

Οργανισμός  
Βιομηχανικής  
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

**GR 20150100003**

(12)

## ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(41) Ημ/νία Δημοσίευσής: **05.07.2016**

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1009069**

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **05.01.2015**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

**A61K 31/341** <sup>(2015.01)</sup>

**A61K 9/08** <sup>(2015.01)</sup>

**A61K 9/00** <sup>(2015.01)</sup>

(43) Ημ/νία Δημοσίευσης της Αίτησης:  
**06.09.2016 ΕΔΒΙ 7/2016**

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:  
**23.10.2017 ΕΔΒΙ 8/2017**

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):  
**ΛΑΜΔΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ & ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ Α.Ε.**; Ιωάννου Μεταξά (Καρελλάς)  
59, 19400 ΚΟΡΩΠΙ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(72) Εφευρέτης (ες):  
**ΚΑΡΑΤΖΑΣ ΑΓΓΕΛΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΥ**; , GR.

(73) Δικαιούχος (οί):

**ΛΑΜΔΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ & ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ Α.Ε.**; Ιωάννου Μεταξά (Καρελλάς)  
59, 19400 ΚΟΡΩΠΙ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

**ΠΟΣΙΜΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗ**

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

**DRINKABLE PHARMACEUTICAL HIGH-CONCENTRATION SOLUTIONS CONTAINING HYDROCHLORIC RANITIDINE**

(57) Περίληψη

Υδατικά πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα τα οποία περιλαμβάνουν υδροχλωρική ρανιτιδίνη σε υψηλές συγκεντρώσεις και έναν υδατικό φορέα που περιλαμβάνει υδροξυαιθυλοκυτταρίνη και γλυκαντικούς παράγοντες. Τα διαλύματα της παρούσας εφεύρεσης έχουν εξαιρετική γεύση.

G R 2 0 1 5 0 1 0 0 0 3 G R 1 0 0 9 0 6 9

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

## ΠΟΣΙΜΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗ

5

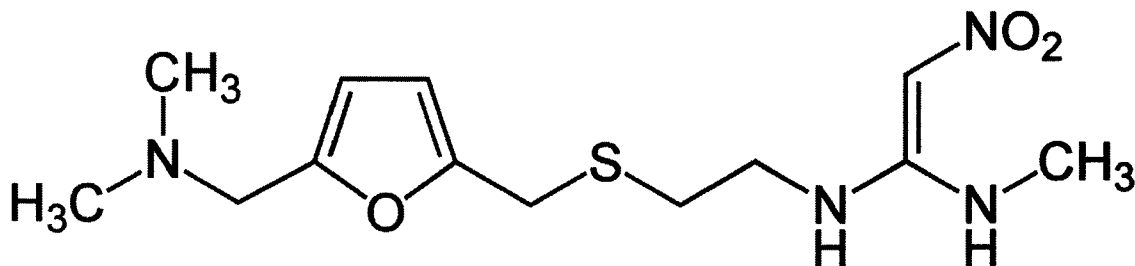
## ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ

Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε εύγευστα πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα που περιλαμβάνουν υψηλές συγκεντρώσεις υδροχλωρικής ρανιτιδίνης.

## 10 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΦΕΥΡΕΣΗ

Η ρανιτιδίνη (Χημικός Τύπος I) είναι ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός H<sub>2</sub> ανταγωνιστής. Η δράση της είναι επίσης πολύ γρήγορη. Αναστέλλει την βασική και την μετά από διέγερση γαστρική έκκριση, μειώνοντας τον όγκο και την περιεκτικότητα της σε οξύ και πεψίνη. Η χρήση της ρανιτιδίνης συνιστάται κυρίως σε έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου, 15 στομάχου και αναστωμοτικό. Καταστάσεις γαστρικής υπερέκκρισης (σύνδρομο ZOLLINGER-ELLISON, σύνδρομο βραχέος εντέρου, συστηματική μαστοκύτωση κ.λ.π.). Επίσης οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πρόληψη αιμορραγικής γαστρίτιδας σε βαρέως πάσχοντες, μεταβολικής αλκαλώσεως σε ασθενείς με παρατεταμένη γαστρική αναρρόφηση. Πρόληψη της εισρόφησης 20 γαστρικού περιεχομένου στις αναπνευστικές οδούς κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας και του τοκετού. Πρόληψη του δωδεκαδακτυλικού έλκους που συνδέεται με τη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Χημικός Τύπος I



25

Το υδροχλωρικό άλας της ρανιτιδίνης, η υδροχλωρική ρανιτιδίνη, διατίθεται στην αγορά με το εμπορικό όνομα Zantac®, το οποίο χορηγείται μεταξύ άλλων ως σιρόπι (πόσιμο διάλυμα) το οποίο περιλαμβάνει υδροχλωρική ρανιτιδίνη σε συγκέντρωση 15 mg/ml, αιθανόλη 96%, υγρή σορβιτόλη, υδροξυμεθυλοκυτταρίνη, αντιμικροβιακά συντηρητικά, παράγοντες ρύθμισης του pH, νατριούχα σακχαρίνη, γεύση μέντας και κεκαθαρισμένο νερό.

Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με αριθμό GB 565966 περιγράφει μια υδατική σύνθεση για ενδοφλέβια χορήγηση και μία άλλη για από του στόματος χορήγηση. Και οι δύο συνθέσεις περιέχουν επαρκή ποσότητα υδροχλωρικού οξέος για να επιτευχθεί pH διαλύματος ίσο με 5.

Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με αριθμό GB 2142820 περιγράφει υδατικές συνθέσεις με βάση τη ρανιτιδίνη όπου το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στην περιοχή από 6.5 έως 7.5. Οι συνθέσεις περιλαμβάνουν επίσης υδροξυπροπυλομεθυλο κυτταρίνη ως παράγοντα ενίσχυσης του ιξώδους, ένα συντηρητικό (paraben), ένα γλυκαντικό παράγοντα και ένα άρωμα. Αυτές οι συνθέσεις έχουν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια ζωής έναντι εκείνων που περιγράφονται στο δίπλωμα GB 1565966.

Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με αριθμό GB 2198352 αποκαλύπτει μία φαρμακευτική σύνθεση η οποία είναι ένα υδατικό διάλυμα ρανιτιδίνης κατάλληλη για από του στόματος χορήγηση και η οποία περιέχει 150 mg ρανιτιδίνης ανά 10 ml δόση εκφραζόμενη ως ελεύθερη βάση. Η εν λόγω σύνθεση έχει pH στην περιοχή από 7.0 έως 7.3 και περιλαμβάνει μία σταθεροποιητική ποσότητα αιθανόλης για επίτευξη μεγαλύτερου χρόνου ζωής.

Η αίτηση για δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με αριθμό WO 9904788 αποκαλύπτει μία φαρμακευτική σύνθεση η οποία είναι ένα υδατικό διάλυμα κατάλληλο για από του στόματος χορήγηση που περιλαμβάνει ρανιτιδίνη, χρώμα, σουκρόζη και άλλα έκδοχα. Σύμφωνα με το εν λόγω έγγραφο η χρήση σουκρόζης έχει ως αποτέλεσμα τη βελτιωμένη σταθερότητα του διαλύματος, καθώς και την κάλυψη της δυσάρεστης γεύσης της ρανιτιδίνης. Επίσης, η χρήση σουκρόζης συμβάλλει έτσι ώστε η ποσότητα

της αλκοόλης που απαιτείται για σταθεροποίηση του διαλύματος να μπορεί να μειωθεί σημαντικά.

- 5 Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με αριθμό EP 0835653 αναφέρεται σε υγρές αντιόξινες συνθέσεις με ενισχυμένη αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα και οι οποίες περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες ενώσεις εξουδετέρωσης οξέων σε συνδυασμό με ένα συντηρητικό και ένα ρυθμιστικό διάλυμα τρι- ή δι-εστέρα για τη διατήρηση του pH σε τιμές μικρότερες από 8. Σύμφωνα με την ευρεσιτεχνία, βελτιωμένη γεύση είναι δυνατό να επιτευχθεί στα συγκεκριμένα υγρά σκευάσματα.

10

Το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με αριθμό EP 0721785 αναφέρεται σε εύγεστα παρασκευάσματα που περιέχουν ρανιτιδίνη και πολυκαρβοξυλικά οξέα, όπως τα συμπολυμερή του ακρυλικού και / ή μεθακρυλικού οξέος με κατώτερους αλκυλεστέρες αυτών.

15

Η αίτηση για δίπλωμα ευρεσιτεχνίας με αριθμό WO 2007/022105 αναφέρεται σε υγρές αλκοολούχες συνθέσεις ρανιτιδίνης που περιλαμβάνουν μία σταθεροποιητική ποσότητα κυτταρίνης, αμύλου ή σακχαριτών.

- 20 Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης των πόσιμων διαλυμάτων υδροχλωρικής ρανιτιδίνης του εμπορίου, αποκαλύπτει ένα δοσολογικό σχήμα, όπου για τη συνήθη περιεκτικότητα των 15 mg/ml σε ρανιτιδίνη απαιτούνται μεγάλοι όγκοι δόσης με αποτέλεσμα τη δυσκολία διαχείρισής τους από ορισμένους ασθενείς (όπως για παράδειγμα τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι). Έτσι, η συγκεκριμένη περιεκτικότητα δεν είναι αναγκαστικά μια
- 25 βολική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς ενώ αυτή η έλλειψη άνεσης οδηγεί σε υψηλή συχνότητα περιστατικών μη συμμόρφωσης και αναποτελεσματική θεραπεία.

- Η εισαγωγή μίας νέας περιεκτικότητας όπως π.χ. η περιεκτικότητα των 30 mg/ml θα μπορούσε να συμβάλλει στην αύξηση των ποσοστών τήρησης της θεραπείας από τους
- 30 ασθενείς μέσω της ελαχιστοποίησης του όγκου δόσης.

Έτσι, η ανάπτυξη πόσιμων φαρμακευτικών διαλυμάτων με υψηλότερες συγκεντρώσεις σε υδροχλωρική ρανιτιδίνη τα οποία θα μπορούν να επιτρέπουν τη χορήγηση μικρότερης δόσης, ως ένα μέσο για την εξασφάλιση ευελιξίας στην τιτλοποίηση της δόσης και την προηγμένη συμμόρφωση του ασθενούς, είναι σίγουρα μια υπάρχουσα  
5 ανάγκη.

Μολονότι η υδροχλωρική ρανιτιδίνη είναι ευδιάλυτη στο νερό η επιθυμία ανάπτυξης ενός πόσιμου διαλύματος υψηλής συγκέντρωσης σε υδροχλωρική ρανιτιδίνη περιπλέκεται από το γεγονός ότι αυτή είναι εξαιρετικά πικρή.

10

Η ρανιτιδίνη όπως και άλλες πολλές φαρμακευτικές ουσίες έχει μια εγγενώς πικρή γεύση, και αυτό αποτελεί ένα μειονέκτημα τόσο για τις συνθέσεις του εμπορίου όσο και για εκείνες που περιγράφονται στα παραπάνω διπλώματα. Ωστόσο αυτό το είδος των προβλημάτων αγνοείται εντελώς στα διπλώματα GB 1565966, GB 2142820 και GB  
15 2198352, ενώ σύμφωνα με τα διπλώματα ή αιτήσεις WO 9904788, EP 0835653 και WO 200722105 η κάλυψη της γεύσης επιτυγχάνεται μόνο εν μέρει σε διαλύματα χαμηλής συγκέντρωσης σε ρανιτιδίνη.

Η παρούσα εφεύρεση αντιμετωπίζει τα προβλήματα της προϋπάρχουσας τεχνικής γνώσης κατά πλεονεκτικό τρόπο παρέχοντας εύγευστα πόσιμα φαρμακευτικά  
20 διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης σε υδροχλωρική ρανιτιδίνη.

#### ΣΥΝΟΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε εύγευστα πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα που περιλαμβάνουν υψηλές συγκεντρώσεις υδροχλωρικής ρανιτιδίνης σε συνδυασμό με  
25 ένα φαρμακευτικά αποδεκτό υγρό φορέα.

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει μια φαρμακευτική σύνθεση η οποία περιλαμβάνει υδροχλωρική ρανιτιδίνη ως δραστικό συστατικό και έναν υγρό φορέα που περιλαμβάνει υδροξυαιθυλοκυτταρίνη και ένα γλυκαντικό το οποίο ανήκει στην ομάδα  
30 που αποτελείται από τη σουκραλόζη, την ασπαρτάμη, την στεβιοσίδη και την ρεμπαουδιοσίδη. Οι συνθέσεις της εφεύρεσης παρέχουν μία συνεργιστική επίδραση συγκάλυψης της γεύσης. Ο όρος “συνεργική επίδραση συγκάλυψης της γεύσης”

σημαίνει μια επίδραση συγκάλυψης της γεύσης που δεν είναι προσθετική, όπως θα μπορούσε να προβλεφθεί από την μεμονωμένη δράση κάθε εκδόχου ξεχωριστά, αλλά αντίθετα επίδραση η οποία δίνει ένα επίπεδο συγκάλυψης της γεύσης υψηλότερο εκείνου που θα μπορούσε να προβλεφθεί, δηλαδή, είναι συνεργιστική.

5

Η τιμή της πικρότητας τόσο της υδροχλωρικής ρανιτιδίνης όσο και των συνθέσεων που περιλαμβάνουν υδροχλωρική ρανιτιδίνη μετράται ακολουθώντας τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (Ph.Eur. 8.0 – παράγραφος 2.8.15).

10 Τα πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα υδροχλωρικής ρανιτιδίνης σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση εμφανίζουν εξαιρετική επίδραση στην συγκάλυψη της γεύσης, ενώ την ίδια στιγμή επιτρέπουν τη βέλτιστη επιλογή της συγκέντρωσης των εκδόχων συγκάλυψης της γεύσης στο χαμηλότερο εφικτό επίπεδο.

15 Τα πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα υδροχλωρικής ρανιτιδίνης σύμφωνα με την εφεύρεση μπορούν επίσης προαιρετικά να περιέχουν πρόσθετα συστατικά που συνήθως χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή πόσιμων υγρών φαρμακευτικών συνθέσεων, όπως αντιμικροβιακά συντηρητικά, αντιοξειδωτικά, παράγοντες ρύθμισης του ιξώδους, γευστικούς παράγοντες και παρόμοια συστατικά.

20

#### ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει εύγεστα πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα υδροχλωρικής ρανιτιδίνης.

25 Οι πρώιμες έρευνες των εφευρετών επιβεβαίωσαν ότι η υδροχλωρική ρανιτιδίνη έχει είναι πολύ έντονα πικρή υπολογίζοντας μία τιμή πικρότητας πολύ μεγαλύτερη από 100.000 (εκατό χιλιάδες), χρησιμοποιώντας μία ομάδα ενήλικων γευσιγνωστών που αποτελείται από 8 άτομα και ακολουθώντας τη μέθοδο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας 8.0 - παράγραφος 2.8.15.

30

Εντούτοις, βρέθηκε απροσδόκητα ότι η αντικατάσταση της υδροξυμεθυλοκυτταρίνης με την υδροξυαιθυλοκυτταρίνη και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με συγκεκριμένα γλυκαντικά,

δηλαδή, την σουκραλόζη, την ασπαρτάμη, την στεβιοσίδη και την ρεμπαουδιοσίδη προσδίδουν μία συνεργιστική επίδραση συγκάλυψης της γεύσης η οποία δεν μπορούσε να προβλεφθεί από την επίδραση συγκάλυψης της γεύσης της υδροξυαιθυλοκυτταρίνης και των γλυκαντικών ως μεμονωμένων παραγόντων.

5

Τα πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα της παρούσας εφεύρεσης περιλαμβάνουν 20 mg/ml έως 40 mg/ml υδροχλωρική ρανιτιδίνη, υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, ένα ή περισσότερα γλυκαντικά που επιλέγονται από την ομάδα που αποτελείται από την σουκραλόζη, την ασπαρτάμη, την στεβιοσίδη και την ρεμπαουδιοσίδη, 150 mg/ml έως 170 mg/ml υγρή σορβιτόλη 70%, 70 mg/ml έως 90 mg/ml αιθανόλη 96% και νερό, όπου το pH του διαλύματος είναι από 6.9 έως 7.3.

10

Κατά προτίμηση, η συγκέντρωση της υδροχλωρικής ρανιτιδίνης στις συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης είναι από 25 mg/ml έως 35 mg/ml.

15

Κατά προτίμηση, η συγκέντρωση της υδροξυαιθυλοκυτταρίνης στις συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης είναι από 1 mg/ml έως 5 mg/ml.

Κατά προτίμηση, τα πόσιμα φαρμακευτικά διαλύματα της παρούσας περιλαμβάνουν ως γλυκαντικό την σουκραλόζη.

20

Οποιοδήποτε κατάλληλο σύστημα το οποίο λειτουργεί ως ρυθμιστικό, στην περιοχή τιμών pH γύρω από το 7, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης. Τέτοια ρυθμιστικά συστήματα περιλαμβάνουν τα ρυθμιστικά φωσφορικών όπως τα ρυθμιστικά των μονοβασικών φωσφορικών αλάτων νατρίου και καλίου, τα ρυθμιστικά των κιτρικών αλάτων νατρίου, καλίου και ασβεστίου, καθώς και άλλα φαρμακευτικά αποδεκτά ρυθμιστικά διαλύματα.

25

Τα ρυθμιστικά διαλύματα λειτουργούν αποτελεσματικά εάν έχουν επαρκή ρυθμιστική ικανότητα ώστε να αντιστέκονται στη μεταβολή του pH που αναμένεται κατά τη διάρκεια της παραγωγής ή της περιόδου αποθήκευσης. Τα ρυθμιστικά διαλύματα όταν χρησιμοποιούνται στις συνθέσεις της εφεύρεσης πρέπει να παρασκευάζονται

30

τουλάχιστον με μια ελάχιστη ρυθμιστική ικανότητα, ώστε να επιτυγχάνουν τιμές pH του πόσιμου διαλύματος στην περιοχή από 6.9 έως 7.3.

- 5 Τα πόσιμα υδατικά διαλύματα υδροχλωρικής ρανιτιδίνης σύμφωνα με την εφεύρεση μπορούν επίσης προαιρετικά να περιέχουν πρόσθετα έκδοχα που χρησιμοποιούνται συνήθως κατά την παρασκευή πόσιμων υγρών συνθέσεων, όπως, αντιμικροβιακά συντηρητικά, αντιοξειδωτικά, ρυθμιστικούς παράγοντες του ιζώδους, και γευστικούς παράγοντες.
- 10 Παραδείγματα συντηρητικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη παρούσα εφεύρεση είναι ο μεθυλο-ρ-υδροξυβενζοϊκός εστέρας, ο προπυλο-ρ-υδροξυβενζοϊκός εστέρας, ο αιθυλο-ρ-υδροξυβενζοϊκός εστέρας και τα μετά νατρίου άλατά τους, το σορβικό οξύ, το βενζοϊκό νάτριο και οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών.
- 15 Τα αντιοξειδωτικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παρούσα εφεύρεση περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, το βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, τη βουτυλοϋδροξυανισόλη, το αιθυλενοδιάμινο τετραοξικό οξύ ("EDTA"), το ασκορβικό οξύ, το μεταδιθειώδες νάτριο, τον προπύλιο – εστέρα του γαλλικού οξέως και οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών.
- 20 Οι παράγοντες ρύθμισης του ιζώδους μπορεί να είναι για παράδειγμα η νατριούχα καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, η μεθυλοκυτταρίνη, η υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, η πολυβινυλοπυρρολιδόνη ή οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών.
- 25 Οι κατάλληλοι γευστικοί παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν οποιουδήποτε από τους πολλούς μη-τοξικούς φυσικούς ή τεχνητούς γευστικούς παράγοντες που είναι γνωστοί στην καθημερινή πρακτική εφαρμογή. Ειδικότερα, οι γευστικοί παράγοντες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνουν έναν ή περισσότερους παράγοντες από μια ποικιλία φυσικών ή τεχνητών γεύσεων φρούτων. Εναλλακτικά ή επιπρόσθετα,
- 30 οι γευστικοί παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες φυσικές ή τεχνητές γεύσεις βανίλιας, σοκολάτας, και καραμέλας, μεταξύ άλλων.

Οι συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης μπορούν να παρασκευαστούν ακολουθώντας μεθόδους που είναι ευρέως γνωστές στην τεχνική. Για παράδειγμα μπορούν να παρασκευαστούν ακολουθώντας την παρακάτω διαδικασία:

- 5
  - Το κεκαθαρμένο νερό προστίθεται στο κύριο δοχείο το οποίο είναι εξοπλισμένο με αναδευτήρα
  - Η υδροχλωρική ρανιτιδίνη προστίθεται και αναμειγνύεται μέχρι πλήρους διάλυσης.
  - Η υγρή σορβιτόλη και η αιθανόλη προστίθενται διαδοχικά στο ίδιο δοχείο και αναμειγνύονται μέχρι πλήρους διάλυσης.
- 10
  - Το συντηρητικό, αν είναι παρόν, προστίθεται στο ίδιο δοχείο και αναμειγνύεται μέχρι πλήρους διάλυσης.
  - Η σουκραλόζη προστίθεται και αναμειγνύεται μέχρι πλήρους διάλυσης.
  - Η υδροξυαιθυλοκυτταρίνη προστίθεται σε αυτό και αναμειγνύεται μέχρι πλήρους διάλυσης.
- 15
  - Το ρυθμιστικό διάλυμα παρασκευάζεται σε βοηθητικό δοχείο προσθέτοντας τους ρυθμιστικούς παράγοντες στο νερό και αναδεύοντας μέχρι πλήρους διάλυσης. Το ρυθμιστικό διάλυμα μεταφέρεται στο κύριο δοχείο όπου και αναμειγνύεται.
- 20
  - Το γλυκαντικό και ο γευστικός παράγοντας προστίθενται και αναμειγνύονται μέχρι πλήρους διάλυσης.
  - Το pH του πόσιμου διαλύματος ρυθμίζεται, εάν απαιτείται, στην επιθυμητή τιμή.
  - Ο όγκος του πόσιμου διαλύματος ρυθμίζεται στον επιδιωκόμενο όγκο παρτίδας με την προσθήκη ρυθμιστικού διαλύματος.

25

#### ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Τα ακόλουθα παραδείγματα δείχνουν την επιρροή του προτεινόμενου, σύμφωνα με την εφεύρεση, φορέα, στην ευγευστότητα της υδροχλωρικής ρανιτιδίνης.

30

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 1

- Πέντε υγρές συνθέσεις μελετήθηκαν σε σχέση με τη γεύση τους. Οι συνθέσεις υποβλήθηκαν σε οργανοληπτική αξιολόγηση από ομάδα τεσσάρων ατόμων σε σχέση με την πικρή γεύση. Η αξιολόγηση, πραγματοποιήθηκε ταξινομώντας τις πικρές γεύσεις στις ακόλουθες τρεις κατηγορίες:

Επίπεδο 3: Ισχυρά πικρή γεύση - Επίπεδο 2: Μερικά πικρή γεύση - Επίπεδο 1: Καθόλου πικρή γεύση.

- 10 Αυτές οι συνθέσεις παρασκευάστηκαν μέσω μιας διαδικασίας παραγωγής, όπου ποσότητα κεκαθαμένου νερού που αντιστοιχεί σε περίπου 30% του συνολικού όγκου παρτίδας προστίθεται σε ένα δοχείο ανάμιξης (κύριο δοχείο ανάμιξης). Το δραστικό συστατικό προστίθεται στο ανωτέρω διάλυμα υπό συνεχή ανάδευση μέχρι να διαλυθεί εντελώς. Η υγρή σορβιτόλη και η αιθανόλη προστίθενται διαδοχικά στο ίδιο δοχείο και
- 15 αναμειγνύονται μέχρι πλήρους διάλυσης. Η υδροξυμεθυλοκυτταρίνη ή η υδροξυαιθυλοκυτταρίνη προστίθεται σε αυτό και αναμειγνύεται μέχρι πλήρους διάλυσης. Ένα ρυθμιστικό διάλυμα παρασκευάζεται σε ένα βοηθητικό δοχείο με προσθήκη άνυδρου φωσφορικού δινατρίου και μονοϋδρικού δισόξινου φωσφορικού νατρίου, και ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Το ρυθμιστικό διάλυμα μεταφέρεται
- 20 στο κύριο δοχείο και αναμειγνύεται. Το γλυκαντικό και η γεύση προστίθενται και αναμειγνύονται διαδοχικά έως ότου διαλυθούν πλήρως. Το pH του πόσιμου διαλύματος ρυθμίζεται, εάν χρειάζεται, στην επιθυμητή τιμή με την προσθήκη μιας ποσότητας υδατικού διαλύματος φωσφορικού οξέος (10%) ή/και καυστικού νατρίου (1N). Ο όγκος του πόσιμου διαλύματος ρυθμίζεται στον επιθυμητό όγκο παρτίδας με την προσθήκη
- 25 ρυθμιστικού διαλύματος.

Πίνακας 1

| Σύνθεση                                                   | A1                      | A2                   | A3                             | A4                             | A5                      |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Υδροχλωρική Ρανιτιδίνη<br>αντιστοιχεί σε<br>Ρανιτιδίνη    | 11.17<br>10             | 22.33<br>20          | 33.5<br>30                     | 39.08<br>35                    | 39.08<br>35             |
| Νατριούχα σακχαρίνη                                       | 5                       | 5                    | 5                              | 5                              | 5                       |
| Γεύση μέντα                                               | 5                       | 5                    | 5                              | 5                              | 5                       |
| Υδροξυμεθυλοκυτταρίνη                                     | 5                       | 5                    | 5                              | 5                              | -                       |
| Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη                                     | -                       | -                    | -                              | -                              | 5                       |
| Σορβιτόλη 70%                                             | 157                     | 157                  | 157                            | 157                            | 157                     |
| Αιθανόλη 96%                                              | 80                      | 80                   | 80                             | 80                             | 80                      |
| Φαρμακευτικά αποδεκτό<br>ρυθμιστικό διάλυμα<br>φωσφορικών | έως 1ml                 | έως 1ml              | έως 1ml                        | έως 1ml                        | έως 1ml                 |
| pH διαλύματος                                             | 7.0                     | 7.2                  | 7.0                            | 7.2                            | 7.2                     |
| Γεύση διαλύματος                                          | Εύγευστο<br>(επίπεδο 1) | Πικρό<br>(επίπεδο 2) | Έντονα<br>πικρό<br>(επίπεδο 3) | Έντονα<br>πικρό<br>(επίπεδο 3) | Εύγευστο<br>(επίπεδο 1) |

- Όπως αποκαλύπτεται, όταν η συγκέντρωση της ρανιτιδίνης αυξάνεται πέρα από τα 20 mg/ml, το πόσιμο διάλυμα καθίσταται ιδιαίτερα προβληματικό όσον αφορά στην εύκολη επικάλυψη της γεύσης με την προσθήκη υδροξυμεθυλοκυτταρίνης, γλυκαντικών παραγόντων και γευστικών παραγόντων .

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 2

- Έξι υγρές συνθέσεις μελετήθηκαν σε σχέση με την εμφάνιση και την τιμή πικρότητάς τους, σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφεται στην παράγραφο 2.8.15 της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας Ph.Eur-8.0. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε μια ομάδα ενήλικων γευσιγνωστών που αποτελείται από 7 άτομα.

Αυτές οι συνθέσεις παρασκευάστηκαν μέσω μιας διαδικασίας παραγωγής, όπως αυτή που περιγράφηκε στο παράδειγμα 1.

**Πίνακας 2:**

| Συστατικό                                              | Συνθέσεις (mg/ml) |                  |                  |                    |                    |                    |
|--------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                                        | B1                | B2               | B3               | B4                 | B5                 | B6                 |
| Υδροχλωρική Ρανιτιδίνη<br>αντιστοιχεί σε<br>Ρανιτιδίνη | 33.5<br>30        | 33.5<br>30       | 33.5<br>30       | 33.5<br>30         | 33.5<br>30         | 33.5<br>30         |
| Σουκραλόζη                                             | -                 | 2                | 1                | -                  | -                  | -                  |
| Ασπαρτάμη                                              | -                 | -                | -                | 2                  | -                  | -                  |
| Στεβιοσίδη                                             | -                 | -                | -                | -                  | 2                  | -                  |
| Ρεμπαουδιοσίδη                                         | -                 | -                | -                | -                  | -                  | 2                  |
| Γεύση Μέντα                                            | 5                 | 5                | 5                | 5                  | 5                  | 5                  |
| Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη                                  | 5                 | -                | 0.5              | 3                  | 3                  | 3                  |
| Σορβιτόλη 70%                                          | 157               | 157              | 157              | 157                | 157                | 157                |
| Αιθανόλη 96%                                           | 80                | 80               | 80               | 80                 | 80                 | 80                 |
| NaOH 1.0N ή διάλυμα<br>φωσφορικού οξέος 10%            | pH 7.0            |                  |                  |                    |                    |                    |
| Φαρμακευτικά αποδεκτό<br>ρυθμιστικό διάλυμα            | έως 1ml           |                  |                  |                    |                    |                    |
| Γεύση διαλύματος<br>(τιμή πικρότητας)                  | Πικρό<br>(31453)  | Πικρό<br>(22418) | Πικρό<br>(16001) | Εύγευστο<br>(3973) | Εύγευστο<br>(4473) | Εύγευστο<br>(5973) |

5

### ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 3

Οι πίνακας 3 δείχνει προτιμώμενες συνθέσεις σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση.

Οι συνθέσεις παρασκευάστηκαν μέσω μιας διαδικασίας παραγωγής, όπως αυτή που περιγράφηκε στο παράδειγμα 1.

10

Πίνακας 3:

| Συστατικό                                              | Συνθέσεις (mg/ml) |                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                        | Γ1                | Γ2                |
| Υδροχλωρική Ρανιτιδίνη<br>αντιστοιχεί σε<br>Ρανιτιδίνη | 33.5<br>30        | 33.5<br>30        |
| Υγρή σορβιτόλη 70%                                     | 157.0             | 157.0             |
| Αιθανόλη 96%                                           | 80.0              | 80.0              |
| Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη                                  | 3.0               | 1.5               |
| Φωσφορικό δινάτριο, άνυδρο                             | 5.11              | 5.11              |
| Δισόξινο φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό                  | 2.185             | 2.185             |
| Νατριούχα σακχαρίνη                                    | 6.0               | 6.0               |
| Σουκραλόζη                                             | 2.0               | 1.0               |
| Καυστικό νάτριο 1.0N                                   | pH 7.0            |                   |
| Γεύση διαλύματος<br>(τιμή πικρότητας)                  | Εύγεστο<br>(2138) | Εύγεστο<br>(3045) |

**ΑΞΙΩΣΕΙΣ**

1. Ένα υδατικό πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα το οποίο περιλαμβάνει υδροχλωρική ρανιτιδίνη ως δραστικό συστατικό σε συγκέντρωση η οποία αντιστοιχεί σε συγκέντρωση ρανιτιδίνης από 20 mg/ml έως 40 mg/ml, υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, ένα ή περισσότερα γλυκαντικά που επιλέγονται από την ομάδα που αποτελείται από την σουκραλόζη, την ασπαρτάμη, την στεβιοσίδη και την ρεμπαουδιοσίδη, 150 mg/ml έως 170 mg/ml υγρή σορβιτόλη 70%, 70 mg/ml έως 90 mg/ml αιθανόλη 96% και νερό, όπου το pH του διαλύματος είναι από 6.9 έως 7.3.
2. Ένα υδατικό πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με την αξίωση 1 όπου η συγκέντρωση της υδροχλωρικής ρανιτιδίνης είναι από 25 mg/ml έως 35 mg/ml.
3. Ένα υδατικό πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 2 όπου η συγκέντρωση της υδροξυαιθυλοκυτταρίνης είναι από 1 έως 5 mg/ml.
4. Ένα υδατικό πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 3 όπου το γλυκαντικό είναι η σουκραλόζη.
5. Ένα υδατικό πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 4, το οποίο αποτελείται από  
33.5 mg/ml υδροχλωρική ρανιτιδίνη που αντιστοιχεί σε 30 mg/ml ρανιτιδίνης  
157.0 mg/ml υγρή σορβιτόλη 70%,  
80.0 mg/ml αιθανόλη 96%,  
3.0 mg/ml υδροξυαιθυλοκυτταρίνη  
5.11 mg/ml φωσφορικό δινάτριο, άνυδρο  
2.185 mg/ml δισόξινο φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό  
6.0 mg/ml νατριούχα σακχαρίνη,  
2.0 mg/ml σουκραλόζη,  
5.0 mg/ml γεύση tutti frutti,  
καυστικό νάτριο, κεκαθαρμένο νερό και το pH του διαλύματος είναι 7.0.

6. Ένα υδατικό πόσιμο φαρμακευτικό διάλυμα σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 4, το οποίο αποτελείται από
- 33.5 mg/ml υδροχλωρική ρανιτιδίνη που αντιστοιχεί σε 30 mg/ml ρανιτιδίνης
- 157.0 mg/ml υγρή σορβιτόλη 70%,
- 5 80.0 mg/ml αιθανόλη 96%,
- 1.5 mg/ml υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
- 5.11 mg/ml φωσφορικό δινάτριο, άνυδρο
- 2.185 mg/ml δισόξινο φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό
- 3.0 mg/ml νατρίουχα σακχαρίνη,
- 10 1.0 mg/ml σουκραλόζη,
- 2.5 mg/ml γεύση tutti frutti,
- καυστικό νάτριο, κεκαθαρμένο νερό και το pH του διαλύματος είναι 7.0.



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ  
(Ο.Β.Ι.)

## ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης  
20150100003

| ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ |                                                                                                                                                                                                                |                   |                                           |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|
| Κατηγορία                     | Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων                                                                                                                                        | Σχετικό με αξίωση | Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2015(AL) |
| D X                           | EP0835653 A1 / McNEIL-PPC, INC.<br>15.04.1998<br>*σελ.3 σειρές 9-11 & σειρές 28-57*<br>*σελίδα 4 σειρά 4 - σειρά 16*<br>*αξιώσεις 1,3,7,8*                                                                     | 1,2               | A61K 31/341<br>A61K 9/00<br>A61K 9/08     |
| Y                             | US20060100271 A1 / WHITEHEAD<br>11.05.2006<br>*σελ. 1 παράγρ.[0014] - σελ. 2 παράγρ.[0015]*<br>*σελ. 2 παράγρ. [0018], [0019], [0022]*<br>*σελ. 3 παράγραφος [0022]*                                           | 1-4               |                                           |
| D Y                           | GB2198352 A / GLAXO GROUP LIMITED<br>15.06.1988<br>*ολόκληρο το έγγραφο*                                                                                                                                       | 1-4               |                                           |
| Y                             | GRXP2016011 /<br>03.10.2011<br>RANITIDINE by Caraco<br>Pharmaceutical Laboratories Ltd<br>Ανακτήθηκε από το Internet: "http://<br>medlibrary.org/lib/rx/meds/ranitidine-27/"<br>*σελ. 1 παράγρ. "DESCRIPTION"* | 1,2,4             |                                           |
| A                             | EP0431759 A1 / GLAXO GROUP LIMITED<br>12.06.1991<br>*ολόκληρο το έγγραφο*                                                                                                                                      | 1-6               | Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν             |
| A                             | US20110136851 A1 / JAEGER ET AL.<br>09.06.2011<br>*ολόκληρο το έγγραφο*                                                                                                                                        | 1-6               | A61K                                      |

|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας :                                                                                                                                                                 | 02/02/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| X: ιδιαίτερα σχετικό αν ληφθεί μεμονωμένα<br>Y: ιδιαίτερα σχετικό αν συνδυαστεί με άλλο έγγραφο της ίδιας κατηγορίας<br>A: τεχνολογικό υπόβαθρο<br>O: μη έγγραφη αποκάλυψη<br>P: ενδιάμεσο έγγραφο | T: βασική θεωρία ή αρχή στην οποία βασίζεται η εφεύρεση<br>E: προγενέστερο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο δημοσιεύτηκε την ημερομηνία κατάθεσης ή μετά από αυτήν<br>D: έγγραφο αναφερόμενο στην αίτηση<br>L: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους<br>.....<br>Δ: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο |