

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39200 B1**  
(51) Cl. internationale : **A61K 31/135; A61K 9/00;  
A61K 47/02**  
(43) Date de publication : **28.02.2018**

---

(21) N° Dépôt :  
**39200**

(22) Date de Dépôt :  
**26.02.2015**

(30) Données de Priorité :  
**27.02.2014 IT MI 2014 A 000306**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2015/054021 26.02.2015**

(71) Demandeur(s) :  
**SINETICA S.A., Via Penate, 5 CH-6850 Mendrisio (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**MITIDIERI, Augusto ; DONATI, Elisabetta ; CARONZOLO, Nicola**

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

---

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE FABRICATION D'UNE SOLUTION INJECTABLE STABLE DE NORADRÉNALINE À FAIBLE CONCENTRATION**

(57) Abrégé : Dans un premier aspect, la présente invention concerne un procédé de production d'une solution injectable, stable à faible teneur en noradrénaline, qui comprend la dissolution de la noradrénaline et facultativement d'un excipient dans de l'eau désoxygénée ou dégazée, la filtration de la solution résultante de noradrénaline dans un courant d'azote, la répartition de la solution dans un courant d'azote, et la stérilisation, de préférence à chaud. L'invention concerne en outre une solution injectable, stable à faible teneur en noradrénaline, sensiblement exempte d'anti-oxydant et d'agents de conservation, ainsi que ses utilisations dans les domaines médical et pharmaceutique.

PTIT13063

## المخلص

في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع الحالي إلى عملية لإنتاج محلول قابل للحقن ثابت مع محتوى منخفض من النورادرينالين، الذي يشتمل على تدوير النورادرينالين ويفضل أي مسوغ في مياه غير مؤكسدة أو مفرغ الغاز، وترشيح محلول النورادرينالين الناتج في محتوى غاز النيتروجين، وتوزيع المحلول في محتوى غاز النيتروجين والتعقيم ويفضل التسخين. كما يقدم الاختراع محلول قابل للحقن ثابت بمحتوى منخفض من النورادرينالين، حر بشكل كبير من العوامل مضاد الأكسدة والمواد الحافظة وكذلك استخدامها في المجالات الطبية والصيدلانية.

PTIT13063

من وجهة نظر الدوائية، ينفذ النورادرينالين عدة أنشطة، تقتصر أساساً على مستوى جهاز الدورة الدموية. فإنه يسبب تضييق الأوعية الشريانية مع مقاومة المتزايدة المحيط الخارجي وضغط الدم.

لا يوجد للنورادرينالين بالتحديد آثار واضحة على القلب، ولكن لا يمكن تسبب، من خلال مسارات لا إرادية، انخفاض معدل ضربات القلب من خلال منعكسات مبهمية. كما ينتج النورادرينالين استرخاء معتدل للعضلات الشعبيّة الملساء وعضلات الجهاز الهضمي وعمل متواضع على مستوى الجهاز العصبي المركزي ودورة الدماغ.

من وجهة نظر علاجية، تستخدم لآثارها الرافعة للضغط في حالات فرط ضغط الدم الحاد، وبالتحديد إذا كانت مصحوبة بإنخفاض توتر الأوعية الدموية المحيطية.

وعادة، إن عمل النورادرينالين قصير الأمد، لأن هذا الجزء غير مُفعّل بشكل سريع في الجسم من خلال ممري عملية التمثيل الغذائي: يعمل نزع المجموعة الأمينية الأوكسديّة من خلال الأوكسيداز وتعمل المعالجة بالميثيل من خلال ناقلة الميثيل.

وعادة يتم إعطاء النورادرينالين في شكل محلول من خلال التسريب البطيء عن طريق الحقن بالوريد وتبين التطبيق في حالة انهيار القلب والأوعية الدموية، في حالات الصدمة المرتبطة بانخفاض مقاومة المحيط الخارجي وما يسمى الصدمة الإنتانية وإستعادة مستويات ضغط الدم الفسيولوجية والحفاظ عليه.

وإن محاليل النورادرينالين للحقن، بتركيز 1 ملغم/مل متوفرة في السوق.

ويشوب النورادرينالين، مثل الكاتيكولامينات، بشكل عام، عيوب كونها مواد قابلة للانحلال، عند تعرضها إلى الأوكسجين الموجود بالهواء. وعند تلامسها غاز الأوكسجين، يتحلل النورادرينالين ليعطي مركبات ثانوية، أي، المركبات التي تمنح تلوين قوي للمحلول الدوائي، وبالتالي تبرز تَمَسُّخ مبدأ فعال.

PTIT13063

وفي ممارسة التكنولوجيا الدوائية، ويمكن تجنب هذه المشكلة بشكل جزئي على الأقل من خلال إضافة عوامل مضادة للأكسدة و/أو المواد الحافظة لمحاليل النورادرينالين القابلة للحقن.

السلفيتات هي عوامل مضادة للأكسدة تستخدم بشكل عام لإستقرار محاليل النورادرينالين القابلة للحقن. ومع ذلك، لا يشوب استخدام السلفيتات أي عيوب، نظراً لوجود مع المستحضرات الدوائية تصاحب مع الخطر المتزايد للتفاعلات الحساسية المتطورة أو المثيرة للحساسية.

وعلاوة على ذلك، تميل السلفيتات في أي محلول مائي إلى التفاعل مع الأدرينالين عن طريق التفاعلات الإضافية. يتم تسارع هذه التفاعلات بسبب التعرض من المحلول إلى الحرارة، حيث يحدث في علاج تعقيم المحاليل القابلة للحقن ذات الحرارة العالية.

وللتغلب على هذه المشاكل، اعتمدت العمليات لإنتاج محاليل النورادرينالين القابلة للحقن، التي إستفادت من تكنولوجيا التعبئة عالي التفريغ.

ومع ذلك، لم تثبت التقنيات المتاحة بشكل كاف، وبالتحديد، عند تطبيقها على العمليات التي يتم تنفيذ خطوة التعقيم النهائي للمحلول بدرجات حرارة عالية. وبالواقع، تزيد هذه الحالات مخاطر تدهور الجَوْهَرُ الفَعَّال. إن وجود الأكسجين أو حتى المعادن بمقدار ضئيل في المحلول القابل للحقن يكون كاف لِمَسْخُ النورادرينالين الموجود في المحلول المائي.

وحالياً، هنالك حاجة إلى تقنيات لإنتاج محاليل من النورادرينالين قابلة للحقن بتركيز منخفض للإستخدام الطبي، والتي تكون مستقرة وأيضاً بسيطة التصنيع.

تتمن أحد أهداف الاختراع الحالي في تقديم طريقة لإنتاج محلول من النورادرينالين قابل للحقن بتركيز منخفض للمُكَوَّن الفَعَّال، والذي يكون مستقر ويقدم مع جانب الإمتثال المطور والسلامة للمريض.

والجانب الإضافي هو لتقديم محلول النورادرينالين قابل للحقن بتركيز منخفض، التي تكون مستقرة

PTIT13063

بشكل عالي وخالية من العوامل الحافظة أو العوامل المسببة للحساسية المضادة للأكسدة مثل الكبريتيت.

### ملخص الاختراع

تبين لدى مقدم الطلب أن محلول النورادرينالين للحقن، مستقر بالتحديد حتى في عدم وجود المواد الحافظة والمضادة للأكسدة، يتم الحصول عليه من خلال إعتقاد مزيج من الظروف المحددة في مجال تقنية إنتاج المستحضرات الدوائية.

ووفقاً لأحد الجوانب العامة، يتعلق الاختراع بعملية إنتاج محلول النورادرينالين القابلة للحقن بتركيز منخفض الذي يكون مستقر بشكل عالي في عدم وجود عوامل مضادة للأكسدة أو حافظة، كما هو محدد في أي من عناصر الحماية من 1-8.

ووفقاً إلى الجانب الأول، يتم تقديم عملية لإنتاج محلول النورادرينالين المستقر القابلة للحقن بتركيز منخفض يشتمل على الخطوات التالية:

أ. إذابة النورادرينالين وبشكل اختياري مسوغ في مياه غير مؤكسدة أو مفرغة من الغاز،  
ب. ضبط درجة حموضة المحلول الناتج من خلال إضافة حمض الهيدروكلوريك حتى يتم تحقيق

قيمة تتراوح من 3.2 - 3.6،

ج. ترشيح محلول النورادرينالين الناتج في محتوى الغاز الخامل،

د. توزيع المحلول في تيار أي غاز خامل،

هـ. تعقيم المحلول.

في العملية وفقاً للاختراع، يتم منع أكسدة النورادرينالين إلى حد كبير باستخدام المياه غير المؤكسدة أو

PTIT13063

المفرغة من الغاز، وعادة من خلال من خلال غليان أو إخراج الفقاعات من تيار غاز حامل وتنفيذ الخطوات اللاحقة في غياب الهواء أو الأوكسجين بشكل كبير، من خلال استخدام غاز حامل.

تفيد الظروف السابقة، إن الدمج مع حمض بقم حموضة من محلول النورادرينالين، يتم اختياره في نطاق يتراوح من 3.2 إلى 3.6، بالتحديد من 3.3 إلى 3.6، يمنع أو تقلل بشكل كبير حدوث أكسدة و/أو معالجة النورادرينالين بحمض الراسميك، وبالتالي تمنع تمسخها وتشكيل إيزومير يميني والتي لديها نشاط علاجي مُحَقَّض.

وتبين لدى المخترعين أنه في ظروف العملية المحددة وفقاً للإختراع، لمحلول النورادرينالين الذي يتم الحصول عليه إستقرار يعادل على الأقل إلى المحلول القابلة للحقن لما يعادل تركيز النورادرينالين التي تم إضافتها مع الكبريتيت، وفقاً للتقنية الصناعية السابقة، مع تجنب المخاطر المرتبطة باستخدام المواد الحافظة.

وعلاوة على ذلك، تبين لدى مقدم الطلب أن المعالجة بحمض الراسميك تحدث بدرجات حموضة أقل من 3، في حين أنها في الغالب غائبة بالقيم التي يتم اختيارها وفقاً إلى الاختراع. وعلى العكس من ذلك، تبين لدى مقدم الطلب أن معدل إنتشار ظاهرة مؤكسدة التي تؤدي إلى تشكيل مركب تدهور رئيسي، أي، أرتيرينول، تتزايد عند درجات حموضة أعلى من 4.

ووفقاً لجانب آخر، يقدم الاختراع الحالي محلول النورادرينالين القابلة للحقن الذي يكون مستقر وخالي من المواد الحافظة بشكل كبير و/أو عامل التعقيد و/أو عامل مؤكسد، كما هو محدد في أي من عناصر الحماية 9-16.

وفي بعض التجسيديات الأخرى للإختراع الحالي، النورادرينالين هو قاعدة النورادرينالين أو ملح النورادرينالين المقبول دوائياً مثل طرطرات النورادرينالين أو بيطرطرات أو بيطرطرات أحادي الهيدرات.

PTIT13063

ووفقاً لبعض التجسيديات، يتم الحصول على محلول النورادرينالين المستقر من خلال الطريقة التي تم وصفها أعلاه.

وفقاً إلى بعض التجسيديات المفضلة، يكون للمحلول القابل للحقن تركيز أقل من النورادرينالين، في نطاق يتراوح من 0.04 ملغم/مل إلى 0.20 ملغم/مل.

ووفقاً لجانب إضافي، يتم تقديم محلول قابل للحقن مستقر بمحتوى من النورادرينالين في نطاق يتراوح من 0.04 ملغم/مل إلى 0.20 ملغم/مل للإستخدام في الطب، وبالتحديد لعلاج إنهيار الدورة الدموية في القلب، في حالات الصدمة المرتبطة بإنخفاض مقاومة المحيط الخارجي أو إستعادة و/أو المحافظة على مستويات الضغط الفسيولوجي.

وفقاً لجانب إضافي، طريقة لعلاج إنهيار الدورة الدموية في القلب، وبالتحديد في حالات الصدمة المرتبطة بإنخفاض مقاومة المحيط الخارجي أو الإستعادة و/أو المحافظة على مستويات الضغط الفسيولوجي تقدم طريقة تشتمل على إعطاء كمية فعّالة من محلول النورادرينالين المستقر والخالي بشكل كبير من المواد الحافظة و/أو عوامل مضادة الأكسدة، كما هو محدد في أي من عناصر الحماية من 9-16.

وعادة، يتم إعطاء محلول النورادرينالين المستقر عن طريق الحقن بالوريد أو الحقن داخل الشرايين. وفي بعض التجسيديات، يتم تقديمها من خلال تسريب كمية علاجية فعّالة من محلول النورادرينالين المستقر المبين أعلاه وفقاً للإختراع.

الوصف التفصيلي للإختراع

لقد حدد مقدم الطلب طريقة لإنتاج محاليل النورادرينالين المستقرة القابلة للحقن، وبالتحديد، بمعدلات

PTIT13063

تركيز منخفضة، والتي تكون مستقرة بالتحديد في غياب العوامل المضادة للأكسدة و/أو المواد الحافظة و/أو التعقيد.

وفقاً إلى بعض الجوانب، يتعلق الاختراع بطريقة لإنتاج محلول النورادرينالين القابلة للحقن، وبالتحديد بمحتوى من النورادرينالين يتراوح من 0.04 إلى 0.20 ملغم/مل، وتتألف من الخطوات التالية:

أ. إذابة النورادرينالين وبشكل اختياري مسوغ في مياه غير مؤكسدة أو مفرغة من الغاز للحصول على محلول النورادرينالين،

ب. ضبط درجة حموضة محلول النورادرينالين من خلال إضافة محلول مائي من حمض الهيدروكلوريك حتى يتم تحقيق درجة حموضة تتراوح من 3.2 إلى 3.6،

ج. ترشيح محلول النورادرينالين الناتج من الخطوة ب. في محتوى غاز خامل، وبالتحديد، غاز النيتروجين،

د. توزيع محلول النورادرينالين الناتج من الخطوة ج. في تيار غاز خامل، وبالتحديد، غاز النيتروجين،

هـ. تعقيم محلول النورادرينالين التي يتم الحصول عليها من الخطوة د.

ووفقاً إلى بعض التجسيديات من الاختراع، تشتمل خطوة الإذابة على إذابة كمية تتراوح من 0.04 إلى 0.20 ملغم من النورادرينالين لكل ملي لتر من ماء التسريب.

وعادة، المياه المستخدمة لإعداد محلول هي مياه مفرغة من الغاز ومنزوعة الهواء منه ومقطرة ومعقمة وخالية من البيروجين لغايات الاستخدام للأدوية.

ووفقاً إلى بعض التجسيديات، يتم الحصول على مياه غير مؤكسدة أو مفرغة من الغاز من خلال غليان أو إخراج الفقاعات من تيار غاز خامل، وبالتحديد بناء على غاز النيتروجين أو غاز نبييل،



PTIT13063

مثل، غاز الأزرغون.

وفي الطريقة وفقاً للإختراع، يمكن أن تستخدم أي غاز خامل، مثل، غاز النيتروجين وغاز الأزرغون ومزيج منهما، لإزالة غاز الأكسجين أو الهواء في أحد الخطوات أو العديد منها وتقييد مخاطر أكسدة النورادرينالين الموجود في المحلول المائي القابلة للحقن.

عادة، في الخطوة أ) النورادرينالين ويفضل أي مسوغ يتم إذابته في المياه لأغراض المستحضرات الدوائية المعقمة، على سبيل المثال، المنزوعة الهواء أو المفرغة من خلال غليان أو إخراج الفقاعات من تيار أي غاز خامل. يمكن تنفيذ الذوبان ضمن حاوية تحتوي على خامل مناسب، التي فيه يتم إزالة الهواء أو الأكسجين من خلال تمرير غاز خامل.

أثناء ذوبان النورادرينالين، يمكن نفخ أي غاز خامل في الحاوية أو الخزان الذي يحتوي على المحلول، لإزالة الأكسجين المتبقي.

ووفقاً إلى بعض التجسيديات، عند إكمال العملية وفقاً للخطوة أ) يكون لمحلول النورادرينالين القابلة للحقن الذي يتم الحصول عليه بقايا غاز الأكسجين بمحتوى يعادل أو يقل عن 100 جزء في البليون. في العملية وفقاً للخطوة ب)، يتم ضبط درجة حموضة محلول النورادرينالين المائي بدقة ضمن النطاق الذي يتم إختياره من 3.2 إلى 3.6، ويفضل أن يكون نطاق درجة الحموضة تتراوح من 3.3 إلى 3.6، وبالتحديد، حتى قيمة قريبة تصل إلى 3.4، على سبيل المثال، وبالتحديد من خلال إضافة 1 ن حمض الهيدروكلوريد، لزيادة إستقرار المحلول، وتخفيض تدهور النورادرينالين.

وتحقق مقدم الطلب بالفعل من أن قيم درجة حموضة المحلول التي هي أعلى من 3.6 تسبب زيادة في تشكيل الأرتيرينون، بينما قيم درجة الحموضة الأقل من 3.2 تكون أعلى من حدوث زيادة في ظهور د-النورادرينالين.

PTIT13063

وقد لوحظ بشكل غير متوقع أن، حتى تباين صغير أو تعديل في قيم درجة الحموضة لمحلول النورادرينالين القابل للحقن تتراوح من 3.1 إلى 3.2، وحتى أكثر منه بالتحديد من 3.1 إلى 3.3، تتسبب في تخفيض أو غياب بشكل كبير في المعالجة بحمض الراسميك للنورادرينالين إلى د-النورادرينالين وزيادة النشاط العلاجي وكذلك إستقرار المحلول القابلة للحقن.

وبناءً عليه، تقلل الظروف المحددة للعملية وفقاً للاختراع تشكيل الأرتيرينون، مركب التحلل الرئيسي للنورادرينالين ومُصاوغٍ مرآتِيّ من د-النورادرينالين، التي تمتاز بنشاط علاجي منخفض.

الخطوة ج) للترشيح من الطريقة التي يتم تنفيذها من خلال تمرير المحلول الذي يحتوي على النورادرينالين من خلال مرشح للنوع المستخدم للتعقيم. يمكن تعليق ممر محلول النورادرينالين عبر المرشح من خلال نفخ تيار غاز حامل الذي يعمل كناقل.

إن عوامل التصفية المناسبة هي تلك المستخدمة في التقنية الدوائية لتحضير محاليل معقمة قابلة للحقن.

في الخطوة د)، يتم توزيع محلول النورادرينالين في حاويات مناسبة مثل القوارير أو الأمبولات التي تم إزالة البيروجينات ويفضل في غياب غاز خام، وعادة، غاز النيتروجين، لتقليل كمية بقايا الأكسجين في رأس الزجاج المحكمة الإغلاق ولمنع آثار الأكسدة التي يمكن أن تؤثر على المحلول ذاته.

تنفيذ الخطوتين ج) و ب)، على التوالي لترشيح وتعبئة تيار غاز النيتروجين، تحقق الغرض الرئيسي من حفظ قيم بقايا غاز الأكسجين في محلول النورادرينالين القابلة للحقن إلى المستويات الأكثر إنخفاضاً أو خالية الأكسجين.

في بعض التجسيديات، في نهاية الخطوة د)، يكون لمحلول النورادرينالين القابلة للحقن بقايا أكسجين

بمحتوى يعادل أو يقل عن 100 جزء بالبليون.

PTIT13063

ويمكن إنجاز خطوة تعقيم محلول النورادرينالين المخفف من خلال التسخين، وعادة ما تكون درجات الحرارة أعلى من 100 مئوية، لمدة مناسبة للتعقيم، على سبيل المثال، تعادل أو أعلى من 15 دقيقة. ومن المثير للدهشة، يكون محلول النورادرينالين القابلة للحقن في تركيز منخفض مستقر بعد التعقيم لمدة 15 دقيقة عند درجة حرارة 121 مئوية.

وتبين لدى المخترعين أن غياب الهواء أو الأوكسجين بشكل كبير وتصحح الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى قيمة تتراوح من 3.2 إلى 3.6، وبالتحديد قريبة بالتحديد إلى 3.4 وحدة، تزيد إستقرار محلول النورادرينالين، مما يتيح تخزين درجة حرارة الغرفة لفترات طويلة من الزمن، تصل إلى 6 أشهر. ووفقاً إلى بعض الجوانب من الاختراع، تنفذ خطوات عملية التصنيع في بيئات معقمة بغية تجنب التلوث البكتيري لمحلول النورادرينالين.

ووفقاً إلى جانب آخر من الاختراع، يقدم محلول النورادرينالين القابلة للحقن وخالي بشكل كبير من المواد الحافظة و/أو عوامل مضادة للأكسدة، ويفضل أن تحتوي على مسوغ، التي تتراوح فيه تركيز النورادرينالين من 0.04 إلى 0.2 ملغم/مل وتتراوح درجة الحموضة من 3.2 إلى 3.6.

وفي بعض التجسيديات، يكون محلول النورادرينالين المستقر القابلة للحقن خالي بشكل كبير للمستحضرات و/أو عوامل مضادة للأكسدة ويتراوح تركيز النورادرينالين بين 0.04 و 0.2 ملغم/مل، ودرجة حموضة تتراوح من 3.2 و 3.6، ويفضل بين 3.3 و 3.6.

ضمن نطاق الاختراع، يُقصد بالمصطلح "خالية بشكل كبير من المواد الحافظة و/أو عوامل مضادة للأكسدة" بالمواد الحافظة و/أو العوامل المضادة للأكسدة، إن وجد، تُمثل شوائب، عادة في كمية تقل عن 0.005 بالمائة من حيث الوزن، كما يتم تحديدها من خلال الاستشراب السائل الرفيع الإنجاز -

الطَيْفِ الكُثْلَوِيِّ.

PTIT13063

في بعض التجسيديات، يكون محلول النورادرينالين القابلة للحقن خالية من العوامل المضادة للأكسدة و/أو المواد الحافظة.

عادة، يكون المحلول المستقر القابلة للحقن محلول قائم على الماء ويمكن الحصول عليه من خلال العملية وفقاً إلى أي من تجسيديات التي تم وصفها سابقاً.

ووفقاً إلى بعض التجسيديات، يحتوي المحلول القابلة للحقن وفقاً للاختراع على مسوغ، وعادة، كلوريد الصوديوم، بالتحديد بتركيز تتراوح من 8.2 إلى 8.6 ملغم/مل، على سبيل المثال، تُعادل 8.4 ملغم/مل.

يكون للمحلول القابلة للحقن وفقاً للاختراع محتوى منخفض من الأكسجين الذائب في الماء المُذِيب، بالتحديد، أقل من 100 جزء في البليون.

ووفقاً إلى بعض التجسيديات، يحتوي محلول النورادرينالين المستقر القابلة للحقن وفقاً للاختراع أقل من 0.05% حسب الوزن من الأرتيرينون. ووفقاً إلى بعض التجسيديات الأخرى وفقاً للاختراع، يكون لمحلول النورادرينالين المستقر القابلة للحقن وفقاً للاختراع درجة حموضة حمضية تحدد في نطاق يتراوح من 3.2 إلى 3.6، ويفضل أن تتراوح من 3.3 إلى 3.6، ويمكن أن يكون لها محتوى من الشوائب مُصاوغٌ مِرَاتِيّ د-النورادرينالين يُعادل أو أقل من 5% حسب الوزن، وفيما يتعلق بالوزن الإجمالي الجَوْهَرُ الفَعَّال (النورادرينالين في أحد أشكاله النشطة) الموجودة في المحلول.

في بعض التجسيديات، يكون المحلول القابلة للحقن وفقاً للاختراع قيمة درجة حموضة تتراوح من 3.36 إلى 3.6، ويُعادل محتوى الشوائب مُصاوغٌ مِرَاتِيّ د-النورادرينالين تُعادل أو أقل من 2% حسب الوزن أو 1% حسب الوزن فيما يتعلق بإجمالي وزن النورادرينالين الموجودة في المحلول.

ووفقاً إلى بعض التجسيديات، يكون النورادرينالين المحتوي في المحلول القابلة للحقن في شكل ملح

PTIT13063

مقبول دوائياً، على سبيل المثال، البيطريطرات.

ويكون لمحلول النورادرينالين القابلة للحقن إستقرار مذهل، حتى في درجات الحرارة العالية. أجرى المخترعون دراسات على الإستقرار عند درجة حرارة 40 مئوية، مع محاليل النورادرينالين القابلة للحقن وتبين أن الإستقرار في هذه الظروف من درجة الحرارة أقل من 3 أشهر على الأقل.

وبالاختراع الحالي، حقق المخترعون بعض المزايا الهامة، بما في ذلك، الزيادة المذهلة للإستقرار في المحاليل القابلة للحقن في محاليل قابلة للحقن وبتركيز يتراوح من 0.04 إلى 0.2 ملغم/مل ومستويات منخفضة بشكل مذهل من الشوائب بدرجة حموضة تتراوح من 3.2 إلى 3.6، وبالتحديد تتراوح من 3.3 إلى 3.6 التي تحدث زيادة في جانب سلامة المنتج.

وبالإضافة إلى ذلك، ويكون التركيز المنخفض لمحلول النورادرينالين مستقر بشكل مذهل في درجات حرارة الغرفة لمدة 6 أشهر على الأقل.

وعادة، يتم تعبئة محاليل النورادرينالين القابلة للحقن ذات التركيز المنخفض وفقاً للإختراع في حاويات معقمة، مثل القوارير أو الأمبولات في ظروف الجو المعدلة، على سبيل المثال، في وجود غاز خامل يحتوي على غاز النيتروجين و/أو الأرغون.

ووفقاً إلى جانب آخر، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة دوائية تشتمل على النورادرينالين في كمية تتراوح من 0.04 إلى 0.2 ملغم/مل يتم الحصول عليه من خلال العملية وفقاً إلى أي من التجسيديات التي تم وصفها سابقاً، وحامل أو مسوغ مقبولين دوائياً.

تحتوي الحاملات والمسوغات المقبولة دوائياً على مواد تستخدم بشكل عام في تقنيات إنتاج الأجهزة الدوائية والطبية.

ويطالب الاختراع الحالي أولوية طلب براءة الإختراع الإيطالية رقم MI2014A000306 المؤرخة في

PTIT13063

27 فبراير/شباط 2014، والذي تم الإشارة إلى محتواها بالكامل في الاختراع الحالي. هذا الاختراع المبين أدناه، مع الإشارة إلى الأمثلة التالية، والتي يتم تقديمها لأغراض توضيحية فقط ولا ينبغي أن تفهم بأنها تحد هذا الاختراع.

### المثال 1

تم دراسة أربع محاليل مخففة بدرجات تركيز مختلفة:

محلول مخفف يحتوي على 0.04 ملغم/مل (2 ملغم/50 مل) من النورادرينالين،

محلول مخفف يحتوي على 0.06 ملغم/مل (3 ملغم/50 مل) من النورادرينالين،

محلول مخفف يحتوي على 0.12 ملغم/مل (6 ملغم/50 مل) من النورادرينالين،

محلول مخفف يحتوي على 0.20 ملغم/مل (10 ملغم/50 مل) من النورادرينالين،

تم إعداد محلول النورادرينالين باستخدام المياه غير المؤكسدة من خلال إضافة النيتروجين (الأكسجين المتبقي > 100 جزء في البليون).

يتم الحصول على محلول النورادرينالين بالطريقة التي تتضمن الخطوات التخطيطية التالية:

أ. إذابة الجَوْهَرُ الفَعَّالِ والمسوغات في المياه غير المؤكسدة من خلال تفريغ الغاز في تيار

مملوء بغاز النيتروجين

ب. ترشيح محلول في تيار مملوء بغاز النيتروجين

ج. توزيع المحلول في تيار مملوء بغاز النيتروجين،

د. تعقيم قارورة عند درجة حرارة 121 مئوية لمدة 15 دقيقة.

وبعد تحميل الخلاط، يتم تفريغ الغاز من الماء المعد للحقن من خلال الغليان ومن ثم يتم تبريده لغاية

PTIT13063

درجة حرارة 25 مئوية. ويتم إضافة كلوريد الصوديوم وبيطرطرات النورادرينالين في ذلك بالترتيب. ويتم المحافظة على المحلول تحت التحريك، ويبقى ضمن النسخ الثابت من غاز النيتروجين، لمدة 10 دقائق.

وبعد 10 دقائق، يتم قياس قيمة درجة حموضة المحلول ويصح بحمض الهيدروكلوريك 1 ن، حتى تصل القيمة 3.4 وحدات، وبأي حال تكون ضمن نطاق من 3.2 إلى 3.6.

10 ملغم/50 مل	6 ملغم/50 مل	3 ملغم/50 مل	2 ملغم/50 مل	درجة الحموضة
3.5	3.4	3.5	3.4	

تم ترشيح المحلول تحت ضغط غاز النيتروجين في تيار مملوء بغاز النيتروجين وتم توزيعها في زجاجات شفافة سعة 50 مل. وتم تعريض الزجاجات إلى التعقيم النهائي في جهاز تعقيم بالبخار المضغوط تحت ظروف مبالغة (121 درجة مئوية لمدة 15 دقيقة).

تم إجراء الإختبارات على قوارير بعد عملية التعقيم، مما أعطى النتائج التالية:

10 ملغم/50 مل	6 ملغم/50 مل	3 ملغم/50 مل	2 ملغم/50 مل	
يتوافق	يتوافق	يتوافق	يتوافق	اللون والشفافية
3.5	3.4	3.5	3.4	درجة حموضة المحلول
%98.7	%98.8	%99.2	%99.3	عيار النورادرينالين (الاستشراب السائل الرفيع الإنجاز)
> 0.05%	لم تكتشف	لم تكتشف	لم تكتشف	عيار الأرتيرينوني (الاستشراب السائل الرفيع الإنجاز)

PTIT13063

عيار الشوائب (الاستشراب السائل الرفيع الإنجاز)	لم تكتشف	لم تكتشف	> 0.05 %	> 0.05 %
---	----------	----------	----------	----------

## المثال 2

## استقرار محلول النورادرينالين المُخَفَّف

الإستقرار: يتم وضع 4 دفعات من النورادرينالين بتركيز من 0.04 ملغم/مل و 0.06 ملغم/مل و 0.12 ملغم/مل و 0.20 ملغم/مل على التوالي عند درجة حرارة 25 مئوية و 40 درجة مئوية. بعد 6 أشهر عند درجة حرارة 25 مئوية و 3 أشهر عند درجة حرارة 40 مئوية، لم يتغير المحلول من وجهة النظر الفيزيائية والكيميائية. يبقى عيار النورادرينالين أعلى من 90%. ودائماً تكون شوائب الأرتيرينون أقل من 0.2%، ويبقى إجمالي الشوائب الأخرى أقل من 0.5%. ودائماً يظل تركيز مُصاوغٍ مِرَاتِيٍّ أقل من 10%.

## المثال 3

## محاليل النورادرينالين القابلة للحقن منخفض التركيز

النورادرينالين 0.04 ملغم/مل	برو 1 مل	برو 50 مل
بيطرطرات النورادرينالين	0.08 * ملغم	4.00 * ملغم
كلوريد الصوديوم	8.4 ملغم	420.0 ملغم
حمض الهيدروكلوريك	كمية كافية كما هو مرغوب درجة الحموضة 3.6-3.3	كمية كافية كما هو مرغوب درجة الحموضة 3.6-3.3



PTIT 13063

الماء للحقن	كما هو مرغوب 1 مل	كما هو مرغوب 50 مل
-------------	-------------------	--------------------

\* مماثلة على التوالي إلى 0.04 ملغم و 2.00 ملغم من قاعدة النورادرينالين

المثال 4

محاليل النورادرينالين القابلة للحقن منخفض التركيز

النورادرينالين 0.06 ملغم/مل	برو 1 مل	برو 50 مل
بيطرطرات النورادرينالين	0.12 * ملغم	6.00 * ملغم
كلوريد الصوديوم	8.4 ملغم	420.0 ملغم
حمض الهيدروكلوريك	كمية كافية كما هو مرغوب درجة الحموضة 3.2-3.6	كمية كافية كما هو مرغوب درجة الحموضة 3.2-3.6
الماء للحقن	كما هو مرغوب 1 مل	كما هو مرغوب 50 مل

\* مماثلة على التوالي إلى 0.06 ملغم و 3.00 ملغم من قاعدة النورادرينالين

المثال 5

محاليل النورادرينالين القابلة للحقن منخفض التركيز

النورادرينالين 0.12 ملغم/مل	برو 1 مل	برو 50 مل
بيطرطرات النورادرينالين	0.24 * ملغم	12.00 * ملغم

004713

PTIT13063

"عملية لإنتاج محلول من النورادرينالين قابل للحقن بتركيز منخفض ثابت"

\*\*\*\*\*

مجال الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة إنتاج محلول من النورادرينالين قابل للحقن بتركيز منخفض ثابت. ينشأ الاختراع الحالي في مجال تكنولوجيا المستحضرات الدوائية والعمليات الصناعية لإنتاج المكونات الفعالة.

على وجه التحديد، يتعلق الاختراع الحالي إلى عملية لإنتاج محلول قابل للحقن يحتوي على النورادرينالين في تراكيزات كمكُون فعال ومحلول النورادرينالين القابل للحقن عالي الإستقرار في تركيز منخفض، عادة يتم الحصول عليه بهذه العملية.

حالة التقنية

النورادرينالين أو النورأبينفرين هي مركب الكاتيكولامينات أو أمين مع بنية مماثلة إلى تلك التي الكاتيكول ولها الصيغة الكيميائية  $C_8H_{11}NO_3$ .

ومن الناحية الفسيولوجية، النورادرينالين هو وسيط كيميائي مع عمل مُحَاكِي الوُدِّي على نقل النبضات العصبية في تقاطعات عَصَبِيّ مُسْتَفْعِلِي للنظام العصبي السمبثاوي. يتحرر النورادرينالين في النهايات العصبية الودية خَلْف العُقْدَة وفي لُب الكُظُر ويعمل على نوعين من المستقبلات الأدرينالية المسؤولة عن عمل المُحَاكِي الوُدِّي على مستوى مختلف أعضاء الاستجابة المناعية، ولكن مع إنتشار الإجراءات بنوع ألفا.

PTIT13063

كمية كافية كما هو مرغوب الحموضة 3.6-3.2	كمية كافية كما هو مرغوب درجة الحموضة 3.6-3.2	حمض الهيدروكلوريك
كما هو مرغوب 50 مل	كما هو مرغوب 1 مل	الماء للحقن

\* مماثلة على التوالي إلى 0.12 ملغم و 6.00 ملغم من قاعدة النورادرينالين

المثال 6

محاليل النورادرينالين القابلة للحقن منخفض التركيز

برو 50 مل	برو 1 مل	النورادرينالين 0.2 ملغم/مل
20.0 * ملغم	0.40 * ملغم	بيطرطرات النورادرينالين
420.0	8.4 ملغم	كلوريد الصوديوم
كمية كافية كما هو مرغوب الحموضة 3.6-3.3	كمية كافية كما هو مرغوب درجة الحموضة 3.6-3.3	حمض الهيدروكلوريك
كما هو مرغوب 50 مل	كما هو مرغوب 1 مل	الماء للحقن

\* مماثلة على التوالي إلى 0.20 ملغم و 10.00 ملغم من قاعدة النورادرينالين

### عناصر الحماية

1- عملية لانتاج محلول ثابت وقابل للحقن يحتوي على كمية النورادرينالين تتراوح من 0.04 إلى 0.02 ملغ/مل, ويتميز بتضمنه الخطوات التالية:	1
أ- إذابة النورادرينالين و السِواغ اختياريًا في مياه منزوع منها الاكسجين والغاز للحصول على تركيز النورادرينالين بنسبة تتراوح بين 0.04 إلى 0.20 ملغ/مل,	2
ب- ضبط الرقم الهيدروجيني للمحلول الناتج عن طريق إضافة حمض الهيدروكلوريك إلى أن يتم الوصول لنسبة تتراوح بين 3,2 و 3,6,	3
ج- ترشيح محلول النورادرينالين الناتج في تيار غاز حامل,	4
د- توزيع محلول النورادرينالين في تيار غاز حامل,	5
هـ- تعقيم محلول النورادرينالين.	6
2- العملية وفقًا لعنصر المائة 1 حيث يتم الحصول على المياه المنزوع منها الاكسجين أو الغاز عن طريق النفخ أو تمرير الفقاعات في تيار الغاز الحامل.	1
3- عملية وفقًا لعنصر الحماية 2 حيث تحتوي المياه منزوعة الاكسجين بالنفخ أو تمرير الفقاعات في تيار الغاز الحامل على نسبة أكسجين أقل من 100 جزء في البليون.	2
4- عملية وفقًا لأي من العناصر من 1 إلى 3, حيث يتم اختيار تيار الغاز الحامل المذكور من النيتروجين والأرجون أو خليط منها.	1
5- عملية وفقًا لأي من العناصر من 1 إلى 4, يتراوح الرقم الهيدروجيني بين 3,3 و 3,6 في الخطوة (ب).	2
6- عملية وفقًا لأي من العناصر من 1 إلى 5, بحيث يكون كلوريد الصوديوم هو السِواغ المذاب في الخطوة (أ).	1
7- عملية وفقًا لأي من العناصر من 1 إلى 6, حيث تتضمن الخطوة (أ) تقليب محلول	2
	1

النورادرينالين في تيار نيتروجين.	2
8- عملية وفقاً لأي من العناصر من 1 إلى 7, حيث تتم عملية التعقيم في الخطوة (هـ) تحت التسخين.	1 2
9- محلول نورادرينالين ثابت وقابل للحقن مع كمية من المواد الحافظة و/أو عوامل مضادة للأكسدة بنسبة أقل من 0.005% بالوزن, حيث يكون المذيب خالي من الغاز أو ماء مفرغ الهواء, يتراوح تركيز النورادرينالين بين 0,04 و 0,2 ملغ/مل و الرقم الهيدروجيني بين 3,2 و 3,6 بحمض الهيدروكلوريك.	1 2 3 4
10- محلول النورادرينالين الثابت القابل للحقن وفقاً لعنصر 9, حيث يتراوح الرقم الهيدروجيني بين 3,3 و 3,6.	1 2
11- محلول النورادرينالين الثابت القابل للحقن وفقاً للعنصر 9 أو 10, حيث يتم الحصول عليه من خلال عملية وفقاً لأي من العناصر من 1 إلى 8.	1 2
12- محلول النورادرينالين الثابت القابل للحقن وفقاً لأي من العناصر من 9 إلى 11 حيث يحتوي أيضاً على سواغ.	1 2
13- محلول نورادرينالين الثابت القابل للحقن وفقاً لعنصر الحماية 12, بحيث يكون السواغ هو كلوريد الصوديوم.	1 2
14- محلول النورادرينالين الثابت القابل للحقن وفقاً لأي من عناصر الحماية من 9 إلى 13, حيث يكون محتوى الأكسجين يساوي أو أقل من 100 جزء من البليون.	1 2
15- محلول النورادرينالين الثابت القابل للحقن وفقاً لأي من عناصر الحماية من 9 إلى 13, بحيث يكون خالياً من عوامل المضادة للأكسدة و/أو المواد الحافظة.	1 2
16- محلول النورادرينالين الثابت القابل للحقن وفقاً لأي من عناصر الحماية من 9 إلى 15, لاستخدامه في علاج انهيار الدورة الدموية في القلب وفي حالات الصدمة المصاحبة	1 2

بمقاومات طرفية منخفضة أو لإعادة و/أو للحفاظ على مستويات الضغط الفيزيولوجي.

3



**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION  
SUR LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 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*

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 39200	Date de dépôt : 26/02/2015
Déposant : SINTETICA S.A.	Date d'entrée en phase nationale : 19/07/2016
	Date de priorité: 27/02/2014
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ DE FABRICATION D'UNE SOLUTION INJECTABLE STABLE DE NORADRÉNALINE À FAIBLE CONCENTRATION	
<b>Classement de l'objet de la demande :</b> CIB : A61K31/135, A61K9/00, A61K47/02	
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	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: F.LAHCHIMI	Date d'établissement du rapport : 05/01/2018
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

**Partie 1 : Considérations générales****Cadre 1 : base du présent rapport**

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

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Description/ Description limitée  
17 Pages
  - Revendications  
16
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)  
  
Référence document ; Déposant ; Date
  - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)  
  
Référence document ; Déposant ; Date
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

**Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité****Cadre 5: Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté (N)	Revendications 1-16 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-16 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-16 Revendications aucune	Oui Non



D1 : US 2005070613

D2 : US 2004054012

D3 : FR 2880807

### 1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-16, 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) :

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, il décrit un procédé pour la préparation d'une solution injectable contenant 0,04 à 0,20 mg / ml de noradrénaline, ledit procédé comprend les étapes suivantes:

- a) la dissolution de la noradrénaline dans de l'eau dégazée par bouillonnement d'azote,
- b) l'ajustement du pH à 3,1,
- c / d) la filtration / la distribution de la noradrénaline dans un courant de gaz inerte,
- e) la stérilisation de la solution de noradrénaline.

L'objet de la revendication 1 diffère du document D1 par l'ajustement du pH dans un intervalle allant de 3,2 à 3,6 en utilisant de l'acide chlorhydrique.

L'effet technique lié à cette différence est la réduction de la dégradation de la noradrénaline pour augmenter la stabilité de la solution.

Ainsi, Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de solutions injectables de noradrénaline plus stables.

La solution proposée est donc considérée comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes :

-Aucun des documents de l'art antérieur notamment D1 ne suggère que l'ajustement de pH dans un intervalle allant de 3,2 à 3,6 peut réduire la dégradation de la noradrénaline.

-le test comparatif entre l'invention et le document D1 fourni par le demandeur, argumente les observations décrites dans la description, à savoir qu'une petite variation de la valeur de pH en dehors de l'intervalle revendiqué diminue l'activité et la stabilité de la solution de noradrénaline.

En effet ce test montre que la solution de noradrénaline ayant un pH de 3,2 présente une stabilité augmentée de 3 à 9.5% par rapport à une solution ayant un pH de 3,1.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 implique pas une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-16 dépendent de la première revendication dont l'objet est considéré inventif pour les raisons énoncées ci-dessus, ainsi elles satisfont également, en tant que telles, aux exigences de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13 concernant l'activité inventive.

**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.