ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 39320 A1

(51) Cl. internationale :
H04W 48/20

(43) Date de publication :
30.04.2018

(21) N° Dépôt :
39320

(22) Date de Dépôt :
30.01.2015

(30) Données de Priorité :
03.02.2014 US 61/935,014

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2015/050737 30.01.2015

(71) Demandeur(s) :
NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)

(72) Inventeur(s) :
HOLBRO, Thomas ; SUTTER, Marc ; BESHEER, Ahmed ; BILLINGTON, Michael

(74) Mandataire :
SABA&CO

(54) Titre : **FILTRES POUR PERFUSEURS**

(57) Abrégé : Dans un réglage de soins aigus, l'apparition rapide des effets thérapeutiques d'un médicament est hautement souhaitable. L'invention concerne des filtres en ligne appropriés pour l'administration rapide d'un agent thérapeutique à base de protéines chargées positivement par l'intermédiaire d'une administration intraveineuse.

الملخص

في تركيبة المعالجة الحادة، يكون الظهور السريع للتأثيرات العلاجية للدواء مرغوب فيه بدرجة عالية. ويوفر الاختراع مرشحات داخل الخط مناسبة للتوصيل السريع للعلاج البروتيني المشحون بشكل موجب عبر الإعطاء الوريدي.

PV/39320

الوصف الكامل

المجال

يتعلق الاختراع الحالي بمرشحات للاستخدام في أجهزة التسريب وطرق استخدامها في إعطاء المواد العلاجية للبروتين.

الخلفية

يتم استخدام المرشحات المباشرة في العلاج الوريدي لاحتجاز المواد الدقائقية وضمان تعقيم العقار الذي يتم إعطاءه. ويكون حجم مسام 0.2 ميكرون تقريباً، مثل 0.22 ميكرومتر معياري لمنع التلوث الميكروبي. ويمكن اختيار المرشحات المشحونة بشكل موجب (يشار إليها أحياناً بمرشحات الذيفان الداخلي) للاستخدام في أطقم التسريب التي تعطي المواد العلاجية البروتينية المشحونة بشكل موجب بسبب الشحنة الموجبة للغشاء التي تطرد البروتين، مما يحد من امتزاز البروتين للمرشح. ويكون امتزاز البروتين للمرشح غير مرغوب فيه لأن البروتين المربوط بالمرشح لا يصل إلى المريض، مما يسبب انخفاض في الجرعة التي تم إعطاؤها بشكل فعال. وفي تركيبة المعالجة الحادة، يتم التعرف بشكل جيد على مزايا توصيل بشكل سريع الدواء الوريدي الفعال في المجال الطبي ويخضع الامتزاز للتحكم التنظيمي.

كشف مختصر

اختبر المخترعون مرشحات المرشحات المباشرة المشحونة بشكل موجب والمحايدة مع حجم مسام 0.2 ميكرون تقريباً واكتشفوا أن مرشحات معينة فقط كانت مناسبة لتسريب العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب. وكان هذا الاكتشاف غير متوقع، في ضوء الخواص المعروفة للمرشحات. وتم تنفيذ التجارب باستخدام محلول ملحي عادي (0.9 % NaCl) و 5 % دكستروز (5 % جلوكوز) كمذيبات.

وصف مختصر للأشكال

يصور الشكل 1 الفحص الأولي لامتزاز العلاج البروتيني ريلاكسين H2 للمرشحات من B براون. ويصور المحور x حجم الشطف ويصور المحور y تركيز ريلاكسين H2 في العينة. وتم تخفيف ريلاكسين H2 في وسادة تسريب 250 مل تحتوي على 5 % دكستروز لتركيز 5 ميكروجرام لكل ملي لتر. ويصور الشريط الأول في كل مجموعة من الأشرطة الأربعة تركيز ريلاكسين H2 عند شطفها من خلال خط التسريب دون مرشح. وتصور الأشرطة الثانية والثالثة إضافة مرشح B. Braun Sterifix (4099303 and 4184637 على التوالي) وتظهر أن الامتزاز تم رصده حتى 25 ملي لتر تقريباً لحجم الشطف. ويصور الشريط الرابع إضافة مرشح B. Braun Intrapur Plus (4183916) ويظهر أن الامتزاز تم رصده حتى 20 ملي لتر تقريباً لحجم الشطف.

يصور الشكل 2 الفحص الأولي لامتزاز H2 ريلاكسين لمرشحات B. Braun Perifix 4515501، Pall Posidyne ELD (ELD96LLCE)، Pall Supor AEF (AEF1E) و Alaris Impromediform MFX1826. ويصور المحور x حجم الشطف ويصور المحور y تركيز ريلاكسين H2 في العينة. وتم تخفيف ريلاكسين H2 في وسادة تسريب 250 مل تحتوي على 5 % دكستروز لتركيز 5 ميكروجرام لكل ملي لتر. ويصور الشريط الأول في كل مجموعة من الأشرطة الأربعة تركيز ريلاكسين H2 عند شطفه من خلال خط التسريب دون مرشح. وتصور الأشرطة الثانية والثالثة والرابعة إضافة مرشح B. Braun Perifix، Pall Posidyne ELD، Pall Supor AEF ، و Alaris Impromediform MFX1826 على التوالي. ولم يتم رصد أي امتزاز لمرشحات B. Braun Perifix أو Pall Posidyne ELD. وتم رصد الامتزاز لمرشح Pall Supor AEF حتى 15 مل تقريباً من حجم الشطف. وتم رصد الامتزاز لمرشح Alaris Impromediform MFX1826. حتى 20 ملي لتر تقريباً لحجم الشطف.

يصور الشكل 3 الفحص الأولي لامتزاز H2 ريلاكسين لـ Hospira Life Shield (12689-)، Terumo Extension Set (TF-28) و RoweFil 120 nylon (A-2356) SW231H). ويصور المحور x حجم الشطف ويصور المحور y تركيز ريلاكسين H2 في العينة. وتم تخفيف ريلاكسين H2 في وسادة تسريب 250 مل تحتوي على 5 % دكستروز

لتركيز 5 ميكروجرام لكل ملي لتر. ويصور الشريط الأول في كل مجموعة من الأشرطة الأربعة تركيز ريلاكسين H2 عند شطفه من خلال خط التسريب دون مرشح. وتصور الأشرطة الثانية والثالثة والرابعة إضافة Hospira Life Shield، nylon 120 RoweFil و Terumo Extension Set. ولم يتم رصد أي امتزاز لـ nylon 120 RoweFil أو Terumo TF-SW231H. وتم رصد الامتزاز لمرشح Hospira Life Shield حتى 25 مل تقريباً من حجم الشطف.

الوصف التفصيلي

نظرة عامة

تم تقييم امتزاز العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب للمرشحات المتنوعة بواسطة تحديد حجم محلول التسريب الذي تم تمريره من خلال المرشح قبل تركيز البروتين للتدفق البيني المطابق مع التركيز المتوقع. وعندما يتم تحقيق هذا التوازن، يصل المرشح إلى الحد الأقصى لامتزاز البروتين. أيضاً، يكون حجم الشطف الكبير متطلباً للوصول إلى التوازن، ويرتبط بروتين أكثر بالمرشح. وعلى العكس، يشير حجم شطف صغير إلى أن المرشح يمتز البروتين بشكل أدنى. وإذا كان على الإطلاق، يصل العلاج البروتيني إلى المريض عاجلاً.

نماذج الاختراع

يوفر الكشف طريقة إعطاء علاج بروتيني مشحون بشكل موجب مع خط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يتم اختيار المرشح من مرشح العمر الممتد ذو ضغط عالي 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، Codan IV STAR Plus 5 (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (مثل ELD96LLCE)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL،ELD96LYL و ELD96LLC)، Rowe RoweFil 120 Nylon (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H. ويشتمل الاختراع على كافة شفرات المنتج لجهاز التسريب

عندما يكون المرشح نفس المرشح الذي تم الكشف عنه ولكن يمكن أن تختلف مكونات أخرى لجهاز التسريب، مثل خطوط التسريب، الصمامات أو الإبر.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يكون المرشح مرشح عمر ممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter 0.2.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يكون المرشح B. Braun Perifix.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يكون المرشح Codan IV STAR Plus 5.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يكون المرشح Pall Nanodyne ELD.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يكون المرشح Rowe RoweFil 120 Nylon.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يكون المرشح Terumo TF-SW231H.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، Codan IV STAR Plus 5 (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (مثل ELD96LLCE)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL، ELD96LYL و ELD96LLC)، Rowe RoweFil 120 Nylon (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H. ويوجد العلاج البروتيني في وسادة تسريب تحتوي على محلول دكستروز معقم أو محلول ملحي معقم.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يتم اختيار المرشح من مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، 5 Codan IV STAR Plus (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (ELD96LLCE مثل)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL، ELD96LYL و ELD96LLC)، Nylon 120 RoweFil Rowe (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط حتى 10 مل تقريباً للمحلول العلاجي البروتيني من الوسادة البروتينية.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يتم اختيار المرشح من مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، 5 Codan IV STAR Plus (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (ELD96LLCE مثل)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL، ELD96LYL و ELD96LLC)، Nylon 120 RoweFil Rowe (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط بما يصل إلى 15 مل من المحلول العلاجي البروتيني من الوسادة الوريدية.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يتم اختيار المرشح من مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، 5 Codan IV STAR Plus (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (ELD96LLCE مثل)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL، ELD96LYL و ELD96LLC)، Nylon 120 RoweFil Rowe (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط بما يصل إلى 20 مل من المحلول العلاجي البروتيني من الوسادة الوريدية.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يتم اختيار المرشح من مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، 5 Codan IV STAR Plus (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (مثل ELD96LLCE)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL، ELD96LYL و ELD96LLC)، Nylon 120 RoweFil Rowe (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط بما يصل إلى 30 مل من المحلول العلاجي البروتيني من الوسادة الوريدية.

يوفر الكشف طريقة إعطاء العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يتم اختيار المرشح من مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، 5 Codan IV STAR Plus (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (مثل ELD96LLCE)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL، ELD96LYL و ELD96LLC)، Nylon 120 RoweFil Rowe (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H، حيث يكون العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب ريلاكسين H2.

يوفر الكشف طريقة تحضير جهاز تسريب للعلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط 0.2 ميكرون حيث يتم اختيار المرشح من مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter (مثل 2C8671 و 2H5660)، B. Braun Perifix (مثل 451550)، 5 Codan IV STAR Plus (مثل 76.3402)، Pall Nanodyne ELD (مثل ELD96LLCE)، Pall Posidyne ELD (مثل ELD96LL، ELD96LYL و ELD96LLC)، Nylon 120 RoweFil Rowe (مثل A-2356) و Terumo Extension Set TF-SW231H.

في أحد النماذج، تتم إضافة السواغ إلى علب العينة المستخدمة للاحتفاظ بالعينات التحليلية الناتجة من شطف المرشحات. ويمنع السواغ امتزاز البروتين المشحون بشكل موجب لعلبة

العينة. وقد يرجع امتزاز البروتين لعلبة العينة بشكل كبير إلى امتزاز البروتين للمرشح. ويمكن استخدام أي سواغات معروفة في المجال على أنها مفيدة لهذا الغرض. وتكون هذه السواغات معروفة بشكل جيد وتشتمل على سبيل المثال، المواد الآلفة للبرمائيات مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي surfactants، مثل بوليسوربات 20 وبروتينات، مثل البيومين المصل البقري.

في أحد النماذج، قبل اختبار المرشح، تم تخزين أكياس التسريب عند درجة حرارة الغرفة وضوء المعمل لمدة 30 ساعة لتحفيز زمن تسريب المريض. ولم يتم رصد أي تغيرات في التركيز أثناء هذا الزمن.

في أحد النماذج، يكون ريلاكسين H2 بروتين مع وزن جزيئي من 5.4 إلى 6.4 كيلو دالتون، نقطة تساوي الجهد الكهربائي 7.8 إلى 8.8 وصافي الشحنة + 3.3 إلى + 4.3 عند رقم هيدروجيني 6. ويحتفظ البروتين بصافي الشحنة الموجبة له عند إذابته في 5 % دكسترو أو 0.9 % NaCl.

التعريفات

تتضمن المصطلحات المستخدمة هنا معانيها العادية، كما تم ذكرها أدناه، ويمكن أيضاً فمهما في سياق الوصف.

يكون "العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب" بروتين أو ببتيد مستخدم للوقاية من، أو تخفيف، أو علاج مرض أو اضطراب. ويحمل شحنة موجبة في المحاليل التي تتضمن رقم هيدروجيني متوافق مع الاستخدم العلاجي، مثل رقم هيدروجيني تقريباً 4- 9، 4- 8، 4- 7، أو 4- 6.

يكون "الامتزاز" ربط الجزيئات بسطح المادة دون انتقال فعلي في المادة.

كما تم استخدامه هنا، يكون "ريلاكسين H2" علاج بروتيني مشحون بشكل موجب. و يشتمل على النظير البشري 2 (H2) بريبروريلاكسين، بروريلاكسين، وريلاكسين، ويشتمل على ريلاكسين H2. ويشتمل على ريلاكسين H2 الفعال بيولوجياً من المصادر الناتجة عن عودة الترابط الجيني، التخليقية أو الأصلية بالإضافة إلى الأشكال المتغيرة الفعالة بيولوجياً لريلاكسين، مثل الأشكال المتغيرة لمتوالية الحمض الأميني. ويشتمل المصطلح أيضاً على

العوامل الفعالة مع نشاط مثل ريلاكسين H2، مثل العوامل المساعدة ريلاكسين H2 و/ أو نظائر ريلاكسين H2 وأجزاء من ذلك والتي تحتفظ بالنشاط البيولوجي، بما في ذلك كافة العوامل التي تزيح بشكل تنافسي ريلاكسين H2 المربوط من مستقبل ريلاكسين. ويمكن تصنيع ريلاكسين H2، كما تم استخدامه هنا، بواسطة أي طريقة معروفة لهؤلاء المتمرسين في هذا المجال. ويتم أيضاً تضمين ريلاكسين H2 المعدل لزيادة العمر النصفي في الجسم الحي، مثل مواد ريلاكسين H2 المتقارنة، تعديلات الأحماض الأمينية التي تخضع للانقسام بواسطة إنزيمات متحللة، وما شابه ذلك. ويشتمل المصطلح أيضاً على مواد ريلاكسين H2 التي تشتمل على سلسلات A و B التي تتضمن قطع نهاية طرفية N و/ أو C. وأيضاً يتم تضمين داخل نطاق المصطلح إدخالات، استبدالات، أو عمليات حذف أخرى لواحدة أو أكثر من الوحدات البنائية للحمض الأميني، إضافات تكوين الجليكوزيل، الأملاح العضوية وغير العضوية والمشتقات المعدلة بشكل تساهمي لـ ر يلاكسين H2، بريبروريلاكسين H2 وبروريلاكسين H2. ويتم تضمين كافة هذه التغيرات أو التعديلات في هيكل جزيء ريلاكسين H2 الذي يؤدي إلى الأشكال المتغيرة ضمن نطاق هذا الكشف طالما أن النشاط البيولوجي لـ ريلاكسين H2 يتم الاحتفاظ به. ويمكن تحديد الأشكال المتغيرة لريلاكسين H2 الذي يتضمن النشاط البيولوجي بسهولة باستخدام الاختبارات المعروفة في هذا المجال.

الطرق التحليلية

يمكن قياس تركيزات البروتين بواسطة استخدام أي اختبار معروف في هذا المجال لتقييم الامتزاز لأسطح علب العينة. ويكون الفصل الكروماتوغرافي للسائل ذو أداء عالي للطور العكسي (RP-HPLC)، التفلور، الاختبار البيولوجي والاختبار المناعي أمثلة الاختبارات المناسبة. ويمكن أيضاً قياس الامتزاز باستخدام أي اختبار معروف في هذا المجال مثل التقنيات الضوئية والقياس الطيفي. ويكون قياس القطع الإهليجي، رنين بلازمون السطح، قياس انعكاس زاوية المسح، القياس الطيفي لنمط ضوء الدليل الموجي الضوئي، قياس الاستقطاب الضوئي للون الدائري، القياس الطيفي للتفلور، قياس انعكاس النيوترون، طرق الاتزان الدقيق لبلورة الكوارتز، ومجهرية القوة الذرية بعض الطرق المستخدمة بشكل أكثر شيوعاً.

امتزاز البروتين في الأسطح البينية للمادة الصلبة- السائل

يكون امتزاز البروتين للأسطح الصلبة مثل المرشحات معقد بشكل ثابت وظاهرة غير متوقعة، حيث يتم تضمين العديد من جوانب خصائص كل من البروتينات والأسطح. وتكون البروتينات جزئيات معقدة تعالج بشكل الهياكل الرئيسية، الثانوية، الثلاثية وأحياناً الرباعية. ويمكن أن تغير التغيرات الصغيرة في البيئة خواص البروتين، مثل هيكله، استقراره، أو نقطة تساوي الجهد الكهربائي. وعلى سبيل المثال، يمكن أن يستهدف الامتزاز على الأسطح أي من كسب أو فقدان الهيكل الثانوي.

إضافة إلى تعقيد البروتينات يكون تعقيد أسطح المرشح. وتؤدي المواد والبوليمرات المختلفة وتعديلاتها إلى خواص امتزاز مختلفة للبروتين. وتتضمن كل من البروتينات وأسطح المرشح بصورة نمطية شحنة سطح يمكن قياسها بواسطة قياس جهد زيتا. وتندمج قوى الجذب والتنافر عندما يتم امتزاز البروتينات للمرشحات ويؤدي الامتزاز إلى تغير في جهد زيتا في السطح. وتختلف خواص امتزاز البروتين بشكل شاسع وتعتمد على العديد من خواص البروتين مثل الاستقرار، نقطة تساوي الجهد الكهربائي، تركيبة الحمض الأميني وشحنة السطح بالإضافة إلى على خواص المرشح مثل عدم الألفة للماء، الشحنة، الهيكل الكيميائي، والمساحة السطحية المتاحة، وأيضاً خواص صيغة البروتين مثل الرقم الهيدروجيني، المحلول المنظم، المقاومة الأيونية والسواغات.

مرشحات التسريب

تشتمل مرشحات التسريب على التالي. ويتم توضيح خصائص هذه المرشحات ومناسبتها للاستخدام في تسريب ريلاكسين H2 في الجدول 1.

Alaris Impromediform MFX1826 (Alaris, Lüdenscheid, Germany); B. Braun Intrapur Plus (B. Braun 4099800, Melsungen Germany); B. Braun Intrapur Plus (B. Braun 4183916, Melsungen Germany); B. Braun Perifix (B. Braun 4515501, Melsungen Germany); B. Braun Sterifix (B. Braun 4184637, Melsungen Germany); B. Braun Sterifix (B. Braun 4099303, Melsungen Germany); Baxter Extension Set (Baxter

2C8671, Deerfield Illinois US); Baxter Extension Set (Baxter 2H5660, Deerfield Illinois US); Codan I.V. STAR Plus 5 (Codan 76.3402, Lensahn Germany); Codan I.V. STAR Plus 10 (Codan 76.3400, Lensahn Germany); Fresenius Kabi Inufil (Fresenius Kabi 2909502, Bad Homburg Germany); Hospira LifeShield® Extension Set (Hospira 12698-28, Lake Forest Illinois, US); Pall Supor AEF (Pall AEF1E, St. Columb Major, Cornwall UK); Pall Nanodyne ELD (Pall ELD96LLCE, St. Columb Major, Cornwall UK); Pall Posidyne ELD (Pall ELD96LL, St. Columb Major, Cornwall UK); Pall Posidyne ELD (Pall ELD96LLC, St. Columb Major, Cornwall UK); RoweFil 120 Nylon (RoweMed AG A-2356, Terumo Terufusion Final Filter (Terumo TF- و Parchim Germany .(SW231H, Tokyo Japan

الجدول 1 : تحديد خصائص المرشحات والتوافق مع تسريب ريلاكسين H2

المصدر	اسم المرشح	شفرة المنتج	المادة	الشحنة	الامتزاز الكبير لـ ريلاكسين H2
Alaris	Impromediform	MFX1826	بولي إثيرل سلفون	موجبة	نعم
B. Braun	Intrapur Plus	4099800	بولي إثيرل سلفون	موجبة	نعم
B. Braun	Intrapur Plus	4183916	بولي إثيرل سلفون	موجبة	نعم
B. Braun	Perifix	4515501		محايدة	لا
B. Braun	Sterifix	4184637	بولي إثيرل	محايدة	نعم

			سلفون		
B. Braun	Sterifix	4099303	بـولي إثيـرل سلفون	محايدة	نعم
Baxter	Extension Set	2C8671	بـولي إثيـرل سلفون	محايدة	لا
Baxter	Extension Set	2H5660	بـولي إثيـرل سلفون	محايدة	لا
Codan	I.V. STAR Plus 5	76.3402	بـولي إثيـرل سلفون	موجبة	لا
Codan	I.V. STAR Plus 10	76.3400	بـولي إثيـرل سلفون	موجبة	نعم

المصدر	اسم المرشح	شفرة المنتج	المادة	الشحنة	الامتـــــزاز الكبيـــر لـــ ريلاكســـين H2
Fresenius Kabi	Inufil	2909502	بـولي إثيـرل سلفون	موجبة	نعم
Hospira	LifeShield® Extension Set	12689-28	بـولي إثيـرل سلفون	محايدة	نعم
Pall	Supor AEF	AEF1E	بـولي إثيـرل سلفون	محايدة	نعم
Pall	Nanodyne	ELD96LLCE	Nylon	محايدة	لا

				ELD	
لا	موجبة	Nylon	ELD96LL	Posidyne ELD	Pall
لا	موجبة	Nylon	ELD96LLC	Posidyne ELD	Pall
لا*	موجبة	Nylon	AG A-2356	RoweFil 120 Nylon	Rowe
لا	محايدة	بولي سلفون	TF-SW231H	Terufusion Final Filter	Terumo

PES: بولي إثيرل سلفون

PS: بولي سلفون

* في دكستروز

كما تم استخدامه في هذا الوصف وعناصر الحماية المرفقة، تشتمل أشكال المفرد "a"، "an"، و "the" على إشارات الجمع ما لم يفرض المحتوى بوضوح غير ذلك. وأيضاً على سبيل المثال، تشتمل الإشارة إلى "البروتين" على خليط من اثنين أو أكثر من البروتينات، وتشتمل الإشارة إلى "العامل" على الإشارة إلى واحد أو أكثر من العوامل والمكافئات لها المعروفة لهؤلاء المتمرسين في هذا المجال وهكذا.

سيكون من الواضح أن الاختراع يمكن ممارسته بغير ذلك مما تم وصفه تحديداً في الوصف والأمثلة السابقة. وتتاح العديد من التعديلات وتغيرات الاختراع الحالي في ضوء التعاليم السابقة ومن ثم ضمن نطاق عناصر الحماية المرفقة.

يجب فهم أن كل من الوصف العام السابق والوصف التفصيلي التالي يكون تمثيلي وموضح فقط ولا يقيد من الاختراع، كما تم طلب حمايته. وعلاوة على ذلك، يجب فهم أن الاختراع لا يقتصر على النماذج المحددة الموصوفة، على هذا النحو حث قد يتنوع بالطبع. أيضاً، لا تهدف المصطلحات المستخدمة لوصف النماذج المحددة إلى أن تكون مقيدة، حيث سيتم تحديد نطاق الاختراع الحالي فقط بواسطة عنصر الحماية له.

ما لم يتم تحديد غير ذلك، تكون معاني كافة المصطلحات الفنية والعلمية المستخدمة هنا تلك التي تم فهمها بشكل شائع بواسطة أحد المتمرسين في هذا المجال الذي ينتمي إليه الاختراع. وسوف يدرك أحد المتمرسين في هذا المجال أيضاً أن أي طرق ومواد مشابهة أو مكافئة لتلك الموصوفة هنا يمكن أيضاً استخدامها لممارسة أو اختبار الاختراع.

أيضاً، يتم تعديل كافة الأرقام التي تعبر عن كميات المكونات، ظروف التفاعل، نقاوة %، أطوال بولي ببتيد وهكذا المستخدمة في الوصف وعناصر الحماية بواسطة المصطلح "تقريباً"، ما لم تتم الإشارة إلى غير ذلك. ووفقاً لذلك، تكون المتغيرات العددية المذكورة في الوصف وعناصر الحماية تقريبات والتي قد تتنوع بناءاً على الخواص المرغوب فيها للاختراع الحالي. وعلى الأقل للغاية وليس كمحاولة للحد من استخدام مبدأ المكافئات لنطاق عناصر الحماية، ينبغي تفسير كل متغير عددي على الأقل في ضوء رقم الأرقام الكبيرة المذكورة، التي تستخدم تقنيات التدوير العادية.

المثال 1: الطرق التحليلية

للفحص كما تم وصفه في الوصف المختصر للأشكال، تم قياس تركيز البروتين بواسطة تفلور البروتين على قارئ لوحي. وفي تجارب الفحص البعدي التالية، تم تحديد تركيز البروتين بواسطة طقم اختبار Quantikine Human Relaxin-2 Immunoassay (R&D Systems DRL200 (الأقسام 041، 043، و 044). وتم أيضاً قياس تركيزات البروتين في الأمثلة الموضحة أدناه بواسطة قياسات الفصل الكروماتوغرافي للسائل ذو أداء عالي للطور العكسي المحسنة بواسطة فقدان الامتزاز القليل للبروتين بواسطة اختيار قارورة الفصل الكروماتوغرافي للسائل ذو أداء عالي المناسبة وبواسطة حمل العينات في التتابع مع المعايير المرجعية.

تم تحديد النشاط البيولوجي باستخدام الاختبار البيولوجي لإنتاج سي ايه ام بي cAMP على أساس الخلية.

تم اختبار امتزاز ريلاكسين H2 إلى أكياس التسريب وخطوط التسريب التي تحتوي على أي من 5 % دكستروز أو 0.9 % محلول ملحي. وبشكل ضروري تم لم يتم رصد فقدان ريلاكسين H2 نظراً للامتزاز لأكياس التسريب أو الخطوط في تركيزات البروتين بين 5 و 30 ميكروجرام لكل ملي لتر بعد التعرض لمدة صفر، 1 أو 30 ساعة.

المثال 2: امتزاز سيريلاكسين للمرشحات في NaCl % 0.9

المرشح	المادة/ الشحنة	قسامة الشطف Flush Aliquot	الاستخلاص % من المرشح [1]	النشاط البيولوجي % [2]
Baxter Extension Set 2C8671	بولي إثيرل سلفون محايدة	5 مل	92.6	
		10 مل	95.3	
		15 مل	87.2	
		20 مل	89.9	
		25 مل	92.6	
		30 مل	100.8	
		35 مل	106.2	
		40 مل	117.1	84
Baxter Extension Set 2H5660	بولي إثيرل سلفون محايدة	5 مل	106.2	
		10 مل	68.1	
		15 مل	98.1	
		20 مل	98.1	
		25 مل	95.3	
		30 مل	103.5	
		35 مل	117.1	
		40 مل	114.1	
Pall		5 مل	0.0	

Posidyne ELD ELD96LL				
	نيلون موجبة	10 مل	0.0	
		15 مل	35.4	
		20 مل	70.8	
		25 مل	81.7	
		30 مل	68.1	
		35 مل	81.7	
		40 مل	81.7	

[1] في تركيز 5 ميكروجرام/ مل

[2] في تركيز 30 ميكروجرام/ مل

بشكل مفاجئ، لم تتنبأ الشحنة الموجبة على المرشح بما إذا كانت تمتز البروتين المشحون بشكل موجب. وتم رصد الفروق الكبيرة في الامتزاز عندما تم اختبار المرشحات المشحونة بشكل موجب المختلفة. وعلى سبيل المثال، لم رصد يتم أي امتزاز تقريباً للمرشحات في PES Baxter Extension Sets 2C8671 و 2H5660 المحايدة وكان حجم الشطف لـ 20 مل كافياً للوصول إلى التوازن. وتم رصد بعض الامتزاز لـ Pall Posidyne ELD ELD96LL. ويتم توضيح النتائج أعلاه كمثال 2.

المثال 3: امتزاز سيريلاكسين للمرشحات في 5 % دكستروز

المرشح	المادة/ الشحنة	قسامة الشطف	الاستخلاص % من الخط والمرشح
Baxter Extension Set 2C8671	بولي إثيرل سلفون محايدة	15 مل	65.2
		20 مل	86.0
Baxter Extension	بولي إثيرل سلفون	15 مل	68.6

Set 2H5660	محايدة		
		20 مل	84.4
Pall Posidyne ELD ELD96LL	نيلون موجبة	15 مل	82.3
		20 مل	93.6
Codan I.V. Star Plus 5 76.3402	بـولي إثيـرل سـلفون موجبة	15 مل	103
		20 مل	100

في 5 % دكستروز، ظهر امتزاز قليل أو لم يظهر امتزاز لـ Baxter Extension Sets 2H5660 2C8671 المحايدة، مما يتطلب حجم شطف 15 مل فقط. وأيضاً، تم رصد امتزاز قليل أو لم يتم رصد امتزاز لـ Pall Posidyne ELD 96LL و Codan I.V. STAR Plus 5 المشحونة بشكل موجب. ويتم توضيح هذا أعلاه كمثال 3.

في محلول 5 % دكستروز، أوضح ريلاكسين H2 امتزاز قليل أو عدم امتزاز لمرشحات نيلون المشحونة بشكل موجب. وأوضحت مرشحات بولي إثيرل سلفون المشحونة بشكل موجب والمرشحات المحايدة امتزاز كبير أو امتزاز قليل إلى عدم امتزاز.

كشفت البيانات التجريبية عن الفروق الكبيرة لامتزاز البروتين للمرشحات المختلفة. وعلى سبيل المثال، في 0.9 % NaCl، أوضح مرشح Pall Posidyne ELD امتزاز بروتين ريلاكسين H2 وتم الوصول إلى قيم استخلاص ≥ 80 % بغد حجم الشطف < 20 مل. وأوضح مرشح RoweFil 120 Nylon أقل من 20 % من الاستخلاص حتى بعد حجم الشطف < 30 مل عند تم اختباره في محلول ملحي ولكن تضمن سمة امتزاز مواتية عندما تم اختباره في دكستروز. وفي دكستروز 5 %، لم يمتز مرشح RoweFil 120 Nylon الذي يمتز بقوة ريلاكسين H2 عند استخدام 0.9 % NaCl أكياس التسريب إلى حد كبير ريلاكسين H2. وكان حجم الشطف لـ 10 مل من خلال مرشح RoweFil 120 Nylon ملائم عند استخدام 5 % دكستروز.

يمكن أن توضح قياسات جهد السطح (زيتا) قياسات كل من البروتينات والمرشحات المختبرة فقط بشكل جزئي بعض خواص الامتزاز المرصودة. وعلى سبيل المثال، اتضح أن مرشح Hospira

LifeShield® PES المحايد، الذي امتز بقوة في 5 % من محلول الجلوكوز يحمل شحنة سالبة قوية، مما يوضح امتزاز البروتينات المشحونة بشكل موجب المحققة. وفي المحلول الملحي، قد يؤدي الفائض الكبير للأيونات إلى حجب شحنة السطح الفعلية، مما يؤدي أيضاً غلى إجمالي شحنة سالبة أقل وجذب أقل للبروتينات المشحونة بشكل موجب.

5

عناصر الحماية

1. مرشح وريدي داخل الخط، حيث يتم اختيار المرشح من B. Braun Perifix، مرشح العمر الممتد ذو ضغط عالي 0.2 ميكرون Baxter، و5 Codan I.V. STAR Plus، و Pall Nanodyne ELD، و Pall Posidyne ELD، و Nylon RoweMed RoweFil 120 و Terumo TF-SW231H للاستعمال مع خط وريدي طرفي لإعطاء علاج بروتيني مشحون بشكل موجب.

2. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المرشح B. Braun Perifix filter.

3. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المرشح مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون.

4. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter Extension Set 2C8671 أو Baxter Extension Set 2H5660.

5. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المرشح Codan I.V. STAR Plus 5.

6. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يكون the Codan I.V. STAR Plus 5 Codan 76.3402.

7. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المرشح Pall Nanodyne ELD.

8. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون Pall Nanodyne ELD عبارة عن Pall Nanodyne ELD96LLCE.

9. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المرشح Pall Posidyne ELD.

10. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث يكون Pall Posidyne ELD عبارة عن Pall Posidyne ELD96LL, Pall Posidyne ELD96LLC أو Pall Posidyne ELD96LYL.

11. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المرشح RoweMed RoweFil 120 Nylon.

12. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 11، حيث يكون RoweMed RoweFil 120 RoweMed AG A-2356 Nylon.

13. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المرشح Terumo TF-SW231H.

14. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يوجد العلاج البروتيني في كيس التسريب الذي يشتمل على محلول دكستروز المعقم أو المحلول الملحي المعقم.

15. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط حتى 30 مل تقريباً من المحلول العلاجي للبروتين من الكيس الوريدي.

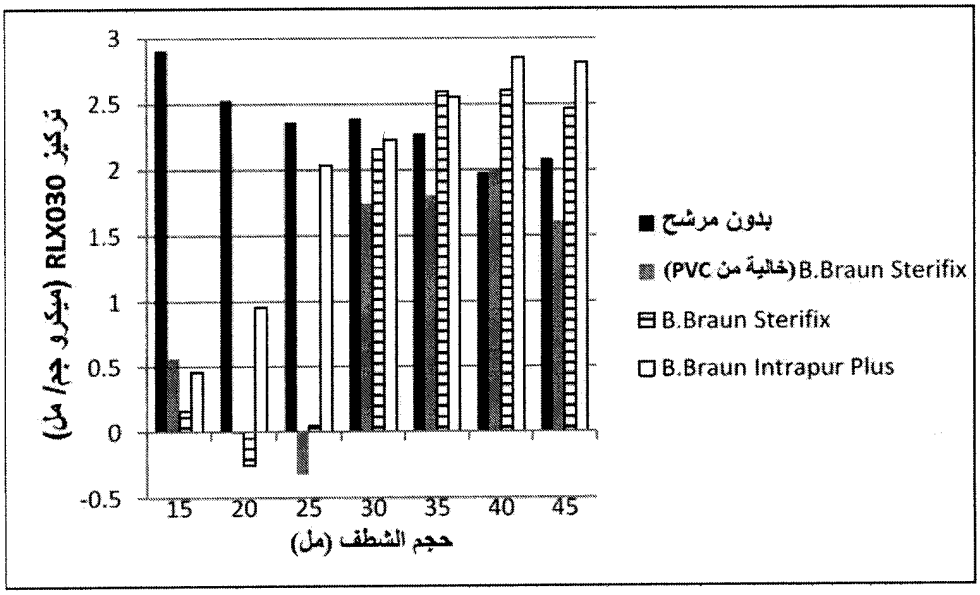
16. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 15، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط حتى 20 مل تقريباً من المحلول العلاجي للبروتين من الكيس الوريدي.

17. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 16، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط حتى 15 مل تقريباً من المحلول العلاجي للبروتين من الكيس الوريدي.

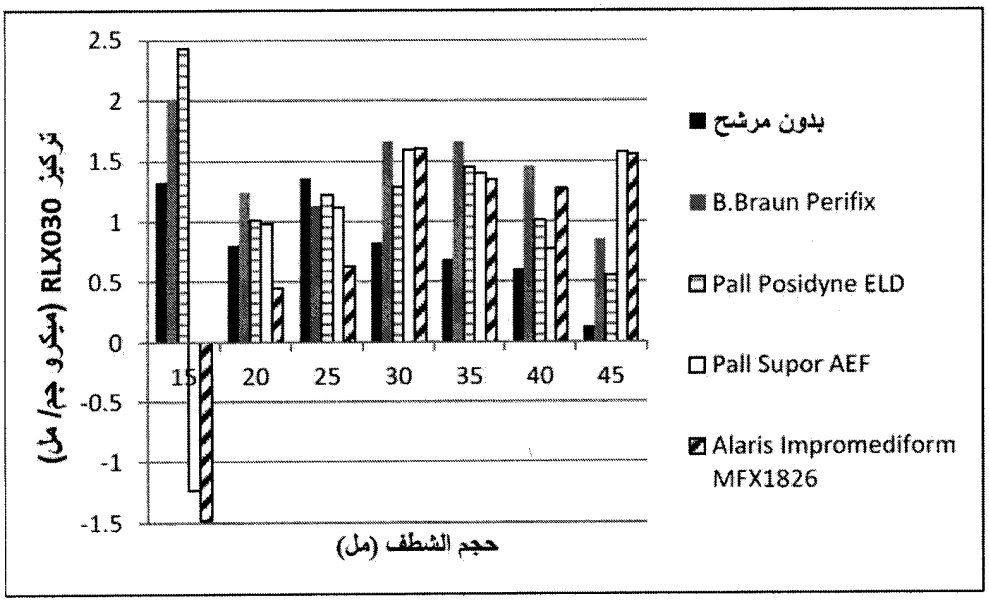
18. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 17، حيث يتم شطف خط التسريب والمرشح داخل الخط حتى 10 مل تقريباً من المحلول العلاجي للبروتين من الكيس الوريدي.

19. المرشح الوريدي وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب ريلاكسين H2.

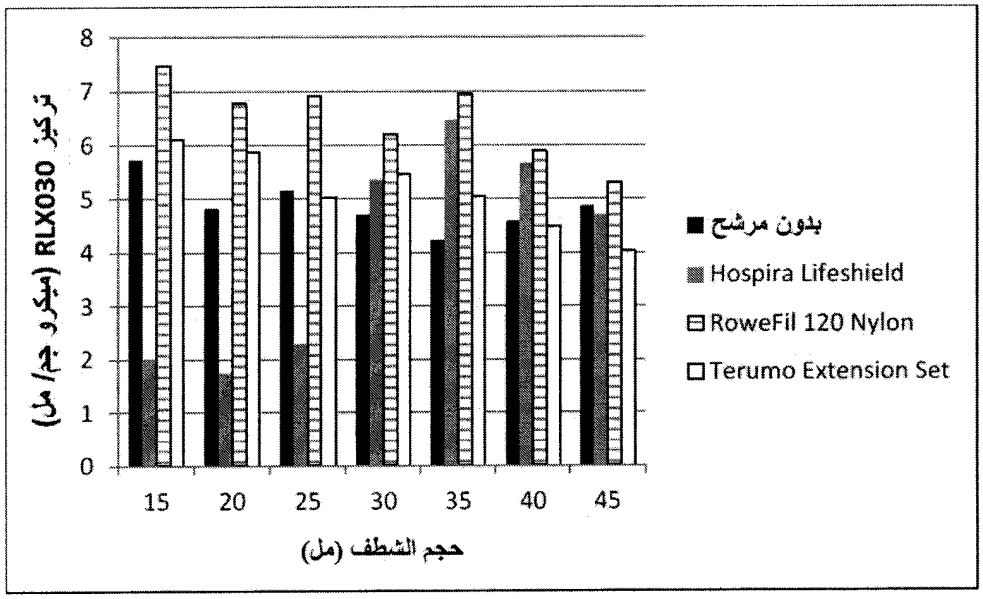
20. طريقة تحضير جهاز تسريب للاستعمال في العلاج البروتيني المشحون بشكل موجب بخط وريدي طرفي يشتمل على مرشح وريدي داخل الخط محايد أو مشحون بشكل موجب 0.2 حيث يتم اختيار المرشح من B. Braun Perifix، مرشح العمر الممتد عالي الضغط 0.2 ميكرون Baxter، Codan I.V. STAR Plus 5, a Pall Nanodyne ELD, a Pall Posidyne ELD, a RoweMed RoweFil 120 Nylon و Terumo TF-SW231H.


تركيز RLX030 (ميكرو جم/ مل)
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
15
20
25
30
35
40
45
حجم الشطف (مل)
بدون مرشح
B.Braun Sterifix (خالية من PVC)
B.Braun Sterifix
B.Braun Intrapur Plus

شكل1


2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
15
20
25
30
35
40
45
تركيز RLX030 (ميكرو جم/ مل)
حجم الشطف (مل)
بدون مرشح
B.Braun Perifix
Pall Posidyne ELD
Pall Supor AEF
Alaris Impromediform MFX1826

شكل 2


تركيز RLX030 (ميكرو جم/ مل)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
15
20
25
30
35
40
45
حجم الشطف (مل)
بدون مرشح
Hospira Lifeshield
RoweFil 120 Nylon
Terumo Extension Set

شكل 3

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

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 39320	Date de dépôt : 30/01/2015 ; Date d'entrée en phase nationale : 31/08/2016
Déposant : NOVARTIS AG	Date de priorité: 03/02/2014
Intitulé de l'invention : FILTRES POUR PERFUSEURS	

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
- ☒ 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: R. TELLAA

Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00

Date d'établissement du rapport : 29/01/2018

ROYAUME DU MAROC OFFICE MAROCAIN de la PROPRIETE INDUSTRIELLE et COMMERCIALE CASABLANCA

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 - 17
- Revendications
  20
- Planches de dessin
  5

artie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : H04W48/20

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	GASCH J et al, DRUG RETENTION BY INLINE FILTERS--EFFECT OF POSITIVELY CHARGED POLYETHERSULFONE FILTER MEMBRANES ON DRUG SOLUTIONS WITH LOW CONCENTRATION ; 18/09/2011	1 - 20
X	HIRAKAWA M et al ; EVALUATION OF THE IN-LINE FILTERS FOR THE INTRAVENOUS INFUSION OF AMPHOTERICIN B FLUID ; 01/10/1999	1 - 20
X	MCKINNON B et al ; MEMBRANE FILTRATION OF PHARMACEUTICAL SOLUTIONS ; 01/09/1993	1 - 20
X	BUTLER L et al ; EFFECT OF INLINE FILTRATION ON THE POTENCY OF LOW-DOSE DRUGS ; 01/07/1980	1 - 20

***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

L'objet de la présente demande ne répond pas aux critères de dans l'article 35 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13. En effet, les filtres mentionnés semblent être des marques enregistrées sans signification précise car ils ne sont pas internationalement acceptés comme termes descriptifs standard.

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

Nouveauté (N)	Revendications aucune Revendications 1 - 20	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1 - 20	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 20 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 : DRUG RETENTION BY INLINE FILTERS--EFFECT OF POSITIVELY CHARGED POLYETHERSULFONE FILTER MEMBRANES ON DRUG SOLUTIONS WITH LOW CONCENTRATION
D2 : EVALUATION OF THE IN-LINE FILTERS FOR THE INTRAVENOUS INFUSION OF AMPHOTERICIN B FLUID
D3 : MEMBRANE FILTRATION OF PHARMACEUTICAL SOLUTIONS
D4 : EFFECT OF INLINE FILTRATION ON THE POTENCY OF LOW-DOSE DRUGS

1. Nouveauté (N) & Activité inventive (AI) :

Les documents D1, D2, D3 et D4 décrivent chacun la détermination de la concentration de compositions après passage à travers des filtres de perfusion. Collectivement, ces documents démontrent que l'objet de la présente demande font partie des connaissances de l'homme de métier dans le domaine médicale. Aucun de ces documents ne décrit explicitement les tests de concentration de portées chargées positivement qui ont été passées à travers des filtres d'infusion. Cependant, étant donné que les tests de filtres de perfusion et les protéines chargées positivement sont des connaissances générales de d'homme de métier, il n'y a pas d'activité inventive dans la simple réalisation d'un tel test et l'identification des filtres qui fonctionnent le mieux.
Il semble que l'objet de la présente demande concerne une "direction de travail" ce qui signifie que l'invention a pour objet des instructions pour faire fonctionner un ancien processus d'une manière différente ou prétendument plus efficace pour obtenir un ancien résultat. L'utilisation de filtres en ligne dans l'administration de compositions thérapeutiques est considérée comme bien connue. Tester l'efficacité des filtres disponibles dans le commerce sur un ensemble particulier de composés (protéines chargées positivement...etc.) et identifier les filtres les plus appropriés est considéré comme une "direction de travail".

Par conséquent, l'objet des revendications 1-20 n'est pas nouveau et n'implique pas une activité inventive au sens des articles 26 et 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. 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.