

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (OBI)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20160100607

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσης: **05.02.2018**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1009209**

A61K 31/5377 ^(2017.01)

A61K 9/16 ^(2017.01)

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **17.11.2016**

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
20.04.2018 ΕΔΒΙ 2/2018

(73) Δικαιούχος (οι):
ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ; Δερβενακίων 6, 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ
(ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):
ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ; Δερβενακίων 6, 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ
(ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(72) Εφευρέτης (ες):
ΚΑΡΑΒΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΑΝΔΡΕΑ; , GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΕΡΙΕΧΟΝ ΕΝΑΝ ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΥΤΟΥ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AN ANTIEMETIC AGENT AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) Περίληψη

Η παρούσα εφεύρεση αφορά σταθερή, στερεή φαρμακοτεχνική μορφή για χορήγηση διά στόματος περιέχουσα θεραπευτικά δραστική ποσότητα ενός αντιεμετικού παράγοντα, και συγκεκριμένα Απρεπιτάντης, καθώς και δραστική ποσότητα ενός σταθεροποιητή επιφανείας ώστε να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα. Η εφεύρεση αφορά επίσης τη μέθοδο παρασκευής του ως άνω σκευάσματος, pellet.

G R 2 0 1 6 0 1 0 0 6 0 7 G R 1 0 0 9 2 0 9

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΠΕΡΙΕΧΟΝ ΕΝΑΝ ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ
ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΑΥΤΟΥ

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

5

Η παρούσα εφεύρεση αφορά σταθερό φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση δια στόματος περιέχον θεραπευτικά δραστική ποσότητα ενός αντιεμετικού παράγοντα, όπως Απρεπιτάντη, καθώς και τη μέθοδο παρασκευής του παραπάνω σκευάσματος.

10 ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Η ναυτία και ο έμετος είναι επιζήμιες παρενέργειες της αγωγής με αντинеοπλαστικούς παράγοντες. Οι ασθενείς συνήθως περιγράφουν τη ναυτία και τον έμετο ως τις πλέον ανησυχητικές παρενέργειες της χημειοθεραπείας. Επιπλέον, η ναυτία και ο έμετος ενδέχεται να προκαλέσουν μεταβολικές διαταραχές, εκφυλισμό της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης και της λειτουργικότητας, διατροφική υποβάθμιση, ανορεξία, επιδείνωση των επιδόσεων και της νοητικής κατάστασης του ασθενούς, διάσπαση τραύματος και σχάση οισοφάγου.

Κατά τις περασμένες δεκαετίες σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στη διαχείριση της επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία ναυτίας και έμετου (CINV). Η κυκλοφορία αντιεμετικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων υποδοχέων ντοπαμίνης και των ανταγωνιστών των υποδοχέων σεροτονίνης, συνέβαλε σε κάποιον βαθμό στη μείωση ή πρόληψη της ναυτίας και του έμετου. Παρόλα αυτά, η αποτελεσματικότητα των παραπάνω φαρμάκων περιορίστηκε εν πολλοίς στον οξύ έμετο ακόμα και όταν η χρήση ξεκινούσε πριν την πρώτη δόση του αντικαρκινικού φαρμάκου σε κάθε κύκλο θεραπείας.

Τα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνδεση της ουσίας P με τους υποδοχείς της νευροκινίνης 1 (NK₁) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντιεμετικοί παράγοντες, δεδομένου ότι αυτοί οι νευροδιαβιβαστές εμπλέκονται στην παθογόνο αιτιολογία του έμετου. Η Απρεπιτάντη είναι η πρώτη ουσία αυτής της νέας κατηγορίας αντιεμετικών φαρμάκων που χορηγείται δια στόματος και αποτελεί ισχυρό, επιλεκτικό μη πεπτιδικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της NK₁ που διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και αναστέλλει τόσο τον οξύ όσο και τον όψιμο έμετο που προκαλείται από κυτταροτοξικά φάρμακα χημειοθεραπείας.

Η χημική ονομασία της Απρεπιτάντης είναι 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινυλο]αιθοξύ]-3-(4-φθοροφαινυλο)-4-μορφολινυλο]μεθυλο]-1,2-διωδρο-3H-12-τριαζολ-3-όνη. Είναι υπόλευκο κρυσταλλικό στερεό. Ο μοριακός της τύπος είναι $C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$ που αντιστοιχεί σε μοριακό βάρος 534,427. Εμφανίζει πολύ περιορισμένη διαλυτότητα σε ύδωρ και εύλογα υψηλή διαλυτότητα σε μη πολικά μόρια, όπως τα έλαια. Το γεγονός αυτό συνεπώς υποδηλώνει ότι η Απρεπιτάντη στο σύνολό της αποτελεί μη πολική ουσία, παρά το γεγονός ότι μεμονωμένα μέρη της είναι πολικά.

10 Η ευρεσιτεχνία WO2012/136816 A2 αφορά φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση δια στόματος, το οποίο περιέχει σωματίδια ενός συμπλόκου αποτελούμενου από τουλάχιστον μία δραστική ουσία με ιοντοανταλλακτική ρητίνη, στην οποία ευρεσιτεχνία τα παραπάνω σωματίδια είναι επικαλυμμένα με βιοπροσκολλώμενη στοιβάδα επικάλυψης αποτελούμενη από τουλάχιστον ένα βιοπροσκολλώμενο υλικό.

15 Η ευρεσιτεχνία EP 2582697 A1 αφορά σταθερό σκεύασμα νανοδομημένης Απρεπιτάντης με μέσο μέγεθος σωματιδίων μικρότερο από περίπου 200 nm, το οποίο περιέχει θεικό δωδεκακυλικό νάτριο και Soluplus, ενώ το σκεύασμα της ευρεσιτεχνίας παρασκευάζεται σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής και κατά προτίμηση σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής μικρορευστοδυναμικής.

20

Παρά το γεγονός ότι έκαστη εκ των παραπάνω ευρεσιτεχνιών αποτελεί απόπειρα να παρακαμφθούν τα προβλήματα σταθερότητας και διαλυτότητας των φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν Απρεπιτάντη, συνεχίζει να υφίσταται ανάγκη ύπαρξης ενός φαρμακευτικού σκεύασματος, το οποίο να μην αντιμετωπίζει τέτοιου είδους προβλήματα.

25

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

Στόχος της παρούσας ευρεσιτεχνίας είναι η παροχή ενός σταθερού στερεού φαρμακοτεχνικού σκεύασματος για χορήγηση δια στόματος που να περιέχει ως δραστική ουσία έναν αντιεμετικό παράγοντα, και συγκεκριμένα Απρεπιτάντη, και το οποίο να ξεπερνά τις δυσχέρειες της προηγούμενης τεχνολογικής γενιάς.

30

Επίσης, στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή ενός φαρμακευτικού σκευάσματος σε μορφή καψακίου το οποίο να περιέχει Απρεπιτάντη, να επιλύει το ζήτημα της μικρής υδατοδιαλυτότητας της δραστικής ουσίας και να έχει αποδεκτές φαρμακοτεχνικές ιδιότητες.

- 5 Ένας ακόμα στόχος της παρούσας ευρεσιτεχνίας είναι η παροχή μιας στερεάς φαρμακοτεχνικής μορφής για χορήγηση δια στόματος, η οποία να αποτελείται από Απρεπιτάντη ως δραστική ουσία, να είναι βιοδιαθέσιμη και με ικανοποιητικό χρόνο ζωής.

- 10 Κύριος στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η επιλογή του βέλτιστου συνδυασμού των φαρμακευτικά αποδεκτών εκδόχων και της μεθόδου παρασκευής ώστε να επιτευχθεί το κατάλληλο προφίλ διάλυσης και η σταθερότητα που απαιτείται για την τελική φαρμακοτεχνική μορφή. Η προαναφερθείσα φαρμακοτεχνική μορφή προσφέρει προβλεπόμενους και αναπαραγόμενους ρυθμούς αποδέσμευσης του φαρμάκου ώστε να επιτευχθεί καλύτερη θεραπεία των ασθενών.

15

Σύμφωνα με τις παραπάνω πτυχές της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση δια στόματος, το οποίο περιέχει Απρεπιτάντη ως δραστική ουσία και τουλάχιστον έναν σταθεροποιητή επιφανείας ώστε να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα.

- 20 Σύμφωνα με μια άλλη πτυχή της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται μέθοδος παρασκευής μιας σταθερής, στερεής φαρμακοτεχνικής μορφής για χορήγηση δια στόματος αποτελούμενης από Απρεπιτάντη ως δραστική ουσία καθώς και από έναν τουλάχιστον σταθεροποιητή επιφανείας ώστε να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα, και η οποία μέθοδος να αποτελείται από τα κάτωθι στάδια:

- 25 -παρασκευή ενός υδατικού εναιωρήματος της δραστικής ουσίας και των σταθεροποιητών επιφανείας,
- άλεσμα έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό μέγεθος σωματιδίων,
- προσθήκη του παράγοντα επαναδιαλυτοποίησης σε ύδωρ,
- ανάμειξη του διαλύματος του παράγοντα επαναδιαλυτοποίησης με το μείγμα που
30 αλέστηκε,
-επικάλυψη δια ψεκασμού σε στερεό υπόστρωμα,
-πλήρωση.

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

5 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.

10

Η παρούσα εφεύρεση παρέχει φαρμακευτικά σκευάσματα Απρεπιτάντης για χορήγηση δια στόματος, τα οποία δεν εμφανίζουν τα μειονεκτήματα των άλλων γνωστών φαρμακευτικών σκευασμάτων, δεδομένου ότι διαθέτουν βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα κατά την χορήγηση δια στόματος.

15

Ευχάριστη έκπληξη αποτέλεσε η διαπίστωση ότι η προσθήκη σταθεροποιητών επιφανείας σε συγκεκριμένη ποσότητα στις στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές της Απρεπιτάντης βελτιώνει αισθητά τη βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος.

20

Πιο συγκεκριμένα, ο στόχος επιτυγχάνεται όταν οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές της Απρεπιτάντης περιέχουν σταθεροποιητές επιφανείας σε ποσοστό 2-15% κατά βάρος και ακόμα καλύτερα σε ποσοστό 4-12% κατά βάρος.

25

Ο σταθεροποιητής επιφανείας προσκολλάται στη δραστική ουσία αλλά δεν δημιουργεί χημικούς δεσμούς με αυτήν ούτε αλληλεπιδρά χημικά με το φάρμακο. Αυτού του είδους οι χημικοί δεσμοί ή η αλληλεπίδραση δεν είναι επιθυμητοί δεδομένου ότι ενδέχεται να αλλοιώσουν τη λειτουργία του φαρμάκου. Στους προτιμώμενους σταθεροποιητές επιφανείας περιλαμβάνονται οι εξής: λαουρυλοθειικό νάτριο (SLS), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (HPC), HPC-H, HPC-M, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (HPMC), καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό νάτριο, μεθυλοκυτταρίνη, πολυοξυαιθυλενο-πολυοξυπροπυλενο συμπολυμερή, εστέρες λιπαρών οξέων πολυοξυαιθυλενίου σορβιτάνης.

30

Στην παρούσα εφεύρεση προτιμώνται ως σταθεροποιητές επιφανείας τα εξής: SLS, HPC-H, HPC-M, HPMC, ένα πολυοξυαιθυλενο-πολυοξυπροπυλενο συμπολυμερές και οι εστέρες λιπαρών οξέων πολυοξυαιθυλενίου σορβιτάνης.

Η δραστηριότητα του φαρμάκου αυξάνεται όταν η Απρεπιτάντη αναμειχθεί απευθείας με τον σταθεροποιητή επιφανείας και το μείγμα αλεσθεί ώστε να αποκτήσει D95 μεγαλύτερο του ενός micron.

5

Ως μηχανικό μέσο για τη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων του μείγματος δραστηρικής ουσίας και σταθεροποιητών επιφανείας μπορεί να χρησιμοποιηθεί μύλος άλεσης. Οι κατάλληλοι μύλοι άλεσης μπορεί να είναι σφαιρόμυλοι, μύλοι τριβής, δονούμενοι μύλοι καθώς και μύλοι που περιέχουν διάφορα μέσα, όπως μύλοι άμμου και μύλοι χαντρών.

10

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα της παρούσας εφεύρεσης είναι πιθανό να περιέχουν επίσης ένα ή και περισσότερα πρόσθετα έκδοχα της φαρμακοτεχνικής μορφής, όπως παράγοντες επαναδιαλυτοποίησης, υπό την προϋπόθεση ότι είναι συμβατά με τη δραστηρική ουσία του σκευάσματος ώστε να μην αλληλεπιδρούν με τη δραστηρική ουσία στο σκεύασμα αλλά να αυξάνουν τη σταθερότητα του φαρμάκου και τη διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος.

15

Στους προτιμώμενους παράγοντες επαναδιαλυτοποίησης περιλαμβάνονται σάκχαρα, όπως γλυκόζη, μαννιτόλη, λακτόζη, δεξτρόζη, ξυλιτόλη ή σακχαρόζη, κυρίως δε σακχαρόζη. Ο παράγοντας επαναδιαλυτοποίησης περιέχεται σε ποσότητα 10-50% κατά βάρος και ακόμα καλύτερα σε ποσότητα 20-45% κατά βάρος.

20

Το διάλυμα του παράγοντα επαναδιαλυτοποίησης αναμειγνύεται με το αλεσμένο μείγμα της δραστηρικής ουσίας και των σταθεροποιητών επιφανείας και το μείγμα που λαμβάνεται ψεκάζεται σε στερεό υπόστρωμα.

25

Τα προτιμώμενα στερεά υποστηρίγματα περιλαμβάνουν σάκχαρα, άμυλο, κυτταρίνη και κυρίως σφαιρίδια ή συσσωματώματα μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης. Το στερεό υπόστρωμα περιέχεται σε ποσότητα 5-50% κατά βάρος και ακόμα καλύτερα σε ποσότητα 10-30% κατά βάρος.

30

Τα παρακάτω παραδείγματα καταδεικνύουν τις προτιμώμενες αποδόσεις σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση χωρίς να περιορίζουν το εύρος ή το πνεύμα της εφεύρεσης. Τα σκευάσματα 1 & 2 περιέχουν σταθεροποιητές επιφανείας που έχουν επιλεγεί μεταξύ HPC,

HPMC, SLS, ένα πολυοξαιθυλενο-πολυοξυπροπυλενο συμπολυμερές, σακχαρόζη ως παράγοντα επαναδιαλυτοποίησης και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη ως στερεό υπόστρωμα.

5 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Πίνακας 1: Σκευάσματα 1 & 2

Σκεύασμα	%	
	1	2
Απρεπιτάντη	36,36	35,71
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	19,25	21,09
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη	7,40	-
Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη	-	7,35
Λαουρυλοθειικό νάτριο	0,63	-
Πολυοξαιθυλενο-πολυοξυπροπυλενο συμπολυμερές	-	0,13
Σακχαρόζη	36,36	35,71
Σύνολο	100	

- 10 Τα προτιμώμενα σκευάσματα βάσει της παρούσας εφεύρεσης (Σκευάσματα 1 & 2) παρασκευάζονται σύμφωνα με την παρακάτω μέθοδο παρασκευής:
- παρασκευή του Μείγματος Α μέσω ανάμειξης της Απρεπιτάντης και των σταθεροποιητών επιφανείας και κατόπιν άλεσμα έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό μέγεθος σωματιδίων,
 - παρασκευή του Διαλύματος Β μέσω προσθήκης σακχαρόζης σε ύδωρ,
- 15 -ανάμειξη του Μείγματος Α με το Διάλυμα Β,
- επικάλυψη του τελικού μείγματος δια ψεκασμού σε μικροκρυσταλλικά συσσωματώματα,
 - πλήρωση σε καψάκια.

- 20 Ενόσω η παρούσα εφεύρεση περιγράφεται αναφορικά με τη συγκεκριμένη προσέγγιση, 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.

1. Φαρμακευτικό σκεύασμα για χορήγηση δια στόματος περιέχον έναν αντιεμετικό παράγοντα, όπως Απρεπιτάντη, ως δραστική ουσία καθώς και δραστική ποσότητα ενός ή
5 περισσότερων σταθεροποιητών επιφανείας ώστε να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα.
2. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου ο αντιεμετικός παράγοντας είναι Απρεπιτάντη.
- 10 3. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου περιέχεται ένας ή περισσότεροι σταθεροποιητές επιφανείας, όπως λαουρυλοθειικό νάτριο (SLS), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (HPC), HPC-M, HPC-H, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (HPMC), καρβοξυμεθυλοκυτταρινικό νάτριο, μεθυλοκυτταρίνη, πολυοξυαιθυλενο-πολυοξυπροπυλενο συμπολυμερή, εστέρες λιπαρών οξέων πολυοξυαιθυλενίου σορβιτάνης.
- 15 4. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου περιέχεται ένας ή και περισσότεροι σταθεροποιητές επιφανείας που κατά προτίμηση επιλέγονται μεταξύ SLS, HPC, HPC-H, HPC-M, HPMC, πολυοξυαιθυλενο-πολυοξυπροπυλενο συμπολυμερούς, εστέρων λιπαρών οξέων πολυοξυαιθυλενίου σορβιτάνης.
- 20 5. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 1, περιέχον έναν ή περισσότερους σταθεροποιητές επιφανείας σε ποσότητα 2-15% κατά βάρος του σκευάσματος.
6. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με οποιαδήποτε προηγούμενη αξίωση, το οποίο να
25 περιέχει επίσης έναν παράγοντα επαναδιαλυτοποίησης και ένα στερεό υπόστρωμα.
7. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 6, όπου ο παράγοντας επαναδιαλυτοποίησης είναι σακχαρόζη και το στερεό υπόστρωμα είναι μικροκρυσταλλική
κυτταρίνη.
- 30 8. Φαρμακευτικό σκεύασμα σύμφωνα με την αξίωση 7, όπου η σακχαρόζη περιέχεται σε ποσότητα 10-50% κατά βάρος του σκευάσματος και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη σε ποσότητα 5-50% κατά βάρος του σκευάσματος.

9. Μέθοδος για την παρασκευή μιας σταθερής, στερεάς φαρμακοτεχνικής μορφής για χορήγηση δια στόματος, η οποία να περιέχει έναν αντιεμετικό παράγοντα όπως Απρεπιτάντη ως δραστική ουσία καθώς και δραστική ποσότητα ενός ή περισσότερων σταθεροποιητών επιφανείας ώστε να βελτιωθεί η βιοδιαθεσιμότητα, και η οποία μέθοδος να αποτελείται από τα κάτωθι στάδια:
- 5 -παρασκευή του Μείγματος Α μέσω ανάμειξης της Απρεπιτάντης και του σταθεροποιητή ή των σταθεροποιητών επιφανείας και κατόπιν άλεσμα του μείγματος έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό μέγεθος σωματιδίων,
- παρασκευή του Διαλύματος Β μέσω προσθήκης σακχαρόζης σε ύδωρ,
- 10 -ανάμειξη του Μείγματος Α με το Διάλυμα Β,
- επικάλυψη του τελικού μείγματος δια ψεκασμού σε μικροκρυσταλλικά συσσωματώματα,
- πλήρωση σε καψάκια.
10. Μέθοδος σύμφωνα με την αξίωση 9, όπου οι σταθεροποιητές επιφανείας επιλέγονται ανάμεσα σε HPC, HPMC, SLS και ένα πολυοξυαιθυλενο-πολυοξυπροπυλενο συμπολυμερές.
- 15



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20160100607

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2017(AL)
E	GR1009002 B / ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ.... 31.03.2017 * ολόκληρο το έγγραφο *	1-10	
X	US20040214746 A1 / BOSCH et al. 28.10.2004 *σελ. 2 παράγρ. [0012], [0015], [0022]* *σελ. 3 παράγρ. [0026], [0029], [0033]* *σελ. 5 παράγραφοι [0068] - [0070] * *σελ. 6 παράγραφος [0073] * *σελ. 9 παράγραφοι [0107] - [0109] * *σελ. 9 παρ. [0116] - σελ. 11 παρ. [0139]*	1-10	A61K 31/5377 A61K 9/16
X	GR20150100035 A / ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε. 30.07.2016 *σελ. 18 σειρά 20 - σελ. 19 σειρά 3* *σελ. 18, πίνακ. 8, δοκιμές 10A-10D*	1-8	
X	US20090209541 A1 / JAIN et al. 20.08.2009 *σελ. 1 παράγραφοι [0030] - [0037] * *σελ. 3 παρ. [0052] - σελ. 4 παρ. [0054]* *σελ. 5 παράγραφοι [0074], [0077] *	1-7	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν
X	WO2011158053 A1 / NANOFORM CARDIOVASCULAR THERAPEUTICS LTD et al. 22.12.2011 *σελ. 4 σειρά 5 - σελ. 5 σειρά 5 *	1-4	A61K
X	US20100151035 A1 / RAMASWAMI et al. 17.06.2010 *σελ. 2 παράγραφοι [0031] - [0039]* *σελ. 3 παράγραφοι [0051] - [0067]* *σελίδες 3 - 4, παράδειγμα 1 *	1-5	
Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 01/12/2017			
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			