

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (OBI)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20230100733

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσής: 25.10.2024

(11) Αριθμός Χορήγησης: 1010809

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: 13.09.2023

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

A61K 31/192 (2024.01)

A61K 9/00 (2024.01)

A61K 47/69 (2024.01)

A61K 47/20 (2024.01)

A61P 29/00 (2024.01)

A61K 31/167 (2024.01)

A61K 9/08 (2024.01)

A61K 47/40 (2024.01)

A61K 47/18 (2024.01)

(45) Ημ/νία Δημοσίευσής της Χορήγησης:
11.11.2024 ΕΔΒΙ 10/2024

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):
ΤΣΕΤΗ ΙΟΥΛΙΑ; Παύλου Μελά 13, 14561 ΚΗΦΙΣΙΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ)
- GR.

(72) Εφευρέτης (ες):
ΤΣΕΤΗ ΙΟΥΛΙΑ; , GR.

(73) Δικαιούχος (οι):
ΤΣΕΤΗ ΙΟΥΛΙΑ; Παύλου Μελά 13, 14561 ΚΗΦΙΣΙΑ (ΑΤΤΙΚΗΣ)
- GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)
ΥΔΑΤΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΙΒΟΥΠΡΟΦΑΙΝΗΣ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)
PARACETAMOL IBUPROFEN AQUEOUS SOLUTION FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION

(57) Περίληψη
Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε συνθέσεις υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια χορήγηση, οι οποίες περιέχουν νερό, ιβουπροφαίνη σε μορφή είτε αλάτος νατρίου είτε λυσινικής, παρακεταμόλη και έναν ή περισσότερους διαλυτοποιητικούς παράγοντες, κατά προτίμηση μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες.

GR 20230100733 GR 1010809

Υδατικό διάλυμα ιβουπροφαίνης παρακεταμόλης για χρήση σε ενδοφλέβια χορήγηση

Περίληψη

- 5 Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε σύνθεσεις υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια χορήγηση, οι οποίες περιέχουν νερό, ιβουπροφαίνη σε μορφή είτε άλατος νατρίου είτε λυσινικής, παρακεταμόλη και έναν ή περισσότερους διαλυτοποιητικούς παράγοντες, κατά προτίμηση μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες.

Υδατικό διάλυμα ιβουπροφαίνης παρακεταμόλης για χρήση σε ενδοφλέβια χορήγηση

Περιγραφή της εφεύρεσης

- 5 Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε σύνθεσεις υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια χορήγηση, οι οποίες περιέχουν νερό, ιβουπροφαίνη σε μορφή είτε άλατος νατρίου είτε λυσινικής, παρακεταμόλη και έναν ή περισσότερους διαλυτοποιητικούς παράγοντες, κατά προτίμηση μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες.
- 10 Η ιβουπροφαίνη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες, το οποίο ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του πυρετού και του πόνου, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με φλεγμονή [Irvine J., Afrose A., Islam N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. Drug Dev Ind Pharm. 2018;44(2):173-183]. Ο
- 15 συνδυασμός της ιβουπροφαίνης με παρακεταμόλη χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της αναλγητικής δράσης, όπως για παράδειγμα σε μυοσκελετικούς πόνους [Bettiol A., Marconi E., Vannacci A., Simonetti M., Magni A., Cricelli C., Lapi F. Effectiveness of ibuprofen plus paracetamol combination on persistence of acute musculoskeletal disorders in primary care patients. Int J Clin Pharm. 2021;43(4):1045-1054]. Η
- 20 χαμηλή διαλυτότητα της ιβουπροφαίνης, η οποία επηρεάζει τη διάλυση και την απορρόφησή της, και επομένως τη βιοδιαθεσιμότητά της είναι ένα σημαντικό πρόβλημα στην ανάπτυξη αποτελεσματικών σκευασμάτων για από του στόματος χορήγηση του συνδυασμού ιβουπροφαίνης παρακεταμόλης.
- Τα έγγραφα EP2389923B1 & EP2277546B1 αναφέρονται σε συνθέσεις ενέσιμης
- 25 παρακεταμόλης, οι οποίες περιέχουν κυκλοδεξτρίνες ως σταθεροποιητικούς παράγοντες. Ωστόσο δεν αναφέρει την ταυτόχρονη διάλυση ιβουπροφαίνης εκτός της παρακεταμόλης.
- Το έγγραφο EP3169307B1 αναφέρεται σε συνθέσεις ιβουπροφαίνης παρακεταμόλης, κατάλληλες για ενέσιμη χορήγηση, όπου το pH της σύνθεσης είναι από 6,3 έως 7,3
- 30 και οι οποίες συνθέσεις περιέχουν από 2,8 έως 3,2 mg ιβουπροφαίνης και 9,8 έως 10,2 mg παρακεταμόλης εκφρασμένα ανά ml της εν λόγω σύνθεσης. Ωστόσο δεν

αναφέρεται σε διαλυτοποιητικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διάλυση ακόμα υψηλότερων συγκεντρώσεων ιβουπροφαίνης, όπως για παράδειγμα 100 mg/mL της παρούσας εφεύρεσης, λόγω της παρουσίας διαλυτοποιητικών παραγόντων.

- 5 Το έγγραφο EP3612157A1 αναφέρεται σε συνθέσεις ιβουπροφαίνης παρακεταμόλης, κατάλληλες για ενέσιμη χορήγηση, οι οποίες επιπλέον περιέχουν διαλυμένο οξυγόνο σε μέγιστη συγκέντρωση 1,0 ppm σε κλειστό δοχείο, pH από 6,3 έως 7,3, ένα ή περισσότερα αντιοξειδωτικά, έναν ή περισσότερους ισοτονικούς παράγοντες και ένα ή περισσότερους ρυθμιστικούς παράγοντες, όπου η συγκέντρωση της παρακεταμόλης
- 10 είναι 10 mg/mL και η συγκέντρωση της ιβουπροφαίνης από 2 έως 4 mg/mL. Ωστόσο δεν αναφέρεται σε διαλυτοποιητικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διάλυση ακόμα υψηλότερων συγκεντρώσεων ιβουπροφαίνης, όπως για παράδειγμα 100 mg/mL της παρούσας εφεύρεσης, λόγω της παρουσίας διαλυτοποιητικών παραγόντων.
- 15 Το έγγραφο TW201617066A αναφέρεται σε μια υδατική σύνθεση ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης με pH 6,3-7,3 για ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία περιέχει από 2,8 έως 3,2 mg/mL ιβουπροφαίνης και από 9,8 έως 10,2 mg/mL παρακεταμόλης, χωρίς ωστόσο να αναφέρεται σε διαλυτοποιητικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην διάλυση ακόμα υψηλότερων συγκεντρώσεων ιβουπροφαίνης, όπως
- 20 για παράδειγμα 100 mg/mL της παρούσας εφεύρεσης, λόγω της παρουσίας διαλυτοποιητικών παραγόντων.

- Το έγγραφο EP2635269B1 αναφέρεται σε μία ενδοφλέβια σύνθεση, η οποία περιέχει ιβουπροφαίνη και παρακεταμόλη σε δόση: α) περίπου 125 mg έως περίπου 175 mg ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με περίπου 475 mg έως περίπου 525 mg
- 25 παρακεταμόλης ή β) περίπου 275 mg έως περίπου 325 mg ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με περίπου 975 mg έως περίπου 1025 mg παρακεταμόλης. Τα ανωτέρω ποσά διαλύονται σε 100mL νερού. Ωστόσο δεν αναφέρεται σε διαλυτοποιητικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη διάλυση ακόμα υψηλότερων συγκεντρώσεων ιβουπροφαίνης, όπως για παράδειγμα 100 mg/mL της παρούσας
- 30 εφεύρεσης, λόγω της παρουσίας διαλυτοποιητικών παραγόντων.

Παρά τα επιτεύγματα που αναφέρονται στη στάθμη της τεχνικής, λόγω της αύξησης των απαιτήσεων ποιότητας και ασφάλειας, υπάρχει μια συνεχής ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση της σταθερότητας του υδατικού διαλύματος ιβουπροφαίνης σε μορφή είτε άλατος νατρίου είτε λυσινικής και παρακεταμόλης για χρήση σε IV χορήγηση, ακόμη και σε υψηλές θερμοκρασίες, για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς την ανάγκη διατήρησής του σε πλήρως ερμητική φιάλη.

Ωστόσο στη στάθμη της τεχνικής δεν έχει αναφερθεί έως σήμερα ο συνδυασμός ιβουπροφαίνης σε μορφή είτε άλατος νατρίου είτε λυσινικής και παρακεταμόλης και ενδεχόμενα κυκλοδεξτρίνης σαν διαλυτοποιητικό παράγοντα για την παρασκευή συνθέσεων ενέσιμων διαλυμάτων κατάλληλων για ενδοφλέβια χορήγηση.

Αυτός ο νέος προτεινόμενος συνδυασμός ιβουπροφαίνης σε μορφή είτε άλατος νατρίου είτε λυσινικής και παρακεταμόλης και ενδεχόμενα κυκλοδεξτρίνης έχει όλα τα πλεονεκτήματα της στάθμης της τεχνικής και μάλιστα με απρόσμενα βελτιωμένη σταθερότητα και ειδικότερα βελτιωμένη διαλυτότητα.

Σημειωτέων, αν το εξειδικευμένο πρόσωπο ξεκινώντας από το προϊόν που περιέχει τα δύο δραστικά παρακεταμόλη και ιβουπροφαίνη, ήθελε να βελτιώσει την διαλυτότητα θα ξεκινούσε από το πιο δυσδιάλυτο που είναι η ιβουπροφαίνη. Παρόλο που στη στάθμη της τεχνικής αναφέρεται η χρήση διαλυτοποιητικών παραγόντων π.χ. κυκλοδεξτρίνες, για το λιγότερο δυσδιάλυτο, δηλαδή την παρακεταμόλη, δεν υπάρχει στη στάθμη της τεχνικής πληροφορία για το πως μία φαρμακευτική σύνθεση που περιέχει ιβουπροφαίνη και άλλα συστατικά, πως θα βελτιωθεί η δυσδιαλυτότητα της ιβουπροφαίνης.

Πιο συγκεκριμένα η παρούσα εφεύρεση καθορίζεται από τα κάτωθι σημεία:

Σημείο 1. Σύνθεση υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία περιέχει νερό, ιβουπροφαίνη σε μορφή είτε άλατος νατρίου είτε λυσινικής, παρακεταμόλη και έναν ή περισσότερους διαλυτοποιητικούς παράγοντες, κατά προτίμηση μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες.

Σημείο 2. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με το σημείο 1, όπου η ιβουπροφαίνη είναι κατά προτίμηση υπό τη μορφή άλατος νατρίου.

Σημείο 3. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 2, όπου η συγκέντρωση ισοδύναμης ελεύθερης ιβουπροφαίνης κυμαίνεται από 1 έως 200 mg/mL, κατά προτίμηση από 2 έως 100 mg/mL, κατά ιδιαίτερη προτίμηση από 3 έως 50 mg/mL και κατά ακόμα πιο ιδιαίτερη προτίμηση 3 mg/mL.

Σημείο 4. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 3, όπου η συγκέντρωση της παρακεταμόλης κυμαίνεται από 0,20% έως 10% m/v, κατά προτίμηση από 0,5% έως 1,5% m/v.

10

Σημείο 5. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 4, η οποία περιέχει μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες, κατά προτίμηση υδροξυαλκυλ-β-κυκλοδεξτρίνες, κατά ιδιαίτερη προτίμηση 2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη, όπου η συγκέντρωση της κυκλοδεξτρίνης κυμαίνεται από 0,2% m/v έως 19% m/v, κατά προτίμηση από 0,2% m/v έως 6% m/v, κατά ιδιαίτερη προτίμηση από 0,5% m/v έως 3% m/v.

Σημείο 6. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 5, η οποία επιπλέον περιέχει ένα ή περισσότερα παράγωγα τα οποία φέρουν τουλάχιστον μία λειτουργική ομάδα θειόλης, το οποίο επιλέγεται απόθειολογλυκερόλες, κυστεΐνη, ακετυλοκυστεΐνη,θειογλυκολικό οξύ και/ή άλατα αυτών, διθειοθρεϊτόλη, ανηγμένη γλουταθειόνη,θειολακτικό οξύ και/ή άλατα αυτών,θειοουρία και μερκαπτοαιθανοσουλφονικό οξύ, κατά προτίμησηθειογλυκερόλη και κατά ιδιαίτερη προτίμηση μονοθειογλυκερόλη, όπου η συγκέντρωση του παραγώγου που φέρει τουλάχιστον μία λειτουργική ομάδα θειόλης κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 0,2% m/v.

Σημείο 7. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 6, η οποία επιπλέον περιέχει ένα ή περισσότερα παράγωγα τα οποία επιλέγονται από άλατα θειαμίνης, κατά προτίμηση υδροχλωρική θειαμίνη, όπου η συγκέντρωση του άλατος θειαμίνης κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 0,2% m/v.

30

- 5 Σημείο 8. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 7, όπου η συνολική συγκέντρωση των κυκλοδεξτρινών, των παραγώγων που φέρουν τουλάχιστον μία λειτουργική ομάδα θειόλης και των παραγώγων που επιλέγονται από άλατα θειαμίνης κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 20% m/v.

- 10 Σημείο 9. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 8, η οποία επιπλέον περιέχει ένα χηλικό παράγοντα ο οποίος επιλέγεται από EDTA, νιτριλοτριοξικό οξύ, αιθυλενοδιαμίνη-N,N`-διπροπιονικό οξύ, αιθυλενοδιαμινο-τετρα-(μεθυλενο φωσφορικό οξύ), 2,2`-(αιθυλενοδιαμινο)-διβουτυρικό οξύ, δις(2-αμινοαιθυλαιθέρας)-N,N,N`αιθυλενογλυκόλη, N`-τετραοξικό οξύ και/ή τα άλατα αυτών, κατά προτίμηση EDTA, όπου η συγκέντρωση του χηλικού παράγοντα κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 0,2% m/v.

- 15 Σημείο 10. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 9, όπου το pH είναι μεταξύ 4 και 7, και το pH ρυθμίζεται από τουλάχιστον ένα οξύ και την ιονισμένη του μορφή, το οποίο επιλέγεται ανάμεσα από κιτρικό, μηλικό, οξικό, σορβικό, φωσφορικό, φουμαρικό, γαλακτικό, γλυκονικό και τρυγικό οξύ ή μιγμάτων αυτών.

20

- 25 Διαπιστώθηκε με έκπληξη ότι η σύνθεση υδατικού διαλύματος ιβουπροφαίνης σε μορφή είτε άλας νατρίου είτε λυσινικής και παρακεταμόλης με χρήση ενός ή περισσότερων διαλυτοποιητικών παράγοντων, κατά προτίμηση μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες, ήταν σταθερή ακόμη και σε υψηλές θερμοκρασίες για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Διαπιστώθηκε με έκπληξη ότι η σύνθεση υδατικού διαλύματος ιβουπροφαίνης σε μορφή είτε άλας νατρίου είτε λυσινικής και παρακεταμόλης με χρήση ενός ή περισσότερων διαλυτοποιητικών παράγοντων, κατά προτίμηση μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες, παρουσίασε ακόμα πιο αυξημένη διαλυτοποίηση ιβουπροφαίνης.

Τέλος, διαπιστώθηκε με έκπληξη ότι όσο πιο εξειδικευμένο είναι το αντικείμενο των παραπάνω σημείων, τόσο πιο έντονα είναι τα πλεονεκτήματα της παρούσας εφεύρεσης.

- 5 Με την έκφραση ισοδύναμη ελεύθερη ιβουπροφαίνη εννοούμε την ελεύθερη μορφή της ιβουπροφαίνης, δηλαδή όχι τη μορφή άλατος π.χ. νατρίου ή άλλου συμπλόκου π.χ. με λυσίνη.

10 Η σύνθεση σταθερού υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση μπορεί περαιτέρω να περιλαμβάνει ισοτονικούς παράγοντες, κατά προτίμηση χλωριούχο νάτριο.

Η σύνθεση σταθερού υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση μπορεί να αποστειρωθεί με θερμότητα ή με διήθηση.

15 Το υδατικό μέσο της σύνθεσης σταθερού υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση μπορεί να έχει αποοξυγονωθεί από ένα αδιάλυτο στο νερό αδρανές αέριο (N_2).

20 Οι συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης θα χορηγηθούν ενδοφλεβίως και είναι σταθερές όταν φυλάσσονται για περισσότερους από 24 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου, εξοικονομώντας κόστος ψύξης κατά τη μεταφορά και αποθήκευση και ανακουφίζοντας την ταλαιπωρία του ασθενούς κατά τη χορήγηση. Επιπλέον, οι συνθέσεις μπορεί να είναι ακόμη και σταθερές όταν αποθηκεύονται για περισσότερες από 30 ημέρες σε υψηλές θερμοκρασίες, για παράδειγμα 70°C.

25 Οι συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης μπορούν να παρασκευαστούν σε διάλυμα και να αποθηκευτούν σε διαφανή γυάλινα δοχεία, για παράδειγμα γυάλινες αμπούλες, φιαλίδια, φυσίγγια, γυάλινα σφραγισμένα φιαλίδια ή σε πωματισμένα γυάλινα φιαλίδια ή φιάλες από πολυμερές υλικό όπως πολυαιθυλένιο ή σε σάκους από μαλακό υλικό από πολυαιθυλένιο, πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυπροπυλένιο. Το γυαλί θα πρέπει κατά προτίμηση να είναι διαφανές, ώστε να διευκολύνεται η χρήση.

30 Οι συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης μπορούν να παρασκευαστούν με μεθόδους γνωστές στην στάθμη της τεχνικής.

Η παρούσα εφεύρεση περιγράφεται από τα παρακάτω ενδεικτικά, μη περιοριστικά, παραδείγματα.

- 5 **Παράδειγμα 1:** Σε μία προτιμώμενη ενσωμάτωση η σύνθεση της παρούσας εφεύρεσης περιέχει τα εξής ανά 100mL

Νατριούχος ιβουπροφαίνη	331,97 mg
Παρακεταμόλη	1000 mg
2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη	666 mg
EDTA	10 mg
Μονοθειογλυκερόλη	10 mg
Χλωριούχο νάτριο	600 mg
Οξινο φωσφορικό νάτριο	35,6 mg
Νερό κατάλληλο για ενέσιμη χορήγηση	100 mL
Τελικό pH (HCl or NaOH) 1M	5,5-6,5

Κατάλληλο για ενδοφλέβια ενέσιμη χορήγηση

Παράδειγμα 2: Σε μία προτιμώμενη ενσωμάτωση η σύνθεση της παρούσας εφεύρεσης περιέχει τα εξής ανά 100mL

Λυσινική ιβουπροφαίνη	512,7 mg
Παρακεταμόλη	1000 mg
2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη	666 mg
EDTA	10 mg
Μονοθειογλυκερόλη	10 mg
Χλωριούχο νάτριο	600 mg
Οξινο φωσφορικό νάτριο	35,6 mg
Νερό κατάλληλο για ενέσιμη χορήγηση	100 mL

Τελικό pH (HCl or NaOH) 1M	5,5-6,5
----------------------------	---------

Κατάλληλο για ενδοφλέβια ενέσιμη χορήγηση

Παράδειγμα 3: Σε μία προτιμώμενη ενσωμάτωση η σύνθεση της παρούσας εφεύρεσης περιέχει τα εξής ανά 100mL

Νατριούχος ιβουπροφαίνη	331,97 mg
Παρακεταμόλη	1000 mg
2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη	666 mg
EDTA	10 mg
Μονοθειογλυκερόλη	10 mg
Υδροχλωρική θειαμίνη	10 mg
Χλωριούχο νάτριο	600 mg
Οξινο φωσφορικό νάτριο	35,6 mg
Νερό κατάλληλο για ενέσιμη χορήγηση	100 mL
Τελικό pH (HCl or NaOH) 1M	5,5-6,5

5 Κατάλληλο για ενδοφλέβια ενέσιμη χορήγηση

Οι συνθέσεις των παρόντων Παραδειγμάτων 1-3 παρουσιάζουν όλα τα πλεονεκτήματα της παρούσας εφεύρεσης.

Αξιώσεις

1. Σύνθεση υδατικού διαλύματος για χρήση σε ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία περιέχει νερό, ιβουπροφαίνη σε μορφή είτε άλατος νατρίου είτε λυσινικής, παρακεταμόλη και έναν ή περισσότερους διαλυτοποιητικούς παράγοντες, κατά
5 προτίμηση μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες.
2. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου η ιβουπροφαίνη είναι κατά προτίμηση υπό τη μορφή άλατος νατρίου.
- 10 3. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 2, όπου η συγκέντρωση ισοδύναμης ελεύθερης ιβουπροφαίνης κυμαίνεται από 1 έως 200 mg/mL, κατά προτίμηση από 2 έως 100 mg/mL, κατά ιδιαίτερη προτίμηση από 3 έως 50 mg/mL και κατά ακόμα πιο ιδιαίτερη προτίμηση 3 mg/mL.
- 15 4. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 3, όπου η συγκέντρωση της παρακεταμόλης κυμαίνεται από 0,20% έως 10% m/v, κατά προτίμηση από 0,5% έως 1,5% m/v.
- 20 5. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 4, η οποία περιέχει μία ή περισσότερες κυκλοδεξτρίνες, κατά προτίμηση υδροξυαλκυλ-β-κυκλοδεξτρίνες, κατά ιδιαίτερη προτίμηση 2-υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη, όπου η συγκέντρωση της κυκλοδεξτρίνης κυμαίνεται από 0,2% m/v έως 19% m/v, κατά προτίμηση από 0,2% m/v έως 6% m/v, κατά ιδιαίτερη προτίμηση από 0,5% m/v έως 3% m/v.
- 25 6. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 5, η οποία επιπλέον περιέχει ένα ή περισσότερα παράγωγα τα οποία φέρουν τουλάχιστον μία λειτουργική ομάδα θειόλης, το οποίο επιλέγεται από θειολογλυκερόλες, κυστεΐνη, ακετυλοκυστεΐνη, θειογλυκολικό οξύ και/ή άλατα
30 αυτών, διθειοθρεϊτόλη, ανηγμένη γλουταθειόνη, θειολακτικό οξύ και/ή άλατα αυτών, θειοουρία και μερκαπτοαιθανοσουλφονικό οξύ, κατά προτίμηση θειογλυκερόλη και

κατά ιδιαίτερη προτίμηση μονοθειογλυκερόλη, όπου η συγκέντρωση του παραγώγου που φέρει τουλάχιστον μία λειτουργική ομάδα θειόλης κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 0,2% m/v.

- 5 7. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 6, η οποία επιπλέον περιέχει ένα ή περισσότερα παράγωγα τα οποία επιλέγονται από άλατα θειαμίνης, κατά προτίμηση υδροχλωρική θειαμίνη, όπου η συγκέντρωση του άλατος θειαμίνης κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 0,2% m/v.
- 10 8. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 7, όπου η συνολική συγκέντρωση των κυκλοδεξτρινών, των παραγώγων που φέρουν τουλάχιστον μία λειτουργική ομάδα θειόλης και των παραγώγων που επιλέγονται από άλατα θειαμίνης κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 20% m/v.
- 15 9. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 8, η οποία επιπλέον περιέχει ένα χηλικό παράγοντα ο οποίος επιλέγεται από EDTA, νιτριλοτριοξικό οξύ, αιθυλενοδιαμίνη-N,N`-διπροπιονικό οξύ, αιθυλενοδιαμινο-τετρα-(μεθυλενο φωσφορικό οξύ), 2,2`-(αιθυλενοδιαμινο)-διβουτυρικό οξύ, δις(2-αμινοαιθυλαιθέρας)-N,N,N`αιθυλενογλυκόλη, N`-τετραοξικό οξύ και/ή τα άλατα αυτών, κατά προτίμηση EDTA, όπου η συγκέντρωση του χηλικού παράγοντα κυμαίνεται από 0,001% m/v έως 0,2% m/v.
- 20 10. Σύνθεση υδατικού διαλύματος σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 9, όπου το pH είναι μεταξύ 4 και 7, και το pH ρυθμίζεται από τουλάχιστον ένα οξύ και την ιονισμένη του μορφή, το οποίο επιλέγεται ανάμεσα από κιτρικό, μηλικό, οξικό, σορβικό, φωσφορικό, φουμαρικό, γαλακτικό, γλυκονικό και τρυγικό οξύ ή μιγμάτων αυτών.

ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20230100733

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2024(AL)
DY	EP2389923 B1 / (UNI-PHARMA KLEON TSETIS PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A. et al.) 30.01.2013 * Παράγραφοι [0010]-[0013], [0015]-[0017], [0020] * * Παραδείγματα 1-2 * * Αξιώσεις *	1-10	A61K 31/192 A61K 31/167 A61K 9/00 A61K 9/08 A61K 47/69 A61K 47/40 A61K 47/20 A61K 47/18
Y	WO2023043207 A1 / (GUJU PHARM. CO., LTD) 23.03.2023 * Μηχανική μετάφραση της Περιγραφής στα αγγλικά από το ΕΡΟ, Παράγραφοι [0007], [0010]-[0013], [0016]-[0017], [0023], [0042]-[0043], [0045], [0048], [0057]-[0058], [0060], [0062], [0066], [0072], [0087]-[0093], [0115] * * Μηχανική μετάφραση των Αξιώσεων στα αγγλικά από το ΕΡΟ, Αξιώσεις 1-3 *	1-10	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν A61K A61P
Y	CN114588107 A / (HEBEI FIRST PRODUCT BIOMEDICINE LTD COMPANY) 07.06.2022 * Μηχανική μετάφραση της Περιγραφής στα αγγλικά από το ΕΡΟ, Παράγραφοι [0005]-[0007], [0010]-[0013] * * Μηχανική μετάφραση της Περιγραφής στα αγγλικά από το ΕΡΟ, Παραδείγματα * * Μηχανική μετάφραση των Αξιώσεων στα αγγλικά από το ΕΡΟ, Αξιώσεις 1-7 *	1-10	
DA	EP3169307 B1 / (HYLORIS PHARMACEUTICALS SA) 19.02.2020 * Παράγραφοι [0004], [0009]-[0011], [0013], [0028]-[0033], [0047]-[0048], [0056], [0076]-[0077], [0087] * * Πίνακες 1-2 * * Αξιώσεις 7-8, 12 *		
Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 23/10/2024			
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ Χ: ιδιαίτερα σχετικό αν ληφθεί μεμονωμένα Υ: ιδιαίτερα σχετικό αν συνδυαστεί με άλλο έγγραφο της ίδιας κατηγορίας Α: τεχνολογικό υπόβαθρο Ο: μη έγγραφη αποκάλυψη Ρ: ενδιάμεσο έγγραφο Τ: βασική θεωρία ή αρχή στην οποία βασίζεται η εφεύρεση Ε: προγενέστερο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο δημοσιεύτηκε την ημερομηνία κατάθεσης ή μετά από αυτήν Δ: έγγραφο αναφερόμενο στην αίτηση Λ: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους &: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο			

ΣΤΑΦΥΛΑΣ ΔΗΜΗΤΡΗΣ
Διευθυντής Ελέγχου Τίτλων

ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20230100733

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2024(AL)
DA	EP2635269 B1 / (AFT PHARMACEUTICALS LIMITED) 22.05.2019 * Παράγραφοι [0005], [0007], [0009], [0012]-[0015] * * Παραδείγματα 3-4 * * Αξιώσεις *	1-10	A61K 31/192 A61K 31/167 A61K 9/00 A61K 9/08 A61K 47/69 A61K 47/40 A61K 47/20 A61K 47/18
			Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν
			A61K A61P
Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 23/10/2024			
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ Χ: ιδιαίτερα σχετικό αν ληφθεί μεμονωμένα Υ: ιδιαίτερα σχετικό αν συνδυαστεί με άλλο έγγραφο της ίδιας κατηγορίας Α: τεχνολογικό υπόβαθρο Ο: μη έγγραφη αποκάλυψη Ρ: ενδιάμεσο έγγραφο Τ: βασική θεωρία ή αρχή στην οποία βασίζεται η εφεύρεση Ε: προγενέστερο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο δημοσιεύτηκε την ημερομηνία κατάθεσης ή μετά από αυτήν Δ: έγγραφο αναφερόμενο στην αίτηση Λ: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους &: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο			

