ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 37500 A1

(43) Date de publication :
31.03.2016

(51) Cl. internationale :
A61K 31/24; A61K 9/00; A61P 9/06; A61K 9/19; A61K 9/08

(21) N° Dépôt :
37500

(22) Date de Dépôt :
05.11.2014

(30) Données de Priorité :
10.05.2012 EP 12167443.6

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2013/059594 08.05.2013

(71) Demandeur(s) :
AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG, Wilhelminenstraße 91/II f A-1160 Vienna (AT)

(72) Inventeur(s) :
WIDMANN, Rudolf

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **FORMULATION PARENTÉRALE D'ESMOLOL**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une formulation parentérale de chlorhydrate d'esmolol pour son utilisation dans le traitement d'un patient souffrant de tachycardie qui comprend une poudre lyophilisée constituée de chlorhydrate d'esmolol pur, ladite poudre étant reconstituée pour obtenir une solution i.v. prête à l'emploi de chlorhydrate d'esmolol à une concentration de 20 à 100 mg/mL, et ladite solution i.v. est directement administrée au patient. La présente invention concerne également un procédé de production d'une solution i.v. prête à l'emploi de chlorhydrate d'esmolol par reconstitution d'une poudre constituée de chlorhydrate d'esmolol pur avec un solvant, caractérisé en ce que ledit solvant est un solvant i.v. dépourvu d'alcool ou d'excipient tampon, en une quantité nécessaire pour obtenir une solution i.v. prête à l'emploi à une concentration de 20 à 100 mg/mL. La présente invention concerne en outre la solution i.v. prête à l'emploi contenant une formulation parentérale de 20 à 100 mg/mL de chlorhydrate d'esmolol pur dans un dispositif de perfusion ou consistant en une formulation parentérale de 20 à 100 mg/mL de chlorhydrate d'esmolol pur, d'eau pour injection et/ou de solution saline, et dépourvue de tout alcool ou excipient tampon.

0

تكوين من اسمولول يؤخذ عن طريق غير الفم

الملخص

صيغة لامعوية من الإسمولول للإستخدام في علاج المريض الذي يعاني من عدم إنتظام ضربات القلب الذي يتضمن مسحوق مجفد يتكون من الإسمولول هيدروكلوريد النقي، حيث يتم إعادة تشكيل المسحوق المذكور للحصول على محلول للحقن في الوريد جاهز للإستخدام من الإسمولول هيدروكلوريد بتركيز 20–100 مجم/مل، يتم إعطاء محلول الحقن في الوريد المذكور مباشرة للمريض، وطريقة لإنتاج محلول للحقن في الوريد جاهز للإستخدام من الإسمولول هيدروكلوريد بإعادة تشكيل مسحوق مجفد يتكون من الإسمولول هيدروكلوريد النقي بمذيب، يتميز في أن المذيب المذكور عبارة عن مذيب للحقن في الوريد خالي من الكحول أو سواغ منظم، بالكمية الضرورية للحصول على محلول للحقن في الوريد جاهز للإستخدام بتركيز 20–100 مجم/مل، ومحلول للحقن في الوريد جاهز للإستخدام يتضمن صيغة لامعوية من 20–100 مجم/مل من الإسمولول هيدروكلوريد النقي في جهاز التسريب أو يتكون من صيغة لامعوية من 20–100 مجم/مل من الإسمولول هيدروكلوريد النقي، WFI و/أو محلول ملحي، خالي من أي كحول أو سواغات منظمة.

MA 37500A1

N°37500
du 05.11.2014

31 MARS 2016

تكوين من اسمولول يؤخذ عن طريق غير الفم

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:-

يشير الإختراع إلى مستحضر حقن الإسمولول هيدروكلوريد للإستخدام في علاج المريض الذي يعاني من عدم إنتظام ضربات القلب وبمحلول وريدي عالي التركيز جاهز-للإستخدام من الإسمولول هيدروكلوريد.

يتم تقديم الإسمولول بالحقن، مثبط-بيتا مُختار للقلب. المادة النشطة هي الإسمولول هيدروكلوريد (إسمولول كيدروكلوريد، 4-[2-هيدروكسي-3-[(1-ميثيل إيثيل)أمينو] بروبوكسي] حمض بنزين بروبيونيك ميثيل إستر هيدروكلوريد، عدد CAS: 81161-17-3)، مع فعالية وتحمل ثابت. يُستخدام الإسمولول في العلاج قصير-المدى لعدم إنتظام ضربات القلب فوق البطيني (بإستثناء متلازمة قبل-الإثارة)، وللتحكم السريع في المعدل البطيني في المرضى بالرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية قبل العملية الجراحية، بعد العملية الجراحية، أو الظروف الأخرى التي يكون فيها التحكم قصير-المدى في المعدل البطيني مع العامل قصير المفعول مرغوبا. وهو يُستخدم أيضا في عدم إنتظام ضربات القلب وضغط الدم المرتفع أثناء مرحلة ما قبل العملية وتسرع القلب الجيبي غير التعويضي بحيث يكون، حكم الطبيب أن معدل القلب السريع يحتاج تدخل محدد. لا يتم إستخدام الإسمولول في الحالات المزمنة.

قد تم تقديم Brevibloc® 100 مجم/10 مل (Baxter Deutschland GmbH) في مستحضر سائل يتضمن محلول الملح، أسيتات الصوديوم، حمض أسيتيك وماء للحقن (WFI). يتم حاليا تقديم المنتج بتركيز 2500 مل/10 مل والذي يكون، مع ذلك، غير مناسب للحقن الوريدي المباشر(i.v.) ويجب تخفيفه قبل التقديم أو كمحلول مخفف بإستخدام NaCl كعامل تخفيف (2500 مجم/250 مل).

وفقا لمعلومات المنتج من Brevibloc® توجد خطورة من التسمم المزمن؛ قد بينت الدراسات قبل الإكلينيكية إصابة الأوعية والتهاب الوريد الخثاري عند تركيزات 20 مجم/مل،

هكذا، هناك توصيات ضد إستخدام تركيزات أعلى من 10 مجم/مل. عند الحقن المحيط بالوريد لـ10 مجم/مل على الأقل، توجد تفاعلات موضعية عند موقع الحقن.

يتم تحضير مستحضر Brevibloc® وفقا للبراءة الدولية 02/-76446 A1، التي توضح المستحضر متضمنا المادة النشطة، عامل التنظيم، مثل الأسيتات، وعامل ضبط-الأسموزية، مثل محلول الملح. قد تمت تسمية هذا المستحضر بمحلول ثابت حراريا، والذي يمكن تعقيمه بالأوتوكلاف.

توضح البراءة الدولية 153582/2008 مستحضر الإسمولول المركز، الذي يتضمن المادة النشطة بتركيز 50 مجم/مل وعامل التنظيم، مثل أسيتات الصوديوم وحمض الأسيتيك. يتم عادة تخفيف هذا المركز قبل التسريب، لتقليل التفاعلات غير المرغوبة، مثل تهيج الجلد عند موضع التسريب.

"مسحوق ESMOCARO LYO 2500 مجم للمركز لمحلول التسريب"، 7 سبتمبر 2010، صفحات 1-13 (URL: http://db.cbg_meb.nl/mri/spc/nih-0779-003.pdf) و " PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER: ESMOCARO LYO "، 9 نوفمبر 2010، صفحات 1-8 (URL: http://db.cbg_meb.nl/mri/pil/nih-0779-003.pdf)

يصف esmolol Lyo بحيث يكون التركيز للمستحضر النهائي 10 مجم/مل.

بينما يجب أن يكون مرغوبا تقديم تركيزات مرتفعة من الإسمولول هيدروكلوريد لتقليل زمن العلاج، فإنه توجد خطورة من تفاعلات موقع التسريب متضمنة الإلتهاب و الجساوة، مثل الوذمة، الإحمرار، تغير لون الجلد، الإحتراق عند موقع التسريب، إلتهاب الوريد الخثاري، وتنخر الجلد الموضعي من إلتهاب الوريد المتسرب، والتي تقل آثاره الجانبية بتقديم المستحضر المخفف.

يتم تقديم 2500 مجم/10 مل مركز من المحلول للتسريب للتخفيف مرة أخرى للحصول على 100 مجم/10 مل من محلول الحقن.

تصف البراءة الدولية 079679/2009 محلول إسمولول HCl ثابت-عند التخزين متضمنا الدكسترين الحلقي كمذيب صيدلاني لتسهيل تخفيف التركيز.

يتضمن ESMOCARD LYO (Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH, Austria) إسمولول هيدروكلوريد في صورة مجففة بالتجميد. يتم تقديم 2500 مجم مسحوق من المركز للمحلول للتسريب. يحتوي المركز المعاد تشكيله على 50 مجم/مل، يتم تخفيفه مرة أخرى لتركيز 10 مجم/مل.

الهدف من الإختراع هو تقديم محلول وريدي مركز من الإسمولول هيدروكلوريد الذي يمكن إستخدامه بأمان لعلاج المرضى بضربات القلب غير المنتظمة.

الوصف العام للاختراع:-

تم حل الهدف بواسطة موضوع المادة كما هو مطالب بحمايته.

وفقا للإختراع قد تم توفير مستحضر للحقن من إسمولول هيدروكلوريد للإستخدام في علاج المرضى الذين يعانون من عدم إنتظام ضربات القلب متضمنا مسحوق مجفف بالتجميد يتكون من إسمولول هيدروكلوريد نقي، بحيث يتم إعادة تجهيز المسحوق المذكور للحصول على محلول وريدي جاهز للحقن من الإسمولول هيدروكلوريد بتركيز 20-100 مجم/مل، ويتم تقديم المحلول الوريدي المذكور مباشرة إلى المريض.

تتم إعادة تجهيز المسحوق المذكور في مذيب وريدي مشتق من مسيغ من الكحول أو المحلول المنظم. على سبيل المثال، تتم إعادة تجهيز المسحوق المذكور في مذيب وريدي مائي مُختار من المجموعة المكونة من ماء للحقن (WFI)، محلول جلوكوز، جلوكوز ومحلول رينجر، جلوكوز ومحلول ملح، محلول ملح، محلول رينجر لاكتات أو رينجر لاكتات ومحلول ملح.

وفقا لنموذج محدد تتم إعادة تجهيز المسحوق المذكور للحصول على محلول وريدي أيزو-أسموزي.

تفضيلا، يملك المحلول الوريدي المذكور أس هيدروجيني 4.5 إلى 5.0.

من السهل إعادة تجهيز المسحوق المذكور المتضمن، بشكل محدد، مثلا على الأقل 100، على الأقل 250، أو على الأقل 2500 مجم إسمولول هيدروكلوريد، مع على الأقل 5 مل، أو على الأقل 10 مل، بالتبادل على الأقل 50 مل، في بعض الحالات على الأقل 100 مل، على الأقل 250 مل أو على الأقل 500 مل، مع مذيب وريدي. يكون عادة وقت التجهيز في درجة حرارة الغرفة قصير، والذي يكون ميزة هامة للطبيب. إعتمادا على التركيز، يكون المذيب الوريدي ووسائل التجهيز، زمن التجهيز من 15 ثانية حتى 5 دقائق. كمثال، يتم تجهيز المسحوق المجفف بالتجميد المحتوي على 2500 مجم إسمولول هيدروكلوريد في 50 مل EFI في أقل من دقيقة واحدة، تماما أقل من 30 ثانية، في معظم الحالات في الحال، مثلا، خلال 15 ثانية بالتحريك البسيط في درجة حرارة الغرفة.

من المفضل أن يكون تركيز الإسمولول هيدروكلوريد المذكور على الأقل 50 مجم/مل.

يتم تقديم المحلول الوريدي المذكور كتسريب أو تسريب مستمر.

بشكل خاص، يتم تقديم المحلول الوريدي المذكور كتسريب مستمر، مثلا بجرعة على الأقل 25 ميكروجم/كجم/دقيقة، إختياريا بعد التسريب الأولي، مثلا، بجرعة على الأقل 300 ميكروجم/كجم/دقيقة. يمكن أيضا البدء بالتسريب المستمر.

يمكن أن يكون التسريب الأولي المذكور بجرعة على الأقل 300 ميكروجم/كجم/دقيقة، يفضل أكثر من 300 ميكروجم/كجم/دقيقة، مثل على الأقل 400 أو على الأقل 500 ميكروجم/كجم/دقيقة.

يمكن أن يكون التسريب المستمر المذكور بجرعة على الأقل 25 ميكروجم/كجم/دقيقة، يفضل على الأقل 50 ميكروجم/كجم/دقيقة، أو على الأقل 100 ميكروجم/كجم/دقيقة. مثل على الأقل 200 ميكروجم/كجم/دقيقة، على الأقل 300، تماما في نطاق من 100 إلى 300، في بعض الحالات حتى 500 ميكروجم/كجم/دقيقة.

للعلاج قصير-المدى، مثلا يكون زمن التسريب الأول أقل من 60 دقيقة، في بعض الحالات أطول، مثل أقل من 120 دقيقة أو أقل من 180 دقيقة.

يتم تقديم الجرعة المستمرة من المحلول الوريدي المذكور أثناء فترة أطول من الزمن، مثلا زمن تسريب على الأقل 60 دقيقة، أو على الأقل ساعتين، 3 ساعات، 4 ساعات، 5 ساعات أو 6 ساعات، في بعض الحالات على الأقل 12 أو 24 ساعة.

في حالات محددة يفضل العلاج مرتفع الجرعة قصير المجى في حالات إنخفاض ضغط الدم أثناء تسلخ الأبهر أو لإنخفاض الضغط المنظم لتجنب فقد الدم في جراحة الأذن/الأنف/الحلق.

يمكن بشكل مميز تقديم المحلول الوريدي وفقا للإختراع عبر الوريد للمرضى الذين يمكن إعطاؤهم حجم صغير. يمكن علاج المرضى الذين يعانون أيضا من إنهيار المعاوضة القلبية و/أو فرط الهيدرات و/أو إنهيار المعاوضة الكلوية و/أو فرط صوديوم الدم و/أو الحُماض بفرط كلوريد الدم و/أو فرط الهيدرات.

المحلول الوريدي المذكور يكون مقاوم للنسيج الموضعي عند موقع الحقن. بشكل خاص، يتم تقديمه إلى المريض بطريقة لا تسبب تهيج وريدي أو تنخر للجلد. بذلك، يكون الإستخدام المتخصص للمستحضر وفقا للإختراع للوقاية من التهيج الوريدي الموضعي أو تنخر الجلد عند موقع التسريب.

وفقا لنموذج محدد، يتم علاج المريض وفقا للإختراع الذي يكون

أ. يعاني من أي إضطراب حاد في ضربات القلب مُختار من عدم إنتظام ضربات القلب فوق البطيني، عدم إنتظام ضربات القلب البطيني أو إرتفاع ضغط الدم وتسرع القلب الجيبي غير التعويضي، الرجفان الأذيني، الرفرفة الأذينية قبل العملية الجراحية، بعد العملية الجراحية، أو الظروف الأخرى التي يكون فيها التحكم قصير–المدى في المعدل مرغوبا، أو

ب. يحتاج لتقليل ضغط الدم أثناء تسلخ الأبهر أو لإنخفاض الضغط المنظم لتجنب فقد الدم في جراحة الأذن/الأنف/الحلق لأغراض تشخيصية.

وفقا للإختراع قد تم تقديم طريقة لإنتاج محلول الإسمولول هيدروكلوريد الوريدي الجاهز–للحقن بتجهيز المسحوق المجفف بالتجميد المكون من إسمولول هيدروكلوريد نقي مع

المذيب، والذي يتميز بأن المذيب المذكور هو مذيب وريدي مشتق من مسيغ الكحول أو المحلول المنظم، بكمية ضرورية للحصول على محلول وريدي جاهز-للحقن بتركيز 20-100 مجم/مل.

وفقا لجانب محدد من الإختراع، قد تم تقديم محلول وريدي جاهز-للحقن يحتوي على مستحضر للحقن 20-100 مجم/مل من الإسمولول هيدروكلوريد النقي في جهاز التسريب. يكون المحلول الوريدي المذكور جاهز للإستخدام دون تخفيف إضافي.

وفقا لجانب آخر محدد من الإختراع، قد تم تقديم محلول وريدي جهاز-للحقن متضمنا أو مكونا من مستحضر حقن 20-100 مجم/مل من الإسمولول هيدروكلوريد النقي، WFI و/أو محلول ملح، خاصة مستحضر مشتق من أي الكحول أو مسيغات أخرى، مثل مسيغات المحلول المنظم.

بشكل محدد، يتكون المحلول الوريدي من الإسمولول هيدروكلوريد النقي، WFI وإختياريا محلول ملح. وفقا للإختراع قد تم أيضا تقديم أداة أو مجموعة من الأجزاء لتحضير مستحضر الحقن وفقا للإختراع، متضمنا مكونات

أ) مسحوق مجفف بالتجميد مكون من إسمولول هيدروكلوريد نقي، و

ب) WFI أو محلول ملحي.

يتضمن المكون أ) بشكل محدد 2500 مجم من المسحوق الموجود في قارورة 50 مل. تتضمن الأداة إختياريا أيضا جهاز تسريب مناسب للتقديم الوريدي.

<u>الوصف التفصيلي:-</u>

تملك المصطلحات المحددة المُستخدمة خلال الوصف المعاني التالية.

المصطلح "محلول وريدي" كما هو مُستخدما هنا يجب أن يعني محلول مائي مناسب للتقديم المباشر في الدورة الوريدية للكائن، موظفا جهاز التسريب، مثلا من خلال المحقن أو القسطرة الوريدية أو الأنبوب. يمكن تحضير المحلول الزريدي وفقا للإختراع بإعادة تكوين

المسحوق المجفد، أو أيضا تحضيره جيدا قبل تقديمه للكائن، خاصة عندما يكون تخزينه مستقر كما تم تحديده بدراسات الإستقرار المناسبة.

يتم فهم المحلول الوريدي الأيزو-إسموزي على أنه محلول يحتوي على نفس تركيز الجزيئات وبذلك يبذل ضغط أسموزي مساوي للدم. على سبيل المثال، يكون 0.9% محلول من NaCl (محلول ملح طبيعي) هو أيزو-إسموزي مع الدم. أمثلة أخرى هي 5% جلوكوز، محلول رينجر أو محلول رينجر لاكتات.

قد تم هنا فهم المذيب الوريدي على أنه مذيب ذائب-في الماء للحقن الوريدي. بإستخدام وسط مائي مناسب أو حامل مثل المذيب الوريدي، يتم تحضير المحلول الوريدي الخاص بالمكون النشط إسمولول هيدروكلوريد بشكل مناسب وفقا للإختراع الحالي. تكون المذيبات الوريدية المناسبة هي على سبيل المثال، ماء للحقن (WFI)، محلول الجلوكوز، جلوكوز ومحلول رينجر، جلوكوز ومحلول ملح، محلول ملح، محلول رينجر لاكتات أو رينجر لاكتات ومحلول ملح. عند إستخدام المذيب الأيزو-إسموزي لإعادة تكوين المسحوق المجفد للإزموزول هيدروكلوريد، يتم فهم أن المحلول الوريدي الناتج هو محلول وريدي أيزو-إسموزي.

المصطلح "جهاز تسريب" كما هو مُستخدما هنا يجب أن يعني جهاز مُستخدم لتقديم المحلول الوريدي، مثل الوعاء المحتوي على المحلول الوريدي في صورة معقمة، ويتم تجهيزه إختياريا بسدادة أو حاجز مناسب للتمكن من التفريغ المعقم للمحلول الوريدي إلى القسطرة. يمكن أن يكون جهاز التسريب في صورة حقيبة، زجاجة أو محقن،يتم إختياريا ملؤه مسبقا بالمسحوق المجفد أو المستحضر الجاهز-للإستخدام المحتوي على حجم التقديم تقريبا، مثلا حاوية 50 مل، 100 مل، 250 مل، أو 500 مل. يمكن أن يكون جهاز التسريب من مواد قياسية، متضمنة البلاستيك أو الزجاج. يمكن أيضا أن يتضمن الجهاز أو نظام التسريب قسطرة مناسبة، مثل القسطرة الفراشية، مثلا إبرة معدنية بأجنحة بلاستيكية مرنة وطول أنبوب قصير، والذي يسهل وضع وتثبيت الشريط. يمكن أيضا تقديم جهاز التسريب للإستخدام مع القسطرة المركزية الموجودة في الوريد الكبير في العنق (الوريد الوداجي الداخلي)، الصدر (الوريد تحت الترقوة أو

الوريد الإبطي) أو الفخذ (الوريد الفخذي)، مثلا، كما هو مُستخدما في وحدة العناية المركزة. يكون جهاز التسريب كما هو مُستخدما هنا مناسب لتقطير المحلول في وريد الكائن بطريقة منظمة للتأكد من التجريع الصحيح، مثلا، من خلال أنبوبة بلاستيكية يتم إدخالها مباشرة في الوريد.

المصطلح "مقاوم للنسيج الموضعي" بالرجوع للمحلول الوريدي كما هو مستخدما هنا يجب أن يعني المستحضر الذي يكون مقاوما عند موضع الحقن أو التسريب، وبذلك يقلل الآثار الجانبية، مثل تهيجات الجلد الموضعية أو التهيجات الوريدية أو حول الوريد، متضمنة تفاعلات الإلتهاب عند موضع التسريب. يملك المحلول الوريدي المقاوم للنسيج المحلي بشكل مميز ملف تفاعل عكسي كما تم تحديده بالدراسات قبل الإكلينيكية و/أو اللاإكلينيكية. يملك مستحضر الحقن وفقا للإختراع بشكل مميز آثار جانبية أقل من المنتجات التقليدية، مثل تهيجات أو إلتهابات الجلد، خاصة في غياب الإضافات مثل المواد العضوية مثل الإيثانول، أو مسيغات المحلول المنظم.

المصطلح "مستحضر حقن" بالرجوع إلى مستحضر الإسمولول هيدروكلوريد كما هو مستخدما هنا يجب أن يعني المسحوق المجفد الذي يتم إعادة تكوينه للحصول على المحلول الوريدي وفقا للإختراع. يكون المستحضر بشكل خاص معقما، غير-مولد للحمى وخالي من المواد الجزيئية في المحلول الوريدي. يتم تعقيم مستحضر الحقن بالترشيح قبل التجفيد. يمكن تقديم مستحضر الحقن كمنتج مجفد أو أيضا كمنتج متحد يتضمن المنتج المجفد والمذيب لإعادة التجهيز و/أو أي وسائل أخرى يمكن إستخدامها لإعادة تجهيز المنتج.

المصطلح "إسمولول هيدروكلوريد نقي" كما هو مُستخدما هنا يجب أن يعني إسمولول هيدروكلوريد لـ95% على الأقل نقاء، تفضيلا 98%، لكن بمتوسط أكبر من 99% نقاء. نسبة النقاء هنا يتم فهمها بالوزن/الوزن من المادة الجافة.

يتم تحضير المسحوق المجفد من الإسمولول هيدروكلوريد النقي بتذويب المادة النشطة في WFI، تعقيمها بترشيح 0.22- ميكرومتر وتعبئتها في قوارير. بعد التجفيد يتم غلق

القوارير وسدها. في غياب الإضافات مثل المواد العضوية أو مسيغات المحلول المنظم، فإن المسحوق المجفد يتكون تحديدا من على الأقل 95%، تفضيلا على الأقل 98%، لكن في المتوسط أكثر من 99% من الإسمولول هيدروكلوريد النقي في صورة مجفدة، عادة مع محتوى الماء المتبقي حتى 2%، تفضيلا حتى 1%.

المصطلح "جاهز-للإستخدام" بالرجوع للمحلول الوريدي وفقا للإختراع كما هو مستخدما هنا يجب أن يعني تحضير الصورة المُعاد تكوينها، بتركيز وجودة قياسية، ملأها مسبقا في حاوية للإستخدام-الواحد، مثل القوارير الزجاجية، حقائب أو محاقن التسريب، الجاهزة للتقديم للمريض.

المصطلح "عدم إنتظام ضربات القلب" كما هو مستخدما هنا يكون مفهوما في المعنى الواسع، متضمنا كل حالات المرض المرتبطة بمعدل القلب السريع وغير المنتظم، خاصة الحالة التي ينقبض فيها القلب بمعدل أكبر من 100/دقيقة في البالغين. هنا يشير عدم إنتظام ضربات القلب بشكل محدد إلى عدم إنتظام ضربات القلب المرضي المصحوب بنقص الأكسجين، مثل المتسبب بالأنيميا؛ فشل القلب الإحتقاني؛ النزيف؛ أو الصدمة. يعمل عدم إنتظامر ضربات القلب على زيادة كمية الأكسجين المُستلمة من خلايا الجسم بزيادة المعدل الذي يدور فيه الدم خلال الأوعية.

المصطلح "تناول مباشر" بالرجوع إلى المحلول الوريدي كما هو مستخدما هنا يجب أن يعني التناول في الحال، مثلا، دون تخفيف آخر، بالمزج المسبق مع مواد أخرى أو بدلا من ذلك تغيير التركيبة أو مستحضر المحلول الوريدي. يتم تفريغ هذا المحلول الوريدي مباشرة من جهاز التسريب وتقديمه خلال منفذ الدخول الوعائي أو خلال الخط المركزي.

بذلك، يقدم الإختراع مستحضر حقن مُحسن للإستخدام في علاج المرضى. يتم هنا إستخدام المصطلحات "كائن" و "مريض" بالتبادل وتشير إلى الإنسان الذي يحتاج للعلاج. يتم إستخدام أي من المصطلحات الأخرى هنا "إسمولول" و "إسمولول هيدروكلوريد" بالتبادل.

وفقا للإختراع يتم تقديم المحلول الوريدي الجاهز –للإستخدام كتسريب مستمر، لكن يمكن كذلك تقديمه بواسطة واحد أو أكثر من الحقنات، مثلا (حقنة) حقنات وريدية واحدة. إعتمادا على الخصائص الصيدلانية يملك الإسمولول مفعول سريع وقصير بحيث يمكن ضبط الجرعة بسرعة. بعد جرعة البدء، مثلا بالتسريب الأولي للمستحضر وفقا للإختراع، نصل لحالة تركيز البلازما الثابتة خلال 5 دقائق. مع ذلك، نحصل على التأثير العلاجي أسرع من تركيزات البلازما الثابتة. يمكن بعدها ضبط معدل التسريب للحصول على التأثير الصيدلاني المرغوب.

يمكن بعدها إستخدام المستحضر وفقا للإختراع للجرعة المستمرة أثناء زمن التقديم المناسب. يمكن أن يبدأ النظام العلاجي بجرعة 500 ميكروجم/كجم/دقيقة لمدة دقيقة، يليه جرعة 25–500 ميكروجم/كجم/دقيقة للتسريب المستمر أو يمكن إستنشاقه بإستخدام التسريب المستمر فقط.

قد تبين بشكل مدهش أنه يمكن تجنب الآثار الجانبية لتهيجات الجلد الوريدية أو تفاعلات الإلتهاب عند موقع الحقن بإستخدام المستحضر وفقا للإختراع. كمثال، لا يسبب المستحضر الوريدي إعتمادا على إعادة تكوين المسحوق المجفد في NaCl أي إحمرار، حمامية، ألم، إلتهاب، جساوة، إلتهاب وريدي وجلطة.

لأن المستحضر وفقا للإختراع يقدم أمان عالي عند تقديم المستحضر الوريدي، فبذلك توجد مرونة أكثر فيما يخص جرعة ونظام العلاج. يمكن للطبيب أن يزيد الجرعة عند الحاجة، دون إتباع النظام الصارم الذي يتم إستخدامه عادة لتحديد إمكانية التحمل الفردية للمحلول الوريدي في موقعة أثناء علاج المريض.

بالرغم من إستخدام الإسمولول هيدروكلوريد النقي وفقا للإختراع، وخاصة في غياب المذيبات العضوية، مثل الكحول، مسيغات المحلول المنظم أو العوامل المساعدة الأخرى، قد تبين أن المستحضر وفقا للإختراع والمحلول الوريدي بشكل محدد ثابت بشكل مدهش. يكون المستحضر في صورة المسحوق المجفد ثابت عند التخزين في درجة حرارة الغرفة لمدة على الأقل 12، تفضيلا على الأقل 24، أكثر تفضيلا على الأقل 36 شهر؛ قد تم إثبات الثبات عند

الإستخدام للمنتج المعاد تجهيزه، مثلا المحلول الوريدي على الأقل 6 ساعات، تفضيلا على الأقل 12 ساعة، أكثر تفضيلا على الأقل 24 ساعة.

يتم تحديد الثبات نموذجيا كنسبة الإسمولول هيدروكلوريد النقي، والتي تكون 95% على الأقل، وغياب منتجات تكسير الإسمولول هيدروكلوريد الشائبة.

تتعلق الأمثلة الخاصة بتحضير مسحوق مجفد من الإسمولول هيدروكلوريد النقي، إعادة التشكيل لتحضير محلول للحقن في الوريد وبروتوكول إستخدامه إكلينيكيا.

سوف يُفهم الوصف السابق أكثر بالرجوع للأمثلة التالية. هذة الأمثلة هي، على الرغم من ذلك، تمثيلية فقط لطرق ممارسة واحدة أو أكثر من النماذج الخاصة بهذا الإختراع ولايجب قراءتها على أنها تحد جملة الإختراع.

الأمثلة

توضح الأمثلة أدناه المواد والطرق المستخدمة في تحضير وإعطاء الصيغ ومحاليل حقن في الوريد وفقا للإختراع.

مثال 1: تحضير مسحوق مجفد من الإسمولول هيدروكلوريد النقي

يتم إضافة الإسمولول هيدروكلوريد النقي إلى الماء للحقن ويتم تقليب المحلول حتى يصبح متجانس. يتم فحص الأس الهيدروجيني وعند اللزوم يتم ضبطه إلى 4.0 إلى 6.0. يتم ترشيح محلول المنتج النهائي بشكل معقم، تعبئته في قنينات وتجفيده في النهاية بواسطة برنامج التجفيف بالتجميد المحدد.

مثال 2: إعادة تشكيل المسحوق المجفد لمثال 1 لتحضير محلول للحقن في الوريد

يتم إعادة تشكيل المسحوق المجفد في 50 مل من عامل إعادة التشكيل لإستلام تركيز المنتج النهائي 50 مجم/مل. بيانات الثبات في الإستخدام متاحة بعوامل إعادة التشكيل المذكورة أدناه توضح ثبات محلول إعادة التشكيل حتى 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة:

- محلول NaCl 0.9%
- محلول جلوكوز 5%
- محلول رينجر لاكتات
- جلوكوز 5% في محلول رينجر
- جلوكوز 5% في محلول NaCl 0.9%
- جلوكوز 5% في محلول رينجر لاكتات

بالإضافة إلى، بيانات الثبات في الإستخدام متاحة مع مذيبات محلول NaCl 0.9%، محلول الجلوكوز 5% ومحلول رينجر لاكتات لتركيز المنتج النهائي 10 مجم/مل (2500 مجم/250 مل). كل المذيبات الثلاثة تؤدي لمحلول المنتج الثابت حتى 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة.

يتم إعادة تشكيل المسحوق المجفد في خلال 15 ثانية بـ 15 مل من الماء للحقن.

تم إجراء الدراسات المتعلقة بزمن إعادة التشكيل بأقل من 50 مل حجم إعادة التشكيل بجلوكوز 5% ومحلول NaCl 0.9%.

تم تحديد زمن إعادة التشكيل في 5 مل من محلول الجلوكوز 5% في خلال 90 ثانية، في 10 مل يمكن تقليل زمن إعادة التشكيل إلى 60 ثانية.

تم تحديد زمن إعادة التشكيل في 5 مل من محلول NaCl 0.9% في خلال 75 ثانية، في 10 مل يتم تقليل زمن إعادة التشكيل إلى 50 ثانية.

مثال 3: إعطاء محلول إعادة التشكيل لمثال 2

تم تطبيق محلول إعادة التشكيل في الوريد بإستخدام الأوردة الكبيرة السطحية في الذراع عند جرعات مابين 25 إلى 300 ميكروجم/كجم/دقيقة حتى 24 ساعة دون إحداث تفاعلات موضعية مثل الألم، إحمرار، الحمامي، بقع، إلتهاب الوريد الخثاري أو التصلب وتجلط الدم.

عناصر الحماية

1. صيغ لامعوية للإسمولول هيدروكلوريد للإستخدام في علاج المريض الذي يعاني من عدم إنتظام ضربات القلب تتضمن مسحوق مجفد يتكون من إسمولول هيدروكلوريد، حيث يتم إعادة تشكيل المسحوق المذكور للحصول على محلول الحقن في الوريد جاهز للإستخدام من الإسمولول هيدروكلوريد عند تركيز 20-100 مجم/مل، ويتم إعطاء محلول الحقن في الوريد المذكور مباشرة في المريض.

2. الصيغة وفقا للعنصر 1، حيث يتم إعادة تشكيل المسحوق المذكور في مذيب الحقن في الوريد خالي من الكحول أو سواغ منظم، مختار من المجموعة التي تتكون من ماء للحقن (WFI)، محلول الجلوكوز، محلول الجلوكوز ورينجر، محلول الجلوكوز والمحلول الملحي، المحلول الملحي، محلول رينجر لاكتات أو محلول رينجر لاكتات والمحلول الملحي.

3. الصيغة وفقا للعناصر 1 أو 4، حيث محلول الحقن في الوريد لديه الأس الهيدروجيني 4.5 إلى 5.0.

4. الصيغة وفقا لأي من العناصر 1 إلى 3، حيث تركيز الإسمولول هيدروكلوريد يكون 50 مجم/مل على الأقل.

5. الصيغة وفقا لأي من العناصر 1 إلى 4، حيث يتم إعطاء محلول الحقن في الوريد المذكور كتسريب مستمر.

6. الصيغة وفقا لأي من العناصر 1 إلى 5، حيث يتم إعطاء محلول الحقن في الوريد المذكور كتسريب إبقاء عند جرعة 25 ميكروجم/كجم/دقيقة على الأقل، إختياريا بعد التسريب الأولي عند جرعة 300 ميكروجم/كجم/دقيقة على الأقل.

7. الصيغة وفقا لأي من العناصر 1 إلى 6، حيث يكون محلول الحقن في الوريد المذكور مقاوم للنسيج الموضعي عند موضع التسريب، يمنع تهيج الوريد الموضعي أو نخر الجلد عند موضع التسريب.

8. الصيغة وفقا لأي من العناصر 1 إلى 7، حيث يكون المريض المذكور

أ. يعاني من أي من عدم إنتظام ضربات القلب الحاد المختارة من عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني، عدم انتظام ضربات القلب البطيني أو ارتفاع ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب الجيبي غير التعويضي، الرجفان الأذيني، الرفرفة الأذينية في العمليات الجراحية، ما بعد الجراحة، أو ظروف أخرى حيث يكون التحكم قصير المدى في المعدل البطيني مرغوب، أو

ب. في حالة الحاجة لتقليل ضغط الدم أثناء تشريح الأورطى أو لإنخفاض ضغط الدم المتحكم فيه لتجنب فقد الدم في جراحة الأذن/الأنف/الحلق أو لأغراض تشخيصية.

9. الصيغة وفقا لأي من العناصر 1 إلى 8، حيث يعاني المريض المذكور من لاتعويض قلبي و/أو فرط الهيدرات و/أو لاتعويض كلوي و/أو فرط نسبة النيتروجين بالدم و/أو فرط الكالورية بالدم الحمضي و/أو فرط الهيدرات.

10. طريقة لإنتاج محلول للحقن في الوريد جاهز للإستعمال من الإسمولول هيدروكلوريد بإعادة تشكيل مسحوق مجفد يتكون من إسمولول هيدروكلوريد نقي مع المذيب، حيث المذيب المذكور

عبارة عن مذيب للحقن في الوريد خال من الكحول أو سواغ منظم، بالكمية اللازمة للحصول على محلول للحقن في الوريد جاهز للإستعمال بتركيز 20-100 مجم/مل.

11. محلول للحقن في الوريد جاهز للإستخدام يتضمن صيغة لامعوية من 20-100 مجم/مل من الإسمولول هيدروكلوريد مجفد معاد تشكيله في جهاز تسريب.

12. محلول للحقن في الوريد جاهز للإستخدام يتضمن صيغة لامعوية من 20-100 مجم/مل من الإسمولول هيدروكلوريد مجفد معاد تشكيله النقي، WFI و/أو محلول ملحي، خالي من الكحول أو أي سواغات منظمة.

13. الصيغة وفقا للعنصر 11 أو 12، تتكون من الإسمولول هيدروكلوريد مجفد معاد تشكيله نقي، WFI ومحلول ملحي إختياريا.

14. أداة لتحضير صيغة لامعوية وفقا للعنصر 11 إلى 13، تتضمن المكونات

أ) مسحوق مجفد يتكون من الإسمولول هيدروكلوريد مجفد معاد تشكيله نقي، و

ب) WFI أو محلول ملحي، وإختيارياً

جـ) جهاز تسريب مناسب للإعطاء في الوريد.

15. أداة وفقا للعنصر 14، حيث يتم تعبئة 2500 مجم من المسحوق في قنينة سعة 50 مل.

MA 37500A1

ROYAUME DU MAROC
****
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
****

OMPIC

المملكة المغربية
المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية

RAPPORT DE RECHERCHE AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande: 37500	Date de dépôt : 08/05/2013 Date d'entrée en phase nationale : 05/11/2014
Déposant : AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG	Date de priorité: 10/05/2012 EP
Intitulé de l'invention : FORMULATION PARENTÉRALE D'ESMOLOL	

Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les documents cités par l'examinateur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document

Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :

Partie 1 : Considérations générales
- ☒ Cadre 1 : Base du présent rapport
- ☐ Cadre 2 : Priorité
- ☐ Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Partie 2 : Rapport de recherche

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité
- ☒ Cadre 4 : Remarques de clarté
- ☒ Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle
- ☐ Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée
- ☐ Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention

Examinateur: TELLAA REDOUANE	**Date d'établissement du rapport** : 10/03/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
  1 - 13
- Revendications
  1 - 15

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/24, 9/00, 9/08, 9/19, A 61P 9/06
CPC : A61K31/24; A61K9/0019; A61K9/08; A61K9/19

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit, PUBMED

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	PUBLIC ASSESSMENT REPORT OF THE MEDICINES EVALUATION BOARD IN THE NETHERLANDS; ESMOLOL HCI LYO ORPHA 2500 MG POWDER FOR CONCENTRATE SOLUTION FOR INFUSION; 04/01/2011.	1 - 15
X	ESMOCARD LYO 2500 MG POWDER FOR CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION; 07/09/2010	1 - 15
X	PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER: ESMOCARD LYO; 07/09/2010	1 - 15
X	HMA HEALTH OF MEDICINES AGENCIES; PRODUCT NAME IN THE RMS: ESMOCARD LYO; 09/09/2010. http://mri.medagencies.org/Human/Product/Details/2363	1 - 15

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« **X** » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« **Y** » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« **A** » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« **P** » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« **E** » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 4 : Remarques de clarté

a- Bien que les revendications 13 ou 14 sont formulées comme dépendantes des revendications 11 et 12, ils y sont en fait indépendant car ils se rapportent à une formulation ou un kit, et non à la solution prêt à être utiliser comme décrite dans les revendications 11 - 12. Par conséquent, il sera être considéré que les revendications 13 et 14 sont des revendications indépendantes et ne contiennent pas la concentration "20-100 mg/ml". Afin de remédier au manque de clarté, la référence aux revendications précédentes 11 et 12 devrait être supprimée dans les revendications 13 et 14.

b- Bien que les revendications 11, 12 et 13 ont été rédigées comme revendications indépendantes distinctes, elles semblent se rapporter au même sujet et diffèrent les uns des autres qu'en ce qui concerne la définition de l'objet pour lequel la protection est demandée et/ou en ce qui concerne la terminologie utilisée pour les caractéristiques de cet objet. Par conséquent, ces revendications manquent de concision.

c- La revendication 2 manque de clarté car d'une part il est dit que la poudre est reconstituée dans un solvant i.v. exempt d'alcool ou d'un excipient tampon; d'autre part une «solution de glucose" contient un alcool, à savoir le glucose, et une «solution de Ringer Lactate" contient un tampon, à savoir un lactate.

d- L'exemple 1 dans la description stipule qu'il est nécessaire d'ajuster le pH, ce qui implique qu'un tampon doit être utilisé. Ceci est en contradiction avec la revendication 1, qui dit que la poudre lyophilisée est constituée de chlorhydrate d'esmolol pur. Par conséquent, la revendication 1 manque de clarté.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications aucune Revendications 1 - 15	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1 – 15	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 15 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : ESMOLOL HCl LYO ORPHA 2500 MG POWDER FOR CONCENTRATE SOLUTION FOR INFUSION
D2 : ESMOCARD LYO 2500 MG POWDER FOR CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION
D3 : PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER: ESMOCARD LYO
D4 : http://mri.medagencies.org/Human/Product/Details/2363

1. **Nouveauté (N) :**

Les documents D1-D3 décrivent une formulation parentérale contenant 50 mg/ml de poudre lyophilisée qui se compose de chlorhydrate d'esmolol pur.

L'objet des revendications indépendantes n'est pas nouveau en vue de D2 (voir par exemple p.1, L.4-6 : ampoule prêt à l'emploi contenant 50 mg/ml d'esmolol lyophilisé), D3 (voir par exemple p .5 L.20-24) et D1 (voir par exemple p.5 L5 -8).

Le document D4 est en outre cité pour attester la date de publication de documents D1 -D3 (voir p. 2).

Les revendications dépendantes ne contiennent pas de caractéristiques qui, en combinaison avec les caractéristiques d'une revendication à laquelle ils se réfèrent, sont conformes aux exigences de la nouveauté.

Par conséquent l'objet des revendications 1-15 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

2. **Activité inventive (AI) :**

L'objet des revendications 1 – 15 n'est pas nouveau, et par conséquent n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. **Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.