



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 37740 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61M 5/315; A61M 5/31; A61M 5/28**
- (43) Date de publication : **30.11.2016**
-
- (21) N° Dépôt : **37740**
- (22) Date de Dépôt : **25.01.2013**
- (30) Données de Priorité : **16.11.2012 AU 2012101677**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/EP2013/051491 02.01.2015
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **PICCI, Marie ; SIGG, Juergen ; ROYER, Christophe ; BRYANT, Andrew Mark ; BUETTGEN, Heinrich Martin**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **SERINGUE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une seringue, plus particulièrement une seringue de petit volume, telle qu'une seringue appropriée pour des injections ophtalmiques.

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمحقنة، وبشكل خاص بمحقنة ذات حجم صغير ما يجعلها مناسبة للحقن في العين.

30 NOV 2016

الوصف الكامل

المجال الفنى للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمحقنة، بشكل خاصّ بمحقنة ذات حجم صغير ما يجعلها مناسبة للحقن في العين.

5

خلفية المجال التقنى

يتم إعطاء العديد من الأدوية إلى المرضى عن طريق المحاقن التي يمكن لمستخدمها أن يتعاطى الدواء عن طريقها. إذا تم إعطاء الدواء للمريض في محقنة فذلك في الغالب من أجل تمكين المريض أو مقدم الرعاية، من حقن الدواء. ومن المهم من أجل سلامة المرضى وسلامة الدواء أن تكون المحقنة ومحتويات تلك المحقنة معقمة بدرجة كافية لتجنب العدوى، أو غيرها من المخاطر على المرضى. ويمكن تحقيق التعقيم عن طريق عملية التعقيم الختامي التي يتم بها تعقيم المنتج المركّب، الذي يسبق ويكون عادةً في تغليفه ذات الصلة، باستخدام الحرارة أو غاز تعقيم.

10

يمكن أن تعترض تعقيم المحاقن ذات الحجم الصغير، على سبيل المثال تلك التي تستخدم للحقن في العين الذي يُراد من خلالها حقن حوالى 0.1 مل أو أقل من سائل يراد حقنه، صعوبات لا تعترض بالضرورة تعقيم المحاقن الأكبر. يمكن أن تتسبب تغيرات في ضغط داخلي أو خارجي للمحقنة، في تحرك أجزاء من المحقنة بشكل لا يمكن توقّعه، والتي قد تُغيّر خصائص إحكام التسرب وتعرض التعقيم لمخاطر محتملة. كما أنّ المناولة غير السليمة للمحقنة يمكن أن تشكل مخاطر على تعقيم المنتج.

15

علاوة على ذلك، تكون علاجات معينة مثل الجزيئات البيولوجية حساسة بشكل خاصّ على التعقيم، سواء تعقيم غازى بارد، تعقيم حرارى، أو بالإشعاع. وبالتالي، لا بدّ من التأثير المتوازن بعناية لضمان أنه أثناء تنفيذ مستوى مناسب من التعقيم، تظل المحقنة محكمة بشكل مناسب، بحيث

20

لا يتم الانتعاش من العلاج. بالطبع، ينبغي أن تظل المحقنة سهلة الاستعمال، بذلك ينبغي ألا تكون القوة المطلوبة لضغط الكباس لتعاطى الدواء كبيرة جداً.

لذلك توجد الحاجة لبنية محقنة جديدة تقوم بتوفير إحكام قوى للتسرب لمحتواها، لكن تحتفظ بسهولة استعمالها.

5

وصف الاختراع

يوفر الاختراع الحالي محقنة سابقة التعبئة، تشتمل المحقنة على جسم، سدادة وكباس، يشتمل الجسم على مخرج عند نهاية المخرج ويجرى ترتيب السدادة بداخل الجسم بحيث يعمل السطح الأمامي للسدادة والجسم على تحديد غرفة متغيرة السعة التي يمكن منها طرد المائع من خلال المخرج، يشتمل الكباس على سطح اتصال كباس عند نهاية أولى وعمود ممتد بين سطح الاتصال للكباس والجزء الخلفي، وسطح اتصال الكباس مرتب للاتصال بالسدادة، بحيث يمكن استخدام الكباس لدفع السدادة نحو نهاية المخرج، الذى يعمل على تقليص السعة للغرفة متغيرة السعة، تتصف بأن يشتمل المائع على محلول للعيون. فى أحد التجسيمات، يشتمل محلول العيون على عامل مضاد VEGF.

فى أحد التجسيمات، المحقنة مناسبة للحقن العيني، أكثر تحديداً للحقن داخل عدسة العين، وبحد ذاتها صغيرة الحجم بشكل مناسب. قد تكون المحقنة أيضاً خالية من زيت السيليكون، أو بشكل أساسى خالية من زيت السيليكون، أو قد تشتمل على مستوى منخفض من زيت السيليكون بمثابة مزلق. فى أحد التجسيمات، بالرغم من المستوى زيت السيليكون المنخفض، تكون قوة التحرر والانزلاق أقل من 20 نيوتن.

للحقن العيني، من المهم بصفة خاصة أن يكون للمحلول العيني محتوى جسيمي ضئيل. فى أحد التجسيمات، تفى المحقنة بمعايير دستور الأدوية الأمريكى 789 (USP789).

20

المحقنة

يمكن أن يكون جسم المحقنة بشكل أساسي قشرة اسطوانية، أو يمكن أن يتضمن بشكل أساسي تقب اسطواني غير مستدير للشكل الخارجى. وتتضمن نهاية المخرج للجسم المخرج الذى يمكن من خلاله طرد المائع المشتمل بداخل الغرفة متغيرة السعة كلما يتم تقليل سعة الغرفة المذكورة. قد يشتمل المخرج على بروز من نهاية المخرج الذى يمتد من خلاله قناة لها قطر أصغر من قطر الغرفة متغيرة السعة. قد يتم مواءمة المخرج، على سبيل المثال، عن طريق اتصال بنوع خلوص 5 إقفالى، للاتصال بإبرة أو ملحق آخر مثل جهاز منع التسرب الذى يكون قادراً على إحكام تسرب الغرفة متغيرة السعة، لكن يمكن تشغيله، أو إزالته، لفتح الغرفة متغيرة السعة وإتاحة الاتصال للمحقنة بملحق آخر، مثل إبرة. قد يتم صنع ذلك الاتصال مباشرة بين المحقنة والملحق، أو عن طريق جهاز منع التسرب. يمتد الجسم على طول محور أول من نهاية المخرج إلى النهاية الخلفية

10

قد يصنع الجسم من مادة لدنة (على سبيل المثال، بوليمر أوليفين حلقى) أو من زجاج وقد يتضمن علامات على سطحه للعمل بمثابة دليل حقن. فى أحد التجسيمات قد يشتمل الجسم على علامة تحضير. يسمح ذلك للطبيب بمحاذاة الجزء المحدد مسبقاً من السدادة (مثل قمة السطح الأمامى أو أحد الأضلع المحيطية، يتم مناقشتها فيما بعد) أو الكباس مع العلامة، وبالتالي طرد المحلول العيى الزائد وأى فقاعات هوائية من المحقنة. تضمن العملية الأولية أن يتم تعاطى جرعة سليمة، 15 محددة مسبقاً إلى المريض.

قد تصنع السدادة من المطاط، السيليكون أو مادة قابلة للتشويه على نحو لين مناسب. قد تكون السدادة بشكل أساسي اسطوانية وقد تتضمن السدادة واحد أو أكثر من الأضلع المحيطية حول سطح خارجى للسدادة، يجرى تحديد أبعاد السدادة والأضلع بحيث تشكل الأضلع بشكل أساسي 20 إحكاماً قوياً لتسرب المائع مع السطح الداخلى لجسم المحقنة. قد يكون للسطح الأمامى للسدادة أى شكل مناسب، على سبيل المثال، مسطح بشكل أساسي، مخروطى بشكل أساسي أو بشكل مقبب. قد يتضمن السطح الخلفى للسدادة بشكل أساسي مشقبية مركزية. يمكن استخدام المشقبية المركزية لتوصيل الكباس بالسدادة باستخدام سمة توافق عضاض (أبزيم) أو توصيل بالقلوطة بطريقة معروفة. قد تكون السدادة بشكل أساسي متماثلة بشكل دورانى حول محور من خلال السدادة.

يشتمل الكباس على سطح اتصال كباس والذي يمتد منه عمود يمتد من سطح اتصال الكباس إلى جزء خلفي. قد يتضمن الجزء الخلفي جزء اتصال مستخدم متوائم لتوصيله عن طريق المستخدم أثناء واقعة الحقن. قد يشتمل جزء اتصال المستخدم بشكل أساسي على جزء بشكل قرص، نصف قطر القرص يمتد بشكل أساسي عمودياً على المحور الذي يمتد على طوله العمود. يمكن أن يكون جزء اتصال المستخدم بأي شكل مناسب. قد يكون المحور الذي يمتد على طوله العمود هو المحور الأول، أو قد يكون بشكل أساسي متوازي مع المحور الأول.

قد تتضمن المحقنة حاجز مرتب عند جزء خلفي من الجسم. قد يكون الحاجز قابل للإزالة من المحقنة. إذا تضمن جسم المحقنة حافات طرفية عند النهاية المقابلة لنهاية لمخرج فإنه قد يتم تكوين الحاجز بشكل أساسي لضم الحافات الطرفية للجسم حيث يمنع ذلك حركة الحاجز في اتجاه مواز للمحور الأول.

يمكن أن يشتمل العمود على كتف عمود واحد على الأقل موجه بعيداً عن نهاية المخرج ويتضمن الحاجز كتف حاجز موجه نحو نهاية المخرج لمعاونة كتف العمود بشكل أساسي لمنع حركة العمود بعيداً عن نهاية المخرج عندما يكون كل من كتف الحاجز وكتف العمود في اتصال. تساعد إعاقة حركة العمود بعيداً عن رأس نهاية المخرج على الحفاظ على المعقم أثناء عمليات التعقيم النهائية، أو عمليات أخرى التي قد يتم بها تغيير الضغط بداخل الغرفة متغيرة السعة أو خارج الغرفة. أثناء تلك العمليات قد يتغير حجم الغاز المحبوس بداخل الغرفة متغيرة السعة، أو الفقاعات التي قد تتكون في السائل بها والتي تتسبب في حركة السدادة. من الممكن أن تتسبب حركة السدادة بعيداً عن المخرج في الخروج من المنطقة المعقمة الناتجة من السدادة. هذا له أهمية خاصة للمحاقن ضئيلة الحجم حيث يوجد خلوص ضئيل للغاية في حجوم المكونات وأقل مرونة في السدادة. يستخدم مصطلح منطقة معقمة هنا ليشير إلى المساحة بداخل المحقنة التي يتم إحكامها بواسطة السدادة من الدخول من أي من النهايتين للمحقنة. قد تكون هذه هي المساحة بين إحكام السدادة، على سبيل المثال، ضلع محيطي، الأقرب من المخرج وإحكام السدادة، على سبيل المثال ضلع محيطي، الأبعد عن المخرج. تحدد المسافة بين هذين الإحكامين منطقة المعقم للسدادة حيث يتم تنصيب السدادة بداخل أنبوب المحقنة في بيئة معقمة.

للمساعدة أيضاً على الحفاظ على التعقيم اثناء العمليات المذكورة أعلاه فقد تشتمل السدادة على ضلع محيطى أمامى وضلع محيطى خلفى وقد يتم فصل هذه الأضلع فى اتجاه على طول المحور الأول بمسافة 3 ملم على الأقل، 3.5 ملم على الأقل، 3.75 ملم على الأقل أو 4 ملم على الأقل أو أكثر. قد يتم ترتيب واحد أو أكثر من الأضلع (على سبيل المثال، 2، 3، 4، أو 5 أضلع إضافية، أو بين 1-10، 2-8، 3-6، أو 4-5 أضلع إضافية) بين ضلعى المقدمة والمؤخرة. فى 5 أحد التجسيمات يوجد إجمالى ثلاثة أضلع محيطية.

يمكن أن تعمل السدادة أيضاً بالمنطقة المعقمة المعززة تلك على توفير حماية للدواء القابل للحقن من خلال عملية تعقيم نهائى. يمكن أن يعمل وجود أضلع كثيرة على السدادة، أو مسافات أكبر بين ضلعى المقدمة والمؤخرة على تقليل التعرض المحتمل للدواء لعامل التعقيم. مع ذلك، إن 10 الزيادة فى عدد الأضلع تزيد الاحتكاك بين السدادة وجسم المحقنة، ما يخفض من سهولة الاستعمال. فى حين أنه يتم التغلب على هذا عن طريق زيادة المعالجة بالسيليكون للمحقنة، تلك الزيادة فى مستوى زيت السيليكون غير مرغوبة خصوصاً لمحاقن الاستخدام العينى.

يتم ترتيب كتف العمود بداخل القطر الخارجى للعمود، أو قد يتم ترتيبه خارج القطر الخارجى للعمود، عن طريق توفير كتف يمتد وراء القطر الخارجى للعمود، لكن يظل متوافقاً بداخل الجسم، يمكن أن يعمل الكتف على المساعدة على ثبات الحركة للعمود بداخل الجسم بواسطة تقليل حركة 15 العمود العمودية على المحور الاول. يشتمل كتف العمود على أى كتف مناسب يقوم بتكوين عناصر على العمود، لكن فى أحد التجسيمات يشتمل كتف العمود على جزء فى شكل قرص بشكل أساسى على العمود.

فى أحد تجسيمات المحقنة، عندما يتم ترتيبها مع سطح اتصال الكباس فى اتصال مع السدادة وتكون الغرفة متغيرة السعة عند سعتها القصوى المرادة يكون هنالك خلوص لا يتجاوز 2 ملم 20 بين كتف العمود وكتف الحاجز. فى بعض تجسيمات يوجد خلوص أقل من حوالى 1.5 ملم وفى بعضها أقل من حوالى 1 ملم. يتم اختيار هذه المسافة بشكل أساسى لتحديد أو منع الحركة نحو الخلف الزائدة للسدادة (بعيداً عن نهاية المخرج).

في أحد التجسيمات للغرفة متغيرة السعة قطر داخلي أكبر من 5 ملم أو 6 ملم، أو أقل من 3 ملم أو 4 ملم.

في تجسيم آخر يتم تحديد حجم المحقنة بحيث يكون لها سعة تعبئة قصوى اسمية بين حوالي 0.1 مل وحوالي 1.5 مل. في تجسيمات معينة السعة القصوى الاسمية تتراوح بين حوالي 0.5 مل وحوالي 1 مل. في تجسيمات معينة تتراوح السعة القصوى الاسمية بين حوالي 0.5 مل أو 5 حوالى 1 مل، أو حوالي 1.5 مل.

قد يكون طول جسم المحقنة أقل من 70 ملم، أقل من 60 ملم أو أقل من 50 ملم. في أحد التجسيمات طول جسم المحقنة يتراوح بين 45 ملم و50 ملم.

في أحد التجسيمات، تتم تعبئة المحقنة بحجم بسين حوالى 0.01 مل وحوالي 1.5 مل (على سبيل المثال بين حوالي 0.05 مل وحوالي 1 ملم، بين حوالي 0.1 ملم وحوالي 0.5 مل، بين حوالي 0.15 مل وحوالي 0.175 مل) من محلول عامل مضاد VEGF. في أحد التجسيمات، تتم تعبئة المحقنة بحجم 0.165 مل من محلول عامل مضاد VEGF. بالطبع، عادةً يتم تعبئة المحقنة بحجم أكثر من الجرعة المطلوبة المراد إعطاؤها للمريض، للأخذ في الاعتبار الفقد في الجرعة بسبب "الحيز الميت" بداخل المحقنة والإبرة. قد يكون هنالك أيضاً مقدار معين للفقد عندما يتم استخدام المحقنة عن طريق الطبيب، لكي تكون جاهزة لحقن المريض.

وبالتالى، في أحد التجسيمات، يتم تعبئة المحقنة بحجم جرعة (أى حجم الدواء المراد تعاطيه للمريض) بين حوالي 0.01 مل وحوالي 1.5 مل (على سبيل المثال، بين حوالي 0.05 مل وحوالي 1ملم، بين حوالي 0.1 مل إلى حوالي 0.5 مل) من محلول عامل مضاد VEGF. في أحد التجسيمات، حجم الجرعة بين حوالي 0.03 مل وحوالي 0.05 مل. على سبيل المثال، بالنسبة لـ Lucentis، حجم الجرعة 0.05 مل أو 0.03 مل (0.5 ملجم أو 0.3 ملجم) من محلول دواء قابل للحقن 10 ملجم/مل؛ بالنسبة إلى Eylea، حجم الجرعة 0.05 مل من 40 ملجم/مل محلول دواء قابل للحقن. بالرغم من أنه غير مقبول لدواعى الاستعمال العيني، يتم استخدام bevacizumab خارج نطاق النشرة الداخلية بدواعى الاستعمال العينية تلك بتركيز 25

ملجم/مل؛ عادةً بحجم جرعة 0.05 مل (1.25 ملجم). في أحد التجسيمات، الحجم القابل للاستخلاص من المحقنة (هي المقدار من المنتج الذي يمكن الحصول عليه من المحقنة بعد تعبئتها، مع الأخذ في الاعتبار الفقد بسبب الحيز الميت في المحقنة والإبرة) حوالي 0.09 مل. في أحد التجسيمات طول جسم المحقنة يتراوح بين حوالي 45 ملم وحوالي 50 ملم، يتراوح القطر الداخلي بين 4 ملم وحوالي 5 ملم، سعة التعبئة تتراوح بين حوالي 0.12 مل وحوالي 0.3 مل 5 ويتراوح حجم الجرعة بين حوالي 0.03 مل وحوالي 0.05 مل.

بما أن المحقنة تحتوي على محلول دواء، فإنه قد يتم إحكام المخرج بشكل عكسي للحفاظ على تعقيم الدواء. قد يتم تحقيق هذا الإحكام من خلال استخدام جهاز إحكام كما هو معروف في المجال التقني. على سبيل المثال نظام OVS™ المتوفر من Vetter Pharma International GmbH.

10

في العادة لمعالجة المحقنة بالسيليكون لإتاحة سهولة الاستعمال، أي بتطبيق زيت السيليكون بداخل الأنبوب، الذي يعمل على تقليل القوة المطلوبة لتحريك السدادة. مع ذلك، للاستخدام العيني، فمن المرغوب فيه تقليل الأرجحية لقطيرات من الزيت السليكوني يجرى حقنها لداخل العين. مع الحقن المتعدد (المتكرر) يمكن تراكم مقدار من قطيرات زيت السيليكون في العين، مما يسبب في آثار ضارة محتملة، التي تتضمن "العوائم" وزيادة في ضغط العين الداخلي. علاوة على ذلك، يمكن أن يتسبب زيت السيليكون في تكتل البروتينات. تشتمل محقنة 1 مل عادية على 100-800 ميكروجرام زيت سيليكون في الأنبوب، مع أن استطلاع للمصنعين أفاد بأنه تم عادةً استخدام 500-1000 ميكروجرام في المحاقن سابقة التعبئة (Badkar et al. 2011, AAPS). وبالتالي، في أحد التجسيمات، تشتمل محقنة وفقاً 15 للاختراع على أقل من حوالي 800 ميكروجرام (أي حوالي أقل من حوالي 500 ميكروجرام، أقل من حوالي 300 ميكروجرام، أقل من حوالي 200 ميكروجرام، أقل من حوالي 100 ميكروجرام، أقل من حوالي 75 ميكروجرام، أقل من حوالي 50 ميكروجرام، أقل من حوالي 25 ميكروجرام، أقل من حوالي 15 ميكروجرام، أقل من حوالي 10 ميكروجرام) من زيت السيليكون في الأنبوب. إذا اشتملت المحقنة على مستوى منخفض من زيت السيليكون، قد يكون هذا أكثر من 20

- حوالى 1 ميكروجرام، أكثر من حوالى 3 ميكروجرام، أكثر من حوالى 5 ميكروجرام، أكثر من حوالى 7 ميكروجرام، أكثر من حوالى 10 ميكروجرام، من زيت السيليكون فى الأنبوب. طرق قياس مقادير زيت السيليكون فى أنبوب محقنة تلك معروفة فى المجال التقنى وتتضمن، على سبيل المثال، طرق الوزن الفرقية والتكميم بواسطة التحليل الطيفى بالأشعة تحت الحمراء للزيت المخفف فى مذيب مناسب. أنواع متنوعة من زيت السيليكون متاحة، لكن يستخدم عادةً إما 5 Dow Corning® DC360 (بلزوجة 1000 سنتى بويز) أو مستحلب DC365 (Dow Corning®، زيت DC360 بلزوجة 350 سنتى بويز) للمعالجة بالسيليكون للمحقنة. فى أحد التجسيمات، تشتمل المحقنة سابقة التعبئة للاختراع على مستحلب DC365.
- ووجد أثناء الاختبارات بشكل مذهل أن، للمحاقن التى لها أبعاد صغيرة، مثل تلك المحاقن التى تمت مناقشتها أعلاه، وبصفة خاصة تلك الموصوفة المتعلقة بالاشكال أدناه، لا تتأثر قوى التحرر والانزلاق للسدادة بداخل المحقنة بشكل أساسى بتخفيض مستويات المعالجة بالسيليكون بعيداً تحت المعيار الحالى إلى المستويات المناقشة هنا. هذا على العكس من الاعتقاد التقليدى الذى يوحى بأنه إذا قمت بتخفيض مستوى زيت السيليكون، ستتزايد القوى المطلوبة (انظر على سبيل المثال، Schoenknecht, AAPS National Biotechnology Conference 2007 – Abstract
- 15 مقبولة، فإن قابلية الاستعمال تتحسن عند زيادته إلى 800 ميكروجرام). من الممكن أن تتسبب الحاجة لقوة كبيرة جداً مطلوبة لتحريك السدادة فى مشاكل أثناء الاستعمال لبعض المستخدمين، على سبيل المثال، قد تكون أكثر صعوبة ضبط جرعة بدقة أو تعاطى جرعة بنعومة إذا كانت الحاجة لقوة كبيرة لتحريك، و/أو الحفاظ على الحركة للسدادة. تعاطى علاج بنعومة بصفة خاصة مهمة فى الأنسجة الحساسة مثل العين، حيث يمكن أن تتسبب حركة المحقنة أثناء تعاطى العلاج فى 20 تلف الأنسجة الموضعية. قوى التحرر والانزلاق لمحاقن سابقة التعبئة المعروفة فى المجال التقنى هى عادةً فى النطاق أقل من 20 نيوتن، لكن حيثما تحتوى المحقنة سابقة التعبئة على حوالى 100 ميكروجرام- حوالى 800 ميكروجرام من زيت سيليكون. فى أحد التجسيمات تكون قوة التزلج/الانزلاق للسدادة بداخل المحقنة سابقة التعبئة أقل من 11 نيوتن أو أقل من 9 نيوتن، أقل من 7 نيوتن، أقل من 5 نيوتن أو بين حوالى 3 نيوتن إلى 5 نيوتن. فى أحد التجسيمات، تكون 25

قوة التحرر أقل من حوالي 11 نيوتن أو أقل من 9 نيوتن، أو أقل من 7 نيوتن، أو أقل من 5 نيوتن أو بين 2 نيوتن إلى 5 نيوتن. لاحظ أن تلك القياسات لمحقة سابقة التعبئة، وليست لمحقة فارغة. يتم عادةً قياس القوى عند سرعة حركة للسداة 190 مم/دقيقة. في أحد التجسيمات، تقاس القوى بإبرة $30G \times 0.5$ بوصة متصلة بالمحقة. في أحد التجسيمات، يكون للمحقة سعة تعبئة قصوى اسمية بين حوالي 0.5 مل و1 مل، تحتوي أقل من حوالي 100 ميكروجرام زيت سيليكون ولها قوة تحرر بين حوالي 2 نيوتن إلى 5 نيوتن.

في أحد التجسيمات، لأنبوب المحقة طلاء داخلي من زيت السيليكون الذي له سمك متوسط حوالي 450 نانومتر أو أقل (أي 400 نانومتر أو أقل، 350 نانومتر أو أقل، 300 نانومتر أو أقل، 200 نانومتر أو أقل، 100 نانومتر أو أقل، 50 نانومتر أو أقل، 20 نانومتر أو أقل). الطرق لقياس سمك طبقة زيت السيليكون في المحقة معروفة في المجال التقني وتتضمن الـ rap.ID 10 Layer Explorer® Application، الذي يمكن استخدامه أيضاً لقياس كتلة زيت السيليكون بداخل أنبوب المحقة.

في أحد التجسيمات، المحقة خالية من زيت السيليكون، أو بشكل أساسي خالية من زيت السيليكون. يمكن تحقيق تلك المستويات المنخفضة من زيت السيليكون عن طريق استخدام أنابيب غير مطلية و/أو تجنب استخدام زيت السيليكون كمزلق لمنتج يتصل بأجزاء ماكينات، أو مضخات في خط تجميع وتعبئة المحقة. طريقة أخرى لتخفيض زيت السيليكون ومستويات السليكا غير العضوية في محقة سابقة التعبئة هي تجنب استخدام شبكة أنابيب سيليكونية في خطوط التعبئة، على سبيل المثال بين صهاريج التخزين والمضخات.

قد تقي أيضاً المحقة وفقاً للاختراع بمتطلبات معينة لمحتوى محدد. في أحد التجسيمات، لا يشتمل المحلول العيني على أكثر من 5 جسيمات بقطر $25 \leq$ ميكرومتر لكل مل. في أحد التجسيمات، لا يشتمل المحلول العيني على أكثر من 50 جسيم بقطر $10 \leq$ ميكرومتر لكل مل. في أحد التجسيمات، لا يشتمل المحلول العيني على أكثر من 2 جسيم بقطر $50 \leq$ ميكرومتر لكل مل، أكثر من 5 جسيمات بقطر $25 \leq$ ميكرومتر لكل مل، أكثر من 50 جسيم بقطر $10 \leq$ ميكرومتر لكل مل. في أحد التجسيمات، تقي المحقة وفقاً للاختراع بدستور الأدوية الأمريكية USP789

.(United States Pharmacopoeia: Particulate Matter in Ophthalmic Solutions)
 فى أحد التجسيمات للمحقنة مستويات منخفضة من زيت السيليكون كافي للمحقنة لتقى بـ
 .USP789

مضادات VEGF

5 مضادات VEGF جسم مضاد

يتصف VEGF جيداً بأنه بروتين إشارة يقوم بتحفيز تولد الأوعية. تمت الموافقة على اثنين من
 مضادات VEGF جسم مضاد للاستخدام البشرى، أى رانيبيزوماب (ranibizumab)
 (Lucentis®) وبيفاسيزوماب (Avastin®) (bevacizumab).

مضادات VEGF ليست جسم مضاد

10 فى أحد جوانب الاختراع، مضاد VEGF ليس جسم مضاد هو ملتصق مناعى. أحد تلك
 الملتصقات المناعية بروتين افليبيرسيبت (Eylea®)، والذي تم قبوله مؤخراً للاستخدام البشرى
 وهو أيضاً معروف بمصيدة VEDF (Holash et al. (2002) PNAS USA 99:11393-)
 (98; Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13:4623-7s). افليبيرسيبت هو بروتين
 اندماج مستقبل VEGF قابل للذوبان بشرى الذى يتكون من أجزاء من نطاقات بارخلوية
 للمستقبلات 1 و 2 لـ VEGF بشرى مندمج مع جزء الـ Fc لـ IgG1 البشرى. وهو
 15 جليكوبروتين دايمرى بوزن جزيئى للبروتين قدره 97 كيلودالتون (KDa) ويحتوى على وزن
 جزيئى إجمالى قدره 115 كيلودالتون. ويتم إنتاجه تقليدياً فى شكل جليكوبروتين عن طريق
 التعبير الجينى فى خلايا CHO K1 معادة الاتحاد. يمكن أن يكون لكل مونومر تتابع الحمض
 الأمينى الآتى (1): (SEQ ID NO: 1):

20 SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGK
 RIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSP
 SHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPPSSKHQHKLVNRDLKTS

GSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHT
 CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 5 VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG

ويمكن تكوين جسور ثنائي سلفيد بين الرواسب 30-79، 124-185، 246-306 و 352-410
 بداخل كل مونومر، وبين الرواسب 211-211 و 214-214 بين المونومرات.

ملتصق مناعي مضاد VEGF ليس جسم مضاد آخر في التطور الإكلينيكي المسبق هو بروتين
 10 اندماج مستقبل VEGF قابل للذوبان بشري معيد اتحاد مماثل لمصيدة الـ VEGF الذي يحتوي
 على نطاقات ارتباط لجين بارخلوي 3 و 4 من VEGFR2/KDR، ونطاق 2 من
 VEGFR1/Flt-1؛ يتم اندماج هذه النطاقات بقطعة بروتين IgG Fc بشري (Li et al., 2011)
 يرتبط المضاد هذا بالمكونات المتماثلة VEGF-A،
 VEGF-B و EGF-C. يتم تحضير الجزيء باستخدام اثنين من طرق الإنتاج المختلفة مما يتسبب
 15 في نماذج ارتباط بالجليكوزيل مختلفة على البروتينات النهائية. يشار إلى الاثنين من الجليكوفورم
 بـ KH902 (كونبيرسيبت) و KH906. يمكن أن يكون لبروتين الاندماج تتابع حمض أميني
 الآتي (SEQ ID NO:2):

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIP
 CRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVN
 20 GHLYKTNLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFN
 WEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAA
 SSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFSGMESLVEATVGERVRLPAKYLGYPP
 PEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSRDTGNYTVILTNPISKEKQSHV
 VSLVVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEV

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
 QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFFLYSKLTV
 DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

5 و، مثل مصيدة الـ VEGF، يمكن أن يوجد في شكل دايمر. يتم أيضاً توصيف بروتين الاندماج هذا والجزئيات المتعلقة به في البراءة EP1767546.

تتضمن مضادات VEGF ليست جسم مضاد أخرى محاكيات جسم مضاد (على سبيل المثال، جزئيات Affibody®، أفيلينات، أفيتينات، أنتيكالينات، أفيمرات، بيتايدات نطاق Kunitz، وأحادى الجسميات) بنشاط مضاد VEGF. يتضمن هذا بروتينات ارتباط معيد اتحاد تشتمل على نطاق مكرر أكبرين الذى يرتبط بـ VEGF-A ويمنعه من الارتباط بـ VEGFR-2. أحد الأمثلة 10 لذلك الجزئى هو MP0112 DARPin®. قد يكون لنطاق ارتباط الأنكيريين تتابع حمض أمينى الآتى (SEQ ID NO: 3):

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRLMANGADVNTADSTGWTPHLHVPWGH
 EIVEVLLKYGADVNAKDFQGWTPHLHAAAIGHQEIVEVLLKNGADVNAQDKF
 15 GKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

بروتينات ارتباط معيد الاتحاد الذى يشتمل على نطاق مكرر أنكيريين الذى يرتبط بـ VEGF-A ويمنعه من الارتباط بـ VEGFR-2 موصف بأكثر تفصيلاً في البراءة WO2010/060748 و WO2011/135067.

محاكيات جسم مضاد معين آخر مع نشاط مضاد VEGF هي أنتيكالين PRS-050 معالجة بعدد 20 إيثيلين جليكول 40KD والأنجيوسبت أحادى الجسم (CT-322).

قد يتم تعديل مضاد VEGF ليس جسم مضاد المذكور آنفاً لتحسين خصائص حركتها الدوائية أيضاً أو توافرها الحيوى. على سبيل المثال، قد يتم تعديل مضاد VEGF كيميائياً (على سبيل

!

المثال، معالجة بعديد إيثيلين جليكول) لتمديد عمر النصف في الكائن الحي. على نحو بديل أو بالإضافة إلى ذلك، قد يتم تعديلها بالارتباط مع الجليكوزيل أو إضافة مواضع جليكوزيل أخرى غير موجودة في تتابع البروتين للبروتين الطبيعي الذي يتم منه اشتقاق مضاد VEGF.

- قد يتم إنتاج بدائل مضادات VEGF المحددة أعلاه التي حسنت خصائص التطبيق المرغوب عن طريق إضافة أو حذف أحماض أمينية. عادةً، سيكون للبدائل تتابع الحمض الأميني هذه تتابع 5 حمض أميني له 60% تتطابق تتابع حمض أميني على الأقل بتتابعات الحمض الأميني SEQ ID NO: 1، SEQ ID NO: 2، SEQ ID NO: 3، على نحو مفضل 80% على الأقل، أكثر تفضيلاً 85% على الأقل، أكثر تفضيلاً 90% على الأقل، وأقصى تفضيلاً 95% على الأقل، بما في ذلك على سبيل المثال، 80%، 81%، 82%، 83%، 84%، 85%، 86%، 87%، 88%، 89%، 90%، 91%، 92%، 93%، 94%، 95%، 96%، 97%، 98%، 99%، و100%. 10
- يتم تحديد التتابع أو التجانس بالنسبة إلى هذا التتابع هنا في شكل نسبة مئوية لرواسب الحمض الأميني في تتابع المرشح التي تتماثل مع SEQ ID NO: 1، SEQ ID NO: 2، SEQ ID NO: 3، بعد محاذاة التتابع وإدخال الفجوات، عند الحاجة، لتحقيق النسبة المئوية القصوى لتماثل التتابع، دون النظر إلى أي استبدالات مقاومة للتغيير كجزء من تماثل التتابع.
- 15 يمكن تحديد تماثل التتابع بواسطة طرق قياسية التي تستخدم بشكل شائع لمقارنة التشابه في موضع الأحماض الأمينية لاثنين من عديد الببتيد. باستخدام برنامج كمبيوتر مثل BLAST أو FASTA، يتم محاذاة اثنين من عديد الببتيد للتتابع الأمثل لأحماضها الأمينية المعنية (إما على طول الكلّي لتتابع واحد أو كليهما أو على طول جزء محدد مسبقاً لتتابع واحد أو كليهما). توفر البرامج جزء الفتح المفترض وجزء فجوة مفترض، ويمكن استخدام مصفوفة التسجيل مثل PAM 250 [مصفوفة تسجيل قياسية؛ انظر Dayhoff et al., in Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3 (1978)] بالتزامن مع برنامج الكمبيوتر. على سبيل المثال، 20 يمكن إذن حساب النسبة المئوية للتماثل بـ: العدد الإجمالي للتطابقات المتماثلة مضروباً في 100 ثم يقسم على مجموع الطول الأكبر تتابع بداخل حيز المتطابق وعدد الفجوات المدخلة إلى التتابعات الأطول لكي تصطف التتابعان.

على نحو مفضل، يرتبط مضاد VEGF ليست جسم مضاد للاختراع بـ VEGF عن طريق نطاق بروتين واحد أو أكثر الذي لم يتم اشتقاقه من نطاق ارتباط الأنتيجين لجسم مضاد. مضاد VEGF ليس جسم مضاد للاختراع هو على نحو مفضل بروتيني، لكن قد تتضمن تعديلات للذي ليس بروتيني (على سبيل المثال، معالجة عديد إيثيلين جليكول، معالجة جليكوزيل).

5

العلاج

قد يتم استخدام محقنة الاختراع لمعالجة مرض عيني، يتضمن لكن ليس محدد له نشوء أوعية حديثة في المشيمية، الضمور البقي المرتبط بالعمر (كل من الأشكال الرطبة والجافة)، الأوديميا البقعية في الشبكية الثانوية لانسداد الوريد (RVO) بما في ذلك كلا الفرعين RVO (bRVO) و RVO (cRVO) المركزي، الأوعية الحديثة في المشيمية الثانوية لقصر النظر الباثولوجي (PM)، الأوديميا البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية التكاثري.

10

يوفر بالتالي الاختراع طريقة معالجة مريض يعاني من مرض عيني مختار من نشوء أوعية حديثة في المشيمية، الضمور البقي المرتبط بالعمر (كل من الأشكال الرطبة والجافة)، الأوديميا البقعية في الشبكية الثانوية لانسداد الوريد (RVO) بما في ذلك كلا الفرعين RVO (bRVO) و RVO (cRVO) المركزي، أوعية حديثة في المشيمية الثانوية لقصر النظر الباثولوجي (PM)، الأوديميا البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية التكاثري، التي تشمل على الخطوة لتعاطي دواء محلول عيني للمريض باستخدام محقنة سابقة التعبئة للاختراع. على نحو مفضل تشمل هذه الطريقة أيضاً على خطوة العمل الأولية التي يقوم بها الطبيب بضغط كباس المحقنة سابقة التعبئة لمحاذاة الجزء المحدد مسبقاً للسدادة مع علامة العمل.

15

في أحد التجسيمات، يوفر الاختراع طريقة لمعالجة مرض عيني مختار من نشوء أوعية حديثة في المشيمية، الضمور البقي المرتبط بالعمر (كل من الأشكال الرطبة والجافة)، الأوديميا البقعية في الشبكية الثانوية لانسداد الوريد (RVO) بما في ذلك كلا الفرعين RVO (bRVO) و RVO (cRVO) المركزي، أوعية حديثة في المشيمية الثانوية لقصر النظر الباثولوجي (PM)، الأوديميا البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية التكاثري، التي تشمل على

20

تعاطى دواء مضاد VEGF ليس جسم مضاد بمحقنة سابقة التعبئة للاختراع، حيث تلقى المريض سابقاً معالجة بمضاد VEGF جسم مضاد.

الملجموعات

يتم أيضاً توفير مجموعات تشتمل على محاقن سابقة التعبئة للاختراع. فى أحد التجسيمات، تشتمل تلك المجموعة على محقنة سابقة التعبئة للاختراع فى عبوة حويصلية. قد تكون العبوة الحويصلية 5 هى نفسها معقمة على الداخلى منها. فى أحد التجسيمات، قد يتم وضع محاقن وفقاً للاختراع بداخلى تلك العبوات الحويصلية قبل خضوعها للتعقيم، على سبيل المثال، تعقيم نهائى.

قد تشتمل تلك المجموعة أيضاً على إبرة لتعاطى الدواء من مضاد VEGF. إذا كان مراد تعاطى الدواء بداخلى عدسة العين، فإنه عادةً يستخدم إبرة قياس 0.5×30 بوصة، قد تستخدم إبر حتى قياس 31 وقياس 32. لتعاطى الدواء بداخلى عدسة العين، يمكن على نحو بديل استخدام إبر قياس 10 33 أو قياس 34. قد تشتمل تلك المجاميع على محقنة وفقاً للاختراع محتواه فى عبوة حويصلية، إبرة وتعليمات بشكل اختياري لتعاطى العلاج.

التعقيم

كما هو مذكور أعلاه، قد تستخدم عملية التعقيم النهائى لتعقيم المحقنة وقد تستخدم تلك العملية عملية معروفة بعملية تعقيم أكسيد إيثيلين (EtO) أو أوبيروكسيد هيدروجين (H_2O_2). قد يتم 15 تعقيم الإبر المراد استخدامها مع المحقنة بنفس الطريقة، مثل المجموعات وفقاً للاختراع.

يتم تعريض العبوة لغاز التعقيم حتى يتم تعقيم خارج المحقنة. تابعاً لتلك العملية، قد يبقى السطح الخارجى للمحقنة معقم (بينما يكون فى عبوته الحويصلية) لمدة حتى 6 شهور، 9 شهور، 12 شهراً، 15 شهراً، 18 شهراً، 24 شهراً أو أطول. بالتالى، فى أحد الاختراعات، محقنة واحدة 20 على الأقل فى مليون محقنة لها وجود ميكروبي قابل للكشف على السطح الخارجى للمحقنة بعد 18 شهراً من التخزين. فى أحد التجسيمات، تم تعقيم المحقنة سابقة التعبئة باستخدام EtO مع مستوى ضمان تعقيم قدره 10^6 على الأقل. فى أحد التجسيمات، تم تعقيم المحقنة سابقة التعبئة

- باستخدام بيروكسيد هيدروجين مع مستوى ضمان تعقيم قدره 10^6 على الأقل. بالطبع، من المطلوب أنه ينبغي ألا تدخل مقادير كبيرة من غاز التعقيم الغرفة متغيرة السعة للمحقة. يشير المصطلح "مقادير كبيرة" كما هو مستخدم هنا إلى مقدار الغاز الذي سيسبب تعديل غير مقبول للمحلول العيني بداخل الغرفة متغيرة السعة. في أحد التجسيمات، تتسبب عملية التعقيم في $\geq 10\%$ (على نحو مفضل $\geq 5\%$ ، $\geq 3\%$ ، $\geq 1\%$) ألكلة لمضاد VEGF. في أحد التجسيمات، تم 5
- تعقيم محقنة سابقة التعبئة باستخدام EtO، لكن السطح الخارجي للمحقنة له راسب $EtO \geq 1$ جزء في المليون، على نحو مفضل ≥ 0.2 جزء في المليون. في أحد التجسيمات، تم تعقيم المحقنة سابقة التعبئة باستخدام بيروكسيد هيدروجين، لكن السطح الخارجي للمحقنة له راسب بيروكسيد هيدروجين ≥ 1 جزء في المليون، على نحو مفضل ≥ 0.2 جزء في المليون. في 10
- تجسيم آخر، تم تعقيم المحقنة سابقة التعبئة باستخدام EtO، راسب الـ EtO الموجود على السطح الخارجي للمحقنة وبداخل العبوة الحويصلية ≥ 0.1 ملجم. في تجسيم آخر، تم تعقيم المحقنة سابقة التعبئة باستخدام بيروكسيد هيدروجين، وراسب بيروكسيد الهيدروجين الموجود على السطح الخارجي للمحقنة وبداخل العبوة الحويصلية ≥ 0.1 ملجم.

عام

- 15 يعنى المصطلح "يشتمل على" "يتضمن" وكذلك "يتكون من" على سبيل المثال تركيب "يشتمل على" X قد يتكون بشكل حصري من X أو قد يتضمن شيء مضاف على سبيل المثال، X+Y.
- المصطلح "حوالي" المتعلق بقيمة عددية X يعنى، على سبيل المثال، $x \pm 10\%$.

- الإشارات إلى نسبة مئوية لتماثل تتابع بين اثنين من تتابعات حمض أميني تعنى أنه، عندما تكون مصطفة، تكون هذه النسبة المئوية لأحماض أمينية هي نفسها بالمقارنة باثنين من التتابعات. يمكن 20
- تحديد هذا المحاذاة والنسبة المئوية للتجانس أو تماثل التتابع باستخدام برامج كمبيوتر معروفة في المجال التقني، على سبيل المثال، تلك الموصوفة في section 7.7.18 of *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel et al., eds., 1987) Supplement 30. يتم تحديد محاذاة مفضل بواسطة خوارزمية بحث تجانس-Smith-

Waterman باستخدام بحث فجوة محددة لقيمة محددة مع جزء مفتوح الفجوة 12 وجزء امتداد فجوة 2، مصفوفة BLOSUM من 62. يتم وصف خوارزمية بحث تجانس-Smith- Waterman في (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.

وصف ملخص للأشكال

شكل 1 يبين منظر جانبي لمحقنة

5

شكل 2 يبين مقطع مستعرض لمنظر سفلى أعلى محقنة

شكل 3 يبين منظر كباس

شكل 4 يبين مقطع مستعرض خلال كباس

شكل 5 يبين سدادة

10

أوضاع إنجاز الاختراع

سيتم الآن أيضاً وصف الاختراع، على سبيل المثال فقط، مع الإشارة إلى الرسومات.

شكل 1 يبين منظر من جانب محقنة 1 تشتمل على جسم 2، كباس 4، حاجز 6 وجهاز إحكام تسرب 8.

15

شكل 2 يبين مقطع مستعرض خلال المحقنة 1 لشكل 1 أعلاه.

المحقنة 1 مناسبة للاستخدام في الحقن العيني. تشتمل المحقنة 1 على جسم 2، سدادة 10 وكباس 4. تمتد المحقنة 1 على طول المحور الأول A. يشتمل الجسم 2 على مخرج 12 عند نهاية المخرج 14 ويتم ترتيب الكباس 10 بداخل الجسم 2 بحيث يحدد السطح الأمامي 16 للسدادة 10 والجسم 2 غرفة متغيرة السعة 18. يحتوى الغرفة متغيرة السعة 18 على دواء قابل للحقن

20 الذى يشتمل على محلول عينى يشتمل على ناهضة VEGF مثل رانيبيزوماب. يمكن طرد المائع القابل للحقن 20 من خلال المخرج 12 عن طريق تحريك السداة 10 نحو نهاية المخرج 14 الذى به يتم تقليل السعة للغرفة متغيرة السعة 18. يشتمل الكباس 4 على سطح اتصال كباس 22 عند نهاية أولى 24 وعمود 26 يمتد بين سطح اتصال الكباس 22 والجزء الخلفى 25. يتم ترتيب سطح اتصال الكباس 22 للاتصال بالسداة 10، بحيث يمكن استخدام الكباس 4 لتحريك السداة 10 نحو نهاية المخرج 14 من الجسم 2. تعمل تلك الحركة على تقليل السعة للغرفة متغيرة السعة 18 وتتسبب فى طرد المائع فيها من خلال المخرج.

يتم توصيل الحاجز 6 بالجسم 2 بواسطة الاقتران بشفة طرفية 28 من الجسم 2. يتضمن الحاجز 6 جزء ضام 30 الذى يتم مواعمته بشكل أساسى لضم بعض الشفة الطرفية على الأقل 28 من الجسم 2. تتم مواعمة الحاجز 6 المراد اقترانه بالجسم 2 من الجانب بواسطة ترك جانب واحد من 10 الحاجز 6 مفتوحاً بحيث يمكن توافق الحاجز 6 مع المحقنة 2.

يحدد الجسم 2 بشكل أساسى ثقب اسطوانى 36 الذى له نصف قطر ثقب. يشتمل العمود 26 على كتف عمود 32 موجه بعيداً عن نهاية المخرج 14. يمتد كتف العمود 32 إلى نصف قطر كتف العمود من المحور الأول A الذى يكون أقل بشكل ضئيل من نصف قطر الثقب لكى يتوافق الكتف بداخل الثقب 36. يتضمن الحاجز 6 كتف حاجز 34 موجه نحو نهاية المخرج 14. يتم تكوين 15 الأكتاف 32، 34 للمساعدة بشكل أساسى على منع حركة العمود 26 بعيداً عن نهاية المخرج 14 عندما يكون كتف الحاجز 34 وكتف العمود 32 فى اتصال. يمتد كتف الحاجز 34 من خارج نصف قطر الثقب إلى نصف قطر أقل من نصف قطر كتف العمود لكى لا يستطيع كتف العمود 32 تمرير كتف الحاجز 34 عن طريق التحرط على طول المحور الأول A. فى هذه الحالة 20 كتف العمود 32 بشكل أساسى يكون قرص، أو حلقة مشكلة، ويتضمن كتف الحاجز 34 قوس حول نهاية خلفية 38 من الجسم 2.

يتضمن الحاجز 6 أيضاً بروزات لاثنتين من الأصابع 40 التى تمتد فى الاتجاهات المقابلة بعيداً عن الجسم 2 بشكل أساسى عمودية على المحور الأول A لتسهيل المناولة اليدوية للمحقنة 1 أثناء الاستعمال.

تتضمن المحقنة في هذا المثال جسم 0.5 مل 2 معبأ بـ بين حوالي 0.1 و 0.3 مل من دواء قابل للحقن 20 يشتمل على 10 ملجم/مل من محلول قابل للحقن يشتمل على رانيبيزوماب. للمحقنة 2 قطر داخلي بين حوالي 4.5 ملم و 4.8 ملم، وطول بين حوالي 45 ملم و 50 ملم.

سيتم وصف الكباس 4 والسداة 10 بكثير من التفصيل بالإشارة إلى الأشكال اللاحقة.

- شكل 3 يبين منظور للكباس 4 لشكل 1 الذي يبين سطح اتصال الكباس 22 عند النهاية الأولى 5
24 من الكباس 4. يمتد العمود 26 من النهاية الأولى 24 إلى الجزء الأخير 25. يتضمن الجزء
الأخير 25 شفة في شكل قرص 42 لتسهيل مناولة المستخدم للجهاز. توفر الشفة 42 مساحة
سطحية أكبر للاتصال عن طريق المستخدم من النهاية الظاهرة للعمود 26.
- شكل 4 يبين مقطع مستعرض من خلال جسم المحقنة 2 والعمود 26. يتضمن العمود 26 أربعة
10 أضلاع طولية 44 والزوايا بين الأضلاع 90 درجة.

- شكل 5 يبين منظر مفصل للسداة 10 التي تبين سطح أمامي مشكل مخروطي 16 وثلاثة أضلاع
محيطية 52، 54، 56 حول الجسم الاسطواني 58 بشكل أساسي. الفجوة المحورية بين الضلع
الأول 52 والضلع الأخير 56 حوالي 3 ملم. يتضمن السطح الخلفي 60 للسداة 10 بشكل
أساسي مشقبة مركزية 62. تتضمن المشقبة المركزية 62 ثقب أولى 64 له قطر أول. يتوجه
15 الثقب الأولى 64 من السطح الخلفي 60 لداخل السداة 10 إلى مشقبة داخلية 66 لها قطر ثاني،
القطر الثاني أكبر من القطر الأول.

السداة وقوى الحركة

- تم اختبار محاقن 0.5 مل معالجة بالسيليكون بزيت سيليكون > 100 ميكروجرام، معبأة بـ
Lucentis، تشتمل على واحد أو اثنين من تصميمات سدادات مختلفة لقوة تحرر وانزلاق قصوى
ومتوسطة. قبل الاختبارات، تم توصيل إبر 30G × 0.5 بوصة إلى المحاقن. تم إجراء
20 الاختبارات عند سرعة سداة 190 مم/دقيقة طوال طول التحرك 10.9 ملم. تصميم السداة 2
كان له 45% زيادة في المسافة بين الضلع المحيطي الأمامي والضلع المحيطي الخلفي.

تصميم السدادة 2		تصميم السدادة 1				
الدفعة E	الدفعة D	الدفعة C	الدفعة B	الدفعة A		
2.5 نيوتن	2.1 نيوتن	1.9 نيوتن	2.3 نيوتن	2.2 نيوتن	متوسط 10 محاقتن	قوة التحرر للمحاقتن
2.7 نيوتن	2.6 نيوتن	2.3 نيوتن	2.5 نيوتن	2.5 نيوتن	القيمة الفردية القصوى	
4.6 نيوتن	4.1 نيوتن	3.1 نيوتن	3.2 نيوتن	3.1 نيوتن	متوسط 10 محاقتن	قوة الانزلاق
4.8 نيوتن	4.7 نيوتن	3.6 نيوتن	3.5 نيوتن	3.5 نيوتن	القوة الفردية القصوى	

لكل من تصميمي السدادة، ظلت القوة المتوسطة والقصوى للتحرر تحت 3 نيوتن. لكل من تصميمي السدادة، ظلت القوة المتوسطة والقصوى للانزلاق تحت 5 نيوتن.

- 5 سيكون من المفهوم أنه تم وصف الاختراع على سبيل المثال فقط وقد تتم عمل تعديلات في حين تظل في نطاق وروح الاختراع.

PAT055157-WO-PCT_ST 25
PÇÄÄÉ ÇääÈæÇáíÈ

- <110> Novartis AG
- <120> äipäÉ
- <130> PAT055157-WO-PCT
- <160> 3
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 431
- <212> PRT
- <213> PÇÄÄÉ ÇÖØäÇÜíÉ
- <220>
- <223> aflibercept
- <400> 1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
180 185 190

PAT055157-WO-PCT_ST 25

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr
 195 200 205

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 210 215 220

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 225 230 235 240

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 245 250 255

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 260 265 270

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 275 280 285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 290 295 300

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 305 310 315 320

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 325 330 335

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 340 345 350

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 355 360 365

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 370 375 380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 385 390 395 400

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 405 410 415

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 420 425 430

- <210> 2
- <211> 552
- <212> PRT
- <213> PÇÄÄÉ ÇÖäÇÜíÉ
- <220>

PAT055157-WO-PCT_ST 25

<223> conbercept

<400> 2

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
1 5 10 15Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu
20 25 30Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu
35 40 45Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu
50 55 60Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile
65 70 75 80Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu
85 90 95Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys
100 105 110Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val
115 120 125Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val
130 135 140Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn
145 150 155 160Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg
165 170 175Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr
180 185 190Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys
195 200 205Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg
210 215 220Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu
225 230 235 240Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu
245 250 255

PAT055157-WO-PCT_ST 25

Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu
 260 265 270
 Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu
 275 280
 Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro
 290 295 300
 Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val
 305 310 315 320
 Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala
 325 330
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 340 345 350
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 355 360 365
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 370 375 380
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 385 390 395 400
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 405 410 415
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 420 425 430
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 435 440 445
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 450 455 460
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 465 470 475 480
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 485 490 495
 Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 500 505 510
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 515 520 525

PAT055157-WO-PCT_ST 25

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
530 535 540

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
545 550

<210> 3
<211> 126
<212> PRT
<213> ÞÇÆääÉ ÇÖøäÇÚíÉ

<220>
<223> DARPin MP0112

<400> 3

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly
35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60

Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile
65 70 75 80

Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val
85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp
100 105 110

Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
115 120 125

عناصر الحماية

1. محقنة سابقة التعبئة، تشتمل المحقنة على جسم زجاجي، سدادة وكباس، يشتمل الجسم على مخرج عند نهاية مخرج ويجرى ترتيب السدادة بداخل الجسم بحيث يحدد سطح أمامي للسدادة والجسم غرفة متغيرة السعة التي يمكن منها طرد مائع من خلال المخرج، يشتمل الكباس على سطح اتصال كباس عند نهاية أولى وعمود يمتد بين سطح اتصال الكباس وجزء خلفي، سطح 5 اتصال الكباس مرتب للاتصال بالسدادة، بحيث يمكن استخدام الكباس لدفع السدادة نحو نهاية المخرج للجسم، مما يقلل السعة للغرفة متغيرة السعة، وتتصف بأن المائع هو محلول عيني الذي يشتمل على مضاد VEGF حيث:

- (أ) للمحقنة سعة تعبئة قصوى اسمية بين حوالي 0.5 مل وحوالي 1 ملم،
- 10 (ب) تتم تعبئة المحقنة بحجم جرعة بين حوالي 0.03 مل وحوالي 0.05 مل من محلول مضاد VEGF،
- (ج) يشتمل أنبوب المحقنة على أقل من حوالي 100 ميكروجرام زيت سيليكون، و
- (د) لا يشتمل المحلول المضاد VEGF على أكثر من 2 جسيم بقطر ≤ 50 ميكرومتر لكل مل، و
- (هـ) يكون للمحقنة قوة إفلات سدادة أقل من 11 N.

- 15 2. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر سابق، حيث يكون لأنبوب المحقنة طلاء داخلي من زيت السيليكوني الذي له سمك متوسط حوالي 450 نانومتر أو أقل، على نحو مفضل 400 نانومتر أو أقل، على نحو مفضل 350 نانومتر أو أقل، على نحو مفضل 300 نانومتر أو أقل، على نحو مفضل 200 نانومتر أو أقل، على نحو مفضل 100 نانومتر أو أقل، على نحو مفضل 50 نانومتر أو أقل، على نحو مفضل 20 نانومتر أو أقل.
- 20 3. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر سابق، حيث يكون لأنبوب المحقنة طلاء داخلي 5 ميكروجرام-حوالي 100 أو حوالي 10 ميكروجرام-حوالي 50 ميكروجرام من زيت السيليكوني.

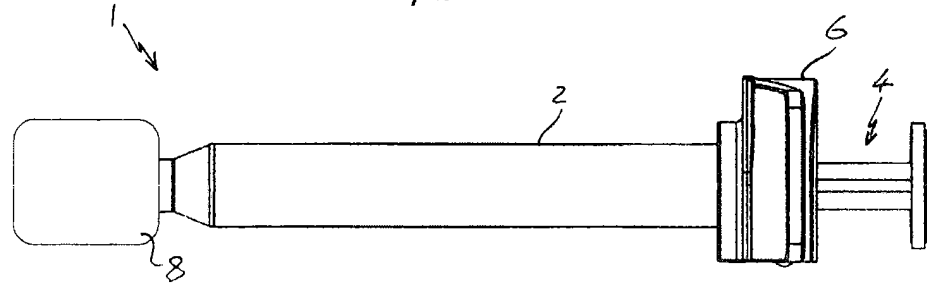
4. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر سابق، حيث يشتمل أيضاً المحلول المضاد VEGF على واحد أو أكثر من (1) لا يزيد عن 5 جسيمات بقطر ≤ 25 ميكرومتر لكل مل، و(2) لا يزيد عن 50 جسيم بقطر ≤ 10 ميكرومتر لكل مل.
5. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر سابق، حيث يكون مضاد VEGF هو جسم مضاد مضاد-VEGF.
- 5
6. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لعنصر 5، حيث يكون الجسم المضاد مضاد-VEGF هو رانبييزوماب.
7. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر 1-4، حيث يكون مضاد VEGF هو مضاد VEGF ليس جسم مضاد.
8. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لعنصر 7، حيث يكون مضاد VEGF ليس جسم مضاد هو افليبيرسيبت أو كونبيرسيبت.
- 10
9. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر سابق، حيث يكون للمحقنة قوة انزلاق سداة أقل من 11 نيوتن.
10. عبوة حويصلية تشتمل على محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر سابق، حيث تم تعقيم المحقنة باستخدام H_2O_2 أو EtO و حيث يكون للسطح الخارجى للمحقنة ≥ 1 جزء فى المليون من راسب EtO أو H_2O_2 .
- 15
11. عبوة حويصلية تشتمل على محقنة سابقة التعبئة وفقاً لعنصر 10، حيث تم تعقيم المحقنة باستخدام EtO أو H_2O_2 ووجد أن راسب EtO أو H_2O_2 الإجمالى على خارج المحقنة وبدخل العبوة الحويصلية ≥ 0.1 ملجم.
- 11
12. عبوة حويصلية تشتمل على محقنة سابقة التعبئة وفقاً لعنصر الحماية 10 أو 11 حيث يتم ألكلة $\geq 5\%$ من مضاد VEGF.
- 20

13. مجموعة تشتمل على: (1) محقنة سابقة التعبئة لأي من العناصر 1-9، أو عبوة حويصلية تشتمل على محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي من العناصر 10-11، (2) إبرة، واختيارياً (3) تعليمات لتعاطى الدواء.

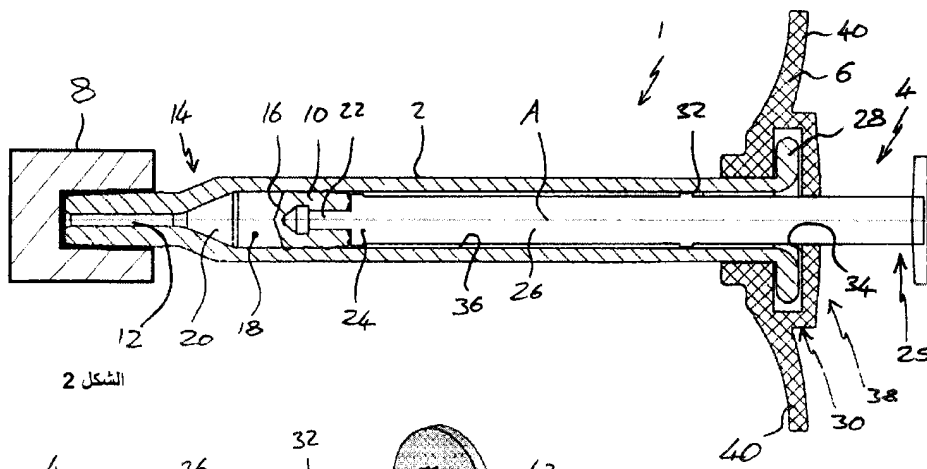
14. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر 1-9 للاستخدام فى العلاج.

15. محقنة سابقة التعبئة وفقاً لأي عنصر 1-9 للاستخدام فى معالجة مرض عيني مختار من نشوء أوعية حديثة فى المشيمية، الضمور البقعى المرتبط بالعمر (كل من الأشكال الرطبة والجافة)، الأوديميا البقعية فى الشبكية الثانوية لانسداد الوريد (RVO) بما فى ذلك كلا الفرعين RVO (bRVO) و RVO (cRVO) المركزى، الأوعية الحديثة فى المشيمية الثانوية لقصر النظر الباثولوجى (PM)، الأوديميا البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكرى، واعتلال الشبكية النكاثرى.

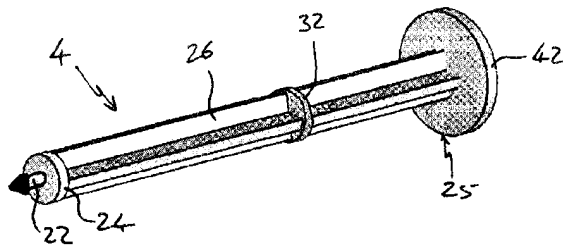
1/1



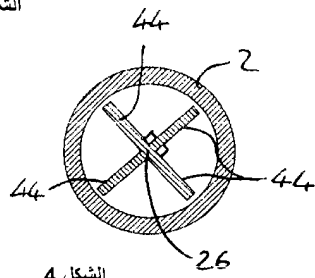
الشكل 1



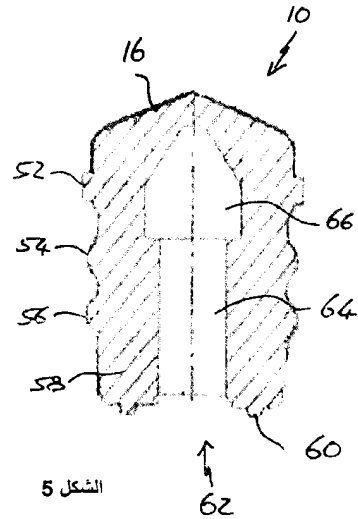
الشكل 2



الشكل 3



الشكل 4



الشكل 5



**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 telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37740	Date de dépôt : 25/01/2013 ; Date d'entrée en phase nationale : 02/01/2015
Déposant : NOVARTIS AG	Date de priorité: 16/11/2012
Intitulé de l'invention : SERINGUE	
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 brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 25/10/2016
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 :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 25 Pages • <u>Revendications</u> 15 • <u>Planches de dessin</u> 1 Pages 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A 61K 9/00, A 61M 5/28, A 61M 5/31, A 61M 5/315		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2007/035621 A1 ; OSI EYETECH INC [US];SCYPINSKI STEPHEN [US]; ; 29/03/2007 Page1, ligne7-9 ; page5, ligne10-18 ; page6, ligne 15-16 ; page9, ligne 12-20 ; page9, ligne12-20 ; page10, ligne3- page11, ligne13 ; page 18, ligne 6-12 Exemple 1,2 Figures 3-5	1-15
X	US2006/293270 ; ADAMIS ANTHONY P [US] ; 28/12/2006 Paragraphe [0002], [0026], [0043]-[0046], [0055]-[0065] exemples	1-15
X	US2011/257601 ; REGENERON PHARMA [US]; 20/10/2011 Paragraphe [0003], [0008],[0009],[0039],[0050] Revendications 1-15 Exemples 4,6	1-15
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« 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</p> <p>-« 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</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« 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</p> <p>-« 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</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 2-6, 8,10-12	Oui
	Revendications 1, 7, 9,13-15	Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1-15	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-15	Oui
	Revendications aucune	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 : **WO2007/035621**

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 décrit des seringues pré-remplies pour injection intra-vitréenne de formulations ophtalmiques comprenant l'antagoniste de VEGF .Les formulations ophtalmiques sont fournies dans des seringues comprenant un bouchon en caoutchouc bromobutyle.

Le document D1 se réfère aux même volumes de seringues (page9, ligne12-20), les volumes de dosage (page 10, ligne 12-20), teneur en matières de particules (tableau 1 page 1), il décrit aussi les maladies exemplaires à traiter avec les seringues pré-remplies incluant la dégénérescence musculaire, œdème maculaire, la rétinopathie diabétique et la rétinopathie proliférant.

Par conséquent, l'objet des revendications 1, 7, 9,13-15 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 2-6, 8,10-12, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

L'objet de la revendication 2 diffère de D1 par le type d'antagoniste de VEGF contenu dans la seringue.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'une seringue pré-remplie comprenant des solutions oculaires alternatives.

La seringue pré remplie de D1 est conçue pour l'administration de formulations ophtalmiques, comprenant notamment l'antagoniste de VEGF. En outre les antagonistes présents dans les revendications sont très bien connus dans l'art antérieur pour le traitement de maladies oculaires.

Par conséquent, il serait évident pour l'homme de métier d'utiliser les antagonistes de VEGF revendiqués dans le but de résoudre le problème posé.

Les revendications ne semblent pas contenir des caractéristiques supplémentaires qui, en combinaison avec les caractéristiques d'une revendication à laquelle elles se réfèrent répondent aux exigences de l'activité inventive puisque ces caractéristiques ne semble pas avoir un effet surprenant ou inattendu

Par conséquent l'objet des revendications 1-15 n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que 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