

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20160100175

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίωσης: **19.05.2017**

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1009040**

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **20.04.2016**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

A61K 31/5575 ^(2017.01)

A61K 9/00 ^(2017.01)

A61K 31/5377 ^(2017.01)

A61K 47/44 ^(2017.01)

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:
04.08.2017 ΕΔΒΙ 5/2017

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):
**ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**; με δ.τ. 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
ΑΝΔΡΕΑ**; , GR. **ΦΟΥΣΤΕΡΗΣ ΜΑΝΩΛΗΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ**; ,
GR.

(73) Δικαιούχος (οί):

**ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΝΩΝΥΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΙ
ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**; με δ.τ. ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.
Δερβενακίων 6, 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ (ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟΥ

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

PRESERVATIVE FREE PHARMACEUTICAL OPHTHALMIC COMPOSITIONS

(57) Περίληψη

Η παρούσα εφεύρεση αφορά ένα οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού για τη μείωση της υψηλής ενδοφθάλμιας πίεσης περιέχον Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης, καθώς και τη μέθοδο παρασκευής αυτών.

G R 2 0 1 6 0 1 0 0 1 7 5 G R 1 0 0 9 0 4 0

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟΥ

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

- 5 Η παρούσα εφεύρεση αφορά υδατικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού για τη μείωση της υψηλής ενδοφθάλμιας πίεσης, το οποίο περιέχει ανάλογο προσταγλανδίνης F2α ή συνδυασμό αναλόγου προσταγλανδίνης F2α και ανταγωνιστή των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Επιπλέον, αυτού του είδους τα ελεύθερα συντηρητικού σκευάσματα συσκευάζονται σε περιέκτη που διασφαλίζει τη φυσική και χημική σταθερότητα του
- 10 προϊόντος.

ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

- 15 Το γλαύκωμα αποτελεί μια εκφυλιστική ασθένεια των οφθαλμών, στην οποία η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση διακόπτει τη φυσιολογική λειτουργία του οφθαλμού προκαλώντας μη αναστρέψιμη βλάβη στην κεφαλή του οπτικού νεύρου καθώς και απώλεια της οπτικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, ένας γλαυκωματικός ασθενής εμφανίζει απώλεια περιφερικής όρασης και κατόπιν απώλεια κεντρικής όρασης όταν υπάρχει αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, η οποία αν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να προκαλέσει τύφλωση.

- 20 Οι περισσότεροι ασθενείς με γλαύκωμα λαμβάνουν φάρμακα τοπικής χρήσης που ελέγχουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον είναι αγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων, σκευάσματα επινεφρίνης, προσταγλανδίνες που μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την υδατική ροή, ανταγωνιστές των β-
- 25 αδρενεργικών υποδοχέων και αναστολείς καρβονικής ανάδρασης, οι οποίοι δρουν μειώνοντας την υδατική παραγωγή. Αν και η καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή για την ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης είναι η τοπική χρήση β-αναστολέων, κατά τα πρόσφατα χρόνια έχει αυξηθεί η χρήση προσταγλανδινών ως αρχική θεραπεία.

- 30 Πιο συγκεκριμένα, τα ανάλογα Προσταγλανδίνης F2α χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος και της οφθαλμικής υπερτονίας λόγω της αποτελεσματικότητάς τους και των περιορισμένων συστημικών παρενεργειών. Τα περισσότερα ανάλογα προσταγλανδίνης F2α περιγράφονται στις ευρεσιτεχνίες US-B-

5886035, US-B-5807892 και US-B-6096783 και περιλαμβάνουν Ταφλουπρόστη, Τραβοπρόστη, Λατανοπρόστη, Βιματοπρόστη και άλλα.

5 Η Λατανοπρόστη είναι εκλεκτικός προστανοειδής αγωνιστής υποδοχέων FP, ο οποίος μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού. Η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης στον άνθρωπο ξεκινά τρεις με τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση και η μέγιστη δράση επιτυγχάνεται μετά από οκτώ με δώδεκα ώρες. Η μείωση της πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες.

10 Η Λατανοπρόστη είναι άχρωμο έως υποκίτρινο ιξώδες έλαιο με μοριακό βάρος 432,59 και είναι πρακτικά αδιάλυτο σε ύδωρ, άφθονα διαλυτό σε αιθανόλη και εξαιρετικά διαλυτό σε ακετυλονιτρίλιο.

15 Σχεδόν όλα τα ανάλογα της προσταγλανδίνης F2α είναι πρακτικά αδιάλυτα σε ύδωρ. Συνεπώς είναι αναγκαίο να επιλυθεί το πρόβλημα της διαλυτότητας ώστε να παραχθούν κατάλληλα και σταθερά οφθαλμικά διαλύματα. Η ευρεσιτεχνία EP-B-2178504 αφορά προσθήκη πολυοξυ-15-υδροξυστεατικής ένωσης ως διαλυτοποιητή στα οφθαλμικά διαλύματα προσταγλανδίνης.

20 Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση της οφθαλμικής υπερτονίας και του γλαυκώματος είναι οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, γνωστοί και ως β-αναστολείς. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στηθάγχης, της υπέρτασης, των διαταραχών του καρδιακού παλμού αλλά και άλλων τέτοιων καταστάσεων, τα τελευταία χρόνια όμως η τοπική χορήγηση στους
25 οφθαλμούς έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση σε ασθενείς με οφθαλμική υπερτονία και γλαύκωμα.

30 Η μηλεϊκή Τιμολόλη είναι ένας μη εκλεκτικός β-αναστολέας με πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες θεραπείες για το γλαύκωμα. Εμφανίζει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, ελάχιστη απώλεια δραστηριότητας καθ' όλη την διάρκεια της δόσης καθώς και ιδιότητες τοπικού αναισθητικού σε σχέση με άλλους β-αναστολείς. Οι ευρεσιτεχνίες US-B-4195085 και US-B-4861760 περιγράφουν τη χρήση Τιμολόλης ως οφθαλμικό φάρμακο.

Η μηλεϊκή Τιμολόλη είναι λευκή έως υπόλευκη, άοσμη κόνις με μοριακό βάρος 432,5 και είναι διαλυτή σε ύδωρ, αιθανόλη και μεθανόλη, ελάχιστα διαλυτή σε χλωροφόρμιο και προπυλενική γλυκόλη και αδιάλυτη σε αιθέρα και κυκλοεξάνιο.

- 5 Σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών με οφθαλμική υπερτονία οι προσταγλανδίνες από μόνες τους δεν επιφέρουν επαρκή μείωση της πίεσης ώστε να επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος. Ως αποτέλεσμα, πολλοί εκ των παραπάνω ασθενών χρειάζονται περισσότερα του ενός φαρμάκου. Καθώς η συμμόρφωση των ασθενών μειώνεται όταν οι ασθενείς υποχρεούνται να χρησιμοποιούν πολλαπλά φάρμακα για την αντιμετώπιση ενός προβλήματος, η παρούσα
- 10 εφεύρεση παρέχει επίσης συνδυασμούς σταθερής δόσης (FDC) που περιέχουν συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης σε μια ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή.

15 Η ευρεσιτεχνία EP-A-2714007 αφορά υδατικά οφθαλμικά σκευάσματα ελεύθερα συντηρητικού, τα οποία περιέχουν Λατανοπρόστη, Τιμολόλη και τουλάχιστον μία πολυβινυλική αλκοόλη.

Συνεχίζει ωστόσο να υφίσταται ανάγκη δημιουργίας ενός δραστικού και ασφαλούς οφθαλμικού σκευάσματος για τοπική χρήση, το οποίο να περιέχει Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης που να έχει βελτιωμένη σταθερότητα, καλύτερη

20 διαλυτότητα και λιγότερες παρενέργειες. Πιο συγκεκριμένα, υφίσταται ανάγκη δημιουργίας σκευάσματος ελεύθερου συντηρητικού, το οποίο θα συσκευάζεται σε περιέκτες πολλαπλών χρήσεων και θα παρέχει επαρκή δόση στον ασθενή, χωρίς απώλεια φαρμάκου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

25 Κύριος στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η ανάπτυξη ενός σταθερού οφθαλμικού σκευάσματος ελεύθερου συντηρητικού, το οποίο να περιέχει Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης και να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οφθαλμικής υπερτονίας παρέχοντας σημαντική βελτίωση έναντι των σκευασμάτων της

30 προηγούμενης στάθμης της τεχνικής.

Στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή μιας οφθαλμικής σύνθεσης που θα επιλύει τα προβλήματα που σχετίζονται με τη χαμηλή υδατοδιαλυτότητα των αναλόγων προσταγλανδίνης F2α.

Μια περαιτέρω προσέγγιση της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή οφθαλμικών διαλυμάτων που χορηγούνται εύκολα υπό μορφή σταγόνων.

- 5 Ένας επιπλέον στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή ενός θερμοδυναμικά σταθερού, υδατικού φαρμακευτικού σκευάσματος ελεύθερου συντηρητικού περιέχοντος Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης για οφθαλμική χρήση, το οποίο σκεύασμα να αντιμετωπίζει επαρκώς τα θέματα που σχετίζονται με την οφθαλμική ανεκτικότητα σε ασθενείς με γλαύκωμα.
- 10 Μια ακόμα πτυχή της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή ενός ελεύθερου συντηρητικού οφθαλμικού σκευάσματος για τοπική εφαρμογή, το οποίο θα περιέχει Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης, και το οποίο θα είναι βιοδιαθέσιμο και με ικανοποιητικό χρόνο ζωής.
- 15 Επιπροσθέτως, στόχος της παρούσας εφεύρεσης είναι η παροχή ενός οφθαλμικού προϊόντος που δεν θα περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά, θα είναι συσκευασμένο σε περιέκτη πολλαπλών χρήσεων που διατηρεί το προϊόν στείρο και θα είναι εξίσου αποτελεσματικό από θεραπευτικής απόψεως όσο και τα προϊόντα με συντηρητικά.
- 20 Σύμφωνα με τους παραπάνω στόχους της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται φαρμακευτικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού για οφθαλμική χορήγηση, το οποίο περιέχει ως δραστική ουσία Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης καθώς και ικανή ποσότητα ενός διαλυτοποιητή ώστε να επιτευχθεί επαρκής διαλυτότητα.
- 25 Σύμφωνα με μια άλλη προσέγγιση της παρούσας εφεύρεσης παρέχεται η μέθοδος παρασκευής ενός οφθαλμικού σκευάσματος ελεύθερου συντηρητικού, το οποίο περιέχει Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης καθώς και ικανή ποσότητα ενός διαλυτοποιητή και η οποία μέθοδος αποτελείται από τα κάτωθι στάδια:
- 30 -Προσθήκη διαδοχικά σε ύδωρ προς έγχυση κατάλληλων ποσοτήτων χλωριούχου νατρίου, διένυδρου δισόξινου φωσφορικού νατρίου, άνυδρου φωσφορικού δινατρίου, διένυδρου εδετικού δινατρίου σε κάποια σκευάσματα και Τιμολόλης στην περίπτωση του συνδυασμού προϊόντος σταθερής δόσης ώστε να σχηματιστεί το Διάλυμα Α.
- Προσθήκη σε ύδωρ προς έγχυση κατάλληλης ποσότητας διαλυτοποιητή και Λατανοπρόστης ώστε να σχηματιστεί το Διάλυμα Β.

-Ανάμειξη των διαλυμάτων Α και Β.

-Ρύθμιση της τιμής του pH του διαλύματος που προκύπτει σε 6 προσθέτοντας είτε υδροξείδιο του νατρίου είτε υδροχλωρικό οξύ.

5 -Ρύθμιση του τελικού όγκου μέσω προσθήκης ύδατος προς έγχυση και ανακατεύοντας έως ότου επιτευχθεί πλήρης ομοιογένεια.

-Εκ νέου ρύθμιση της τιμής του pH του διαλύματος σε 6, εφόσον απαιτείται, προσθέτοντας είτε υδροξείδιο του νατρίου είτε υδροχλωρικό οξύ.

-Ασηπτική πλήρωση των φιαλιδίων μέσω μεμβράνης φίλτρου αποστείρωσης των 0,22 μm.

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

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

15 Για τον σκοπό της παρούσας εφεύρεσης, ένα φαρμακευτικό σκεύασμα περιέχον μια δραστική ουσία ή συνδυασμό δραστικών ουσιών θεωρείται «σταθερό» εάν η παραπάνω ουσία ή συνδυασμός ουσιών αποδομείται λιγότερο ή πιο αργά από ό,τι μόνη της ή 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 ουσιαστικά ελεύθερα ξένων σωματιδίων τα οποία παρασκευάζονται και συσκευάζονται δεόντως ώστε να
25 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.

30 Σε υδατικά σκευάσματα, τα οποία οφείλουν να είναι στείρα, προστίθενται αντιμικροβιακά συντηρητικά όπως τα οφθαλμικά διαλύματα. Η χρήση συντηρητικών σε τοπικές οφθαλμικές αγωγές είναι ευρέως διαδεδομένη σε κάθε προϊόν που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί παραπάνω από μία φορά από τον ασθενή, καθότι έτσι μειώνεται ο κίνδυνος να
35 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 συντηρητικά είναι πιθανό να προκαλέσουν σοβαρές φλεγμονές των οφθαλμών σε περιπτώσεις παρατεταμένης χρήσης σε χρόνιες ασθένειες, όπως γλαύκωμα ή εν δυνάμει οφθαλμικές αλλεργίες.

5

Τα αντιμικροβιακά συντηρητικά δεν χρησιμοποιούνται σε φιαλίδια οφθαλμικών διαλυμάτων μίας χρήσης, γιατί παρασκευάζονται σε ασηπτικές συνθήκες ή αποστειρώνονται, ενώ το προϊόν του περιέκτη χρησιμοποιείται μία φορά και κατόπιν απορρίπτεται.

10

Οι ελεύθεροι συντηρητικού περιέκτες μεμονωμένων δόσεων παρουσιάζονται συνήθως ως 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.

15

Τα μειονεκτήματα αυτών των μεθόδων σχετίζονται με την αρκετά περίπλοκη τεχνολογία πλήρωσης των περιεκτών, την ανάγκη για υπερβολική πλήρωση και την ποσότητα των υλικών που απαιτείται για κάθε δόση. Με το μέσο μέγεθος μίας σταγόνας να κυμαίνεται περίπου στα 35μl και τον τυποποιημένο εμπορικό της όγκο στα 400-500μl, 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 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.

25

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 στις οφθαλμικές σταγόνες. Η παρούσα εφεύρεση παρέχει οφθαλμικές συνθέσεις πλήρως ελεύθερες συντηρητικού. Αυτού του είδους οι συνθέσεις συσκευάζονται σε περιέκτες που δίνουν τη δυνατότητα παρασκευής συνθέσεων ελεύθερων συντηρητικών, ενώ ταυτόχρονα παρέχουν χρόνο ζωής παρόμοιο με τις παραδοσιακές συνθέσεις. Οι περιέκτες της παρούσας εφεύρεσης διασφαλίζουν ότι το φάρμακο παραμένει άνευ μικροβίων ακόμα και μετά από πολλές χρήσεις.

35

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 και των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συνεπειών, όπως πόνος ή όχληση, αίσθηση ύπαρξης ξένου σώματος, τσούξιμο ή κάψιμο, αίσθηση ξηρότητας οφθαλμού, διάλυση οφθαλμικής επιφανείας.

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

Συνεπώς, παρουσιάζουμε ως παράμετρο της παρούσας εφεύρεσης ένα πολλαπλών χρήσεων οφθαλμικό προϊόν που αποτελείται από έναν περιέκτη με ενσωματωμένο σύστημα αντιβακτηριακής 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 ένα ελεύθερο συντηρητικού υδατικό διάλυμα και περιέχει φαρμακευτικά αποδεκτά έκδοχα.

Η τονικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην επιτυχή χορήγηση υδατικού διαλύματος και αναφέρεται στην ωσμωτική πίεση που ασκείται από τα άλατα στο διάλυμα. Για να είναι αποδεκτό ένα διάλυμα για οφθαλμική χρήση απαιτείται να είναι ισοτονικό με το δακρυϊκό υγρό. Ως παράγοντες τονικότητας μπορούν να επιλεγούν, ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά, τα εξής: χλωριούχο νάτριο, μαννιτόλη, δεξτρόζη, γλυκερίνη, χλωριούχο κάλιο, χλωριούχο ασβέστιο, χλωριούχο μαγνήσιο, προπυλενική γλυκόλη και γλυκερόλη. Στην παρούσα εφεύρεση προτιμάται η χρήση χλωριούχου νατρίου ως παράγοντα τονικότητας. Για να παρασκευαστούν ισοτονικά διαλύματα η περιεκτικότητα σε χλωριούχο νάτριο δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,9%. Το οφθαλμικό σκεύασμα σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση αποτελείται από χλωριούχο νάτριο σε περιεκτικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 0,25% και 0,50% (κ.ό.).

Τα οφθαλμικά διαλύματα ρυθμίζονται κατά κανόνα σε pH που διασφαλίζει τη μέγιστη σταθερότητα για τα φάρμακα που περιέχουν. Τα ρυθμιστικά διαλύματα χρησιμοποιούνται για να ελαχιστοποιήσουν κάθε μεταβολή του pH κατά την αποθήκευση που θα επηρέαζε τη σταθερότητα και τη διαλυτότητα του φαρμάκου. Οι τιμές του pH που κυμαίνονται μεταξύ

5,8 και 6,2 θεωρούνται ιδανικές για τα οφθαλμικά διαλύματα της παρούσας εφεύρεσης. Κατά προτίμηση το pH προσαρμόζεται σε 6. Οι κατάλληλοι ρυθμιστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν, ενδεικτικά αλλά όχι περιοριστικά, διένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο, άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, όξινο ανθρακικό
5 νάτριο.

Οι χηλικές ενώσεις είναι μια κατηγορία ενώσεων συναρμογής ή συμπλόκων που αποτελούνται από ένα κεντρικό άτομο μετάλλου που προσαρτάται σε ένα μεγάλο μόριο σε κυκλική ή δακτυλιοειδή δομή. Το EDTA (διένυδρο εδετικό δινάτριο) είναι χηλική ένωση
10 ασβεστίου ιδιαίτερος δραστική στους στενούς συνδέσμους μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων, των οποίων η ακεραιότητα φαίνεται ότι εξαρτάται από Ca^{+2} . Είναι γνωστό ότι δημιουργεί υπερδομικές μεταβολές στο επιθήλιο του κερατοειδούς που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των συνολικών λιπόφιλων χαρακτηριστικών αυτού του ιστού και τη διεύρυνση των μεσοκυττάρων διαστημάτων. Αυτές οι μεταβολές της φυσιολογίας του επιθηλίου ή
15 ενδοθηλίου του κερατοειδούς σχετίζονται με αλλαγές στην ενυδάτωση του κερατοειδούς καθώς και με την ικανότητα του φαρμάκου να διαπεράσει τον κερατοειδή. Το οφθαλμικό σκεύασμα σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση αποτελείται από διένυδρο εδετικό δινάτριο σε περιεκτικότητα έως 0,15% (κ.ό.).

20 Οι παράγοντες διαλυτοποίησης χρησιμοποιούνται για να βελτιώσουν τη διαλυτότητα των ελάχιστα υδατοδιαλυτών φαρμάκων, όπως τα ανάλογα προσταγλανδίνης F2α. Οι παράγοντες διαλυτοποίησης μπορούν να επιλεγούν, ενδεικτικά αλλά όχι περιοριστικά, μεταξύ πολυοξυ-40-υδρογονωμένου καστορέλαιου (Cremophor RH-40), πολυοξυ-35 καστορέλαιου (Cremophor EL), πολυοξαμερούς 407, πολυσορβάτης 20, χλωριούχου βενζαλκονίου,
25 κυκλοδεξτρινών, λεκιθίνης, βενζυλικής αλκοόλης, βενζοϊκού βενζυλίου.

Το ισοζύγιο υδρόφιλου και λιπόφιλου χαρακτήρα (HLB) ενός παράγοντα διαλυτοποίησης αποτελεί μέτρο του βαθμού κατά τον οποίο είναι υδρόφιλο ή λιπόφιλο και καθορίζεται υπολογίζοντας τις τιμές για τις διάφορες περιοχές του μορίου. Στην παρούσα εφεύρεση
30 χρησιμοποιούνται παράγοντες διαλυτοποίησης με $HLB > 10$. Στην παρούσα εφεύρεση προτιμάται η χρήση Cremophor RH-40, Cremophor EL, πολυσορβάτης 20 και πολυοξαμερούς 407 λόγω της υψηλής τιμής του HLB. Ακόμα προτιμότερα στην παρούσα εφεύρεση χρησιμοποιούνται Cremophor RH-40, Cremophor EL και πολυοξαμερές 407.

Έκπληξη προκάλεσε η διαπίστωση ότι όταν συμπεριληφθούν συγκεκριμένες ποσότητες παραγόντων διαλυτοποίησης σε υδατικά οφθαλμικά διαλύματα Λατανοπρόστης ελεύθερα συντηρητικού, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με Τιμολόλη, τότε η φαρμακοτεχνική μορφή εμφανίζει επαρκή διαλυτότητα και βιοδιαθεσιμότητα. Η παρούσα εφεύρεση περιέχει
5 είτε κάποιο παράγωγο καστορέλαιου, π.χ. Cremophor RH-40 ή Cremophor EL σε περιεκτικότητα της τάξης του 1,5%-5% (κ.ό.), ή κάποιον συνδυασμό Cremophor RH 40 με Πολυοξαμερές 407. Το Πολυοξαμερές 407 περιέχεται σε περιεκτικότητα 1,5%-3% (κ.ό.).

Τα διαλύματα που προορίζονται για οφθαλμική χρήση πρέπει να είναι στείρα. Οι συνήθειες
10 μέθοδοι αποστείρωσης είναι με ξηρή θερμότητα, με ατμό υπό πίεση και με αέριο, οι μέθοδοι αυτοί ωστόσο ενδέχεται να προκαλέσουν αποδόμηση της δραστικής ουσίας. Για τον λόγο αυτό στην παρούσα εφεύρεση η μέθοδος που προτιμήθηκε ήταν η αποστείρωση με ασηπτική διήθηση. Διατίθενται αρκετά είδη φίλτρων τα οποία περιλαμβάνουν τα εξής: υδρόφιλο φθοριούχο πολυβινυλιδένιο, υδρόφιλο τροποποιημένο φθοριούχο πολυβινυλιδένιο,
15 πολυαιθεροσουλφόνη, διπλή μεμβράνη πολυαιθεροσουλφόνης, υδρόφιλη τροποποιημένη πολυαιθεροσουλφόνη, υδρόφιλο πολυτετραφθοροαιθυλένιο, N66 posidyne, νάιλον. Στην παρούσα εφεύρεση προτιμάται το υδρόφιλο φίλτρο τροποποιημένου φθοριούχου πολυβινυλιδένιου (PVDF) των 0,22 μm.

20 Η μέθοδος παρασκευής που ακολουθήθηκε σε όλα τις συνθέσεις της παρούσας εφεύρεσης περιγράφεται παρακάτω:

Παρασκευή του Διαλύματος Α

- Σε καθαρό δοχείο κατάλληλου μεγέθους προστίθεται το 70% του ύδατος προς
25 έγχυση.
- Προστίθεται κατάλληλη ποσότητα χλωριούχου νατρίου στο δοχείο αναδεύοντας παράλληλα έως ότου διαλυθεί.
- Προστίθεται κατάλληλη ποσότητα διένυδρου δισόξινου φωσφορικού νατρίου στο δοχείο αναδεύοντας παράλληλα έως ότου διαλυθεί.
- 30 • Προστίθεται κατάλληλη ποσότητα άνυδρου φωσφορικού δινατρίου στο δοχείο αναδεύοντας παράλληλα έως ότου διαλυθεί.
- Προστίθεται κατάλληλη ποσότητα διένυδρου εδετικού δινατρίου στο δοχείο αναδεύοντας παράλληλα έως ότου διαλυθεί (στα σκευάσματα που περιέχουν χηλική ένωση).

- Προστίθεται κατάλληλη ποσότητα μηλεϊκής Τιμολόλης στο δοχείο αναδεύοντας παράλληλα έως ότου διαλυθεί (σε περίπτωση που πρόκειται για προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης).

5 Παρασκευή του Διαλύματος Β

- Σε ένα ξεχωριστό καθαρό δοχείο κατάλληλου μεγέθους προστίθεται το 10% του ύδατος προς έγχυση.
 - Προστίθεται κατάλληλη ποσότητα ενός παράγοντα διαλυτοποίησης ή/και έτερου παράγοντα διαλυτοποίησης στο δοχείο αναδεύοντας παράλληλα έως ότου διαλυθεί.
- 10
- Προστίθεται κατάλληλη ποσότητα Λατανοπρόστης στο παραπάνω δοχείο και το διάλυμα αναδεύεται έως ότου επιτευχθεί πλήρης διάλυση.

Παρασκευή του τελικού διαλύματος

- Το διάλυμα Β μεταφέρεται ποσοτικά στο δοχείο παρασκευής του διαλύματος Α και το μείγμα αναδεύεται έως ότου επιτευχθεί πλήρης ομογενοποίηση.
- 15
- Το δοχείο του διαλύματος Β ξεπλένεται δύο φορές με ύδωρ προς έγχυση και όλες οι εκπλύσεις προστίθενται στο τελικό μείγμα.
 - Το pH του διαλύματος προσαρμόζεται στο 6,00 (εφόσον απαιτείται) μέσω προσθήκης είτε υδροξειδίου του νατρίου είτε υδροχλωρικού οξέος 0,1 N ή 1 N.
- 20
- Ο όγκος του διαλύματος προσαρμόζεται στον τελικό όγκο μέσω προσθήκης ύδατος προς έγχυση και το διάλυμα αναδεύεται έως ότου επιτευχθεί πλήρης ομογενοποίηση.
 - Το pH του διαλύματος ελέγχεται εκ νέου και προσαρμόζεται στο 6,00 (εφόσον απαιτείται) μέσω προσθήκης είτε υδροξειδίου του νατρίου είτε υδροχλωρικού οξέος 0,1 N ή 1 N.
- 25
- Ασηπτική πλήρωση των φιαλιδίων μέσω μεμβράνης φίλτρου αποστείρωσης των 0,22 μm.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

- 30 Στα παρακάτω παραδείγματα δοκιμάστηκαν διάφοροι παράγοντες διαλυτοποίησης.

Στα αρχικά στάδια ανάπτυξης της σύνθεσης η παρούσα εφεύρεση επικεντρώθηκε σε οφθαλμικό σκεύασμα περιέχον Cremophor RH-40 ως παράγοντα διαλυτοποίησης. Η κύρια λειτουργία του Cremophor RH-40 στο διάλυμα είναι η μικκυλιοποίηση, δηλαδή ο

σηματισμός μικκυλίων που εγκλωβίζουν τα μόρια του φαρμάκου στο κέντρο. Πέραν της μικκυλιοποίησης, τα μόρια του φαρμάκου εμπεριέχονται και στον υδρόφοβο πυρήνα του Cremophor RH-40.

- 5 Στην παρούσα εφεύρεση δοκιμάστηκαν διάφορες περιεκτικότητες του Cremophor RH-40 για να διαπιστωθεί η επίδραση της περιεκτικότητας του Cremophor RH-40 α) στη μικκυλιοποίηση του εκδόχου του φαρμάκου και β) στο προφίλ σταθερότητας του προϊόντος.

Πίνακας 1: Σκευάσματα 1 – 5 Λατανοπρόστης

Σκευάσματα	1	2	3	4	5
	% κ.ό.				
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Cremophor RH-40	0,250	0,500	1,500	2,500	5,000
NaCl	0,410	0,400	0,400	0,400	0,400
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,900	0,900	0,885	0,885	0,680
Na ₂ HPO ₄	0,170	0,160	0,160	0,160	0,120
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00				
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0				

10

Πίνακας 2: Σκευάσματα 1 – 5 Λατανοπρόστης - Τιμολόλης

Σκευάσματα	1	2	3	4	5
	% κ.ό.				
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Τιμολόλη	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
Τιμολόλη μηλεϊκή	0,683	0,683	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40	0,250	0,500	1,500	2,500	5,000
NaCl	0,410	0,400	0,380	0,360	0,320
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,720	0,720	0,720	0,720	0,720
Na ₂ HPO ₄	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00				
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0				

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και η ποσότητα της δραστικής των δισκίων των Σκευασμάτων 1-5 παρουσιάζονται στους πίνακες 3 & 4 παρακάτω.

15

20

Πίνακας 3: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 1-5 Λατανοπρόστης.

	1	2	3	4	5
pH	6,02	6,03	6,05	6,02	6,03
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	268	255	267	258	266
Επιφανειακή τάση (mN/m)	47,36	46,59	45,49	44,12	43,92
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,34	1,36	1,38	1,39	1,44
Ειδικό βάρος	1,010	1,009	1,011	1,011	1,012
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα				
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	99,3%	99,9%	99,7%	101,1%	98,6%

Πίνακας 4: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 1-5

5 Λατανοπρόστης – Τιμολόλης.

	1	2	3	4	5
pH	6,05	6,00	6,03	6,03	6,05
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	289	294	295	296	292
Επιφανειακή τάση (mN/m)	47,36	46,78	45,49	44,17	43,64
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,39	1,40	1,38	1,39	1,44
Ειδικό βάρος	1,012	1,012	1,012	1,013	1,013
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα				
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	98,2%	99,9%	99,1%	100,5%	99,2%

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, όσο υψηλότερη η περιεκτικότητα σε Cremophor RH-40 τόσο μικρότερη η επιφανειακή τάση του διαλύματος. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η επιφανειακή τάση των διαλυμάτων αλλάζει σημαντικά ανάλογα με τη συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού. Συνεπώς, όσο αυξάνει η περιεκτικότητα σε Cremophor RH-40 τόσο περισσότερα μικκύλια σχηματίζονται στο υδατικό διάλυμα με αποτέλεσμα τον έντονο εγκλωβισμό μορίων του φαρμάκου. Κατά την εισαγωγή του Cremophor RH-40 στο σύστημα αρχικά διαχωρίζονται στη στοιβάδα διεπαφής. Η ελεύθερη ενέργεια του συστήματος μειώνεται χαμηλώνοντας την ενέργεια της διεπαφής (που υπολογίζεται ως περιοχή επί επιφανειακή τάση) και απομακρύνοντας τα υδρόφοβα μέρη του επιφανειοδραστικού από την επαφή με ύδωρ.

Κατόπιν, όταν η κάλυψη επιφανείας από το Cremophor RH-40 αυξάνεται, τότε η ελεύθερη ενέργεια επιφανείας (επιφανειακή τάση) μειώνεται και το επιφανειοδραστικό αρχίζει να σχηματίζει μικκύλια τα οποία μειώνουν εκ νέου την ελεύθερη ενέργεια του συστήματος

μέσω μείωσης της περιοχής επαφής των υδρόφοβων μερών του επιφανειοδραστικού με ύδωρ.

5 Λαμβάνοντας υπόψη την μελέτη αξιολόγησης για το Cremophor RH-40, τα σκευάσματα με Cremophor RH-40 με περιεκτικότητα μεγαλύτερη του 1,5% κ.ό. είναι προτιμότερα.

Στο επόμενο στάδιο η ανάπτυξη της σύνθεσης επικεντρώνεται στο Cremophor EL.

Πίνακας 5: Σκευάσματα 6 – 8 Λατανοπρόστης

Σκευάσματα	6	7	8
	% κ.ό.		
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005
Cremophor EL	0,500	2,500	5,000
NaCl	0,548	0,470	0,420
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,620	0,620	0,620
Na ₂ HPO ₄	0,100	0,100	0,100
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00		
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0		

10

Πίνακας 6: Σκευάσματα 6 – 8 Λατανοπρόστης - Τιμολόλης

Σκευάσματα	6	7	8
	% κ.ό.		
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005
Τιμολόλη	0,500	0,500	0,500
Τιμολόλη μηλεϊκή	0,683	0,683	0,683
Cremophor EL	0,500	2,500	5,000
NaCl	0,400	0,360	0,320
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,720	0,720	0,720
Na ₂ HPO ₄	0,300	0,300	0,300
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00		
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0		

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και η ποσότητα της δραστικής των δισκίων των Σκευασμάτων 6-8 παρουσιάζονται στους πίνακες 7 & 8 παρακάτω.

15

Πίνακας 7: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 6-8 Λατανοπρόστης.

	6	7	8
pH	6,02	6,04	6,04
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	265	262	259
Επιφανειακή τάση (mN/m)	45,05	44,38	43,93
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,37	1,40	1,44
Ειδικό βάρος	1,009	1,010	1,010
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα		
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	99,1%	98,9%	99,6%

5 Πίνακας 8: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 6-8 Λατανοπρόστης – Τιμολόλης.

	6	7	8
pH	6,02	6,04	6,03
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	294	296	292
Επιφανειακή τάση (mN/m)	46,16	44,36	43,49
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,39	1,40	1,44
Ειδικό βάρος	1,012	1,012	1,013
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα		
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	98,5%	99,0%	99,3%

10 Είναι προφανές ότι όσο υψηλότερη η περιεκτικότητα σε Cremophor EL τόσο μικρότερη η επιφανειακή τάση του διαλύματος. Λαμβάνοντας υπόψη τη μελέτη αξιολόγησης για το Cremophor EL, τα σκευάσματα με Cremophor EL με περιεκτικότητα μεγαλύτερη του 2,5% κ.ό. είναι προτιμότερα.

15 Εκτός από τα παράγωγα καστορέλαιου (Cremophor EL & RH-40) η ανάπτυξη της σύνθεσης επικεντρώνεται και σε εναλλακτικούς παράγοντες διαλυτοποίησης. Το Πολυοξαμερές 407 εφαρμόζεται είτε ως μοναδικό επιφανειοδραστικό στο διάλυμα είτε σε συνδυασμό με Cremophor RH-40 (Πίνακες 9 & 10). Η ανάπτυξη επικεντρώνεται στον συνδυασμό των παραγόντων διαλυτοποίησης ως καίρια πρόταση για τη μείωση της επιφανειακής τάσης.

Πίνακας 9: Σκευάσματα 9 – 12 Λατανοπρόστης

Σκευάσματα	9	10	11	12
	% κ.ό.			
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005	0,005
Cremophor RH-40	-	-	1,500	2,500
Πολυξαμερές 407	0,200	1,500	1,500	1,500
NaCl	0,540	0,380	0,387	0,300
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,620	0,890	0,867	0,885
Na ₂ HPO ₄	0,105	0,160	0,160	0,160
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00			
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0			

Πίνακας 10: Σκευάσματα 9 – 12 Λατανοπρόστης - Τιμολόλης

Σκευάσματα	9	10	11	12
	% κ.ό.			
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005	0,005
Τιμολόλη	0,500	0,500	0,500	0,500
Τιμολόλη μηλεϊκή	0,683	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40	-	-	1,500	2,500
Πολυξαμερές 407	0,200	1,500	1,500	1,500
NaCl	0,500	0,400	0,340	0,340
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,680	0,680	0,680	0,680
Na ₂ HPO ₄	0,250	0,250	0,240	0,240
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00			
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0			

- 5 Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και η ποσότητα της δραστικής των δισκίων των Σκευασμάτων 9-12 παρουσιάζονται στους πίνακες 11 & 12 παρακάτω.

Πίνακας 11: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 9-12 Λατανοπρόστης.

	9	10	11	12
pH	6,02	6,08	6,07	6,03
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	261	264	267	261
Επιφανειακή τάση (mN/m)	47,25	39,85	42,81	41,46
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,34	1,38	1,52	1,64
Ειδικό βάρος	1,009	1,011	1,012	1,013
Εμφάνιση	Διανγές, άχρωμο διάλυμα			
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	99,5%	98,6%	98,9%	98,4%

Πίνακας 12: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 9-12 Λατανοπρόστης – Τιμολόλης.

	9	10	11	12
pH	6,03	6,02	6,05	6,03
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	294	292	293	292
Επιφανειακή τάση (mN/m)	47,02	39,23	42,35	41,73
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,36	1,38	1,55	1,66
Ειδικό βάρος	1,012	1,012	1,013	1,014
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα			
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	99,0%	99,5%	99,2%	98,9%

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα προτιμάται το πολυοξαμερές 407 περιεκτικότητας 1,5% κ.ό.

- 5 Οι συνεργίες που αναπτύσσονται μεταξύ Cremophor RH-40 και πολυοξαμερούς 407 μειώνουν αποτελεσματικά την επιφανειακή τάση σε σύγκριση με σκευάσματα που περιέχουν μόνο Cremophor RH-40. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τον αυξημένο σχηματισμό συνεργιστικών μικκυλίων στο διάλυμα, τα οποία εγκλωβίζουν τα μόρια του φαρμάκου και έχουν ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη αποδέσμευση ελεύθερης ενέργειας επιφανείας του συστήματος.

Αντιστοίχως, η ανάπτυξη της σύνθεσης επικεντρώνεται στα σκευάσματα που περιέχουν πολυσορβάτη 20 είτε μόνη της ως παράγοντα διαλυτοποίησης είτε σε συνδυασμό με Cremophor RH-40.

15

Πίνακας 13: Σκευάσματα 13 – 15 Λατανοπρόστης

Σκευάσματα	13	14	15
	% κ.ό.		
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005
Cremophor RH-40	-	-	2,500
Πολυσορβάτη 20	0,050	1,000	1,000
NaCl	0,530	0,510	0,370
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,620	0,620	0,885
Na ₂ HPO ₄	0,100	0,100	0,160
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00		
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0		

Πίνακας 14: Σκευάσματα 13 – 15 Λατανοπρόστης - Τιμολόλης

Σκευάσματα	13	14	15
	% κ.ό.		
Λατανοπρόστη	0,005	0,005	0,005
Τιμολόλη	0,500	0,500	0,500
Τιμολόλη μηλεϊκή	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40	-	-	2,500
Πολυσορβάτη 20	0,050	1,000	1,000
NaCl	0,500	0,400	0,360
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,680	0,680	0,730
Na ₂ HPO ₄	0,200	0,200	0,260
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00		
Ύδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0		

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και η ποσότητα της δραστικής των δισκίων των Σκευασμάτων 13-15 παρουσιάζονται στους πίνακες 15 & 16 παρακάτω.

5

Πίνακας 15: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 13-15 Λατανοπρόστης.

	13	14	15
pH	6,00	6,00	6,04
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	265	258	262
Επιφανειακή τάση (mN/m)	43,20	39,94	42,77
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,36	1,40	1,37
Ειδικό βάρος	1,008	1,008	1,012
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα		
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	98,5%	99,6%	99,2%

Πίνακας 16: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής των Σκευασμάτων 13-15

10 Λατανοπρόστης – Τιμολόλης.

	13	14	15
pH	6,02	6,04	6,03
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	295	296	292
Επιφανειακή τάση (mN/m)	43,40	41,64	42,77
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,38	1,40	1,48
Ειδικό βάρος	1,008	1,012	1,013
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα		
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	98,5%	99,1%	99,0%

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα προτιμάται η πολυσορβάτη 20 περιεκτικότητας 1% κ.ό. Όπως συμβαίνει και με το Cremophor RH-40, όσο υψηλότερη η περιεκτικότητα της πολυσορβάτης 20, τόσο μεγαλύτερος ο σχηματισμός μικκυλίων στο διάλυμα και τόσο χαμηλότερη η ελεύθερη ενέργεια του συστήματος. Οι συνεργίες που αναπτύσσονται μεταξύ Cremophor RH-40 και πολυσορβάτης 20 μειώνουν αποτελεσματικά την επιφανειακή τάση σε σύγκριση με σκευάσματα που περιέχουν μόνο Cremophor RH-40. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τον αυξημένο σχηματισμό συνεργιστικών μικκυλίων στο διάλυμα, τα οποία εγκλωβίζουν τα μόρια του φαρμάκου και έχουν ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη αποδέσμευση ελεύθερης ενέργειας επιφανείας του συστήματος.

5

Παρομοίως, η ανάπτυξη συνθέσεων επικεντρώνεται σε σκεύασμα που περιέχει διένυδρο εδετικό δινάτριο σε συνδυασμό με Cremophor RH-40.

10

Πίνακας 17: Σκεύασμα 16 Λατανοπρόστης

Σκεύασμα	16
	% κ.ό.
Λατανοπρόστη	0,005
Cremophor RH-40	2,500
Διένυδρο εδετικό δινάτριο	0,111
NaCl	0,370
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,900
Na ₂ HPO ₄	0,130
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0

15

Πίνακας 18: Σκεύασμα 16 Λατανοπρόστης – Τιμολόλης

Σκεύασμα	16
	% κ.ό.
Λατανοπρόστη	0,005
Τιμολόλη	0,500
Τιμολόλη μηλεϊκή	0,683
Cremophor RH-40	2,500
Διένυδρο εδετικό δινάτριο	0,111
NaCl	0,360
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,800
Na ₂ HPO ₄	0,250
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και η ποσότητα της δραστικής των δισκίων των Σκευασμάτων 16 παρουσιάζονται στους πίνακες 19 & 20 παρακάτω.

Πίνακας 19: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής του Σκευάσματος 16

5 Λατανοπρόστης.

	16
pH	6,02
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	263
Επιφανειακή τάση (mN/m)	45,73
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,40
Ειδικό βάρος	1,010
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	99,5%

Πίνακας 20: Φυσικοχημικές ιδιότητες και ποσότητα της δραστικής του Σκευάσματος 16 Λατανοπρόστης - Τιμολόλης

	16
pH	6,02
Ωσμωτικότητα (mOsmol/kg)	293
Επιφανειακή τάση (mN/m)	44,89
Ιξώδες (cP) – 100 στροφές ανά λεπτό, άτρακτος 00	1,39
Ειδικό βάρος	1,013
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο διάλυμα
Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής Λατανοπρόστης	99,2%

- 10 Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το σκεύασμα διένυδρου εδετικού δινατρίου / Cremophor RH-40 2,5% κ.ό. (Σκεύασμα 16) έχει παρόμοιες φυσικοχημικές ιδιότητες με το σκεύασμα Cremophor RH-40 2,5% (Σκεύασμα 4). Η χηλική ένωση αναμένεται να βελτιώσει την ικανότητα του φαρμάκου να διαπεράσει το επιθήλιο του κερατοειδούς μειώνοντας παράλληλα την όχληση που προκαλείται από το χλωριούχο βενζαλκόνιο. Επίσης, η
- 15 διεύρυνση των μεσοκυττάρων διαστημάτων αντί της ρήξης της επιθήλιας μεμβράνης στην περίπτωση του χλωριούχου Βενζαλκονίου εμφανίζει τα πλεονεκτήματα του EDTA ως εναλλακτικού βελτιωτικού μέσου της διαπεραστικής ικανότητας του φαρμάκου.

- Είναι ήδη γνωστό στη βιβλιογραφία ότι ο μηχανισμός σταθεροποίησης της Λατανοπρόστης
- 20 είναι ο σχηματισμός μικκυλίων. Τα επιφανειοδραστικά σχηματίζουν μικκύλια κατά τη

διάλυση στο διάλυμα και αναστέλλουν την προσρόφηση σε περιέκτες οφθαλμικών σταγόνων καθώς και την υδρόλυση της Λατανοπρόστης. Είναι σύνηθες η υδρόλυση της Λατανοπρόστης να συνοδεύεται από τη δημιουργία οξέος Λατανοπρόστης.

- 5 Σύμφωνα με την δημιουργία της σύνθεσης εξετάστηκε το προφίλ σταθερότητας των σκευασμάτων 1, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 14 και 16. Η συσκευή είναι ένας πολλαπλών δόσεων ελεύθερος συντηρητικού περιέκτης για ενστάλαξη σταγόνων που διατηρεί το προϊόν στείρο και τον όγκο των σταγόνων σταθερό. Οι περιέκτες τοποθετούνται σε θαλάμους σταθερότητας και παρακολουθούνται δια της μεθόδου χρωματογραφίας HPLC. Οι περιέκτες 10 αποστειρώνονται εκ των προτέρων και πληρούν τις προδιαγραφές της φαρμακοποιίας.

- Τα δεδομένα σταθερότητας του βελτιωμένου σκευάσματος κατά την έναρξη της παρακολούθησης (χρόνος μηδέν) καθώς και στους 3 και 6 μήνες σε συνθήκες ψύξης (5°C±3°C), μακροπρόθεσμης (25°C/60%RH), μέσης (30°C/60%RH) και επιταχυνθείσας 15 αποθήκευσης (40°C/75%RH) παρουσιάζονται στους πίνακες 21 & 22.

Πίνακας 21: Δεδομένα σταθερότητας των Σκευασμάτων 1, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 16 Λατανοπρόστης

Λατανοπρόστη Ποσότητα δραστηκής που προσδιορίστηκε (%)	Σημείο έναρξης παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)	3 μήνες				6 μήνες			
		5°C	25°C	30°C	40°C	5°C	25°C	30°C	40°C
1	100,4	98,1	98,4	97,3	93,2	96,5	93,2	93,2	86,2
3	101,8	102,2	99,7	99,9	100,4	99,4	98,2	97,8	91,3
4	102,2	101,8	101,3	100,6	100,9	101,2	100,8	100,2	99,8
5	99,3	99,1	98,6	98,5	97,9	98,4	98,2	98,4	98,3
7	103,0	101,6	100,8	99,2	98,9	103,2	102,9	99,9	97,6
10	97,8	93,9	94,2	93,2	42,5	89,9	91,0	29,3	5,1
12	99,0	98,9	98,9	99,0	97,6	98,8	98,4	98,1	97,2
14	99,2	99,8	98,2	97,8	93,2	98,9	97,6	94,0	75,6
16	99,5	99,7	99,8	99	98,9	99,4	98,7	98,5	98,2

20

25

Πίνακας 22: Δεδομένα σταθερότητας των Σκευασμάτων 1, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 16
Λατανοπρόστης – Τιμολόλης

Λατανοπρόστη Ποσότητα δραστικής που προσδιορίστηκε (%)	Σημείο έναρξης παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)	3 μήνες				6 μήνες			
		5°C	25°C	30°C	40°C	5°C	25°C	30°C	40°C
1	100,6	99,1	98,4	97,2	94,6	97,0	94,1	93,8	88,5
3	101,6	99,7	99,8	99,2	98,6	98,9	98,1	97,6	92,0
4	101,1	100,1	99,6	99,5	99,2	99,9	100,2	99,1	98,9
5	102,5	103,2	101,8	102,0	100,1	102,0	102,3	101,7	99,6
7	102,8	103,5	103,1	101,9	101,0	102,4	102,0	101,1	99,7
10	99,8	97,1	96,8	96,4	58,7	91,2	90,7	48,7	27,1
12	98,9	99,3	99,2	99,0	99,1	99,3	99,5	98,5	98,3
14	99,8	100,3	98,9	98,2	97,3	99,3	98,0	97,7	82,3
16	99,2	99,3	99,0	99,0	99,1	98,7	98,6	98,2	98,1

Τιμολόλη Ποσότητα δραστικής που προσδιορίστηκε (%)	Σημείο έναρξης παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)	3 μήνες				6 μήνες			
		5°C	25°C	30°C	40°C	5°C	25°C	30°C	40°C
1	99,7	100,1	99,4	99,1	99,2	99,2	99,4	99,0	98,7
3	100,8	100,2	100,0	100,3	99,8	99,8	100,3	99,2	99,3
4	99,2	99,5	99,9	98,7	98,4	100,1	99,5	98,8	98,4
5	100,3	99,7	100,0	99,2	99,3	100,5	99,0	99,4	98,5
7	101,5	101,3	101,2	102,6	101,3	101,3	101,2	101,8	102,8
10	102,0	101,5	101,0	102,5	101,4	100,9	101,9	102,0	101,7
12	100,9	100,4	100,2	100,6	100,1	100,3	100,5	100,8	100,3
14	101,4	101,3	101,2	101,3	102,3	102,9	103,2	102,8	101,8
16	101,9	100,9	101,3	101,2	103,0	101,2	101,4	102,8	100,5

- 5 Σύμφωνα με τα δεδομένα σταθερότητας όσο υψηλότερη η περιεκτικότητα Cremophor RH-40 τόσο βελτιώνεται η χημική σταθερότητα της φαρμακευτικής σύνθεσης προσταγλανδίνης μέσω του μηχανισμού σχηματισμού μικκυλίων. Η συγκέντρωση Cremophor RH-40 άνω του 1,5% ενδείκνυται για τη σταθεροποίηση της Λατανοπρόστης, δεδομένου ότι το προφίλ σταθερότητας του σκευάσματος είναι σταθερό ακόμα και σε συνθήκες επιταχυνθείσας (40°C/75% RH) αποθήκευσης. Ούτε η πολυσορβάτη 20 ούτε το πολυοξαμερές 407 μπορούν να σταθεροποιήσουν τα σκευάσματα προσταγλανδίνης καθότι η ποσότητα της δραστικής Λατανοπρόστη μειώνεται σε όλες τις συνθήκες αποθήκευσης. Τα μικκύλια αυτών των επιφανειοδραστικών δεν είναι αρκετά ισχυρά ώστε να αναστείλουν είτε την προσρόφηση της Λατανοπρόστης από τον περιέκτη είτε την υδρόλυσή της. Αντιθέτως, ο συνδυασμός

Cremophor RH-40 2,5% και πολυοξαμερούς 407 1,5% (Σκεύασμα 12) καθώς και ο συνδυασμός Cremophor RH-40 2,5% και διένυδρου εδετικού δινατρίου (Σκεύασμα 16) σταθεροποιούν το σκεύασμα δεδομένου ότι η ποσότητα της δραστικής Λατανοπρόστη παραμένει σταθερή ακόμα και σε συνθήκες επιταχυνθείσας αποθήκευσης.

5

Βάσει των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και του προφίλ σταθερότητας των υφιστάμενων σκευασμάτων το βέλτιστο σκεύασμα μπορεί να αποτελείται από ένα παράγωγο καστορέλαιου ως παράγοντα διαλυτοποίησης (π.χ. Cremophor EL ή Cremophor RH-40) ή έναν συνδυασμό Cremophor RH-40 με πολυοξαμερές 407 ή συνδυασμό Cremophor RH-40 με διένυδρο εδετικό δινάτριο.

10

Για να διασφαλιστεί ότι το φίλτρο που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διαδικασία παρασκευής δεν κατακρατά τη φαρμακευτική ουσία Λατανοπρόστη και δεν προκαλεί ακάθαρτες προσμείξεις στο τελικό προϊόν, διεξήχθη μελέτη διήθησης. Η διαδικασία προσομοίωσε τη διήθηση κατά την παρασκευή χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεμβράνες φίλτρων. Λήφθηκαν δείγματα του διαλύματος πριν και μετά τη διήθηση και στη συνέχεια τα δείγματα αυτά αναλύθηκαν με μεθόδους καθορισμού τόσο της ποσότητας της δραστικής ουσίας όσο και των ακάθαρτων προσμείξεων. Συνολικά εξετάστηκαν τέσσερα υλικά μεμβράνης— υδροφιλικά τροποποιημένο PVDF (φθοριούχο πολυβινυλιδένιο), PTFE (υδρόφιλο πολυτετραφθοροαιθυλένιο), PES (πολυαιθερσουλφόνη) και Νάϊλον.

15

20

Πριν τη διήθηση έγινε συλλογή 5 δειγμάτων των 2ml έκαστο από το διάλυμα, το οποίο αναλύθηκε ως προς την περιεκτικότητα της δραστικής και των συναφών ουσιών. Μετά τη διήθηση με κάθε μεμβράνη φίλτρου έγινε συλλογή 5 δειγμάτων των 2ml έκαστο από το διάλυμα και το δείγμα του μείγματος αναλύθηκε ως προς την περιεκτικότητα της δραστικής και των συναφών ουσιών. Τα αποτελέσματα της μελέτης φίλτρων απεικονίζονται στους πίνακες 23 & 24 παρακάτω.

25

Κριτήρια αποδοχής:

30

Το ποσοστό % του ποσοτικού προσδιορισμού της δραστικής ουσίας του φαρμάκου (API) πριν και μετά τη διήθηση πρέπει να κυμαίνεται στο $\pm 2\%$.

Η ποσοστιαία μεταβολή των συνολικών ακάθαρτων προσμείξεων ύστερα από διήθηση δεν πρέπει να υπερβαίνει το 5% σε σύγκριση με τη συνολική ποσότητα ακάθαρτων προσμείξεων πριν τη διήθηση.

35

Πίνακας 23: Αποτελέσματα μελέτης φίλτρων για τη Λατανοπρόσθη

Πριν τη διήθηση

Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής

Δείγμα	% ποσότητας δραστικής Λατανοπρόσθη
Μέσος όρος πριν	98,8%

5

Ακάθαρτες προσμείξεις

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ (ΟΡΙΟ)	% Ακάθαρτων προσμείξεων Πριν τη διήθηση
Συνολικό % ακάθαρτων προσμείξεων Λατανοπρόσθη (NMT 6,0%)	0,08%

Μετά τη διήθηση

10

Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής

Δείγμα	% ποσότητας δραστικής που προσδιορίστηκε			
	Φίλτρο 1 PVDF	Φίλτρο 2 PES	Φίλτρο 3 PTFE (υδρόφιλο)	Φίλτρο 4 ΝΑΪΛΟΝ
Λατανοπρόσθη Ποσότητα δραστικής που προσδιορίστηκε σε %	98,7%	97,9%	98,6%	98,5%

Ακάθαρτες προσμείξεις

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ (ΟΡΙΟ)	% Ακάθαρτων προσμείξεων			
	Φίλτρο 1 PVDF	Φίλτρο 2 PES	Φίλτρο 3 PTFE (υδρόφιλο)	Φίλτρο 4 ΝΑΪΛΟΝ
Συνολικό % ακάθαρτων προσμείξεων Λατανοπρόσθη (NMT 6,0%)	0,08%	0,08%	0,09%	0,08%

Πίνακας 24: Αποτελέσματα μελέτης φίλτρων για τη Λατανοπρόσθη – Τιμολόλη

Πριν τη διήθηση

15

Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής

Δείγμα	% ποσότητας δραστικής Λατανοπρόσθη	% Ποσότητας Τιμολόλης που προσδιορίστηκε
Μέσος όρος πριν	100,4%	95,3%

Ακάθαρτες προσμείξεις

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ (ΟΡΙΟ)	% Ακάθαρτων προσμείξεων
	Πριν τη διήθηση
Συνολικό % ακάθαρτων προσμείξεων Λατανοπρόστης (NMT 6,0%)	0,05%
Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων Τιμολόλης σε % (NMT 3,0%)	0,01%

Μετά τη διήθηση

5 Προσδιορισμός ποσότητας δραστικής

Δείγμα	% ποσότητας δραστικής που προσδιορίστηκε			
	Φίλτρο 1 PVDF	Φίλτρο 2 PES	Φίλτρο 3 PTFE (υδρόφιλο)	Φίλτρο 4 ΝΑΪΛΟΝ
Λατανοπρόστη Ποσότητα δραστικής που προσδιορίστηκε σε %	100,6%	100,4%	101,0%	101,0%
% Ποσότητας Τιμολόλης που προσδιορίστηκε	95,5%	95,5%	96,2%	95,6%

Ακάθαρτες προσμείξεις

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ (ΟΡΙΟ)	% Ακάθαρτων προσμείξεων			
	Φίλτρο 1 PVDF	Φίλτρο 2 PES	Φίλτρο 3 PTFE (υδρόφιλο)	Φίλτρο 4 ΝΑΪΛΟΝ
Συνολικό % ακάθαρτων προσμείξεων Λατανοπρόστης (NMT 6,0%)	0,09%	0,08%	0,09%	0,11%
Σύνολο ακάθαρτων προσμείξεων Τιμολόλης σε % (NMT 3,0%)	0,01%	0,02%	0,01%	0,01%

10 Σύμφωνα με τα αποτελέσματα όλων των φίλτρων που μελετήθηκαν, δεν υπάρχουν ενδείξεις απορρόφησης του φαρμάκου από κάποια μεμβράνη φίλτρου, καθώς η ποσότητα της δραστικής φαίνεται να είναι σταθερή τόσο πριν όσο και μετά τη διήθηση.

15 Παρά το γεγονός ότι τα φίλτρα Νάιλον, PES και PTFE δεν φαίνεται να είναι ευπαθή στην αύξηση του επιπέδου των σχετικών ουσιών κατά τη διαδικασία της διήθησης, το φίλτρο που επιλέχθηκε και θα χρησιμοποιηθεί στη διαδικασία παρασκευής της παρούσας εφεύρεσης είναι το φίλτρο PVDF.

Για να διερευνηθεί πιθανή περίπτωση μόλυνσης του ακροστομίου κατά τη χρήση, δηλαδή μέσω μη ηθελημένου αγγίγματος του ανθρώπινου οφθαλμού, διεξήχθη δοκιμή

προσομοίωσης μικροβιακού φορτίου. Παρασκευάστηκε προσομοιωμένο εναιώρημα περιέχον βάκιλο του γένους *Brevundimonas Diminuta*. Ο δοσομετρητής του ελεύθερου συντηρητικού συστήματος πολλαπλών δόσεων τέθηκε σε λειτουργία βυθίζοντας το ακροστόμιο στο προσομοιωμένο εναιώρημα και αφήνοντάς το σε θερμοκρασία δωματίου
5 ώστε να προσομοιωθούν συνθήκες χρήσης.

Επιπλέον, η αποστείρωση των βελτιστοποιημένων συνθέσεων εξετάστηκε κατόπιν αποθήκευσής τους σε ελεύθερο συντηρητικού περιέκτη πολλαπλών δόσεων για διάστημα 6 μηνών στους 40°C. Τα αποτελέσματα των εν λόγω δοκιμών παρουσιάζονται στον πίνακα 25
10 παρακάτω.

Πίνακας 25: Αποτελέσματα των δοκιμών αποστείρωσης ελεύθερων συντηρητικού διαλυμάτων οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν Λατανοπρόστη & Λατανοπρόστη – Τιμολόλη σε ελεύθερο συντηρητικού περιέκτη πολλαπλών δόσεων.

15

Αποστείρωση κατά την αποθήκευση

Έλεγχος	Προδιαγραφές	Αποτέλεσμα
Προϊόν κατά την έναρξη της παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)	Στείρο	πληροί τις προδιαγραφές
Προϊόν κατόπιν αποθήκευσης για 6 μήνες στους 40°C	Στείρο	πληροί τις προδιαγραφές

Έλεγχος αποστείρωσης κατά τη χρήση

Έλεγχος	Προδιαγραφές	Αποτέλεσμα
Προϊόν κατά την έναρξη της παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)	Στείρο	πληροί τις προδιαγραφές
Προϊόν κατόπιν ελέγχου κατά τη χρήση	Στείρο	πληροί τις προδιαγραφές

20 Έλεγχος με προσομοίωση αποστείρωσης κατά τη χρήση

Έλεγχος	Προδιαγραφές	Αποτέλεσμα
Προϊόν κατά την έναρξη της παρακολούθησης (χρόνος μηδέν)	Στείρο	πληροί τις προδιαγραφές
Προϊόν κατόπιν έκθεσης σε βάκιλο και επώασης	Στείρο	πληροί τις προδιαγραφές

Είναι προφανές ότι ο ελεύθερος συντηρητικού περιέκτης πολλαπλών δόσεων πληροί τις προδιαγραφές αποστείρωσης για τα ελεύθερα συντηρητικού διαλύματα οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν Λατανοπρόστη & Λατανοπρόστη – Τιμολόλη.

- 5 Οι Πίνακες 26 & 27 παρακάτω απεικονίζουν τα προτιμώμενα σκευάσματα βάσει της παρούσας εφεύρεσης

Πίνακας 26: Προτιμώμενα σκευάσματα ελεύθερου συντηρητικού διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων Λατανοπρόστης

Συστατικά	% κ.ό.		
	Λατανοπρόστη	0,005	0,005
Cremophor RH-40 ή Cremophor EL	1,500-5,000	1,500-5,000	2,500
Πολυοξαμερές 407	-	1,500-3,000	-
Διένυδρο εδετικό δινάτριο	-	-	0,111
NaCl	0,350-0,500	0,250-0,400	0,370
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,600-0,950	0,600-0,950	0,900
Na ₂ HPO ₄	0,100-0,200	0,100-0,200	0,130
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00		
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0		

10

Πίνακας 27: Προτιμώμενα σκευάσματα ελεύθερου συντηρητικού διαλύματος οφθαλμικών σταγόνων Λατανοπρόστης – Τιμολόλης

Συστατικά	% κ.ό.		
	Λατανοπρόστη	0,005	0,005
Τιμολόλη	0,500	0,500	0,500
Τιμολόλη μηλεϊκή	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40 ή Cremophor EL	1,500-5,000	1,500-5,000	2,500
Πολυοξαμερές 407	-	1,500-3,000	-
Διένυδρο εδετικό δινάτριο	-	-	0,111
NaCl	0,300-0,450	0,300-0,400	0,360
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,650-0,800	0,600-0,750	0,800
Na ₂ HPO ₄	0,250-0,350	0,200-0,300	0,250
NaOH/HCl 1N	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) σε pH 6,00		
Υδωρ προς έγχυση	q.s. (επαρκής ποσότητα για το επιθυμητό αποτέλεσμα) 100,0		

15

Ενόσω η παρούσα εφεύρεση περιγράφεται αναφορικά με τη συγκεκριμένη προσέγγισή 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 στις αξιώσεις.

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

1. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού περιέχον Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης και ικανή ποσότητα ενός παράγοντα
5 διαλυτοποίησης ώστε να επιτευχθεί επαρκής διαλυτότητα.
2. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου ο παράγοντας διαλυτοποίησης επιλέγεται μεταξύ πολυοξυ-40-υδρογονωμένου καστορέλαιου, πολυοξυ-35 καστορέλαιου ή συνδυασμού πολυοξυ-40-υδρογονωμένου
10 καστορέλαιου και πολυοξαμερούς 407.
3. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 2, όπου η ποσότητα του πολυοξυ-40-υδρογονωμένου καστορέλαιου και του πολυοξυ-35 καστορέλαιου στο σκεύασμα κυμαίνεται μεταξύ 1,5% και 5% κ.ό. και η ποσότητα του
15 πολυοξαμερούς 407 στο σκεύασμα κυμαίνεται μεταξύ 1,5% και 3% κ.ό.
4. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με οποιαδήποτε προηγούμενη αξίωση, το οποίο να περιέχει επίσης και ρυθμιστικούς παράγοντες, έναν παράγοντα τονικότητας και μια χηλική ένωση.
20
5. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 4, όπου οι ρυθμιστικοί παράγοντες επιλέγονται μεταξύ διένυδρου δισόξινου φωσφορικού νατρίου και άνυδρου φωσφορικού δινατρίου.
25
6. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 4, όπου ο παράγοντας τονικότητας είναι χλωριούχο νάτριο.
30
7. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού βάσει της αξίωσης 6, όπου η ποσότητα του χλωριούχου νατρίου στο σκεύασμα κυμαίνεται μεταξύ 0,25% και 0,50% κ.ό.
8. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 4, όπου η χηλική ένωση είναι διένυδρο εδετικό δινάτριο.
35
9. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού σύμφωνα με την αξίωση 8, όπου η ποσότητα του διένυδρου εδετικού δινατρίου είναι έως 0,15% κ.ό.

10. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού βάσει οποιασδήποτε προηγούμενης αξίωσης, όπου το pH του σκευάσματος κυμαίνεται μεταξύ 5,8 και 6,2.
11. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού βάσει οποιασδήποτε προηγούμενης αξίωσης, όπου το σκεύασμα αποστειρώνεται μέσω διήθησης με τη χρήση υδρόφιλης τροποποιημένης μεμβράνης PVDF.
12. Φαρμακευτικό οφθαλμικό σκεύασμα ελεύθερο συντηρητικού βάσει οποιασδήποτε προηγούμενης αξίωσης, το οποίο συσκευάζεται σε περιέκτη πολλαπλών χρήσεων που διαθέτει ενσωματωμένο σύστημα αντιβακτηριακής προστασίας.
13. Μέθοδος παρασκευής ενός φαρμακευτικού οφθαλμικού σκευάσματος ελεύθερου συντηρητικού περιέχον Λατανοπρόστη ή συνδυασμό Λατανοπρόστης και Τιμολόλης και ικανή ποσότητα ενός παράγοντα διαλυτοποίησης ώστε να επιτευχθεί επαρκής διαλυτότητα, η οποία μέθοδος περιλαμβάνει τα κάτωθι στάδια:
- Προσθήκη διαδοχικά σε ύδωρ προς έγχυση κατάλληλων ποσοτήτων χλωριούχου νατρίου, διένυδρου δισόξινου φωσφορικού νατρίου, άνυδρου φωσφορικού δινατρίου, διένυδρου εδετικού δινατρίου σε κάποια σκευάσματα και Τιμολόλης στην περίπτωση του συνδυασμού σταθερής δόσης ώστε να σχηματιστεί το Διάλυμα Α.
 - Προσθήκη σε ύδωρ προς έγχυση κατάλληλης ποσότητας διαλυτοποιητή και Λατανοπρόστης ώστε να σχηματιστεί το Διάλυμα Β.
 - Ανάμειξη των διαλυμάτων Α και Β.
 - Ρύθμιση της τιμής του pH του διαλύματος που προκύπτει σε 6 προσθέτοντας είτε υδροξείδιο του νατρίου είτε υδροχλωρικό οξύ.
 - Ρύθμιση του τελικού όγκου μέσω προσθήκης ύδατος προς έγχυση και ανακατεύοντας έως ότου επιτευχθεί πλήρης ομοιογένεια.
 - Εκ νέου ρύθμιση της τιμής του pH του διαλύματος σε 6, εφόσον απαιτείται, προσθέτοντας είτε υδροξείδιο του νατρίου είτε υδροχλωρικό οξύ.
 - Ασηπτική πλήρωση των φιαλιδίων μέσω μεμβράνης φίλτρου αποστείρωσης.
14. Μέθοδος σύμφωνα με την αξίωση 13, όπου ο παράγοντας διαλυτοποίησης επιλέγεται μεταξύ πολυοξυ-40-υδρογονωμένου καστορέλαιου, πολυοξυ-35 καστορέλαιου ή συνδυασμού πολυοξυ-40-υδρογονωμένου καστορέλαιου και πολυοξαμερούς 407.
15. Μέθοδος σύμφωνα με την αξίωση 13, όπου το σκεύασμα αποστειρώνεται με διήθηση με υδρόφιλη τροποποιημένη μεμβράνη PVDF.



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20160100175

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)	
X	EP2127638 A1 / (SANTEN PHARMACEUTICAL CO.) 02.12.2009	1,2,4-12	A61K 31/5575 A61K 31/5377 A61K 9/00 A61K 47/44	
Y	*σελ. 2, παράγραφοι 9 - 11* *σελ. 3, παρ. 19 - σελ. 4, παρ. 26*	3,13-15		
X	US2004082660 A1 / (UENO R.) 29.04.2004	1,2,4-12		
Y	*σελ. 1, παράγραφοι 13 - 14* *σελ. 2, παράγραφοι 15, 19*	3,13-15		
X	US2011319487 A1 / (MERCIER F.) 29.12.2011	1-3		
Y	*σελ. 2, παράγραφοι 30, 34*	4-15		
Y	US6011062 A / (SCHNEIDER L., et al.) 04.01.2000	1-15		
	στήλη 1, σειρές 23 - 47 *στήλη 2, σειρές 8 - 35* *στήλη 6, σειρές 44 - 63*			
Y	GR1008330 B / (ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ) 20.10.2014	1-15		Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν
	σελ. 6, σειρές 14 - 28 *σελ. 8, σειρές 1 - 24* *σελ. 9, σειρές 4 - 8* *παραδείγματα*			A61K
Y	GR1008511 B / (ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ) 05.06.2015	13-15		
	σελ. 9, σειρές 4 - 13 *σελ. 10, σειρές 5 - 16*			

Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 24/04/2017

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
S: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο