλεφάρου και αγγειοσυστολή.

- 5 Η Βριμονιδίνη είναι ιδιαιτέρως επιλεκτικός αγωνιστής του α_2 -αδρενεργικού υποδοχέα, ο οποίος είναι 1000 φορές πιο επιλεκτικός στην περίπτωση του α_2 -αδρενεργικού υποδοχέα από ό,τι στην περίπτωση του α_1 -αδρενεργικού υποδοχέα και κατατάσσεται ως τρίτης γενιάς αγωνιστής του α_2 -αδρενεργικού υποδοχέα με υψηλότερη επιλεκτικότητα από ό,τι η Κλονιδίνη ή η Απρακλονιδίνη που επίσης είναι αγωνιστές του α_2 -αδρενεργικού υποδοχέα. Το
- 10 χαρακτηριστικό αυτό προσδίδει στο φάρμακο κάποια θεραπευτικά πλεονεκτήματα, δεδομένου ότι μειώνει τον κίνδυνο συστημικών παρενεργειών, όπως η συστημακή υπόταση, η βραδυκαρδία και η καταστολή. Επιπρόσθετα, μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τον α_1 , όπως αποχρωματισμό επιπεφυκότα, μυδρίαση και σύσπαση βλεφάρου.

20

Η δράση της Βριμονιδίνης για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης επιτυγχάνεται μέσω ενός διττού μηχανισμού: αναστέλλοντας το ένζυμο αδενυλική κυκλάση, το οποίο μειώνει τη σύνθεση ενδοφθάλμιου υγρού, βελτιώνοντας παράλληλα μετρίως την εκροή διαμέσου της δοκιδωτής και της ραγοειδοσκληραίας οδού.

25

Η χημική ονομασία της Τρυγικής Βριμονιδίνης είναι 5-βρωμο-N-(4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-2-υλο)-6-κινοξαλυναμίνιο τρυγικό και ο μοριακός της τύπος είναι $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$. Είναι υποκίτρινη έως σταρένια κόνις με μοριακό βάρος 442,24 διαλυτή σε ύδωρ και πρακτικά αδιάλυτη σε άνυδρη αιθανόλη και τολουένιο.

30

Οι β-αναστολείς, όπως η Τιμολόλη, χρησιμοποιούνται συχνά ως επιπρόσθετη θεραπεία για ασθενείς που κάνουν ήδη θεραπεία με Βριμονιδίνη. Οι τοπικοί β-αναστολείς μειώνουν την

ενδοφθάλμια πίεση εμποδίζοντας τις απολήξεις του συμπαθητικού νεύρου στο κροσσωτό επιθήλιο προκαλώντας έτσι μείωση της παραγωγής υδατοειδούς υγρού.

5 Η μηλεϊκή Τιμολόλη είναι λευκή έως σχεδόν λευκή κρυσταλλική κόνις με μοριακό βάρος 432,5 και είναι διαλυτή σε ύδωρ και αιθανόλη. Η χημική της ονομασία είναι (2S)-1-[(1,1-διμεθυλαιθυλ)αμινο]-3-[[4-(μορφολιν-4-υλο)-1,2,5-θειαδιαζολ-3-υλο]οξύ]προπαν-2-ολο (Z)-βουτανodioϊκό και ο μοριακός της τύπος είναι C₁₇H₂₈N₄O₇S.

10 Οι δύο αυτές δραστικές ουσίες μειώνουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση μέσω αλληλοσυμπληρούμενων μηχανισμών δράσης και η συνδυαστική τους δράση έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση της κάθε ουσίας από μόνης της. Συνεπώς, ο συνδυασμός τους επιφέρει άμεση έναρξη της δράσης.

15 Οι ευρεσιτεχνίες US-B-4195085 και US-B-4861760 περιγράφουν τη χρήση Τιμολόλης ως οφθαλμικό φάρμακο.

20 Η ευρεσιτεχνία WO-A-2006/026215 αφορά σκευάσματα χρήσιμα για τη βελτίωση της δραστηριότητας των συστατικών του α₂-αδρενεργικού αγωνιστή, συμπεριλαμβανομένου και ενός μη ιοντικού μέσου βελτίωσης της διαλυτότητας.

25 Αν και έχουν γίνει απόπειρες παροχής σταθερών διαλυμάτων για οφθαλμική χορήγηση συνεχίζει να υφίσταται ανάγκη δημιουργίας εναλλακτικών σκευασμάτων που θα παρέχουν τόσο επαρκή φυσικοχημικά χαρακτηριστικά όσο και βελτιωμένη συμμόρφωση των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, υφίσταται ανάγκη δημιουργίας σκευασμάτων ελεύθερων συντηρητικών, τα οποία θα συσκευάζονται σε περιέκτες πολλαπλών χρήσεων και θα παρέχουν επαρκή δόση στον ασθενή, χωρίς απώλεια φαρμάκου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

5 Η παρούσα εφεύρεση στοχεύει στην ανάπτυξη φαρμακευτικών σκευασμάτων για οφθαλμική χορήγηση που ξεπερνούν τα μειονεκτήματα της προηγούμενης τεχνολογικής γενιάς και εμφανίζουν σημαντική βελτίωση έναντι εκείνων.

10 Πιο συγκεκριμένα, αντικείμενο της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή υδατικού διαλύματος υπό μορφή οφθαλμικών σταγόνων αποτελούμενο από φαρμακολογικά δραστική ποσότητα Βριμονιδίνης ή άλατος αυτής καθώς και από φαρμακευτικώς αποδεκτά έκδοχα, το οποίο να είναι βιοδιαθέσιμο και δραστικό και να έχει αρκετή διάρκεια ζωής.

15 Περαιτέρω στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή υδατικού διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων αποτελούμενου από συνδυασμό φαρμακολογικά δραστικών ποσοτήτων Βριμονιδίνης ή άλατος αυτής και Τιμολόλης ή άλατος αυτής καθώς και από φαρμακευτικώς αποδεκτά έκδοχα το αποτέλεσμα των οποίων να είναι παρόμοιο με τα προϊόντα αναφοράς τόσο in vivo όσο και in vitro.

20 Συνεπώς, αντικείμενο της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή ενός αποτελεσματικού οφθαλμικού προϊόντος που δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Το ως άνω προϊόν πρέπει να είναι τόσο αποτελεσματικό από θεραπευτικής απόψεως όσο και τα ήδη διαθέσιμα προϊόντα που περιέχουν συντηρητικά.

25 Μια περαιτέρω προσέγγιση της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή οφθαλμικών διαλυμάτων συσκευασμένων σε περιέκτη με κατάλληλο σχεδιασμό ώστε να χορηγούνται εύκολα υπό μορφή σταγόνων. Ειδικότερα, το ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα συσκευάζεται σε ελεύθερη συντηρητικού συσκευή πολλαπλών δόσεων (MDPF).

30 Μια άλλη πτυχή της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή μιας μεθόδου για την παρασκευή σταθερού οφθαλμικού σκευάσματος ελεύθερου συντηρητικού, το οποίο περιέχει θεραπευτικά δραστική ποσότητα Βριμονιδίνης ή φαρμακευτικώς αποδεκτού άλατος αυτής ως μόνη φαρμακευτικώς δραστική ουσία ή σε συνδυασμό με Τιμολόλη ή κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής και το οποίο παρέχει δυνατότητα καλύτερης αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών.

Σύμφωνα με τους παραπάνω στόχους της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται μέθοδος για την παρασκευή διαλύματος ελεύθερου συντηρητικού, το οποίο περιέχει Βριμονιδίνη ή άλας αυτής και στο οποίο κατά την παρασκευή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζονται τόσο ασηπτική διήθηση όσο και η αποστείρωση in-situ στους 121°C.

5

Βάσει μιας άλλης προσέγγισης της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται μέθοδος παρασκευής διαλύματος ελεύθερου συντηρητικού, το οποίο περιέχει Βριμονιδίνη ή άλας αυτής και Τιμολόλη ή άλας αυτής, στο οποίο κατά την παρασκευή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζεται ασηπτική διήθηση.

10

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

15 ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Για τους σκοπούς της παρούσας εφεύρεσης θεωρείται ότι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα αποτελούμενο από μια δραστική ουσία είναι «σταθερό» εάν η παραπάνω ουσία αποδομείται λιγότερο ή πιο αργά από ό,τι μόνη της ή/και στα γνωστά της φαρμακευτικά σκευάσματα.

20

Η οφθαλμική χορήγηση φαρμάκων σχετίζεται πρωταρχικά με την ανάγκη αντιμετώπισης των οφθαλμικών ασθενειών. Ο οφθαλμός είναι το πλέον προσβάσιμο σημείο για τοπική χορήγηση φαρμάκων. Τα οφθαλμικά σκευάσματα είναι στείρα προϊόντα ελεύθερα ξένων σωματιδίων τα οποία παρασκευάζονται και συσκευάζονται δεόντως ώστε να είναι κατάλληλα για ενστάλαξη στον οφθαλμό. Χορηγούνται εύκολα είτε από τους νοσηλευτές είτε και από τους ίδιους τους ασθενείς, απορροφώνται και δρουν γρήγορα, έχουν λιγότερες συστηματικές παρενέργειες και παρενέργειες στην όραση, μεγάλη διάρκεια ζωής του προϊόντος σε συνθήκες αποθήκευσης και καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών.

25

30

Στα υδατικά σκευάσματα, όπως στα οφθαλμικά διαλύματα, προστίθενται αντιμικροβιακά συντηρητικά, τα οποία οφείλουν να είναι στείρα. Η χρήση συντηρητικών σε τοπικές οφθαλμικές αγωγές είναι καθολική για κάθε προϊόν που χρησιμοποιείται παραπάνω από μία

φορά από τον ασθενή, καθότι έτσι μειώνεται ο κίνδυνος να πολλαπλασιαστούν τα μικρόβια που ενδέχεται να εισέλθουν στο προϊόν μετά την πρώτη χρήση και να μολύνουν τον ασθενή σε μεταγενέστερη χρήση του προϊόντος. Αν και παρέχουν ικανοποιητικές βιοκτόνες ιδιότητες και δεν προκαλούν δυσανεξίες σε βραχυπρόθεσμη χρήση με μικρές συγκεντρώσεις, τα
5 συντηρητικά είναι πιθανό να προκαλέσουν σοβαρές φλεγμονές των οφθαλμών σε περιπτώσεις παρατεταμένης χρήσης σε χρόνιες ασθένειες, όπως γλαύκωμα ή εν δυνάμει οφθαλμικές αλλεργίες.

Τα αντιμικροβιακά συντηρητικά δεν χρησιμοποιούνται σε φιαλίδια οφθαλμικών διαλυμάτων
10 μίας χρήσης, δεδομένου ότι αυτά είτε παρασκευάζονται με διαδικασία ασηπτικής παρασκευής είτε αποστειρώνονται και τα προϊόντα χρησιμοποιούνται μία φορά και κατόπιν απορρίπτονται.

Οι ελεύθεροι συντηρητικού περιέκτες μεμονωμένων δόσεων παρουσιάζονται συνήθως ως
15 περιέκτες με αυτοματοποιημένη τεχνολογία παρασκευής-πλήρωσης-σφραγίσματος (blow-fill seal). Ο χρήστης παίρνει το πλαστικό φιαλίδιο και σκίζει ή κόβει το πλαστικό πώμα, αναστρέφει το φιαλίδιο και το πιέζει ώστε να πέσει το οφθαλμικό υγρό μέσα στον οφθαλμό. Τα μειονεκτήματα αυτών των μεθόδων σχετίζονται με την αρκετά περίπλοκη τεχνολογία πλήρωσης των περιεκτών, την ανάγκη για υπερβολική πλήρωση και την ποσότητα των
20 υλικών που απαιτείται για κάθε δόση. Με το μέσο μέγεθος μίας σταγόνας να κυμαίνεται περίπου στα 35 μl και τον τυποποιημένο εμπορικό της όγκο στα 400-500 μl, καταλήγει να απορρίπτεται η πενταπλή ποσότητα του απαιτούμενου φαρμάκου στην περίπτωση των περιεκτών μεμονωμένων δόσεων. Επιπλέον, απαιτείται μεγάλη ποσότητα υλικού συσκευασίας, που σημαίνει υψηλό κόστος παραγωγής. Άλλο ένα μειονέκτημα αποτελεί το
25 γεγονός ότι, παρά την πληθώρα τεχνικών βελτιώσεων που εφάρμοσαν κάποιοι παρασκευαστές, οι άκρες γύρω από το ακροστόμιο του ανοικτού δοσομετρητή των περιεκτών μεμονωμένων δόσεων μίας χρήσης παραμένουν αιχμηρές και δύνανται να προκαλέσουν ατύχημα στον οφθαλμό του ασθενούς.

30 Δεδομένου ότι η χρήση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν συντηρητικά εμπλέκεται στην ανάπτυξη ή την επιδείνωση παθήσεων οφθαλμικής επιφανείας, υπάρχει η τάση περιορισμού της χρήσης τους μέσω της όσο το δυνατόν μεγαλύτερης μείωσης της συγκέντρωσής τους στα οφθαλμικά διαλύματα. Η παρούσα εφεύρεση παρέχει οφθαλμικά σκευάσματα πλήρως ελεύθερα συντηρητικού. Αυτού του είδους τα σκευάσματα συσκευάζονται σε περιέκτες που

δίνουν τη δυνατότητα παροχής σκευασμάτων ελεύθερων συντηρητικών, ενώ ταυτόχρονα παρέχουν χρόνο ζωής παρόμοιο με τα παραδοσιακά σκευάσματα. Οι περιέκτες της παρούσας εφεύρεσης διασφαλίζουν ότι το φάρμακο παραμένει άνευ μικροβίων ακόμα και μετά από πολλές χρήσεις.

5

Η συμμόρφωση των ασθενών αυξάνεται σημαντικά, δεδομένου ότι η μέθοδος έγχυσης της παρούσας εφεύρεσης επιτρέπει τη χρήση ελεύθερων συντηρητικού οφθαλμικών σταγόνων χωρίς να υφίσταται ανησυχία για τυχόν παρενέργειες εξαιτίας των συντηρητικών ή για τυχόν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες, όπως πόνος ή όχληση, αίσθηση ύπαρξης ξένου σώματος, τσούξιμο ή κάψιμο, αίσθηση ξηρότητας οφθαλμού, ρήξη οφθαλμικής επιφανείας.

10

Διαπιστώθηκε ότι ο σχεδιασμός του πώματος του περιέκτη έχει ως αποτέλεσμα την παροχή σταγόνων με ακριβή όγκο και μικρή διαφοροποίηση μεταξύ κάθε σταγόνας που χορηγείται.

15

Συνεπώς, παρουσιάζουμε ως παράμετρο της παρούσας εφεύρεσης ένα πολλαπλών χρήσεων οφθαλμικό προϊόν που αποτελείται από έναν περιέκτη με ενσωματωμένο σύστημα αντιβακτηριδιακής προστασίας, ο οποίος έχει δοσομετρικό ακροστόμιο. Ο λόγος εσωτερικής προς εξωτερική διάμετρο του δοσομετρικού ακροστομίου κυμαίνεται μεταξύ 1:1 και 1:6 και ο περιέκτης έχει ένα οφθαλμικό σκεύασμα που ενσταλάζεται μέσω του ακροστομίου στον οφθαλμό του ασθενούς. Το εν λόγω σκεύασμα είναι ελεύθερο συντηρητικού υδατικό διάλυμα και περιέχει φαρμακευτικά αποδεκτά έκδοχα.

20

Τα ελεύθερα συντηρητικού διαλύματα της παρούσας εφεύρεσης συσκευάζονται σε πολλαπλών χρήσεων περιέκτη ελεύθερο συντηρητικού (MDPF). Το πλεονέκτημα για τους ασθενείς είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τρόπο παρόμοιο με τα «κλασικά» συμπίεσιμα σταγονόμετρα οφθαλμικών σταγόνων. Ο περιέκτης παρέχει δυνατότητα ρύθμισης των σταγόνων, γεγονός που αυξάνει τη συμμόρφωση.

25

Στο παραπάνω μπουκάλι ενσωματώθηκαν δύο λειτουργίες:

30

- ενστάλαξη σταγόνων διατηρώντας παράλληλα το προϊόν στείρο
- επιτρέπει την είσοδο του αέρα μέσα στον περιέκτη για την αναπλήρωση του όγκου που ενσταλάσσεται διατηρώντας παράλληλα το περιεχόμενο στείρο.

Τα συντηρητικά δεν χρειάζονται αν μπορεί να αποφευχθεί η επαφή του υπόλοιπου περιεχομένου του περιέκτη με τον εξωτερικό αέρα του περιβάλλοντος, τόσο κατά την παρασκευή και αποθήκευση, όσο και κατά την περίοδο χρήσης από τον ασθενή. Αυτό σημαίνει ότι όλα τα μειονεκτήματα που σχετίζονται με τη χρήση συντηρητικών, ιδίως κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας, δεν θα απαιτούνταν αν ο περιέκτης μπορούσε να κρατήσει το διάλυμα στείρο.

Η τονικότητα αναφέρεται στην ωσμωτική πίεση που ασκείται από τα άλατα στο υδατικό διάλυμα. Ένα οφθαλμικό διάλυμα θεωρείται ισοτονικό με ένα άλλο διάλυμα όταν τα μεγέθη των αθροιστικών ιδιοτήτων των διαλυμάτων είναι ίδια. Ένα οφθαλμικό διάλυμα θεωρείται ισοτονικό όταν η τονικότητά του είναι ίση με εκείνη διαλύματος χλωριούχου νατρίου σε συγκέντρωση 0,9% (290 mOsm). Πρέπει συνεπώς να προστεθεί συγκεκριμένος παράγοντας τονικότητας ώστε η συνολική ωσμωτική πίεση να είναι ίδια με εκείνη των σωματικών υγρών. Οι συνήθεις παράγοντες τονικότητας είναι χλωριούχο νάτριο, μαννιτόλη, δεξτρόζη, γλυκερίνη και χλωριούχο κάλιο. Κατά προτίμηση στην παρούσα εφεύρεση χρησιμοποιείται χλωριούχο νάτριο ως παράγοντας τονικότητας.

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει οφθαλμικές σταγόνες με ιδανικό όγκο μέσω της ρύθμισης της επιφανειακής τάσης του οφθαλμικού διαλύματος. Τα οφθαλμικά σκευάσματα της παρούσας εφεύρεσης έχουν επιφανειακή τάση μικρότερη των 70 mN/m και μεγαλύτερη των 50 mN/m στους 25°C.

Τα προτιμώμενα σκευάσματα παρασκευάζονται με χρήση ρυθμιστικού συστήματος που διατηρεί το pH του σκευάσματος σε τιμές μεταξύ 6 και 7 περίπου και ακόμα καλύτερα σε τιμές μεταξύ 6,40 και 6,90.

Οι κατάλληλοι ρυθμιστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν, ενδεικτικά αλλά όχι περιοριστικά, διβασικό επταένυδρο φωσφορικό νάτριο, μονοένυδρο κιτρικό οξύ, μονοβασικό φωσφορικό νάτριο μονοένυδρο, δωδεκαένυδρο φωσφορικό δινάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, όξινο ανθρακικό νάτριο, κιτρικό νάτριο. Στην παρούσα εφεύρεση χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση ως ρυθμιστικοί παράγοντες διβασικό επταένυδρο φωσφορικό νάτριο, μονοβασικό φωσφορικό νάτριο μονοένυδρο, μονοένυδρο κιτρικό οξύ και κιτρικό νάτριο.

Το ιξώδες είναι η ιδιότητα αντίστασης στη ροή ενός υγρού ή ημίρρευστου μέσου. Αποτελεί σημαντική παράμετρο για τα οφθαλμικά σκευάσματα. Ο παράγοντας ιξώδους ή πυκνωτικός παράγοντας είναι ουσία που μπορεί να αυξήσει το ιξώδες ενός υγρού χωρίς να μεταβάλλει σημαντικά τις υπόλοιπες ιδιότητες αυτού. Οι πυκνωτικοί παράγοντες συνήθως είναι ουσίες

5 πολυμερών υψηλού μοριακού βάρους και τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα πυκνωτικά είναι η πολυβινυλική αλκοόλη (PVA), η υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (HPMC) και η μεθυλοκυτταρίνη.

Τα οφθαλμικά σκευάσματα της παρούσας εφεύρεσης έχουν ιξώδες μικρότερο από 20cP στους

10 25⁰C και κατά προτίμηση το ιξώδες είναι μικρότερο από 10cP στους 25⁰C, όπως μετράται σύμφωνα με τα πρότυπα της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Μέθοδος τριχοειδούς ιξωδόμετρου, 01/2005:20209).

Η πολυβινυλική αλκοόλη (PVA) είναι υδατοδιαλυτό συνθετικό πολυμερές που απεικονίζεται

15 από τον τύπο (C₂H₄O)_n. Η τιμή n για τα προϊόντα που διατίθενται στο εμπόριο κυμαίνεται μεταξύ 500 και 5000, που αντιστοιχεί σε μοριακό βάρος που κυμαίνεται μεταξύ 20000 και 200000. Η κύρια λειτουργία για τα οφθαλμικά προϊόντα είναι ως παράγοντας αύξησης του ιξώδους ιξωδών σκευασμάτων σε συγκέντρωση που κυμαίνεται μεταξύ 0,25 και 3,00%.

Η πολυβινυλική αλκοόλη PVA είναι η μόνη μεταξύ των βινυλικών πολυμερών υπό την

20 έννοια ότι το μονομερές, βινυλική αλκοόλη, μπορεί να ληφθεί στις ποσότητες και καθαρότητα που απαιτείται για τους σκοπούς του πολυμερισμού. Ως αποτέλεσμα, παρασκευάζεται μέσω πολυμερισμού οξικού βινυλίου και κατόπιν μετατρέπεται μέσω διαδικασίας υδρόλυσης. Στο εμπόριο κυκλοφορούν διάφοροι βαθμοί πολυβινυλικής

25 αλκοόλης. Ο βαθμός πολυμερισμού και ο βαθμός υδρόλυσης είναι τα δύο καθοριστικά στοιχεία των φυσικών τους ιδιοτήτων. Οι φαρμακευτικοί βαθμοί είναι μερικώς υδρολυμένα υλικά, με τα κλάσματα που δεν έχουν μετατραπεί να είναι πολυ(βινύλιο οξικό), και ονομάζονται βάσει ενός συστήματος κωδικοποίησης. Για παράδειγμα, κάθε βαθμός πολυβινυλικής αλκοόλης της εταιρείας EMD Millipore's έχει δύο ειδών ομάδες αριθμών που

30 χωρίζονται μεταξύ τους με παύλα. Ο πρώτος αριθμός αντιπροσωπεύει το δυναμικό ιξώδες (σε mPa·s ή cP) ενός υδατικού διαλύματος 4% β/κ.ό. στους 20°C ως σχετική ένδειξη της

μοριακής μάζας. Ο δεύτερος αριθμός είναι ο βαθμός υδρόλυσης του οξικού πολυβινυλίου. Στις πολυ(βινυλικές αλκοόλες) που χρησιμοποιούνται στην παρούσα εφεύρεση συμπεριλαμβάνονται οι PVA 4-88, PVA 18-88, PVA 40-88.

- 5 Στην παρούσα εφεύρεση χρησιμοποιείται κατά προτίμηση πολυ(βινυλική αλκοόλη) βαθμού 40-88 ως παράγοντας ιζώδους σε ποσότητα 1,4% β/κ.ό.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ:

- 10 Η ανάπτυξη ελεύθερου συντηρητικού σκευάσματος τρυγικής Βριμονιδίνης ξεκίνησε με ένα σκεύασμα που περιείχε τα κάτωθι έκδοχα: μονοένυδρο κιτρικό οξύ, διένυδρο κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, πολυ(βινυλική αλκοόλη), παράγοντες ρύθμισης του pH (NaOH ή/και HCl) και ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.

Η μέθοδος παρασκευής που ακολουθήθηκε περιγράφεται παρακάτω:

Παρασκευή του Διαλύματος Α

- 15 1. Σε καθαρό δοχείο κατάλληλου μεγέθους προστίθεται επαρκής ποσότητα ύδατος κατάλληλο προς έγχυση που αντιστοιχεί στο 60% του συνολικού μεγέθους της παρτίδας.
2. Οι κατάλληλες ποσότητες χλωριούχου νατρίου, μονοένυδρου κιτρικού οξέος και διένυδρου κιτρικού νατρίου προστίθενται στο δοχείο και διαλύονται πλήρως μέσω
- 20 ανάδευσης.
3. Στο δοχείο προστίθεται κατάλληλη ποσότητα τρυγικής Βριμονιδίνης και διαλύεται πλήρως μέσω ανάδευσης.
4. Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε 6,40 με χρήση υδατικών διαλυμάτων υδροξειδίου του νατρίου ή/και υδροχλωρικού οξέος με κατάλληλη κανονικότητα.
- 25 5. Το διάλυμα που προκύπτει διηθείται μέσω φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης (φίλτρο τροποποιημένου φθοριούχου πολυβινυλιδένιου PVDF 0,2 μm) υπό ασηπτικές συνθήκες.

Παρασκευή του Διαλύματος Β

- 30 6. Σε ξεχωριστό καθαρό δοχείο προστίθεται νέα ποσότητα ύδατος κατάλληλο προς έγχυση ίση με το 1/3 (περίπου 33%) του συνολικού μεγέθους της παρτίδας.

7. Στο δοχείο προστίθεται επίσης και κατάλληλη ποσότητα πολυβινυλικής αλκοόλης (PVA) και αρχικά το μείγμα αναδεύεται για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
8. Το παραπάνω μείγμα θερμαίνεται κατόπιν στους 80 – 90°C και αναδεύεται περαιτέρω για 30 λεπτά για να διασφαλιστεί η ομοιογένειά του.
- 5 9. Το διάλυμα που προκύπτει αποστειρώνεται in-situ σε ανοξείδωτο ατσάλινο δοχείο διπλού τοιχώματος στους 121°C για 30 λεπτά.

Παρασκευή του τελικού διαλύματος

10. Τα παραπάνω διαλύματα Α και Β αναμειγνύονται κατ' αναλογία σε ασηπτικές συνθήκες και αναδεύονται έως ότου επιτευχθεί ομοιογένεια.
- 10 11. Εφόσον απαιτείται, το pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε 6,40 με χρήση υδατικών διαλυμάτων υδροξειδίου του νατρίου ή/και υδροχλωρικού οξέος με κατάλληλη κανονικότητα.
12. Το τελικό διάλυμα ρυθμίζεται με προσθήκη ύδατος κατάλληλο προς έγχυση και ελέγχεται το pH του διαλύματος.

15

Όπως αναφέρθηκε ήδη, υπάρχουν διάφοροι βαθμοί PVA, οι οποίοι διαφοροποιούνται ως προς τα μοριακά βάρη αλυσίδας (και ως αποτέλεσμα στο ιξώδες) και στον βαθμό υδρόλυσης. Ο βαθμός υδρόλυσης σχετίζεται κατά κύριο λόγο με τις μηχανικές ιδιότητες (π.χ. μηχανική ισχύς και ικανότητα προσκόλλησης), με τον μικρό βαθμό υδρόλυσης να διευκολύνει την ενσωμάτωση κάποιας δραστικής με μειωμένη υδατοδιαλυτότητα. Παρόλα αυτά, η Τρυγική Βριμονιδίνη είναι διαλυτή σε ύδωρ σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις και η πολυβινυλική αλκοόλη συμπεριλαμβάνεται στο τελικό σκεύασμα ως παράγοντας ιξώδους. Για τον λόγο αυτό επελέγη ο υψηλός βαθμός υδρόλυσης της PVA (88%) με μικρή περιεκτικότητα σε μη υδατοδιαλυτό πολυ(βινύλιο οξικό) ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα ζητήματα που σχετίζονται με τη διαλυτότητα της PVA.

25

Επιλέχθηκαν τρεις διαφορετικοί βαθμοί PVA βάσει των τιμών του ιξώδους τους της τάξης του 4% β/κ.ό. του υδατικού διαλύματος (40 g/L), όπως αναφέρεται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Πίνακας 1: Βαθμοί PVA και ονομαστικές τιμές ιξώδους

Βαθμός PVA	Ονομαστικό ιξώδες* [4% β/κ.ό. (40 g/L)]
PVA 4-88	3,4 – 4,6 cP
PVA 18-88	15,3-20,7 cP
PVA 40-88	34,0 – 46,0 cP
* Οι προδιαγραφές του ιξώδους ορίζονται βάσει των πιστοποιητικών ανάλυσης του προμηθευτή.	

Τα παραπάνω έκδοχα μελετήθηκαν στα Δοκιμαστικά σκευάσματα 1 - 3 που περιγράφονται παρακάτω στον Πίνακα 2. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων μη δραστικών ουσιών της 5 Διεύθυνσης Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. «FDA», το υψηλότερο ποσοστό PVA στον τύπο (για οφθαλμολογική χορήγηση – φαρμακοτεχνική μορφή διαλύματος / σταγόνων) είναι 1,4% β/κ.ό. και συνεπώς αυτή η συγκέντρωση ορίστηκε για τα αρχικά δοκιμαστικά σκευάσματα. Το σκεύασμα παρέμεινε σταθερό ως προς τα υπόλοιπα συστατικά και τη μέθοδο παρασκευής.

10 Πίνακας 2: Ποσοτικοί τύποι των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 1 – 3

Συστατικό	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 1	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 2	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 3
	% β/κ.ό.		
Τρυγική Βριμονιδίνη [Ισοδύναμο της Βριμονιδίνης]	0,200 0,130	0,200 0,130	0,200 0,130
PVA 4-88	1,40	-	-
PVA 18-88	-	1,40	-
PVA 40-88	-	-	1,40
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ	0,110	0,110	0,110
Διένυδρο κιτρικό νάτριο	0,450	0,450	0,450
Χλωριούχο νάτριο	0,600	0,600	0,600
Υδατικά διαλύματα NaOH/HCl	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) για pH 6,40		
Υδωρ κατάλληλο προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) προς 100		

Η φυσικοχημική ανάλυση των παραπάνω δοκιμαστικών σκευασμάτων παρουσιάζεται παρακάτω στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Φυσικοχημικές ιδιότητες των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 1 – 3

5

Έλεγχος	Δοκιμαστικ ό Σκεύασμα 1	Δοκιμαστικ ό Σκεύασμα 2	Δοκιμαστικ ό Σκεύασμα 3
pH	6,4	6,4	6,4
Ειδικό βάρος	1,011	1,012	1,012
Επιφανειακή τάση (mN/m)	54,9	54,9	53,4
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	270	269	272
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	3,5	3,7	3,9
Ιξώδες (cP) [100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00]	1,6	2,7	3,9

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί βαθμοί PVA στα Δοκιμαστικά σκευάσματα 1 – 3, καταγράφηκαν διαφορετικές τιμές ιξώδους σε κάθε τελικό δοκιμαστικό σκεύασμα. Η PVA δρα ως παράγοντας ιξώδους και η συμβολή της σε όλες τις άλλες φυσικοχημικές ιδιότητες είναι αμελητέα. Όσον αφορά τις τιμές του ιξώδους, ο βαθμός PVA 40-88 επιλέχθηκε για περαιτέρω δοκιμαστικά σκευάσματα, δεδομένου ότι η τιμή του ιξώδους του δοκιμαστικού σκευάσματος 3 είναι ικανοποιητική.

10

Μετά τον καθορισμό του βαθμού της PVA παρασκευάστηκαν τρία ακόμα σκευάσματα ώστε να προσαρμοστεί η ρυθμιστική ικανότητα. Τα Δοκιμαστικά σκευάσματα 1 – 3 έχουν μικρές

15

τιμές ρυθμιστικής ικανότητας και οι συγκεντρώσεις των δύο ρυθμιστικών παραγόντων πρέπει να βελτιστοποιηθούν ώστε να επιτευχθεί αυξημένη ρυθμιστική ικανότητα. Για τον λόγο αυτό η συνολική κιτρική συγκέντρωση αυξήθηκε μέσω προσθήκης μονοένυδρου κιτρικού οξέος, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 παρακάτω. Όλα τα υπόλοιπα συστατικά παραμένουν σε σταθερές συγκεντρώσεις.

Πίνακας 4: Ποσοτικοί τύποι των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 4 – 6

Συστατικό	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 4	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 5	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 6
	% β/κ.ό.		
Τρυγική Βριμονιδίνη [Ισοδύναμο της Βριμονιδίνης]	0,200 0,130	0,200 0,130	0,200 0,130
PVA 40-88	1,40	1,40	1,40
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ	0,120	0,125	0,130
Διένυδρο κιτρικό νάτριο	0,450	0,450	0,450
Χλωριούχο νάτριο	0,600	0,600	0,600
Υδατικά διαλύματα NaOH/HCl	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) για pH 6,40		
Υδωρ κατάλληλο προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) προς 100		

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 4 – 6 παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Φυσικοχημικές ιδιότητες των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 4 – 6

Έλεγχος	Δοκιμαστικό ό Σκεύασμα 4	Δοκιμαστικό ό Σκεύασμα 5	Δοκιμαστικό ό Σκεύασμα 6
pH	6,4	6,4	6,4
Ειδικό βάρος	1,012	1,011	1,011
Επιφανειακή τάση (mN/m)	53,6	53,1	52,8
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	275	278	280
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	3,5	8,7	10,9
Ιξώδες (cP) [100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00]	3,9	3,9	3,9

- 5 Βάσει των αποτελεσμάτων όλες οι ρυθμιστικές ικανότητες είναι αποδεκτές. Παρόλα αυτά, το Δοκιμαστικό σκεύασμα 5 είναι το βέλτιστο δοκιμαστικό σκεύασμα και επιλέχθηκε για τις επόμενες δοκιμές ανάπτυξης του προϊόντος.

- 10 Το τελικό ποιοτικό στοιχείο που πρέπει να βελτιστοποιηθεί είναι η ωσμωτικότητα. Η συγκέντρωση του χλωριούχου νατρίου ερευνήθηκε μέσω τριών ακόμα δοκιμαστικών σκευασμάτων για να επιτευχθεί η επιθυμητή τιμή ωσμωτικότητας. Τα Δοκιμαστικά σκεύασμα 7 – 9 παρουσιάζονται παρακάτω. Μόνο η συγκέντρωση του χλωριούχου νατρίου διαφοροποιείται, οι συγκεντρώσεις όλων των άλλων συστατικών παραμένουν σταθερές.

Πίνακας 6: Ποσοτικοί τύποι των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 7 – 9

Συστατικό	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 7	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 8	Δοκιμαστικό Σκεύασμα 9
	% β/κ.ό.		
Τρυγική Βριμονιδίνη [Ισοδύναμο της Βριμονιδίνης]	0,200 0,130	0,200 0,130	0,200 0,130
PVA 40-88	1,40	1,40	1,40
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ	0,125	0,125	0,125
Διένυδρο κιτρικό νάτριο	0,450	0,450	0,450
Χλωριούχο νάτριο	0,620	0,650	0,680
Υδατικά διαλύματα NaOH/HCl	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) για pH 6,40		
Ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) προς 100		

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 7 – 9 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 παρακάτω.

5

Πίνακας 7: Φυσικοχημικές ιδιότητες των Δοκιμαστικών σκευασμάτων 7 – 9

Έλεγχος	Δοκιμαστικ ό Σκεύασμα 7	Δοκιμαστικ ό Σκεύασμα 8	Δοκιμαστικ ό Σκεύασμα 9
pH	6,4	6,4	6,4
Ειδικό βάρος	1,012	1,012	1,013
Επιφανειακή τάση (mN/m)	53,1	52,5	54,5
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	285	298	310

Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	9,0	8,5	8,8
Ιξώδες (cP) [100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00]	3,9	4,0	3,9

Αναφορικά με τα αποτελέσματα, το Δοκιμαστικό σκεύασμα 8 εμφάνισε ικανοποιητικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και συνεπώς το σκεύασμα αυτό επιλέχθηκε για την περαιτέρω μελέτη της μεθόδου παρασκευής του φαρμακευτικού προϊόντος αλλά και για τη διεξαγωγή μελετών σταθερότητας.

Η μέθοδος παρασκευής που χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια ανάπτυξης του σκευάσματος αποτελείται από την παρασκευή στείρου φαρμακευτικού προϊόντος με χρήση δύο διαφορετικών μεθόδων αποστείρωσης. Πιο συγκεκριμένα, το διάλυμα πολυβινυλικής αλκοόλης (Διάλυμα Β) αποστειρώθηκε με αποστείρωση in-situ στους 121°C για 30 λεπτά, ενώ το διάλυμα που περιλαμβάνει τη δραστική ουσία και τα μη δραστικά συστατικά (Διάλυμα Α) αποστειρώθηκε με ασηπτική διήθηση μέσω φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης. Μετά την αποστείρωση των παραπάνω διαλυμάτων όλα τα υπόλοιπα στάδια πραγματοποιούνται σε ασηπτικές συνθήκες επεξεργασίας. Το τελικό διάλυμα πληρώνεται σε ασηπτικές συνθήκες και ο κατάλληλος ελεύθερος συντηρητικού περιέκτης πολλαπλών δόσεων (σύστημα συσκευασίας Novelia®) σφραγίζεται.

Αναφορικά με το διάλυμα πολυβινυλικής αλκοόλης (PVA) (4,2% β/κ.ό. υδατικό διάλυμα), η επίδραση της αποστείρωσης in-situ στην τιμή του ιξώδους αξιολογήθηκε τόσο πριν όσο και μετά την αποστείρωση. Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 8 το ιξώδες του Διαλύματος Β καταγράφηκε τόσο πριν όσο και μετά την αποστείρωση in-situ και μπορεί να ειπωθεί ότι ο κίνδυνος της μεθόδου αποστείρωσης στην τιμή του ιξώδους θεωρείται μικρός. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι το ιξώδες του τελικού προϊόντος καθορίζεται από εκείνο του ενδιάμεσου προϊόντος (διάλυμα PVA – Διάλυμα Β) είναι προφανές ότι η επίδραση της τρέχουσας μεθόδου αποστείρωσης στο ιξώδες του ελεύθερου συντηρητικού τελικού προϊόντος μπορεί επίσης να θεωρηθεί μικρή.

Πίνακας 8: Επίδραση της μεθόδου αποστείρωσης in situ στις τιμές του ιξώδους

	Ιξώδες Πριν την αποστείρωση in-situ	Ιξώδες Μετά την αποστείρωση in-situ
Διάλυμα PVA 40-88 (4,2% β/κ.ό.)	38,5 cP	37,7 cP
Δοκιμαστικό σκεύασμα Βριμονιδίνης 0,2% ελεύθερο συντηρητικού	4,1 cP	4,0 cP

- 5 Εκτός από τις φυσικοχημικές ιδιότητες, οι οποίες παρακολουθούνται καθ' όλη την ανάπτυξη του σκευάσματος, εκτιμήθηκαν και η ποσότητα της δραστικής και των συναφών ουσιών στο τελικό προϊόν. Τα αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 παρακάτω.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)

Παράμετροι δοκιμής	ΤΡΥΓΙΚΗ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗ 2 mg/mL Διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων ελεύθερο συντηρητικού
Εμφάνιση	Διαυγές, πρασινοκίτρινο έως ανοικτό πρασινοκίτρινο διάλυμα
pH	6,4
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	294
Ιξώδες (cP)	3,9
Επιφανειακή τάση (mN/m)	55,0
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	9,8
Ειδικό βάρος	1,012

Παράμετροι δοκιμής	ΤΡΥΓΙΚΗ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗ 2 mg/mL Διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων ελεύθερο συντηρητικού
Ποσότητα Βριμονιδίνης που προσδιορίστηκε (95,0%-105,0%)	99,7%
Συγγενείς ουσίες με την Τρυγική Βριμονιδίνη	
Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	Δ/Δ
Ακάθαρτη πρόσμειξη G (NMT 3,0%)	Δ/Δ
Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	Δ/Δ
Σύνολο ακάθαρτων προσμειξών (NMT 6,5%)	0.09%

Το δοκιμαστικό σκεύασμα Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL υπό μορφή ελεύθερου συντηρητικού διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων συσκευάστηκε σε πολλαπλών δόσεων ελεύθερους συντηρητικού (MDPF) περιέκτες (σύστημα συσκευασίας Novelia®) και το 5 προφίλ σταθερότητας παρακολουθήθηκε υπό διαφορετικές συνθήκες αποθήκευσης (συνθήκες μακροχρόνιας και επιταχυνθείσας αποθήκευσης) οι οποίες περιγράφονται στους παρακάτω Πίνακες.

Πίνακας 10: Μελέτη σταθερότητας (25°C ± 2°C / RH: 60% ± 5%)

Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL				
Δοκιμές ελέγχου	Προδιαγραφές	Χρονικά σημεία (μήνες) (25°C ± 2°C / RH: 60% ± 5%)		
		0	3	6
pH	5,9-6,9	6,4	6,5	6,4
Ωσμωτικότητα	300 mOsm/Kg ± 10% (270-330 mOsm/Kg)	294	299	293
Ποσότητα Τρυγικής Βριμονιδίνης που	95,0 – 105,0% της αναγραφόμενης	99,7%	100,2%	99,8%

Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL				
Δοκιμές ελέγχου	Προδιαγραφές	Χρονικά σημεία (μήνες) (25°C ± 2°C / RH: 60% ± 5%)		
		0	3	6
προσδιορίστηκε	ποσότητας Βριμονιδίνης			
Συγγενείς ουσίες και προϊόντα αποδόμησης της τρυγικής Βριμονιδίνης	Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Ακάθαρτη πρόσμειξη G: NMT 3,0% Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Σύνολο ακάθαρτων πρόσμιξεων: NMT 6,5%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: Δ/Δ Σύνολο 0,09%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0,07% Μέγιστο αγνώστων: 0,08% Σύνολο 0,15%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0,14% Μέγιστο αγνώστων: 0,06% Σύνολο 0,32%
Στείριότητα	Στείρο	Συμμορφώνε ται	Συμμορφών εται	Συμμορφών εται

Πίνακας 11: Μελέτη σταθερότητας (40°C ± 2°C / RH: 75% ± 5%)

Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL				
Δοκιμές ελέγχου	Προδιαγραφές	Χρονικά σημεία (μήνες) (40°C ± 2°C / RH: 75% ± 5%)		
		0	3	6
pH	5,9-6,9	6,4	6,4	6,4
Ωσμωτικότητα	300 mOsm/Kg ± 10% (270-330 mOsm/Kg)	294	298	296
Ποσότητα Τρυγικής Βριμονιδίνης που προσδιορίστηκε	95,0 – 105,0% της αναγραφόμενης ποσότητας Βριμονιδίνης	99,7%	100,0%	98,6%
Συγγενείς ουσίες και προϊόντα αποδόμησης της τρυγικής Βριμονιδίνης	Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Ακάθαρτη πρόσμειξη G: NMT 3,0% Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Σύνολο ακάθαρτων προσμειξεων: NMT 6,5%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: Δ/Δ Σύνολο 0,09%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0.25% Μέγιστο αγνώστων: 0.07% Σύνολο 0,34%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0.57% Μέγιστο αγνώστων: 0.09% Σύνολο 0,72%
Στεριότητα	Στείρο	Συμμορφώνεται	Συμμορφώνεται	Συμμορφώνεται

5 Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα της μελέτης σταθερότητας, το ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL, φαρμακευτικό προϊόν υπό μορφή διαλύματος, εμφανίζει αποδεκτά χαρακτηριστικά ποιότητας και στις δύο συνθήκες αποθήκευσης που μελετήθηκαν. Τόσο το προφίλ της δραστικής ουσίας που προσδιορίστηκε όσο και εκείνο των ακάθαρτων προσμειξεων, ακόμα και σε

επιταχυνθείσες συνθήκες ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH: $75\% \pm 5\%$) ήταν εντός προδιαγραφών. Συνεπώς, μπορεί να ειπωθεί ότι η τρέχουσα μέθοδος παρασκευής και το σύστημα αποθήκευσης θεωρούνται κατάλληλα για το ελεύθερο συντηρητικού φαρμακευτικό προϊόν Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL.

5

Αξιολογήθηκαν δύο ακόμα μέθοδοι. Και οι δύο μέθοδοι παρασκευής περιλαμβάνουν παρασκευή διαλυμάτων Α και Β, αλλά διαφοροποιούνται στις μεθόδους αποστείρωσης που χρησιμοποιούνται.

- 10 Στη δεύτερη μέθοδο παρασκευής το τελικό οφθαλμικό διάλυμα αποστειρώνεται μέσω ασηπτικής διήθησης με φίλτρο βαθμού αποστείρωσης ($0,2\ \mu\text{m}$). Το διάλυμα της δραστικής (Διάλυμα Α) μπορεί να διηθηθεί επιτυχώς διαμέσου φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης χωρίς να προκληθούν καθόλου φαινόμενα απορρόφησης ή/και προσρόφησης και συνεπώς το τελικό διάλυμα έχει αποδεκτό προφίλ ακάθαρτων προσμείξεων και ποσότητας δραστικής που
- 15 προσδιορίζεται. Παρόλα αυτά, η ιξώδης φύση του διαλύματος της πολυβινυλικής αλκοόλης προκαλεί φραγή φίλτρου. Παρά το γεγονός ότι δοκιμάστηκαν διάφορες μεμβράνες φίλτρου (π.χ. φίλτρο υδρόφιλου φθοριούχου πολυβινυλιδένιου (PVDF), πολυαιθεροσουλφόνη (PES) κ.λπ.) το Διάλυμα Β φαίνεται να προκαλεί ασυμβατότητα με τη μεμβράνη του φίλτρου και συνεπώς απορρίφθηκε η ασηπτική διήθηση ως πιθανή μέθοδος αποστείρωσης του τελικού
- 20 προϊόντος. Για τον λόγο αυτό, η παραπάνω μέθοδος παρασκευής δεν συνιστάται για την παρασκευή του ελεύθερου συντηρητικού φαρμακευτικού προϊόντος Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL.

- 25 Η τρίτη μέθοδος παρασκευής περιελάμβανε αποστείρωση υγρής θερμότητας και ασηπτική επεξεργασία του τελικού χύμα διαλύματος. Δεδομένου ότι η θερμική αποστείρωση δεν είναι εφικτή για τις πληρωμένες φιάλες του τελικού προϊόντος (λόγω προβλημάτων παραμόρφωσης των συστατικών συσκευασίας που έχουν ως βάση το πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE) η μέθοδος αποστείρωσης υγρής θερμότητας (121°C για 15 λεπτά) επιλέχθηκε στην παρούσα μέθοδο παρασκευής για την αποστείρωση του χύμα οφθαλμικού διαλύματος.

30

Το υψηλό επίπεδο θερμοκρασίας στην αποστείρωση υγρής θερμότητας ενδέχεται να επηρεάσει την ποιότητα των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος και συνεπώς πρέπει να ελέγχεται ενδελεχώς. Τα αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης αναγράφονται στον Πίνακα 12 παρακάτω.

5

Πίνακας 12: Αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)

Παράμετροι δοκιμής	Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων ΤΡΥΓΙΚΗΣ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗΣ 2 mg/mL
Εμφάνιση	Διαυγές, πρασινοκίτρινο έως ανοικτό πρασινοκίτρινο διάλυμα
pH	6,4
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	285
Ιξώδες (cP)	4,0
Επιφανειακή τάση (mN/m)	56,3
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	7,1
Ειδικό βάρος	1,012
Ποσότητα Βριμονιδίνης που προσδιορίστηκε (95,0%-105,0%)	99,8%
Συγγενείς ουσίες με την Τρυγική Βριμονιδίνη	
Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	Δ/Δ
Ακάθαρτη πρόσμειξη G (NMT 3,0%)	2,3%
Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	Μέγιστο αγνώστων: 1.1%
Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων (NMT 6,5%)	3,3%

Παρά το γεγονός ότι μετά την αποστείρωση υγρής θερμότητας όλες οι φυσικοχημικές ιδιότητες είναι εντός των αποδεκτών ορίων, καταγράφηκε μια άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη σε επίπεδο εκτός προδιαγραφών, ενώ το ποσοστό των γνωστών ακάθαρτων προσμείξεων G αυξήθηκε κατά 2,3% (σε σύγκριση με το δοκιμαστικό σκεύασμα που παρασκευάστηκε με την

10

πρώτη μέθοδο παρασκευής, Πίνακας 9). Κατά συνέπεια το συνολικό ποσοστό ακάθαρτων προσμείξεων αυξήθηκε στο 3,3% γεγονός που υποδηλώνει επίδραση του κύκλου υγρής θερμότητας στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, η αποστείρωση υγρής θερμότητας δεν συνίσταται για την παρασκευή ελεύθερου συντηρητικού φαρμακευτικού προϊόντος Τρυγικής Βριμονιδίνης 2 mg/mL.

Κρίνοντας εκ των αποτελεσμάτων, η πρώτη μέθοδος παρασκευής η οποία περιλαμβάνει αποστείρωση του διαλύματος πολυβινυλικής αλκοόλης in-situ και ασηπτική διήθηση του διαλύματος της δραστικής Τρυγική Βριμονιδίνη θεωρείται κατάλληλη για την παρασκευή οφθαλμικού προϊόντος ελεύθερου συντηρητικού.

Το προτιμώμενο ελεύθερο συντηρητικού οφθαλμικό σκεύασμα που περιέχει Βριμονιδίνη βάσει της παρούσας εφεύρεσης απεικονίζεται στον Πίνακα 13 παρακάτω:

Πίνακας 13: Ελεύθερο συντηρητικού σκεύασμα Τρυγικής Βριμονιδίνης

Συστατικό	Συγκέντρωση (% β/κ.ό.)
Τρυγική Βριμονιδίνη	0,200
[Ισοδύναμο της Βριμονιδίνης]	0,130
PVA 40-88	1,400
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ	0,125
Διένυδρο κιτρικό νάτριο	0,450
Χλωριούχο νάτριο	0,650
Υδατικά διαλύματα NaOH/HCl	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) για pH 6,40
Υδωρ κατάλληλο προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) προς 100.000

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του προτιμώμενου ελεύθερου συντηρητικού σκευάσματος Τρυγικής Βριμονιδίνης της παρούσας εφεύρεσης συνοψίζονται παρακάτω.

Πίνακας 14: Φυσικοχημικές ιδιότητες του ελεύθερου συντηρητικού σκευάσματος Τρυγικής Βριμονιδίνης

5

Έλεγχος	Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης
pH	6,4
Ειδικό βάρος	1,012
Επιφανειακή τάση (mN/m)	55,0
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	298
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	8,5
Ιξώδες (cP) – [100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00]	4,0
Μέσος όγκος χορήγησης (μL/σταγόνα)	34,2

Η ανάπτυξη του ελεύθερου συντηρητικού σκευάσματος διαλύματος τρυγικής Βριμονιδίνης / μηλεϊκής Τιμολόλης ξεκίνησε με ένα σκεύασμα αποτελούμενο από τα κάτωθι έκδοχα: διβασικό επταένυδρο φωσφορικό νάτριο, μονοβασικό διένυδρο φωσφορικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.

10

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, τα σκευάσματα και των δύο φωσφορικών αλάτων βελτιστοποιήθηκαν μέσω 2² πλήρως εργοστασιακής μελέτης DoE (μεθοδολογία Σχεδιασμού Πειραμάτων). Οι αποκρίσεις που μελετήθηκαν ήταν οι τιμές ρυθμιστικής ικανότητας (Y1) και οσμωτικότητας (Y2). Τα επίπεδα του σκευάσματος (% β/κ.ό.) των δύο φωσφορικών αλάτων ρυθμίστηκαν σε τρία διαφορετικά επίπεδα (υψηλό, μέτριο, χαμηλό). Η 2² πλήρως εργοστασιακή μελέτη DoE συνοψίζεται στον Πίνακα 15 παρακάτω.

15

Πίνακας 15: Μελέτη DoE για το επίπεδο των φωσφορικών αλάτων

Παράγοντες: Φωσφορικά άλατα		Επίπεδα		
		-1	0	+1
A	Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O (% β/κ.ό.)	2,35	2,45	2,55
B	NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O (% β/κ.ό.)	0,10	0,25	0,40
Αποκρίσεις		Στόχος	Αποδεκτό εύρος	
Y1	Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	Αποδεκτό	40,0 – 55,0	
Y2	Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	Αποδεκτό	280 – 295	

5 Η μέθοδος παρασκευής που ακολουθήθηκε περιγράφεται παρακάτω:

Παρασκευή διαλύματος

1. Σε καθαρό δοχείο κατάλληλου μεγέθους προστίθεται επαρκής ποσότητα ύδατος κατάλληλο προς έγχυση που αντιστοιχεί στο 90% του συνολικού μεγέθους της παρτίδας.
10
2. Στο δοχείο προστίθενται οι κατάλληλες ποσότητες διβασικού επταένδρου φωσφορικού νατρίου (Na₂HPO₄·7H₂O) και μονοβασικού διένδρου φωσφορικού νατρίου (NaH₂PO₄·2H₂O) και διαλύονται πλήρως μέσω ανάδευσης.
3. Στο δοχείο προστίθεται κατάλληλη ποσότητα Μηλεϊκής Τιμολόλης και διαλύεται πλήρως μέσω ανάδευσης.
15
4. Στο δοχείο προστίθεται κατάλληλη ποσότητα τρυγικής Βριμονιδίνης και διαλύεται πλήρως μέσω ανάδευσης.
5. Εφόσον απαιτείται, το pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε 6,90 με χρήση υδατικών διαλυμάτων υδροξειδίου του νατρίου ή/και υδροχλωρικού οξέος με κατάλληλη κανονικότητα.
20
6. Το τελικό διάλυμα ρυθμίζεται με προσθήκη ύδατος κατάλληλο προς έγχυση και ελέγχεται το pH του διαλύματος.

7. Το τελικό διάλυμα διηθείται μέσω φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης (PVDF 0,2 μm) υπό ασηπτικές συνθήκες.
8. Το τελικό διάλυμα πληρώνεται σε ασηπτικές συνθήκες και ο κατάλληλος ελεύθερος συντηρητικού περιέκτης πολλαπλών δόσεων (σύστημα συσκευασίας Novelia®) σφραγίζεται.

5

Η φυσικοχημική ανάλυση που αφορά τις δύο αποκρίσεις που μελετήθηκαν σε όλα τα δοκιμαστικά σκευάσματα παρουσιάζεται στον Πίνακα 16 παρακάτω.

10

Πίνακας 16: Πειραματικά αποτελέσματα μελέτης DoE

Σειρά δοκιμ ών	Μοτίβο	Παράγοντες		Αποκρίσεις	
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (% β/κ.ό.)	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (% β/κ.ό.)	Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ ΔpH	Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)
1	--	2,35	0,100	42,2	268
2	++	2,55	0,400	52,2	322
3	-+	2,35	0,400	49,4	304
4	+-	2,55	0,100	42,2	286
5	00	2,45	0,250	47,3	295
6	00	2,45	0,250	46,9	291
7	-+	2,35	0,400	48,9	300
8	+-	2,55	0,100	42,0	284
9	++	2,55	0,400	51,6	319
10	--	2,35	0,100	41,8	265

Δεδομένου ότι στη μελέτη DoE περιλαμβάνονταν κεντρικά σημεία, η σημασία της καμπυλότητας ελέγχθηκε με χρήση προσαρμοσμένου μοντέλου.

15

Τα αποτελέσματα ANOVA για τη Ρυθμιστική ικανότητα και την ωσμωτικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 17 και τον Πίνακα 18 αντίστοιχα.

Πίνακας 17: Ανάλυση διασποράς της Ρυθμιστικής ικανότητας σε σχέση με τα Φωσφορικά άλατα

Πηγή	df*	Άθροισμ α τετραγώ νων	Μέσος όρος τετραγώ νων	Τιμή F	Τιμή P	Παρατηρήσεις
Μοντέλο	4	152,75	38,19	362,66	<0,05	Σημαντικό
Γραμμικό	2	148,18	74,09	703,63	<0,05	
Na2HPO4·7H2O (% β/κ.ό.)	1	4,28	4,28	40,62	<0,05	
NaH2PO4·2H2O (% β/κ.ό.)	1	143,91	143,91	1366,63	<0,05	
Αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις	1	3,58	3,58	33,98	<0,05	
Επίδραση καμπυλότητας	1	0,99	0,99	9,39	<0,05	
Καθαρό σφάλμα	5	0,53	0,11			
Σύνολο	9	153,28				
R-sq	99,7%					
R-sq (προσαρμοσμένο)	99,4%					
*df: βαθμοί ελευθερίας						

5 Πίνακας 18: Ανάλυση διασποράς της Ωσμωτικότητας σε σχέση με τα Φωσφορικά άλατα

Πηγή	df*	Άθροισμα α τετραγώ νων	Μέσος όρος τετραγώ νων	Τιμή F	Τιμή P	Παρατηρήσ εις
Μοντέλο	4	3205,40	801,35	148,40	<0,05	Σημαντικό
Γραμμικό	2	3205,40	1602,50	296,76	<0,05	
Na ₂ HPO ₄ · 7H ₂ O (% β/κ.ό.)	1	684,50	684,50	126,76	<0,05	
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O (% β/κ.ό.)	1	2520,50	2520,50	466,76	<0,05	
Αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις	1	0,00	0,00	0,00	1,000	Μη σημαντικό
Επίδραση καμπυλότητας	1	0,40	0,40	0,07	0,796	
Καθαρό σφάλμα	5	27,00	5,40			
Σύνολο	9	3232,40				
R-sq	99,2%					
R-sq (προσαρμοσμένο)	98,5%					
*df: βαθμοί ελευθερίας						

Βάσει των αποτελεσμάτων και τα δύο φωσφορικά άλατα επηρεάζουν σημαντικά τις δύο φυτικοχημικές αποκρίσεις. Παρόλα αυτά, η επίδραση του μονοβασικού διένυδρου

5 φωσφορικού νατρίου ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) είναι μεγαλύτερη και στα δύο ποιοτικά χαρακτηριστικά. Το μέτριο επίπεδο για το διβασικό φωσφορικό νάτριο, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Παράγοντας Α), που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 2,45% β/κ.ό. καθώς και η συγκέντρωση μονοβασικού φωσφορικού νατρίου (Παράγοντας Β) κοντά στο υψηλό επίπεδο, δηλαδή 0,360% β/κ.ό., θεωρούνται κατάλληλα για το παρόν σκεύασμα ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική ωσμωτικότητα και ρυθμιστική ικανότητα.

Αξιολογήθηκαν δύο μέθοδοι παρασκευής.

10 Στην πρώτη το τελικό διάλυμα διηθείται διαμέσου φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης (φίλτρο φθοριούχου πολυβινυλιδένιου (PVDF) 0,2 μm) υπό ασηπτικές συνθήκες, ενώ στη δεύτερη το τελικό διάλυμα αποστειρώνεται με κύκλο υγρής θερμότητας στους 121°C για 15 λεπτά. Και στις δύο περιπτώσεις το τελικό διάλυμα πληρώνεται σε ασηπτικές συνθήκες και ο κατάλληλος ελεύθερος συντηρητικού περιέκτης πολλαπλών δόσεων (σύστημα συσκευασίας Novelia®) σφραγίζεται.

15

Κατά την ανάπτυξη του σκευάσματος της παρούσας εφεύρεσης χρησιμοποιήθηκε ασηπτική διήθηση. Εκτός από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που καταγράφηκαν κατά την ανάπτυξη δοκιμαστικών σκευασμάτων αξιολογήθηκαν και η ποσότητα της δραστικής και των συναφών ουσιών που προσδιορίστηκαν. Τα αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 19 παρακάτω.

20

Πίνακας 19: Αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης (χρόνος μηδέν) για το σκεύασμα ασηπτικής παρασκευής

Παράμετροι δοκιμής	ΤΡΥΓΙΚΗ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗ / ΤΙΜΟΛΟΛΗ 0,2% / 0,5% β/κ.ό. Διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων ελεύθερο συντηρητικού
Εμφάνιση	Διαυγές, πρασινοκίτρινο διάλυμα
pH	6,9
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	296
Ιξώδες (cP)	1,4
Επιφανειακή τάση (mN/m)	65,3
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	50,0
Ειδικό βάρος	1,017
Ποσότητα Βριμονιδίνης που προσδιορίστηκε (95,0%-105,0%)	98,9%
Ποσότητα Τιμολόλης που προσδιορίστηκε (95,0%-105,0%)	98,7%
Συγγενείς ουσίες με την Τρυγική Βριμονιδίνη	
Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	Δ/Δ
Ακάθαρτη πρόσμειξη G (NMT 3,0%)	Δ/Δ
Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	0,10%
Σύνολο ακάθαρτων προσμειξεων (NMT 6,5%)	0,10%
Συγγενείς ουσίες της Τιμολόλης	
Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	0,01%
Σύνολο ακάθαρτων προσμειξεων (NMT 3,0%)	0,01%
Εναντιομερής καθαρότητα Τιμολόλης	
Ακάθαρτη πρόσμειξη A (NMT 1,0%)	Δ/Δ

- Το δοκιμαστικό σκεύασμα Τρυγικής Βριμονιδίνης – Τιμολόλης 2 mg/mL+ 5 mg/mL υπό μορφή ελεύθερου συντηρητικού διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων συσκευάστηκε σε πολλαπλών δόσεων ελεύθερους συντηρητικού (MDPF) περιέκτες (σύστημα συσκευασίας Novelia®) και το προφίλ σταθερότητας παρακολουθήθηκε υπό διαφορετικές συνθήκες αποθήκευσης (συνθήκες μακροχρόνιας και επιταχυνθείσας αποθήκευσης) οι οποίες περιγράφονται στους παρακάτω Πίνακες.

Πίνακας 20: Μελέτη σταθερότητας (25°C ± 2°C / RH: 60% ± 5%)

Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης - Τιμολόλης 2 mg/mL – 5 mg/mL				
Δοκιμές ελέγχου	Προδιαγραφές	Χρονικά σημεία (μήνες) (25°C ± 2°C / RH: 60% ± 5%)		
		0	3	6
pH	6.5-7.3	6,9	7,0	6,9
Ωσμωτικότητα	290 mOsm/Kg ± 10% (260-320 mOsm/Kg)	296	294	297
Ποσότητα Τρυγικής Βριμονιδίνης που προσδιορίστηκε	95,0 – 105,0% της αναγραφόμενης ποσότητας Βριμονιδίνης	98,9%	97,6%	98,5%
Πλατφόρμα δοκιμής Τιμολόλης	95,0 - 105,0% της δηλωθείσας ποσότητας Τιμολόλης	98,7%	97,7%	99,6%
Συγγενείς ουσίες και προϊόντα αποδόμησης της τρυγικής Βριμονιδίνης	Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Ακάθαρτη πρόσμειξη G: NMT 3,0% Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων: NMT 6,5%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0.07% Σύνολο 0,26%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0.22% Μέγιστο αγνώστων: 0.46% Σύνολο 0,90%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0.30% Μέγιστο αγνώστων: 0.36% Σύνολο 0,95%

Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης - Τιμολόλης 2 mg/mL – 5 mg/mL				
Δοκιμές ελέγχου	Προδιαγραφές	Χρονικά σημεία (μήνες) (25°C ± 2°C / RH: 60% ± 5%)		
		0	3	6
Συγγενείς ουσίες και προϊόντα αποδόμησης της Μηλεϊκής Τιμολόλης	Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων: NMT 3,0%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: 0,01% Μέγιστο αγνώστων: 0,02% Σύνολο 0,04%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: 0,01% Μέγιστο αγνώστων: 0,03% Σύνολο 0,05%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: 0,01% Μέγιστο αγνώστων: 0,08% Σύνολο 0,11%
Εναντιομερής καθαρότητα Τιμολόλης	Ακάθαρτη πρόσμειξη Α: NMT 1,0%	Ακάθαρτη πρόσμειξη Α: Δ/Δ	Ακάθαρτη πρόσμειξη Α: 0.09%	Ακάθαρτη πρόσμειξη Α: 0.12%
Στεριρότητα	Στείρο	Συμμορφώνεται	Συμμορφώνεται	Συμμορφώνεται

Πίνακας 21: Μελέτη σταθερότητας (40°C ± 2°C / RH: 75% ± 5%)

Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης - Τιμολόλης 2 mg/mL – 5 mg/mL				
Δοκιμές ελέγχου	Προδιαγραφές	Χρονικά σημεία (μήνες) (40°C ± 2°C / RH: 75% ± 5%)		
		0	3	6
pH	6.5-7.3	6.9	6.8	6.9
Ωσμωτικότητα	290 mOsm/Kg ± 10% (260-320 mOsm/Kg)	298	297	294
Ποσότητα Τρυγικής Βριμονιδίνης που προσδιορίστηκε	95,0 – 105,0% της αναγραφόμενης ποσότητας Βριμονιδίνης	98.9%	97.9%	96.2%

Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης - Τιμολόλης 2 mg/mL – 5 mg/mL				
Δοκιμές ελέγχου	Προδιαγραφές	Χρονικά σημεία (μήνες) (40°C ± 2°C / RH: 75% ± 5%)		
		0	3	6
Πλατφόρμα δοκιμής Τιμολόλης	95,0 - 105,0% της δηλωθείσας ποσότητας Τιμολόλης	98.7%	98.6%	97.9%
Συγγενείς ουσίες και προϊόντα αποδόμησης της τρυγικής Βριμονιδίνης	Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Ακάθαρτη πρόσμειξη G: NMT 3,0% Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων: NMT 6,5%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0,07% Σύνολο 0,26%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 0,68% Μέγιστο αγνώστων: 0,51% Σύνολο 1,8%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: Δ/Δ Ακάθαρτη πρόσμειξη G: 1,9% Μέγιστο αγνώστων: 0,59% Σύνολο 4,2%
Συγγενείς ουσίες και προϊόντα αποδόμησης της Μηλεϊκής Τιμολόλης	Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Οποιαδήποτε άγνωστη ακάθαρτη πρόσμειξη: NMT 1,0% Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων: NMT 3,0%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: 0,01% Μέγιστο αγνώστων: 0,02% Σύνολο 0,04%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: 0,03% Μέγιστο αγνώστων: 0,15% Σύνολο 0,24%	Γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη: 0,03% Μέγιστο αγνώστων: 0,19% Σύνολο 0,25%
Εναντιομερής καθαρότητα Τιμολόλης	Ακάθαρτη πρόσμειξη A: NMT 1,0%	Ακάθαρτη πρόσμειξη A: Δ/Δ	Ακάθαρτη πρόσμειξη A: 0,14%	Ακάθαρτη πρόσμειξη A: 0,17%
	Στείρο	Συμμορφώνεται	Συμμορφώνεται	Συμμορφώνεται

Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα της μελέτης σταθερότητας, το προϊόν διαλύματος ελεύθερου συντηρητικού οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης – Τιμολόλης 2 mg/mL – 5 mg/mL που συσκευάζεται σε πολλαπλών δόσεων ελεύθερους συντηρητικού (MDPF) περιέκτες και παρασκευάζεται με ασηπτική διήθηση εμφανίζει αποδεκτά 5 χαρακτηριστικά ποιότητας υπό όλες τις συνθήκες σταθερότητας. Τόσο το προφίλ των δραστικών ουσιών που προσδιορίστηκαν όσο και εκείνο των ακάθαρτων προσμείξεων ήταν εντός προδιαγραφών, ακόμα και σε επιταχυνθείσες συνθήκες (40°C ± 2°C / RH: 75% ± 5%). Συνεπώς, η ασηπτική διήθηση διαμέσου φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης (φίλτρο φθοριούχου πολυβινυλιδένιου 0,2 μm) θεωρείται κατάλληλη για την παρασκευή ελεύθερου 10 συντηρητικού φαρμακευτικού προϊόντος Τρυγικής Βριμονιδίνης – Τιμολόλης.

Η επόμενη διαδικασία προς αξιολόγηση είναι η αποστείρωση με υγρή θερμότητα. Τα αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης της αποστείρωσης υγρής θερμότητας αναγράφονται στον Πίνακα 22 παρακάτω.

Πίνακας 22: Αποτελέσματα κατά τον χρόνο έναρξης της παρακολούθησης της διαδικασίας αποστείρωσης με υγρή θερμότητα

Παράμετροι δοκιμής	Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων ΤΡΥΓΙΚΗΣ ΒΡΙΜΟΝΙΔΙΝΗΣ / ΤΙΜΟΛΟΛΗΣ 0,2% / 0,5% β/κ.ό.
Εμφάνιση	Διαυγές, πρασινοκίτρινο διάλυμα
pH	6,9
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	303
Ιζώδες (cP)	1,4
Επιφανειακή τάση (mN/m)	65,1
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	50,0
Ειδικό βάρος	1,017
Ποσότητα Βριμονιδίνης που προσδιορίστηκε (95,0%-105,0%)	102,3%

Ποσότητα Τιμολόλης που προσδιορίστηκε (95,0%-105,0%)	99,0%
Συγγενείς ουσίες με την Τρυγική Βριμονιδίνη	
Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	Δ/Δ
Ακάθαρτη πρόσμειξη G (NMT 3,0%)	3,2%
Ακάθαρτες προσμείξεις (NMT 1,0%)	Μέγιστο αγνώστων σε σχετικό χρόνο κατακρατήσεως (RRT) 0,65: 1,1%
Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων (NMT 6,5%)	5,6%
Συγγενείς ουσίες της Τιμολόλης	
Οποιαδήποτε γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη (NMT 1,0%)	0,37%
Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων (NMT 3,0%)	0,37%
Εναντιομερής καθαρότητα Τιμολόλης	
Ακάθαρτη πρόσμειξη A (NMT 1,0%)	0,29%

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω αποτελέσματα, όλες οι φυσικοχημικές ιδιότητες είναι εντός του αποδεκτού φάσματος και παρεμφερείς με εκείνες του δοκιμαστικού σκευάσματος ασηπτικής διήθησης. Παρόλα αυτά, τα επίπεδα ακάθαρτων προσμείξεων αυξήθηκαν, ειδικά

5 εκείνα που σχετίζονται με την Τρυγική Βριμονιδίνη. Τόσο η γνωστή ακάθαρτη πρόσμειξη G και οι άγνωστες προσμείξεις διαπιστώθηκε ότι ήταν εκτός προδιαγραφών.

Λαμβάνοντας υπόψιν αυτά τα αποτελέσματα, η αποστείρωση υγρής θερμότητας δεν συνίσταται για την παρασκευή ελεύθερου συντηρητικού φαρμακευτικού προϊόντος Τρυγικής

10 Βριμονιδίνης – Τιμολόλης 2 mg/mL + 5mg/mL. Ως αποτέλεσμα, η ασηπτική διήθηση θεωρείται κατάλληλη για την παρασκευή ελεύθερου συντηρητικού οφθαλμικού προϊόντος, δεδομένου ότι τόσο ο χρόνος έναρξης της παρακολούθησης όσο και τα δεδομένα σταθερότητας είναι εντός των αποδεκτών ορίων.

Το προτιμώμενο ελεύθερο συντηρητικού οφθαλμικό σκεύασμα που περιέχει Βριμονιδίνη –

15 Τιμολόλη βάσει της παρούσας εφεύρεσης απεικονίζεται στον Πίνακα 23 παρακάτω:

Πίνακας 23: Ελεύθερο συντηρητικού σκεύασμα Τρυγικής Βριμονιδίνης – Μηλεϊκής Τιμολόλης

Συστατικό	Συγκέντρωση (% β/κ.ό.)
Τρυγική Βριμονιδίνη	0,200
[Ισοδύναμο Βριμονιδίνης]	0,130
Τιμολόλη μηλεϊκή	0,683
[Ισοδύναμο Τιμολόλης]	0,500
Διβασικό επταένυδρο φωσφορικό νάτριο ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	2,450
Μονοβασικό διένυδρο φωσφορικό νάτριο ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0,360
Υδατικά διαλύματα NaOH/HCl	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) για pH 6,90
Υδωρ κατάλληλο προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) προς 100.000

5

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του προτιμώμενου ελεύθερου συντηρητικού σκευάσματος Τρυγικής Βριμονιδίνης – Μηλεϊκής Τιμολόλης 0,2%-0,5% της παρούσας εφεύρεσης συνοψίζονται παρακάτω (Πίνακας 24).

Πίνακας 24: Φυσικοχημικές ιδιότητες του ελεύθερου συντηρητικού σκευάσματος Τρυγικής Βριμονιδίνης – Μηλεϊκής Τιμολόλης

Έλεγχος	Ελεύθερο συντηρητικού διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων Τρυγικής Βριμονιδίνης – Τιμολόλης
pH	6,9
Ειδικό βάρος	1,016
Επιφανειακή τάση (mN/m)	65,2
Ωσμωτικότητα (mOsm/Kg)	294
Ρυθμιστική ικανότητα (mmol/L)/ΔpH	50,0
Ιξώδες (cP) – [100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00]	1,4
Μέσος όγκος χορήγησης (μL/σταγόνα)	30,9

5

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.

10

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

1. Φαρμακευτικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού αποτελούμενο από Βριμονιδίνη ή κάποιο
5 φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτή ως μόνη δραστική ουσία ή σε συνδυασμό με Τιμολόλη ή
κάποιο φαρμακευτικώς αποδεκτό άλας αυτής.
2. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 1,
το οποίο περιέχει τρυγική Βριμονιδίνη σε ποσότητα της τάξης του 0,2% β/κ.ό.
- 10 3. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 1,
το οποίο περιέχει μηλεϊκή Τιμολόλη σε ποσότητα της τάξης του 0,683% β/κ.ό.
4. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, το οποίο περιέχει και επαρκή
ποσότητα φαρμακευτικώς αποδεκτών εκδόχων, τα οποία επιλέγονται με τρόπο τέτοιοι ώστε
15 να παρέχουν τις κάτωθι φυσικές ιδιότητες στο διάλυμα:
- a) ιξώδες μικρότερο από 10 cP στους 25°C, όπως μετράται σύμφωνα με τα πρότυπα της
Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Μέθοδος τριχοειδούς ιξωδόμετρου, 01/2005:20209),
- b) επιφανειακή τάση μικρότερη από 70 mN/m και μεγαλύτερη από 50 mN/m στους
25°C.
- 20 5. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, το οποίο περιέχει Τρυγική
Βριμονιδίνη και παράγοντα ιξώδους σε μέγιστη ποσότητα ίση με 1,4% β/κ.ό.
6. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 5, όπου ο παράγοντας ιξώδους είναι
25 πολυ(βινυλική αλκοόλη) βαθμού 40-88.
7. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 6, το οποίο περιέχει επίσης μονοένυδρο
κιτρικό οξύ, διένυδρο κιτρικό νάτριο, γλωριούχο νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του
νατρίου και ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.

8. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 7, όπου το η τιμή του pH είναι περίπου 6,4.

5 9. Φαρμακευτικό σκεύασμα βάσει της αξίωσης 1, το οποίο περιέχει Τρυγική Βριμονιδίνη, Μηλεϊκή Τιμολόλη, διβασικό επταένυδρο φωσφορικό νάτριο, μονοβασικό διένυδρο φωσφορικό νάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ κατάλληλο προς έγχυση.

10 10. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 9, όπου το η τιμή του pH είναι περίπου 6,9.

15 11. Το φαρμακευτικό σκεύασμα της αξίωσης, στο οποίο το σκεύασμα είναι οφθαλμικές σταγόνες που συσκευάζονται σε πολλαπλών δόσεων ελεύθερο συντηρητικού (MDPF) περιέκτη.

12. Μέθοδος παρασκευής ελεύθερου συντηρητικού φαρμακευτικού σκευάσματος για οφθαλμική χορήγηση, το οποίο περιέχει Τρυγική Βριμονιδίνη, η οποία μέθοδος αποτελείται από τα κάτωθι στάδια:

20 Παρασκευή του Διαλύματος Α

- Σε καθαρό δοχείο κατάλληλου μεγέθους προστίθεται επαρκής ποσότητα ύδατος κατάλληλο προς έγχυση που αντιστοιχεί στο 60% του συνολικού μεγέθους της παρτίδας.

- Στο δοχείο προστίθενται οι κατάλληλες ποσότητες χλωριούχου νατρίου, μονοένυδρου κιτρικού οξέος και διένυδρου κιτρικού νατρίου και διαλύονται πλήρως μέσω ανάδευσης.

25 - Στο δοχείο προστίθεται κατάλληλη ποσότητα Τρυγικής Βριμονιδίνης και διαλύεται πλήρως μέσω ανάδευσης.

- Το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 6,40 με χρήση υδατικών διαλυμάτων υδροξειδίου του νατρίου ή/και υδροχλωρικού οξέος με κατάλληλη κανονικότητα.

30 - Το διάλυμα που προκύπτει διηθείται μέσω φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης (PVDF 0,2 μ m) υπό ασηπτικές συνθήκες.

Παρασκευή του Διαλύματος Β

- Σε ξεχωριστό καθαρό δοχείο προστίθεται ποσότητα ύδατος κατάλληλο προς έγχυση που αντιστοιχεί στο 1/3 (περίπου 33%) του συνολικού μεγέθους παρτίδας.

5 - Προστίθεται στο δοχείο κατάλληλη ποσότητα πολυβινυλικής αλκοόλης και αρχικά αναδεύεται για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

-Το παραπάνω μείγμα θερμαίνεται στους 80 – 90°C και αναδεύεται για 30 λεπτά για να διασφαλιστεί ομοιογένεια:

- Το διάλυμα που προκύπτει αποστειρώνεται in-situ σε ανοξείδωτο ατσάλινο δοχείο διπλού τοιχώματος στους 121°C για 30 λεπτά.

10 Παρασκευή του τελικού διαλύματος

- Τα παραπάνω διαλύματα Α και Β αναμειγνύονται ποσοτικά υπό ασηπτικές συνθήκες και αναδεύονται για να διασφαλιστεί ομοιογένεια.

- Εφόσον απαιτείται, το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 6,40 με χρήση υδατικών διαλυμάτων υδροξειδίου του νατρίου ή/και υδροχλωρικού οξέος με κατάλληλη κανονικότητα.

15 - Το τελικό διάλυμα ρυθμίζεται με προσθήκη ύδατος κατάλληλο προς έγχυση και ελέγχεται το pH του διαλύματος.

- Το τελικό διάλυμα πληρώνεται σε ασηπτικές συνθήκες και ο κατάλληλος ελεύθερος συντηρητικού περιέκτης πολλαπλών δόσεων σφραγίζεται.

20 13. Η μέθοδος παρασκευής του σκευάσματος της αξίωσης 12, όπου στο σκεύασμα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζονται ασηπτική διήθηση και αποστείρωση in-situ στους 121°C.

25 14. Μέθοδος παρασκευής ελεύθερου συντηρητικού φαρμακευτικού σκευάσματος για οφθαλμική χορήγηση, το οποίο περιέχει Τρυγική Βριμονιδίνη σε συνδυασμό με Μηλεϊκή Τιμολόλη, η οποία μέθοδος αποτελείται από τα κάτωθι στάδια:

- Σε καθαρό δοχείο κατάλληλου μεγέθους προστίθεται επαρκής ποσότητα ύδατος κατάλληλο προς έγχυση που αντιστοιχεί στο 90% του συνολικού μεγέθους της παρτίδας.

- Στο δοχείο προστίθενται οι κατάλληλες ποσότητες διβασικού επταένυδρου φωσφορικού νατρίου ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) και μονοβασικού διένυδρου φωσφορικού νατρίου ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) και διαλύονται πλήρως μέσω ανάδευσης.

5 - Στο δοχείο προστίθεται κατάλληλη ποσότητα Μηλεϊκής Τιμολόλης και διαλύεται πλήρως μέσω ανάδευσης.

- Στο δοχείο προστίθεται κατάλληλη ποσότητα Τρυγικής Βριμονιδίνης και διαλύεται πλήρως μέσω ανάδευσης.

- Εφόσον απαιτείται, το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στο 6,90 με χρήση υδατικών διαλυμάτων υδροξειδίου του νατρίου ή/και υδροχλωρικού οξέος με κατάλληλη κανονικότητα.

10 - Το τελικό διάλυμα ρυθμίζεται με προσθήκη ύδατος κατάλληλο προς έγχυση και ελέγχεται το pH του διαλύματος.

- Το τελικό διάλυμα διηθείται μέσω φίλτρου με βαθμό αποστείρωσης (PVDF 0,2 μm) υπό ασηπτικές συνθήκες.

15 - Το τελικό διάλυμα πληρώνεται σε ασηπτικές συνθήκες και ο κατάλληλος ελεύθερος συντηρητικού περιέκτης πολλαπλών δόσεων σφραγίζεται.

15. - Η μέθοδος παρασκευής του σκευάσματος της αξίωσης 14, όπου στο σκεύασμα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος εφαρμόζεται ασηπτική διήθηση.



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(O.B.I.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20200100226

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	EP2886130 A1 / (RAFARM S.A.) 24.06.2015	1-11,14,15	
Y	*ολόκληρο το έγγραφο*	12,13	A61K 31/498 A61K 31/5377
X	WO2016149498 A1 / (ALLERGAN, INC) 22.09.2016	1-11	A61K 9/00 A61K 9/08
Y	*σελ. 2, παράγραφος 5* *σελ. 7 - 8, παράγραφος 28* *σελ. 9 - 10, παράγραφοι 32, 33*	12-15	A61K 47/32
X	WO2012016000 A2 / (ALLERGAN, INC) 02.02.2012 *ολόκληρο το έγγραφο*	1-4,9,10	
X	WO2015055301 A1 / (PHARMATHEN S.A.) 23.04.2015 *σελ. 4, σ. 11 - 17* *σελ. 5, σ. 7 - 22*	1,4,11	
Y	GR1009006 B / (ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.) 04.04.2017 *σελ. 8, σ. 8 - 22*	14,15	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν
Y	WO20205822 A2 / (ALLERGAN SALES, INC) 24.01.2002 *σελ. 27, σ. 8 - σελ. 28, σ. 11*	12,13	A61K
A	EP2070518 A2 / (OSMOTICA CORP.) 17.06.2009 *ολόκληρο το έγγραφο*	1-15	

Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 19/03/2021

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

X: ιδιαίτερα σχετικό αν ληφθεί μεμονωμένα
Y: ιδιαίτερα σχετικό αν συνδυαστεί με άλλο έγγραφο της ίδιας κατηγορίας
A: τεχνολογικό υπόβαθρο
O: μη έγγραφη αποκάλυψη
P: ενδιάμεσο έγγραφο

T: βασική θεωρία ή αρχή στην οποία βασίζεται η εφεύρεση
E: προγενέστερο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο δημοσιεύτηκε την ημερομηνία κατάθεσης ή μετά από αυτήν
D: έγγραφο αναφερόμενο στην αίτηση
L: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους
Δ: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο

ΠΑΥΛΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ
ΕΞΕΤΑΣΤΡΙΑ