

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20230100740

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίωσης: **24.10.2024**

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1010807**

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **15.09.2023**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

A61J 1/14 ^(2024.01)

A61K 47/10 ^(2024.01)

A61K 31/198 ^(2024.01)

A61K 9/00 ^(2024.01)

(45) Ημ/νία Δημοσίευσης της Χορήγησης:

11.11.2024 ΕΔΒΙ 10/2024

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):

ΤΣΕΤΗ ΙΟΥΛΙΑ ΚΛΕΩΝΟΣ; Παύλου Μελά 13, 14561 ΚΗΦΙΣΙΑ
(ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(72) Εφευρέτης (ες):

ΤΣΕΤΗ ΙΟΥΛΙΑ ΚΛΕΩΝΟΣ; , GR.

(73) Δικαιούχος (οί):

ΤΣΕΤΗ ΙΟΥΛΙΑ ΚΛΕΩΝΟΣ; Παύλου Μελά 13, 14561 ΚΗΦΙΣΙΑ
(ΑΤΤΙΚΗΣ) - GR.

(53) Τίτλος (Ελληνικά)

**ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΟΣ ΜΟΝΟΔΟΣΙΚΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΥΔΑΤΙΚΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΛΕΒΟΘΥΡΟΞΙΝΗΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΣ ΓΙΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗ**

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

SEALED SINGE-DOSE AQUEOUS LEVOTHYROXINE SOLUTION CONTAINER SUITABLE FOR ORAL ADMINISTRATION

(57) Περίληψη

Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε σφραγισμένους μονοδοσικούς περιέκτες κατάλληλους να γεμίζουν με φυσητήρα (Blow-fill-seal (BFS)) οι οποίοι περιέχουν φαρμακευτική σύνθεση υδατικού διαλύματος για χρήση σε από του στόματος χορήγηση, η οποία σύνθεση περιέχει λεβοθυροξίνη ή λιοθυρονίνη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτών, κατά προτίμηση νατριούχο λεβοθυροξίνη, νερό και ένα ή περισσότερους συνδιαλύτες και είναι ελεύθερη από αλκοόλη, έχει pH μεταξύ 8,1 και 8,7, έχει μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps.

GR20230100740 GR1010807

Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης υδατικού διαλύματος λεβοθυροξίνης κατάλληλος για από του στόματος χορήγηση

Περίληψη

- 5 Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε σφραγισμένους μονοδοσικούς περιέκτες κατάλληλους να γεμίζουν με φυσητήρα (Blow-fill-seal (BFS)) οι οποίοι περιέχουν φαρμακευτική σύνθεση υδατικού διαλύματος για χρήση σε από του στόματος χορήγηση, η οποία σύνθεση περιέχει λεβοθυροξίνη ή λιοθυρονίνη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτών, κατά προτίμηση νατριούχο λεβοθυροξίνη, νερό
- 10 και ένα ή περισσότερους συνδιαλύτες και είναι ελεύθερη από αλκοόλη, έχει pH μεταξύ 8,1 και 8,7, έχει μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps.

Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης υδατικού διαλύματος λεβοθυροξίνης κατάλληλος για από του στόματος χορήγηση

Περιγραφή της εφεύρεσης

- 5 Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε σφραγισμένους μονοδοσικούς περιέκτες κατάλληλους να γεμίζουν με φουσητήρα (Blow-fill-seal (BFS)) οι οποίοι περιέχουν φαρμακευτική σύνθεση υδατικού διαλύματος για χρήση σε από του στόματος χορήγηση, η οποία σύνθεση περιέχει λεβοθυροξίνη ή λιοθυρονίνη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτών, κατά προτίμηση νατριούχο λεβοθυροξίνη, νερό
10 και ένα ή περισσότερους συνδιαλύτες και είναι ελεύθερη από αλκοόλη, έχει pH μεταξύ 8,1 και 8,7, έχει μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps.

- Ο θυρεοειδής αδένας είναι από τους πιο σημαντικούς ενδοκρινείς αδένες του ανθρώπινου σώματος καθώς ρυθμίζει τις διάφορες μεταβολικές λειτουργίες του. Ο
15 θυρεοειδής αδένας εκκρίνει τις ορμόνες λιοθυρονίνη (T3) και λεβοθυροξίνη (T4) οι οποίες είναι ζωτικής σημασίας για το μεταβολισμό και τη φυσιολογική σωματική και νοητική ανάπτυξη του ανθρώπου υπό τον έλεγχο της υποφυσιακής ορμόνης θυρεοτροπίνης (TSH). Ειδικά στο έμβρυο και στο νεογνό, οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού
20 συστήματος. Η υπολειτουργία του θυρεοειδούς αναφέρεται ως υποθυρεοειδισμός. Στον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται ανεπάρκεια T3 και T4 και αύξηση των επιπέδων της TSH. Η συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού εκ γενετής, που ονομάζεται συγγενής υποθυρεοειδισμός, φθάνει έως 1:4000 νεογνά, με μεγαλύτερη συχνότητα στα κορίτσια όπου εμφανίζεται σε αναλογία 2:1 σε σχέση με τα αγόρια. Η μη έγκαιρη
25 ανίχνευση του συγγενούς υποθυρεοειδισμού είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες βλάβες στο νευρικό σύστημα του νεογνού και σε μόνιμη νοητική καθυστέρηση. Στην παιδική ηλικία, οι επιπτώσεις της υπολειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος (π.χ. λόγω υποθεραπείας του ασθενούς) είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε διαταραχές της ψυχοκινητικής εξέλιξης, διαταραχές της ανάπτυξης και της απόδοσης
30 του παιδιού, αναιμία κλπ. Αλλά ακόμα και στους ενήλικες όλο και συχνότερα συναντώνται διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, οι οποίες έχουν άμεση συνέπεια τόσο στην καθημερινότητα του ανθρώπου (κόπωση, αδυναμία,

υπνηλία, αυξομειώσεις σωματικού βάρους, κ.α.) όσο και μακροχρόνια αφού μπορεί να επιφέρουν αύξηση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

5 Η σύγχρονη θεραπευτική αγωγή του υποθυρεοειδισμού συνίσταται στην από του στόματος χορήγηση συνθετικής λεβοθυροξίνης, συνήθως το μετά νατρίου άλας
10 αυτής, υπό μορφή δισκίου. Η αποτελεσματική δόση καθορίζεται μετά τη διενέργεια τακτικών κλινικών εξετάσεων και ισοδυναμεί με περίπου 1.7 $\mu\text{g/kg}$ ημερησίως, που για ένα μέσο άνθρωπο αντιστοιχεί σε περίπου 80–150 μg την ημέρα. Το δισκίο διαλύεται στο όξινο pH του γαστρικού υγρού και η λεβοθυροξίνη μεταφέρεται στο έντερο όπου και απορροφάται από το εντερικό επιθήλιο τις τρεις πρώτες ώρες μετά
15 τη λήψη σε ποσοστό περίπου 70 %, είτε στο ανώτερο τμήμα της νήστιδας, είτε στο κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου, στον ειλεό [Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. Thyroid 1991, 1, 241–248]. Διαταραχές της εντερικής απορρόφησης σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης (π.χ. κοιλιοκάκη), τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες όπως και η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων (π.χ. σιδήρου, ασβεστίου) μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της λεβοθυροξίνης ενώ
20 αντίθετα η νηστεία την αυξάνει. Για τους λόγους αυτούς συνιστάται η λήψη της λεβοθυροξίνης να πραγματοποιείται με άδειο στομάχι και σε διαφορετικούς χρόνους από άλλα φάρμακα.

20 Η θεραπεία υποκατάστασης του συγγενούς υποθυρεοειδισμού σε βρέφη, νήπια και παιδιά μικρών ηλικιών πραγματοποιείται με δισκία λεβοθυροξίνης τα οποία διαλύονται σε νερό και δίδονται είτε μέσω σύριγγας (βρέφη) είτε με κουταλάκι προς κατάποση (μεγαλύτερες ηλικίες). Ωστόσο, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (consensus guidelines) για τον συγγενή υποθυρεοειδισμό απαγορεύουν τη δημιουργία
25 εναιωρημάτων πολλαπλής χρήσης από τα δισκία λόγω της ευαισθησίας της λεβοθυροξίνης στην υγρασία και το φως και της τάσης αυτής να αποσυντίθενται προς άλλες ενώσεις όπως λιοθυρονίνη (T3), 2-(4-(4-υδροξυ-3,5-διωδοφαινοξυ)-3,5-διωδοφαινυλ)οξικό οξύ (TETRAC), (4-(4-υδροξυ-3,5-διωδοφαινοξυ)-3,5-διωδοβενζοϊκό οξύ (TETRAFA) και άλλες.

30 Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η ανάπτυξη σταθερών υγρών σκευασμάτων λεβοθυροξίνης των οποίων η χρήση αφενός θα αντιμετωπίσει τα πρακτικά και τεχνικά προβλήματα τα οποία προέρχονται από την ανάγκη για καθημερινή διάλυση των δισκίων και αφετέρου θα διευκολύνει τη χορήγηση στα νεογνά, βρέφη και παιδιά. Επίσης, είναι αναγκαίο να εξασφαλιστεί η ακρίβεια της χορηγούμενης δόσης καθώς

στις πολύ μικρές ηλικίες υπάρχει πάντοτε η ανησυχία ότι η μορφή δισκίου μπορεί να μην διαλυθεί επαρκώς και ισομερώς σε νερό και συνεπώς να μην λαμβάνεται πάντοτε η κατάλληλη δόση.

Στη στάθμη της τεχνικής έχουν αναφερθεί διάφορα διαλύματα λεβοθυροξίνης.

- 5 Το έγγραφο WO2013072304 αναφέρεται σε μονοδοσικές συνθέσεις θυρεοειδικών ορμονών σε αλκοολικά-υδατικά διαλύματα. Οι συνθέσεις αυτές φυλάσσονται σε περιέκτες από χαμηλής πυκνότητα πολυαιθυλένιο οι οποίοι στη συνέχεια κλείνονται δευτερογενώς σε φάκελο από πολυστρωματικό υλικό που αποτελείται από πολυαιθυλένιο, αλουμίνιο και τереφθαλικό πολυαιθυλένιο ή εναλλακτικά σε
- 10 πολυστρωματικούς περιέκτες. Οι συγκεκριμένοι περιέκτες εμποδίζουν την εξάτμιση της αιθανόλης και κατ' επέκταση την αλλοίωση της σύστασης του διαλύματος. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες συνθέσεις δεν ενδείκνυται για παιδιατρικούς ασθενείς λόγω της παρουσίας της αιθανόλης.

- 15 Το έγγραφο WO2018073209 αναφέρεται σε μονοδοσικές συνθέσεις θυρεοειδικών ορμονών σε διαλύματα γλυκερίνης-νερού τα οποία φυλάσσονται σε περιέκτες από χαμηλής πυκνότητα πολυαιθυλένιο οι οποίοι στη συνέχεια κλείνονται δευτερογενώς σε φάκελο από πολυστρωματικό υλικό που αποτελείται από πολυαιθυλένιο, αλουμίνιο και τереφθαλικό πολυαιθυλένιο, ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα του διαλύματος.

- 20 Το έγγραφο GR20100100508 αναφέρεται σε διαλύματα λεβοθυροξίνης στο συνδυασμό αιθανόλης, προπυλενογλυκόλης και νερού. Τα διαλύματα αυτά μπορούν να μορφοποιηθούν σε σταγόνες και παραμένουν σταθερά για τρεις μήνες σε συνθήκες κανονικής φύλαξης δηλαδή σε θερμοκρασία 25 °C και υγρασία 60 %. Οι συγκεκριμένες συνθέσεις περιέχουν επίσης αιθανόλη σε ποσοστό 15 – 30 % και
- 25 αντενδείκνυνται για χορήγηση σε παιδιατρικούς και γηριατρικούς ασθενείς.

- Το έγγραφο WO2016137969 αναφέρεται σε διαλύματα λεβοθυροξίνης σε γλυκερίνη και νερό όπου το ποσοστό της γλυκερίνης είναι τουλάχιστον 70%. Επιπλέον τα διαλύματα αυτά περιέχουν, ως αντιοξειδωτικό παράγοντα, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA) σε ποσοστό έως 1.5 % ώστε να επιτευχθεί η απαιτούμενη σταθερότητα
- 30 του διαλύματος.

Το έγγραφο EP2683361 αναφέρεται σε μία μέθοδο παρασκευής διαλυμάτων λεβοθυροξίνης σε γλυκερίνη και νερό τα οποία έχουν ένα τελικό pH μεταξύ 5-6 και τα

οποία οφείλουν τη σταθερότητά τους στην παρουσία συντηρητικών ουσιών μεταξύ των οποίων το μετά νατρίου άλας του p-υδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα.

- Όλες οι παραπάνω συνθέσεις που αναφέρονται σε διαλύματα λεβοθυροξίνης είτε χρησιμοποιούν διαλύτες μη συμβατούς για χρήση σε παιδιατρικούς και γηριατρικούς πληθυσμούς (π.χ. αιθανόλη σε υψηλά ποσοστά), είτε χρησιμοποιούν συντηρητικές (π.χ. p-υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας) και αντιοξειδωτικές (π.χ. αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ) ουσίες, είτε δεν είναι μονοδοσικά, είτε δεν έχουν pH μεταξύ 8,1 και 8,7, μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps, έτσι ώστε να επιτύχουν τη μακροχρόνια συντήρηση αυτών.

- Παρά τα επιτεύγματα που αναφέρονται στη στάθμη της τεχνικής, λόγω της αύξησης των απαιτήσεων ποιότητας και ασφάλειας, υπάρχει μια συνεχής ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση της σταθερότητας και της ακρίβειας της δόσης του υδατικού διαλύματος λεβοθυροξίνης.

- Ωστόσο στη στάθμη της τεχνικής δεν έχουν αναφερθεί έως σήμερα σφραγισμένοι μονοδοσικοί περιέκτες κατάλληλοι να γεμίζουν με φουσητήρα (Blow-fill-seal (BFS)) οι οποίοι περιέχουν φαρμακευτική σύνθεση υδατικού διαλύματος για χρήση σε από του στόματος χορήγηση, η οποία σύνθεση περιέχει λεβοθυροξίνη ή λιοθυρονίνη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτών, κατά προτίμηση νατριούχο λεβοθυροξίνη, νερό και ένα ή περισσότερους συνδιαλύτες και είναι ελεύθερη από αλκοόλη, έχει pH μεταξύ 8,1 και 8,7, έχει μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps.

- Αυτός ο νέος προτεινόμενος συνδυασμός περιέκτη και σύνθεσης με τα συγκεκριμένα αυτά χαρακτηριστικά όπως παρουσιάζονται στην παρούσα εφεύρεση έχει όλα τα πλεονεκτήματα της στάθμης της τεχνικής και μάλιστα με απρόσμενα βελτιωμένη σταθερότητα σε βάθος χρόνου.

Πιο συγκεκριμένα η παρούσα εφεύρεση καθορίζεται από τα κάτωθι σημεία:

- Σημείο 1. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης κατάλληλος να γεμίζει με φουσητήρα (Blow-fill-seal (BFS)) ο οποίος περιέχει φαρμακευτική σύνθεση υδατικού διαλύματος

- για χρήση σε από του στόματος χορήγηση, η οποία σύνθεση περιέχει λεβοθυροξίνη ή λιοθυρονίνη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτών, κατά προτίμηση νατρίουχο λεβοθυροξίνη, νερό και ένα ή περισσότερους συνδιαλύτες και είναι ελεύθερη από αλκοόλη, έχει pH μεταξύ 8,1 και 8,7, έχει μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps.

Σημείο 2. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με το σημείο 1, όπου η περιεκτικότητα της λεβοθυροξίνης ή της λιοθυρονίνης ή του άλατος αυτών είναι σε ποσοστό από 0,01 % έως 0,2 % βάρους κατ' όγκο (w/v) τελικού διαλύματος.

10

Σημείο 3. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 2, ο οποίος αποτελείται από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο και τοποθετείται σε φακελίσκους από αλουμίνιο.

- 15 Σημείο 4. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 3, όπου οι συνδιαλύτες επιλέγονται κατά προτίμηση ανάμεσα από πολυόλες, όπως αλκανοτριόλες, αλκανοδιόλες και πολυαιθυλενογλυκόλη, ακετόνη, βενζοϊκό βενζύλιο, φθαλικές ενώσεις, όπως φθαλικός διβουτυλεστέρας, φθαλικός διαιθυλεστέρας, φθαλικός διμεθυλεστέρας, διμεθυλοσουλφοξείδιο, 20 διμεθυλακεταμίδιο, γλυκοφουρόλη, μυριστικός ισοπροπυλεστέρας, παλμιτικός ισοπροπυλεστέρας, ανθρακικό προπυλένιο, πυρρολιδίνη, τριοξική γλυκερίνη, κιτρικός τριαιθυλεστέρας, τριλεΐνη, ή συνδυασμός δύο ή περισσότερων αυτών, κατά ιδιαίτερη προτίμηση ο συνδιαλύτης να περιέχει γλυκερίνη και ακόμα πιο ιδιαίτερη προτίμηση να είναι μόνο γλυκερίνη.

25

Σημείο 5. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 4, όπου το ποσοστό της γλυκερίνης στη σύνθεση κυμαίνεται από 85 % έως 95% βάρους κατ' όγκο (w/v) της συνολικής ποσότητας του διαλύματος.

- 30 Σημείο 6. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 5, όπου η σύνθεση είναι ελεύθερη συντηρητικά, για παράδειγμα *p*-

υδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα ή/και *p*-υδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα, ή/και αντιοξειδωτικά, για παράδειγμα αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ.

- 5 Σημείο 7. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 6, όπου η σύνθεση περιέχει ρυθμιστές pH, οι οποίοι επιλέγονται κατά προτίμηση ανάμεσα από υδροξείδια μετάλλων ή/και κιτρικό οξύ ή/και άλατα αυτού.

- 10 Σημείο 8. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 7, όπου η σύνθεση περιέχει ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άρωμα επιλεγμένο κατά προτίμηση ανάμεσα από φράουλα, μπανάνα, βερίκοκο, κεράσι, πορτοκάλι, λεμόνι, καραμέλα ή/και καφέ.

- 15 Σημείο 9. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τα σημεία 1 έως 8, ο οποίος είναι κατάλληλος για χρήση στην αντιμετώπιση, θεραπεία ή πρόληψη του υποθυρεοειδισμού σε νεογνά, παιδιατρικούς, ενήλικες και γηριατρικούς ασθενείς, της βρογχοκήλης, της οξώδους θυρεοειδούς νόσου, του καρκίνου του θυρεοειδούς, του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και του μυξοιδηματικού κώματος.

- 20 Διαπιστώθηκε με έκπληξη ότι ο σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης κατάλληλος να γεμίζει με φουσητήρα (Blow-fill-seal (BFS)) που περικλείει υδατικό διάλυμα για χρήση σε από του στόματος χορήγηση, το οποίο διάλυμα περιέχει λεβοθυροξίνη ή λιοθυρονίνη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτών, κατά προτίμηση νατριούχο λεβοθυροξίνη, νερό και ένα ή περισσότερους συνδιαλύτες και είναι ελεύθερη από αλκοόλη παρουσιάζει αυξημένη σταθερότητα σε βάθος χρόνου, ειδικά όταν έχει pH
25 μεταξύ 8,1 και 8,7, μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps και πιο συγκεκριμένα τουλάχιστον ένα χρόνο μεγαλύτερο χρόνο ζωής από υδατικά διαλύματα λεβοθυροξίνης σε άλλους είδους περιέκτες π.χ. πολυδοσικούς.

- 30 Μάλιστα εκτός από την σταθερότητα το γεγονός ότι είναι μονοδοσικό έχει το πλεονέκτημα της ακρίβειας της δόσης που λαμβάνει ο ασθενής.

Μάλιστα το γεγονός ότι στο εν λόγω διάλυμα δεν περιέχεται αλκοόλη βελτιώνει την ανεκτικότητα από τον ασθενή, καθώς δεν προκαλεί το παραμικρό ερεθισμό, ούτε τοξικότητα ακόμα και σε παιδιατρικούς ασθενείς.

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

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

10

Η παρούσα εφεύρεση περιγράφεται από το παρακάτω ενδεικτικό, μη περιοριστικό, παράδειγμα.

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

Νατριούχος Λεβοθυροξίνη (άνυδρη)	0,100 mg (αντιστοιχεί σε 0,113 mg νατριούχου λεβοθυροξίνης)
Γλυκερίνη 99.5% w/w	900 mg
NaOH (1M)	Έως ρύθμιση pH 8,5
Κιτρικό τρινάτριο (διυδρικό)	5,882 mg
Κεκαθαρμένο Ύδωρ	Έως 1 mL

Η παραπάνω σύνθεση έχει μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps.

- 20 Η σύνθεση του παρόντος Παραδείγματος 1 παρουσιάζει όλα τα πλεονεκτήματα της παρούσας εφεύρεσης.

Αξιώσεις

1. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης κατάλληλος να γεμίζει με φουσητήρα (Blow-fill-seal (BFS)) ο οποίος περιέχει φαρμακευτική σύνθεση υδατικού διαλύματος για χρήση σε από του στόματος χορήγηση, η οποία σύνθεση περιέχει λεβοθυροξίνη ή
 5 λιοθυρονίνη ή ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άλας αυτών, κατά προτίμηση νατριούχο λεβοθυροξίνη, νερό και ένα ή περισσότερους συνδιαλύτες και είναι ελεύθερη από αλκοόλη, έχει pH μεταξύ 8,1 και 8,7, έχει μέση πυκνότητα από 1,18 έως 1,23 γραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (g/mL) και ιξώδες από 20 έως 60 cps.
- 10 2. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου η περιεκτικότητα της λεβοθυροξίνης ή της λιοθυρονίνης ή του άλατος αυτών είναι σε ποσοστό από 0,01 % έως 0,2 % βάρος κατ' όγκο (w/v) τελικού διαλύματος.
- 15 3. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 2, ο οποίος αποτελείται από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο και τοποθετείται σε φακελίσκους από αλουμίνιο.
- 20 4. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 3, όπου οι συνδιαλύτες επιλέγονται κατά προτίμηση ανάμεσα από πολυόλες, όπως αλκανοτριόλες, αλκανοδιόλες και πολυαιθυλενογλυκόλη, ακετόνη, βενζοϊκό βενζύλιο, φθαλικές ενώσεις, όπως φθαλικός διβουτυλεστέρας, φθαλικός διαιθυλεστέρας, φθαλικός διμεθυλεστέρας, διμεθυλοσουλφοξείδιο, διμεθυλακεταμίδιο, γλυκοφουρόλη, μυριστικός ισοπροπυλεστέρας, παλμιτικός ισοπροπυλεστέρας, ανθρακικό προπυλένιο, πυρρολιδίνη, τριοξική γλυκερίνη, κιτρικός
 25 τριαιθυλεστέρας, τριλεΐνη, ή συνδυασμός δύο ή περισσότερων αυτών, κατά ιδιαίτερη προτίμηση ο συνδιαλύτης να περιέχει γλυκερίνη και ακόμα πιο ιδιαίτερη προτίμηση να είναι μόνο γλυκερίνη.
- 30 5. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 4, όπου το ποσοστό της γλυκερίνης στη σύνθεση κυμαίνεται από 85% έως 95% βάρος κατ' όγκο (w/v) της συνολικής ποσότητας του διαλύματος.

6. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 5, όπου η σύνθεση είναι ελεύθερη συντηρητικά, για παράδειγμα *p*-υδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα ή/και *p*-υδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα, ή/και αντιοξειδωτικά, για παράδειγμα αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ.

5

7. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 6, όπου η σύνθεση περιέχει ρυθμιστές pH, οι οποίοι επιλέγονται κατά προτίμηση ανάμεσα από υδροξείδια μετάλλων ή/και κιτρικό οξύ ή/και άλατα αυτού.

10 8. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 7, όπου η σύνθεση περιέχει ένα φαρμακευτικά αποδεκτό άρωμα επιλεγμένο κατά προτίμηση ανάμεσα από φράουλα, μπανάνα, βερίκοκο, κεράσι, πορτοκάλι, λεμόνι, καραμέλα ή/και καφέ.

15 9. Σφραγισμένος μονοδοσικός περιέκτης σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις αξιώσεις 1 έως 8, ο οποίος είναι κατάλληλος για χρήση στην αντιμετώπιση, θεραπεία ή πρόληψη του υποθυρεοειδισμού σε νεογνά, παιδιατρικούς, ενήλικες και γηριατρικούς ασθενείς, της βρογχοκήλης, της οξώδους θυρεοειδούς νόσου, του καρκίνου του θυρεοειδούς, του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και του μυξοιδηματικού κώματος.

20



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ

ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20230100740

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση Int. Cl. 01/01/2024(AL)
DX	WO2018073209 A1 / (ALTERGON S.A.) 26.04.2018	1-6,9	A61J 1/14 A61K 31/198 A61K 47/10 A61K 9/00
DY	*σελ. 3, σειρές 9 - 16, 24 - 34* *αξιώσεις*	7,8	
X	US2020276112 A1 / (ALTERGON S.A.) 03.09.2020	1-6,9	
Y	*σελ. 2, παράγραφοι 14, 16* *σελ. 3, παράγραφοι 17, 18*	7,8	
DY	GR1009815 B / (ΤΣΕΤΗ Ι.) 15.09.2020 *ολόκληρο το έγγραφο*	7,8	
			Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν
			A61J A61K
Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 22/10/2024			
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ			
X: ιδιαίτερα σχετικό αν ληφθεί μεμονωμένα Y: ιδιαίτερα σχετικό αν συνδυαστεί με άλλο έγγραφο της ίδιας κατηγορίας A: τεχνολογικό υπόβαθρο O: μη έγγραφη αποκάλυψη P: ενδιάμεσο έγγραφο			
T: βασική θεωρία ή αρχή στην οποία βασίζεται η εφεύρεση E: προγενέστερο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο δημοσιεύτηκε την ημερομηνία κατάθεσης ή μετά από αυτήν D: έγγραφο αναφερόμενο στην αίτηση L: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους &: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο			

Δρ. Γλυκού Κυριακή
Προϊσταμένη Τμήματος Χημικών &
Βιοτεχνολογικών Εφευρέσεων