

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20220100475

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσης: **20.07.2023**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1010510**

A61K 31/495 ^(2023.01)

A61K 9/20 ^(2023.01)

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **07.06.2022**

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
08.08.2023 ΕΔΒΙ 7/2023

(73) Δικαιούχος (οι):

ΕΛΠΕΝ Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ; Λεωφόρος
Μαραθώνος 95, Πικέρμι, 19009 ΡΑΦΗΝΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):

ΕΛΠΕΝ Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ; Λεωφόρος
Μαραθώνος 95, Πικέρμι, 19009 ΡΑΦΗΝΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(74) Πληρεξούσιος:

ΚΥΡΙΟΠΟΥΛΟΥ ΠΟΛΥΞΕΝΗ; Έντισον 9, 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ
(ΑΤΤΙΚΗΣ).

(72) Εφευρέτης (ες):

ΜΠΑΓΟΥΡΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ-ΜΑΡΙΟΣ; , GR.
ΠΕΝΤΑΦΡΑΓΚΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ; , GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

ΣΤΕΡΕΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΡΑΝΟΛΑΖΙΝΗΣ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

SOLID SUSTAINED- RELEASE PHARMACEUTICAL FORMS OF RANOLAZINE

(57) Περίληψη

Η εφεύρεση αφορά σε καινοτόμες στερεές φαρμακευτικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης ρανολαζίνης ή των αλάτων αυτής οι οποίες αποτελούνται από ρανολαζίνη, ένα πολυμερές που διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό και ένα λιπαντικό.

G R 2 0 2 2 0 1 0 0 4 7 5 G R 1 0 1 0 5 1 0

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τίτλος: Στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης Ρανολαζίνης

- 5 Η εφεύρεση αφορά σε καινοτόμες στερεές φαρμακευτικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης ρανολαζίνης ή των αλάτων αυτής οι οποίες αποτελούνται από ρανολαζίνη, ένα πολυμερές που διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό και ένα λιπαντικό.

Τίτλος: στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης
Ρανολαζίνης

ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

5

Η εφεύρεση αφορά σε καινοτόμες στερεές φαρμακευτικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης ρανολαζίνης (ή των αλάτων αυτής) οι οποίες αποτελούνται από

- Ρανολαζίνη σε ποσοστό από 60% έως 90% κατά βάρος και
- 10 - πολυμερές το οποίο διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ποσοστό από 8% έως 16% κατά βάρος, όπου το 15% έως το 35% της εν λόγω δραστικής αποδεσμεύεται μετά από 1 ώρα, το 45% έως το 65% της εν λόγω δραστικής αποδεσμεύεται μετά από 6 ώρες και ποσοστό όχι λιγότερο από 75% αυτής αποδεσμεύεται μετά τις 24 ώρες.

15

ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ (ΣΤΑΘΜΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ)

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

20

στάθμη της τεχνικής.
Η ανάπτυξη σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι περίπλοκη ιδιαίτερα στην περίπτωση που γίνεται εφαρμογή pH-εξαρτώμενων υλικών όπως είναι η ίδια η ρανολαζίνη αλλά και το πολυμερές που δημιουργεί τη μήτρα αποδέσμευσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η εφαρμογή των συγκεκριμένων

25

υλικών έχει γίνει με τρόπο που να εξυπηρετεί συνάμα τη δυνατότητα γραμμικής σύνθεσης μεταξύ των διαφόρων περιεκτικοτήτων του προϊόντος. Στη συνέχεια του κειμένου, με τον όρο ρανολαζίνη συμπεριλαμβάνονται τα άλατά της, τα διαφορετικά πολύμορφα και γενικώς οι φυσικοχημικές παραλλαγές τους.

30

Στις περιπτώσεις αυτές, προκρίνονται λύσεις όπως η κοκκοποίηση με το υλικό (συνήθως πολυμερές) που είναι κατάλληλο για να προσδίδει την παρατεταμένης αποδέσμευσης συμπεριφορά και η επικάλυψη δισκίου ή μικροδισκίων ή μικροσφαιριδίων με υλικό που είναι κατάλληλο για να προσδίδει την παρατεταμένης αποδέσμευσης συμπεριφορά.

Ανάμεσα σε αυτές τις δύο τεχνικές, η κοκκοποίηση με παρουσία του υλικού για παρατεταμένη αποδέσμευση υπερτερεί όσον αφορά στις δυνατότητες παραγωγής, την επαναληψιμότητα της παραγωγικής διαδικασίας και συνεπώς των χαρακτηριστικών της φαρμακευτικής μορφής, τη μηχανική τους αντοχή κλπ.

- 5 Ωστόσο προκειμένου να αποκτήσουν αυτές τις ιδιότητες απαιτείται να περιέχουν έκδοχα με κατάλληλες ιδιότητες ώστε να διασφαλίζεται η σταθερότητα της μήτρας και η ελεγχόμενη αποδέσμευση της δραστικής *in vitro* και *in vivo* σε ικανοποιητικό ρυθμό και έκταση επιβεβαιώνοντας την παρόμοια *in vivo* συμπεριφορά των καινοτόμων σκευασμάτων με τα σκευάσματα αναφοράς, καθώς και να
- 10 επιβεβαιώνεται η παρόμοια συμπεριφορά μέσα στο χρόνο ζωής της φαρμακευτικής μορφής. Η παρουσία μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, ενός εκδόχου που αποτελεί αραιωτικό με πάρα πολύ χαμηλή διαλυτότητα σε υδατικά διαλύματα αποτελεί σε μεγάλο βαθμό εχέγγυο για την παραπάνω συμπεριφορά.

15 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ:

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει στερεές φαρμακευτικές μορφές δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης όπου περιέχεται η ρανολαζίνη.

- Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης ενδείκνυνται σε ενήλικες ως
- 20 επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου). Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 375 mg δύο φορές ημερησίως. Έπειτα από 2-4 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτηθεί
- 25 στα 500 mg δύο φορές ημερησίως και, σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς, να τιτλοδοτηθεί περαιτέρω σε μέγιστη συνιστώμενη δόση των 750 mg δύο φορές ημερησίως.

- Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης περιέχουν τουλάχιστον ένα πολυμερές ώστε να επιτυγχάνεται η παρατεταμένη αποδέσμευση, ένα συνδετικό,
- 30 ένα αραιωτικό και ένα λιπαντικό.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης παράγονται μέσω μίας απλής παραγωγικής διεργασίας αποτελούμενη από υγρή κοκκοποίηση, ανάμειξη,

δισκιοποίηση και επικάλυψη όπου η τελική μορφή είναι κατά προτίμηση σε μορφή επικαλυμμένου δισκίου.

Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης εμφανίζουν βέλτιστη σταθερότητα ισάξια του σκευάσματος αναφοράς, ικανοποιητική μηχανική αντοχή, ευκολία και
 5 ευελιξία χρήσης και δυνατότητα χορήγησης σε πληθυσμούς ανεξάρτητα των διατροφικών τους ιδιαιτεροτήτων, καθιστώντας τις ελκυστικές καθώς συνεισφέρουν αποτελεσματικά στη συμμόρφωση των ασθενών σε χρόνιες θεραπείες γεγονός που συμβάλει θετικά στο συνολικό σχεδιασμό αντιμετώπισης παθήσεων.

10 Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης μπορεί να περιέχουν επιπλέον:

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

Τα πλεονεκτήματα των μορφών της παρούσας εφεύρεσης είναι τα ακόλουθα:

15 • Επιτρέπουν τη χρήση πρώτης ύλης ρανολαζίνης με αρκετά μεγάλο εύρος κατανομής σωματιδίων, τα τελικά σκευάσματα της οποίας εμφανίζουν την επιθυμητή in vitro συμπεριφορά σε όλο το εύρος.

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

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

25 • Εμφανίζουν βέλτιστη in vitro και in vivo συμπεριφορά.

ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς που υπόκεινται σε χρόνιες αγωγές πιθανότατα
 30 υπόκεινται και σε πολυφαρμακία. Κάποιες από τις αρνητικές συνέπειες της πολυφαρμακίας είναι η αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και η μη τήρηση φαρμακευτικής αγωγής (συμμόρφωση ασθενούς). Η μη συμμόρφωση

- του ασθενούς, ειδικά ενηλίκων μεγαλύτερης ηλικίας, σχετίζεται συχνά με πολύπλοκες φαρμακευτικές αγωγές και πολυφαρμακία. Θα πρέπει να συνυπολογιστεί ότι η ραναλαζίνη που παρουσιάζεται στην παρούσα εφεύρεση χορηγείται ως χρόνια αγωγή και επομένως το ζήτημα εμπίπτει ακριβώς στην
- 5 παραπάνω κατηγορία. Με τα σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι δυνατή η ταχεία επίτευξη της θεραπευτικής συγκέντρωσης και η διατήρηση της σε επίπεδα εντός της θεραπευτικής περιοχής στο αίμα και στους ιστούς για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τις συμβατικές φαρμακοτεχνικές μορφές. Επιτυγχάνεται με αυτό τον τρόπο η ελάττωση της συχνότητας χορήγησης.
- 10 Παράλληλα αποφεύγονται τόσο οι υψηλές τοξικές συγκεντρώσεις, αποφεύγοντας με τον τρόπο αυτό και τις δυνητικές παρενέργειες, καθώς και τα χαμηλά επίπεδα στο αίμα, κάτω από το όριο της θεραπευτικής περιοχής. Με την ελάττωση της συχνότητας αυξάνεται η αποδοχή της θεραπείας από τους ασθενείς, ιδίως σε χρόνιες περιπτώσεις, αλλά αποφεύγονται και προβλήματα όπως η αφύπνιση για
- 15 λήψη της νυχτερινής δόσης. Πιο συγκεκριμένα, οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης ενδείκνυνται σε ενήλικες ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου).
- 20 Η παρούσα εφεύρεση παρέχει στερεές φαρμακευτικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης όπου περιέχεται Ρανολαζίνη σε ποσοστό από 60% έως 90% και πολυμερές το οποίο διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ποσοστό από 8% έως 16% κατά βάρος, όπου το 15% έως το 35% της εν λόγω δραστηκής αποδεσμεύεται μετά από 1 ώρα, το 45% έως το 65%
- 25 της εν λόγω δραστηκής αποδεσμεύεται μετά από 6 ώρες και ποσοστό όχι λιγότερο από 75% αυτής αποδεσμεύεται μετά τις 24 ώρες. Η βασική της μορφή είναι επικαλυμμένο δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχει τουλάχιστον ένα πολυμερές που διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό και ένα λιπαντικό.
- 30 Ειδικότερα αποτελούν μορφές όπου:
- η ρανολαζίνη επιλέγεται σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 60-90%, προτιμότερα μεταξύ 65-85% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 70-80% κατά βάρος

- το πολυμερές που διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης επιλέγεται μεταξύ του 8-16%, προτιμότερα μεταξύ 10-14% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 10.5-12% κατά βάρος
 - το αραιωτικό επιλέγεται μεταξύ της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, της 5 μαννιτόλης και του συνδυασμού τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 5-20%, προτιμότερα μεταξύ 7-16% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 9-14% κατά βάρος
 - το συνδετικό είναι η υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,5-10%, και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 1-5% κατά 10 βάρος
 - το λιπαντικό είναι στεατικό μαγνήσιο σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,2-4%, προτιμότερα μεταξύ 0,6-3% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 1-2% κατά βάρος
- 15 Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης παράγονται μέσω μίας απλής διεργασίας παραγωγής όπου η τελική μορφή είναι σε μορφή δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης, κατά προτίμηση επικαλυμμένων. Το τελικό προς συμπίεση μείγμα παράγεται με κοινές από τη στάθμη της τεχνικής διεργασίες παραγωγής κόκκων, με προκρινόμενη τη διεργασία υγρής κοκκοποίησης.
- 20 Οι στερεές μορφές της παρούσας εφεύρεσης εμφανίζουν βέλτιστη σταθερότητα ισάξια του προϊόντος αναφοράς, ικανοποιητική μηχανική αντοχή, ευκολία και ευελιξία χρήσης και δυνατότητα χορήγησης σε πληθυσμούς ανεξάρτητα των διατροφικών τους ιδιοτεροτήτων, καθιστώντας τες ιδιαίτερα ελκυστικές καθώς συνεισφέρουν αποτελεσματικά στη συμμόρφωση των ασθενών σε χρόνιες 25 θεραπείες γεγονός που συμβάλει θετικά στο συνολικό σχεδιασμό αντιμετώπισης παθήσεων.
- Τα πλεονεκτήματα των μορφών της παρούσας εφεύρεσης είναι τα ακόλουθα:
- Ενδείκνυνται σε ενήλικες ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή 30 έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου) ως δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης συνεισφέροντας αποτελεσματικά στη συμμόρφωση και την αποδοχή των ασθενών σε χρόνιες θεραπείες ελαττώνοντας τη συχνότητας

χορήγησης. Παράλληλα αποφεύγονται τόσο οι υψηλές τοξικές συγκεντρώσεις, αποφεύγοντας με τον τρόπο αυτό και τις δυνητικές παρενέργειες, καθώς και τα χαμηλά επίπεδα στο αίμα, κάτω από το όριο της θεραπευτικής περιοχής.

- Επιτρέπουν τη χρήση πρώτης ύλης ρανολαζίνης με αρκετά μεγάλο εύρος 5 κατανομής σωματιδίων, τα τελικά σκευάσματα της οποίας εμφανίζουν την επιθυμητή *in vitro* συμπεριφορά σε όλο το εύρος.

- Αποτελούν απλές μορφές που παράγονται με συμβατικά μηχανήματα σε υψηλές παραγωγικότητες. Ως εκ τούτου οδηγούν σε μορφές με εξαιρετικά ικανοποιητική σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας, τόσο λόγω των 10 χρησιμοποιούμενων υλικών, όσο και των εφαρμοζόμενων διεργασιών παραγωγής.

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

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

15

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

20 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

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

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 1

25 Το παράδειγμα 1 παρουσιάζει ενδεικτικά αναλογίες των συστατικών που προτείνονται στην παρούσα εφεύρεση προς εφαρμογή για φαρμακοτεχνική χρήση. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνταγές από τα μη επικαλυμμένα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

30 ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Προτεινόμενες συνθέσεις για την υλοποίηση των επιθυμητών εφαρμογών

Πείραμα/ συστατικό σε mg	Ρανολαζίνη	D(0.9) (μm) Κατανομή μεγέθους σωματιδίων ρανολαζίνης	Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος- ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)	Μαννιτόλη	Υδροξυπροπυλο- μεθυλοκυτταρίνη	Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	Υδροξείδιο νατρίου	Στεατικό Μαγνήσιο	Σύνολο βάρους δισκίου
F1	750,0	9,4	100,0	-	20,0	106,0	4,0	20,0	1000,0
F2	750,0	58,0	100,0	-	20,0	106,0	4,0	20,0	1000,0
F3	750,0	12,0	100,0	-	20,0	104,0	6,0	20,0	1000,0
F4	750,0	12,0	100,0	106,0	20,0	-	4,0	20,0	1000,0
F5	750,0	51,0	100,0	-	20,0	106,0	4,0	20,0	1000,0
F6	750,0	9,4	100,0	-	20,0	106,0	4,0	15,0	995,0
F7	750,0	7,9	120,0	-	20,0	84,0	6,0	15,0	995,0
F8	750,0	7,9	160,0	-	20,0	40,0	10,0	15,0	995,0
F9	750,0	7,9	120,0	-	20,0	91,0	4,0	15,0	1000,0
F10	750,0	8,0	115,0	-	20,0	98,0	4,0	15,0	1002,0

Για την παραγωγή του μείγματος προς συμπίεση δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης ακολουθούντα τα παρακάτω στάδια:

- 5 - Ανάμειξη ρανολαζίνης, συμπολυμερούς μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης και μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης σε αναμεικτήριο-κοκκοποιητή,
- Προετοιμασία συνδετικού υλικού με ανάμειξη υδροξειδίου του νατρίου σε ύδωρ
- Κοκκοποίηση με ρίψη του συνδετικού υγρού στο μείγμα των κόνεων
- 10 - Ξήρανση των κόκκων
- Κοσκίνιση των κόκκων σε κατάλληλο μέγεθος και
- Λίπανση.

15 Στη συνέχεια με δισκιοποίηση κατάλληλου βάρους μορφοποιούνται δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για δόσεις 750, 500 ή 375 mg.

Τέλος τα δισκία επικαλύπτονται για αισθητικούς λόγους με υμένιο επικάλυψης που περιέχει παράγωγα κυτταρίνης ή πολιβινυλικής αλκοόλης.

Όλες οι συνθέσεις του πίνακα 1 οδηγούν σε δισκία με εξαιρετική μηχανική αντοχή, συνεκτικότητα και σταθερότητα.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 2

- 5 Ο πίνακας 2 παρουσιάζει το βασικό παράδειγμα υλοποίησης της παρούσας εφεύρεσης:

Η διεργασία παραγωγής είναι παρόμοια όπως παρουσιάστηκε στο παράδειγμα 1.

Οι κόκκοι ρανολαζίνης προκύπτουν από υγρή κοκκοποίηση μέρους των στερεών συστατικών, με χρήση συνδετικού υγρού που φέρει το υδροξείδιο του νατρίου. Οι

- 10 κόκκοι ξηραίνονται μορφοποιούνται σε κατάλληλο μέγεθος και ακολουθεί λίπανση. Έπεται η δισκιοποίηση σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και η επικάλυψη για αισθητικούς λόγους με υμένιο επικάλυψης που περιέχει παράγωγα κυτταρίνης ή πολιβινυλικής αλκοόλης.

- 15 ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Βασική υλοποίηση της εφεύρεσης

Υλικά	mg ανά δισκίο
Ρανολαζίνη	750,0
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1)	115,0
Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη	20,0
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	98,0
Υδροξείδιο νατρίου	4,0
Στεατικό Μαγνήσιο	15,0
Σύνολο	1002,0

Με την ίδια διεργασία παραγωγής μπορούν να παραχθούν με γραμμική συνταγή όπου τηρούνται οι αναλογίες δραστικής – εκδόχων και συνδυαστικές δόσεις εκτός της 750, όπως οι 500 και 375 mg Ρανολαζίνης.

- 20 Σχετικά με τη συνταγή του παραδείγματος 2 πρέπει να τονισθούν τα ακόλουθα:
- έχει παραχθεί σε βιομηχανική κλίμακα σε μέγεθος παρτίδας 200.000 μονάδων

- έχει μελετηθεί ως προς τη φυσικοχημική και μικροβιολογική σταθερότητα των δραστικών ουσιών και της μορφής σύμφωνα με τη διεθνή κανονιστικά πρότυπα.
 - Έχει ελεγχθεί in vitro και in vivo σε σύγκριση με το σκευάσματα αναφοράς.
- 5 Ο πίνακας 3 περιγράφει την in vivo σύγκριση για τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα και τη συνολική απορρόφηση (C_{max} και AUC αντίστοιχα) στις διάφορες μελέτες.

Πίνακας 3: in vivo σύγκριση του καινοτόμου σκευάσματος με τα επιμέρους σκευάσματα αναφοράς,

Δραστική / Μελέτη	Φαρμακο-κινητική Παράμετρος	% T/R Ratio	90% διάστημα εμπιστοσύνης	Αποτέλεσμα
Ρανολαζίνη (υπό νηστεία)	C _{max} (ng/mL)	96,91	91,51 – 102,63	Επιτυχές
	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	88,88	83,14 – 95,02	Επιτυχές
	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	90,38	84,67 – 96,47	Επιτυχές
Ρανολαζίνη (μετά από λήψη τροφής)	C _{max} (ng/mL)	100,83	103,41 – 120,02	Επιτυχές
	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	99,11	94,18 – 104,30	Επιτυχές
	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	100,41	95,37 – 105,72	Επιτυχές
Ρανολαζίνη (σταθερής κατάστασης – steady state)	C _{max} (ng/mL)	100,40	96,02 – 104,98	Επιτυχές
	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	88,88	89,81 – 99,38	Επιτυχές

Είναι εμφανές ότι η παρούσα εφεύρεση ενδείκνυται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σταθερή στηθάγχη οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς ή έχουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής (όπως β-αποκλειστές ή/και ανταγωνιστές του ασβεστίου) ως δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης συνεισφέροντας αποτελεσματικά στη συμμόρφωση και την αποδοχή των ασθενών σε χρόνιες θεραπείες ελαττώνοντας τη συχνότητας χορήγησης. Ταυτόχρονα, πρόκειται για μία καινοτόμο φαρμακευτική μορφή, με δυνατότητα βιομηχανικής παραγωγής και αποδεκτά χαρακτηριστικά ποιότητας.

Αξιώσεις

1. Στερεές φαρμακευτικές μορφές δισκίου ρανολαζίνης (ή των αλάτων αυτής) παρατεταμένης αποδέσμευσης οι οποίες αποτελούνται από
- 5
- ρανολαζίνη σε ποσοστό από 60% έως 90% κατά βάρος και
 - πολυμερές σε ποσοστό από 8% έως 16% κατά βάρος το οποίο διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης όπου το 15% έως το 35% της εν λόγω δραστικής αποδεσμεύεται μετά από 1 ώρα, το 45% έως το 65% της

10 εν λόγω δραστικής αποδεσμεύεται μετά από 6 ώρες και ποσοστό όχι λιγότερο από 75% αυτής αποδεσμεύεται μετά τις 24 ώρες, σε διάλυμα που προσομοιώνει τα γαστρικά υγρά.
2. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 1, που περιέχουν ρανολαζίνη σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται προτιμότερα μεταξύ 65-85% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 70-80% κατά βάρος.
- 15
3. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 1, που περιέχουν το πολυμερές που διαμορφώνει φαρμακευτική μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται προτιμότερα μεταξύ 10-14% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 10.5-12% κατά βάρος.
- 20
4. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 1, που περιέχουν τουλάχιστον ένα πολυμερές που εξυπηρετεί την παρατεταμένη αποδέσμευση, ένα αραιωτικό, ένα συνδετικό και ένα λιπαντικό τουλάχιστον ένα αραιωτικό και ένα αποσαθρωτικό, ένα συνδετικό και ένα λιπαντικό.
- 25
5. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 4, όπου το πολυμερές είναι το συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1).
- 30
6. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 4, όπου το αραιωτικό επιλέγεται μεταξύ της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, της μαννιτόλης, της λακτόζης και των συνδυασμών τους σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται μεταξύ 5-20%, προτιμότερα μεταξύ 7-16% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 9-14% κατά βάρος.
- 35

7. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 4, όπου το συνδετικό είναι η υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,5-10%, και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 1-5% κατά βάρος.
- 5 8. Στερεές φαρμακευτικές μορφές σύμφωνα με την αξίωση 4, όπου το λιπαντικό είναι στεατικό μαγνήσιο σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,2-4%, προτιμότερα μεταξύ 0,5-3% και ακόμα προτιμότερα μεταξύ 0,75-2% κατά βάρος.
9. Στερεές φαρμακευτικές μορφές των αξιώσεων 1-7, που φέρουν τουλάχιστον ένα υμένιο επικάλυψης, που περιέχει παράγωγα κυτταρίνης, ή πολιβυνιλικής αλκοόλης.
- 10

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20220100475

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2023(AL)
E	GR1010345 B / ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ 28.11.2022 * ολόκληρο το έγγραφο *	1-9	A61K 31/495 A61K 9/20
X	EP2332540 A1 / CV THERAPEUTICS, INC. 15.06.2011 * παράγραφοι [0157]-[0162], [0165] - [0166], [0168] * * αξιώσεις 1-5 *	1-9	
X	WO0013687 A2 / CV THERAPEUTICS, INC. et al. 16.03.2000 * σελ. 7, σειρά 5- σελ. 8, σειρά 25 * * σελ. 9, σειρά 15 - σελ. 11, σειρά 25 * & GR3040309 T	1-9	
X	EP2033633 A2 / CV THERAPEUTICS, INC. 11.03.2009 * παράγραφοι [0043]-[0045], [0054]- [0056], [0060]-[0061], [0063] * * αξίωση 13 *	1-9	
X	US20080255031 A1 / DHALLA et al. 16.10.2008 * παράγραφοι [0180]- [0191] *	1-9	
X	CN104758265 B / SICHUAN HAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD 17.05.2019 Βάση ΕΡΟΔΟC του ΕΡΟ * περίληψη * & Μηχανική μετάφραση στα αγγλικά από το ΕΡΟ * σελ. 3, σειρά 1 - σελ. 4, σειρά 1 * * σελ. 8, αξιώσεις *	1-9	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν A61K
Τα αναφερόμενα έγγραφα έχουν σταλεί στον πληρεξούσιο Δικηγόρο.			
Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας :		07/04/2023	
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			

Δρ. Πένταρη Ιωάννα
Πρώτη Τμήματος Χημικών
& Βιοτεχνολογικών Εφευρεσεων

