

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 42166 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/00; A61M 5/00**

(43) Date de publication :
30.09.2019

(21) N° Dépôt :
42166

(22) Date de Dépôt :
02.01.2015

(30) Données de Priorité :
16.11.2012 DE 202012011016.0

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

(72) Inventeur(s) :
SIGG, JUERGEN ; ROYER, CHRISTOPHE ; BRYANT, ANDREW MARK ; BUETTGEN, HEINRICH MARTIN ; PICCI, MARIE

(74) Mandataire :
SABA & CO., TMP

(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.

محقنة

الملخص

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

محقنة

الوصف الكامل

المجال الفني للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمحقنة، بشكل خاص بمحقنة ذات حجم صغير ما يجعلها مناسبة للحقن في العين. 5

خلفية المجال التقني

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 المركب، 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 حوالي 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 توقعه، والتي قد تغير 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 خاص على التعقيم، سواء تعقيم غازي بارد، تعقيم حراري، أو بالإشعاع. وبالتالي، لا بدّ من التأثير المتوازن بعناية لضمان أنه أثناء تنفيذ مستوى مناسب من التعقيم، تظل المحقنة محكمة بشكل مناسب، بحيث لا يتم 20

الانتفاص من العلاج. بالطبع، ينبغي أن تظل المحقنة سهلة الاستعمال، بذلك ينبغي ألا تكون القوة المطلوبة لضغط الكباس لتعاطي الدواء كبيرة جداً.

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

وصف الاختراع

5

يوفر الاختراع الحالي محقنة سابقة التعبئة، تشتمل المحقنة على جسم، سدادة وكباس، يشتمل الجسم على مخرج مخرج على مخرج عند نهاية المخرج ويجرى ترتيب السدادة بداخل الجسم بحيث يعمل السطح الأمامي للسدادة والسدادة والجسم على تحديد غرفة متغيرة السعة التي يمكن منها طرد المائع من خلال المخرج، ويشتمل 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 لإدفع السدادة نحو نهاية المخرج، الذي يعمل على تقليص السعة للغرفة متغيرة السعة، تتصف بأن يشتمل على عامل مضاد VEGF محلول للعيون. في أحد التجسيمات، يشتمل محلول العيون على عامل مضاد VEGF محلول للعيون.

10

في أحد التجسيمات، المحقنة مناسبة للحقن العيني، أكثر تحديداً للحقن داخل غدة العين، ويحدد حجمها ذاتها صغيرة الحجم بشكل مناسب. قد تكون المحقنة أيضاً خالية من زيت السيليكون، أو بشكل أساسي خالية من زيت السيليكون، أو قد تشتمل على مستوى منخفض من زيت السيليكون بمثابة مادة مزلقة. في أحد التجسيمات، بالرغم من المستوى من الزيت السيليكون المنخفض، تكون قوة التحريك والانزلاق أقل من 20 نيوتن.

15

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

المحقنة

20

يمكن أن يكون جسم المحقنة بشكل أساسي قشرة اسطوانية، أو يمكن أن يتضمن بشكل أساسي تقبيح أسطواني غير مستدير للشكل الخارجي. وتتضمن نهاية المخرج للجسم المخرج الذي يمكن من خلاله حقن المحلول.

طرد المائع المشتمل بداخل الغرفة متغيرة السعة كلما يتم تقليل سعة الغرفة المذكورة. قد يشتمل المخرج على بروز من نهاية المخرج الذي يمتد من خلاله قناة لها قطر أصغر من قطر الغرفة متغيرة السعة. قد يتم موازنة المخرج، على سبيل المثال، عن طريق اتصال بنوع خلويين إقفاليين، للاتصال بإبرة أو ملحق آخر مثل جهاز منع التسرب الذي يكون قادراً على إحكام وتغيير الغرفة متغيرة السعة، لكن يمكن تشغيله، أو إزالته، لفتح الغرفة متغيرة السعة وإتاحة الاتصال المحقنة بملحق، 5 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.

قد يصنع الجسم من مادة لدنة (على سبيل المثال، بوليمر أوليفين حلقى) أو من زجاج وقد يتضمن علامات على سطحه للعمل بمثابة دليل حقن. في أحد التصميمات قد يشتمل الجسم على علامة تحضير. يسمح ذلك للطبيب بمحاذاة الجزء المحدد مسبقاً من السداة (مثل قمة السطح الأمامي أو أحد الأضلع المحيطية، يتم مناقشتها فيما بعد) أو الكباس مع العلامة، وبالتالي طرد المخزون البعدي الزائد وأي فقاعات هوائية من المحقنة. تضمن العملية الأولية أن يتم تعاطي جرعة الميلية، محددة مسبقاً إلى المريض. 10

قد تصنع السداة من المطاط، السيليكون أو مادة قابلة للتشويه على نحو لين مناسب. قد تكون السداة بشكل أساسي اسطوانية وقد تتضمن السداة واحد أو أكثر من الأضلع المحيطية حول سطح خارجي للسداة، يجري تحديد أبعاد السداة والأضلع بحيث تشكل الأضلع بشكل أساسي إحكاماً قوياً لتسرب المائع مع السطح الداخلي لجسم المحقنة. قد يكون للسطح الأمامي للسداة أي شكل مناسب، على سبيل المثال، مسطح بشكل أساسي، مخروطي بشكل أساسي أو بشكل مقبب. قد يتضمن السطح الخلفي للسداة بشكل أساسي مشقبة مركزية. يمكن استخدام المشقبة المركزية لتوصيل الكباس بالسداة باستخدام سمة توافق عضاض (أبريم) أو توصيل بالقلوطة بطريقة معروفة. 15 قد تكون السداة بشكل أساسي متماثلة بشكل دوراني حول محور من خلال السداة.

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 التثبيت أثناء واقعة الحقن. قد يشتمل جزء اتصال المستخدم بشكل أساسي على جزء بشكل قرص، يغطى قطر 20

القرص يمتد بشكل أساسي عمودياً على المحور الذي يمتد على طول العمود. يمكن أن يكون جزء اتصال المستخدم بأي شكل مناسب. قد يكون المحور الذي يمتد على طول العمود هو المحور الأول، أو قد يكون بشكل أساسي متوازي مع المحور الأول.

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

10 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 15 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. 20 تحدد المسافة بين هذين الإحكامين منطقة المعقم للسدادة حيث يتم تنصيب السدادة بداخل أنبوب المحقنة في بيئة معقمة.

للمساعدة أيضاً على الحفاظ على التعقيم أثناء العمليات المذكورة أعلاه فقد تشتمل السدادة على ضلع محيطي أمامي وضلع محيطي خلفي وقد يتم فصل هذه الأضلع في 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 ضلعي المقدمة والمؤخرة. في أحد التجسيمات يوجد إجمالي ثلاثة أضلع محيطية.

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

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

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

في أحد التجسيمات للغرفة متغيرة السعة قطر داخلى 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 حوالي 1 مل، أو حوالي 1.5 مل.

5 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 و 50 ملم.

في أحد التجسيمات، تتم تعبئة المحقنة بحجم بين حوالي 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.

وبالتالي، في أحد التجسيمات، يتم تعبئة المحقنة بحجم جرعة (أي حجم الدواء المراد تعاطيه للمريض) بين حوالي 0.01 مل وحوالي 1.5 مل (على سبيل المثال، بين حوالي 0.05 مل وحوالي 1 ملم، 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 لدواعي الاستعمال العيني، يتم استخدام bevacizumab خارج نطاق النشرة الداخلية بدواعي 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 ويتراوح حجم الجرعة بين حوالي 0.03 مل وحوالي 0.05 مل.

5 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 OVSTM المتوفر من Vetter Pharma International GmbH.

10 في العادة لمعالجة المحقنة بالسليكون لإتاحة سهولة الاستعمال، أي بتطبيق زيت السليكون 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 (المكرر) يمكن تراكم مقدار من قطيرات زيت السليكون في العين، مما يسبب في آثار ضارة محتملة، التي تتضمن "العوائم" وزيادة في ضغط العين الداخلي. علاوة على ذلك، يمكن أن يتسبب زيت السليكون في تكثف البروتينات. تشتمل محقنة 1 مل عادية على 100-800 ميكروجرام زيت سليكون في الأنبوب، مع أن استطلاع للمصنعين أفاد بأنه تم عادة استخدام 500-1000 ميكروجرام في المحاقن سابقة التعبئة (AAPS, 2011, Badkar et al. PharmaSciTech, 12(2):564-572). وبالتالي، في أحد التجسيئات، تشتمل محقنة وفقاً

15 للاختراع على أقل من حوالي 800 ميكروجرام (أى 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 السليكون في الأنبوب. إذا اشتملت المحقنة على مستوى منخفض من زيت السليكون، قد يكون هذا أكثر من حوالي 1 ميكروجرام، أكثر من حوالي 3 ميكروجرام، أكثر من حوالي 5 ميكروجرام، أكثر من حوالي 7 ميكروجرام، أكثر من حوالي 10 ميكروجرام، من زيت السليكون في الأنبوب. طرق قياس مقادير زيت السليكون في أنبوب محقنة تلك معروفة في المجال التقني وتتضمن، على سبيل المثال، طرق الوزن الفرقية والتكميم بواسطة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للزيت المخفف في مذيب مناسب. أنواع

متنوعة من زيت السيليكون متاحة، لكن يستخدم عادةً إما DC360 (Dow Corning®) بلزوجة 1000 سنتى بويز) أو مستحلب DC365 (Dow Corning®) زيت DC360 بلزوجة 350 سنتى بويز) للمعالجة بالسيليكون للمحفنة. فى أحد التجسيمات، تشمل المحفنة سابقة التعبئة للاختراع على مستحلب DC365.

- 5 ووجد أثناء الاختبارات بشكل مذهل أن، للمحاقن التى لها أبعاد صغيرة، مثل تلك المحاقن التى تمت مناقشتها أعلاه، وبصفة خاصة تلك الموصوفة المتعلقة بالأشكال أدناه، لا تتأثر قوى التحرر والانزلاق للسدادة بداخل المحفنة 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 10 no. NBC07-000488، التى تبين أنه فى حين تكون 400 ميكروجرام من زيت السيليكون 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 مستخدمين، 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 15 الأنسجة الحساسة مثل العين، حيث يمكن أن تتسبب حركة المحفنة أثناء تعاطى العلاج فى تلف الأنسجة الموضعية. قوى التحرر والانزلاق لمحاقن سابقة التعبئة المعروفة فى المجال التقنى هى عادةً فى النطاق أقل من 20 نيوتن، لكن حيثما تحتوى المحفنة سابقة التعبئة على حوالى 100 ميكروجرام- حوالى 800 ميكروجرام من زيت سيليكون. فى أحد التجسيمات تكون قوة التزلج/الانزلاق للسدادة بداخل المحفنة 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 قوة التحرر أقل من حوالى 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 لمحفنة سابقة التعبئة، وليست لمحفنة فارغة. يتم عادةً قياس القوى عند سرعة حركة للسدادة 190 مم/دقيقة. فى أحد التجسيمات، تقاس القوى بإبرة 30G × 0.5 بوصة متصلة بالمحفنة. فى أحد التجسيمات، يكون للمحفنة سعة تعبئة قصوى اسمية بين حوالى 25

0.5 مل و1 مل، تحتوي أقل من حوالي 100 ميكروجرام زيت سيليكون ولها قوة تحرر بين حوالي 2 نيوتن إلى 5 نيوتن.

5 في أحد التجسيمات، لأنبوب المحقنة طلاء داخلي من زيت السيليكون الذي له سمك متوسط حوالي 450 نانومتر أو أقل (أى 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 المحقنة معروفة في المجال التقنى وتتضمن الـ rap.ID Layer Explorer® Application، الذى يمكن استخدامه أيضاً لقياس كتلة زيت السيليكون بداخل أنبوب المحقنة.

10 في أحد التجسيمات، المحقنة خالية من زيت السيليكون، أو بشكل أساسى 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 فى خط تجميع وتعبئة المحقنة. طريقة أخرى لتخفيض زيت السيليكون ومستويات السيليكات غير العضوية فى محقنة سابقة التعبئة هى تجنب استخدام شبكة أنابيب سيليكونية فى خطوط التعبئة، على سبيل المثال بين صهاريج التخزين والمضخات.

15 قد تفى أيضاً المحقنة وفقاً للاختراع بمتطلبات معينة لمحتوى محدد. فى أحد التجسيمات، لا يشتمل المحلول العينى على أكثر من 5 جسيمات بقطر ≤ 25 ميكرومتر لكل مل. فى أحد التجسيمات، لا يشتمل المحلول العينى على أكثر من 50 جسيم بقطر ≤ 10 ميكرومتر لكل مل. فى أحد التجسيمات، لا يشتمل المحلول العينى على أكثر من 2 جسيم بقطر ≤ 50 ميكرومتر لكل مل، أكثر من 5 جسيمات بقطر ≤ 25 ميكرومتر لكل مل، أكثر من 50 جسيم بقطر ≤ 10 ميكرومتر لكل مل. فى أحد التجسيمات، تفى المحقنة وفقاً للاختراع بدستور الأدوية الأمريكية USP789 (United States Pharmacopoeia: Particulate Matter in Ophthalmic Solutions).

20 فى أحد التجسيمات للمحقنة مستويات منخفضة من زيت السيليكون كافي للمحقنة لتفى بـ USP789.

مضادات VEGF

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 (bevacizumab) (Avastin®). 5

مضادات VEGF ليست جسم مضاد

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 VEGF (Riely) (PNAS USA 99:11393-98; Holash et al. (2002) Clin Cancer Res 13:4623-7s & Miller (2007)). افليبيرسيبت هو بروتين اندماج مستقبل VEGF قابل للذويان بشرى الذى يتكون من أجزاء من نطاقات بارخلوية للمستقبلات 1 و2 لـ VEGF بشرى مندمج مع جزء الـ Fc لـ IgG1 البشرى. وهو 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) 15

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGK
 RIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTIIDVWLSP
 SHGIELSVGEKLVLNCTARTELVNVDGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQS
 GSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHT
 CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN 20
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

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.

5 ملتصق مناعي مضاد VEGF ليس جسم مضاد آخر في التطور الإكلينيكي المسبق هو بروتين اندماج مستقبل VEGF قابل للذوبان بشري معيد اتحاد مماثل لمصيدة الـ VEGF الذي يحتوى على نطاقات ارتباط لجين بارخلوى 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 *Molecular Vision* 17:797-803). يرتبط المضاد هذا بالمكونات المتماثلة VEGF-A، VEGF-B، و EGF-C. 10 يتم تحضير الجزيء باستخدام اثنين من طرق الإنتاج المختلفة مما يتسبب في نماذج ارتباط بالجليكوزيل مختلفة على البروتينات النهائية. يشار إلى الاثنين من الجليكوفورم بـ KH902 (كونبيروسيبت) و KH906. يمكن أن يكون لبروتين الاندماج تتابع حمض أميني الآتي (SEQ ID (NO:2):

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIP

15 CRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVN

GHLYKTNYLTHRQ.TNT.IIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFN

WEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAA

SSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFSGMESLVEATVGERVRLPAKYLGYP

PEIKWYKNGIPLSNHTIKAGHVLTIMEVSRDTGNYTVILTNPISKEKQSHV

20 VSLVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH

QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTV

DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

5 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 أكيرين الذى يرتبط بـ VEGF-A ويمنعه من الارتباط بـ VEGFR-2. أحد الأمثلة لذلك الجزئى هو DARPin® MP0112. قد يكون لنطاق ارتباط الأنكيرين تتابع حمض أمينى الآتى (SEQ ID NO: 3):

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRLMANGADVNTADSTGWTPLHLAVPWGHL
EIVEVLLKYGADVNAKDFQGWTPHLHLAAAIGHQEIVEVLLKNGADVNAQDKF 10
GKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

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

15 محاكيات جسم مضاد معين آخر مع نشاط مضاد VEGF هي أنتيكالين PRS-050 معالجة بعديد 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 فى الكائن الحى. على نحو بديل أو بالإضافة إلى ذلك، قد يتم تعديلها بالارتباط مع الجليكوزيل أو إضافة مواضع جليكوزيل أخرى غير موجودة فى تتابع البروتين للبروتين الطبيعى الذى يتم منه اشتقاق مضاد VEGF. 20

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 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%، و 100%. يتم تحديد التطابق 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.

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 للتطابق الأمثل لأحماضها الأمينية المعنية (إما على طول الطول الكلي 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، يمكن إذن حساب النسبة المئوية للتماثل ب: العدد الإجمالي للتطابقات المتماثلة مضروباً في 100 ثم يقسم على لمجموع 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 الأنثجين 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).

العلاج

5 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)، الأوديما 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)، الأوديما البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية التكاثرى.

10 يوفر بالتالى الاختراع طريقة معالجة مريض يعاني من مرض عيني مختار من نشوء أوعية حديثة في المشيمية، الضمور البقي المرتبط بالعمر (كل من الأشكال الرطبة والجافة)، الأوديما 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)، الأوديما البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية التكاثرى، التى تشمل على الخطوة لتعاطى دواء محلول عيني للمريض باستخدام محقنة سابقة التعبئة للاختراع. على نحو 15 مفضل تشمل هذه الطريقة أيضاً على خطوة العمل الأولية التى يقوم بها الطبيب بضغط كباس المحقنة سابقة التعبئة لمحاذاة الجزء المحدد مسبقاً للسداة مع علامة العمل.

20 فى أحد التجسيمات، يوفر الاختراع طريقة لمعالجة مرض عيني مختار من نشوء أوعية حديثة فى المشيمية، الضمور البقي المرتبط بالعمر (كل من الأشكال الرطبة والجافة)، الأوديما البقعية فى الشبكية الثانوية لانسداد الوريد (RVO) بما فى ذلك كلا الفرعين RVO (bRVO) و RVO (cRVO) المركزي، أوعية حديثة فى المشيمية الثانوية لقصر النظر الباثولوجي (PM)، الأوديما البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية التكاثرى، التى تشمل على تعاطى دواء مضاد VEGF ليس جسم مضاد بمحقنة سابقة التعبئة للاختراع، حيث تلقى المريض سابقاً معالجة بمضاد VEGF جسم مضاد.

المجموعات

يتم أيضاً توفير مجموعات تشتمل على محاقن سابقة التعبئة للاختراع. في أحد التجسيمات، تشتمل تلك المجموعة على محقنة سابقة التعبئة للاختراع في عبوة حويصلية. قد تكون العبوة الحويصلية هي نفسها معقمة على الداخل منها. في أحد التجسيمات، قد يتم وضع محاقن وفقاً للاختراع بداخل تلك العبوات الحويصلية قبل خضوعها للتعقيم، على سبيل المثال، تعقيم نهائي. 5

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

التعقيم

كما هو مذكور أعلاه، قد تستخدم عملية التعقيم النهائي لتعقيم المحقنة وقد تستخدم تلك العملية عملية معروفة بعملية تعقيم أكسيد إيثيلين (EtO) أو بيروكسيد هيدروجين (H_2O_2). قد يتم 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 الخارجي للمحقنة معقم (بينما يكون في عبوته الحويصلية) لمدة حتى 6 شهور، 9 شهور، 12 شهراً، 15 شهراً، 18 شهراً، 24 شهراً أو أطول. بالتالي، في أحد الاختراعات، محقنة واحدة على الأقل في مليون محقنة لها وجود ميكروبي قابل للكشف على السطح الخارجي للمحقنة بعد 18 شهراً من التخزين. في أحد التجسيمات، تم تعقيم المحقنة سابقة التعبئة باستخدام EtO مع مستوى ضمان تعقيم قدره 10^6 على الأقل. في 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 للمحقنة. يشير المصطلح "مقادير كبيرة" كما هو مستخدم هنا إلى مقدار الغاز الذي سيسبب تعديل غير مقبول للمحلول العيني بداخل الغرفة متغيرة 15 20

السعة. في أحد التجسيمات، تتسبب عملية التعقيم في $\geq 10\%$ (على نحو مفضل $\geq 5\%$ ، $\geq 3\%$ ، $\geq 1\%$) أكلة لمضاد VEGF. في أحد التجسيمات، تم تعقيم محقنة سابقة التعبئة باستخدام EtO، لكن السطح الخارجي للمحقنة له راسب EtO ≥ 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 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.

10 عام

يعني 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 يعني، على سبيل المثال، $\pm 10\%$.

الإشارات إلى نسبة مئوية لتمائل تتابع بين اثنين من تتابعات حمض أميني تعني أنه، عندما تكون مصطفة، تكون هذه النسبة المئوية لأحماض أمينية هي نفسها بالمقارنة باثنين من التتابعات. يمكن 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 *Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482-489*.

وصف ملخص للأشكال

شكل 1 يبين منظر جانبي لمحقنة

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 5

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. 10

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

المحقنة 1 مناسبة للاستخدام فى الحقن العيى. 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 الأمامى 16 للسدادة 10 والجسم 2 غرفة متغيرة السعة 18. يحتوى الغرفة متغيرة السعة 18 على دواء قابل للحقن 20 الذى يشتمل على محلول عيى يشتمل على ناهضة VEGF مثل رانبيبيزوماب. يمكن طرد المائع القابل للحقن 20 من خلال المخرج 12 عن طريق تحريك السدادة 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 بالسدادة 10، بحيث يمكن استخدام الكباس 4 لتحريك السدادة 10 نحو نهاية المخرج 20

14 من الجسم 2. تعمل تلك الحركة على تقليل السعة للغرفة متغيرة السعة 18 وتتسبب في طرد المائع فيها من خلال المخرج.

5 يتم توصيل الحاجز 6 بالجسم 2 بواسطة الاقتران بشفة طرفية 28 من الجسم 2. يتضمن الحاجز 6 جزء ضام 30 الذي يتم مواضعته بشكل أساسي لضم بعض الشفة الطرفية على الأقل 28 من الجسم 2. تتم مواعة الحاجز 6 المراد اقترانه بالجسم 2 من الجانب بواسطة ترك جانب واحد من الحاجز 6 مفتوحاً بحيث يمكن توافق الحاجز 6 مع المحقنة 2.

10 يحدد الجسم 2 بشكل أساسي 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 لى يتوافق الكتف بداخل الثقب 36. يتضمن الحاجز 6 كتف حاجز 34 موجه نحو نهاية المخرج 14. يتم تكوين 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 لى لا يستطيع كتف العمود 32 تمرير كتف الحاجز 34 عن طريق التمرط على طول المحور الأول A. فى هذه الحالة 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 لاثنين 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.

20 تشتمل المحقنة فى هذا المثال جسم 0.5 مل 2 معبأ بـ بين حوالى 0.1 و 0.3 مل من دواء قابل للحقن 20 يشتمل على 10 ملجم/مل من محلول قابل للحقن يشتمل على رانبيبيزوماب. للمحقنة 2 قطر داخلى بين حوالى 4.5 ملم و 4.8 ملم، وطول بين حوالى 45 ملم و 50 ملم.

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

شكل 3 يبين منظور للكباس 4 لشكل 1 الذى يبين سطح اتصال الكباس 22 عند النهاية الأولى 24 من الكباس 4. يمتد العمود 26 من النهاية الأولى 24 إلى الجزء الأخير 25. يتضمن الجزء الأخير 25 شفة فى شكل قرص 42 لتسهيل مناولة المستخدم للجهاز. توفر الشفة 42 مساحة سطحية أكبر للاتصال عن طريق المستخدم من النهاية الظاهرة للعمود 26.

5 شكل 4 يبين مقطع مستعرض من خلال جسم المحقنة 2 والعمود 26. يتضمن العمود 26 أربعة أضلع طولية 44 والزاوية بين الأضلع 90 درجة.

شكل 5 يبين منظر مفصل للسدادة 10 التى تبين سطح أمامى مشكل مخروطى 16 وثلاثة أضلع محيطية 52، 54، 56 حول الجسم الاسطوانى 58 بشكل أساسى. الفجوة المحورية بين الضلع الأول 52 والضلع الأخير 56 حوالى 3 ملم. يتضمن السطح الخلفى 60 للسدادة 10 بشكل أساسى مشقبيية مركزية 62. تتضمن المشقبيية المركزية 62 ثقب أولى 64 له قطر أول. يتوجه الثقب الأولى 64 من السطح الخلفى 60 لداخل السدادة 10 إلى مشقبيية داخلية 66 لها قطر ثانى، القطر الثانى أكبر من القطر الأول.

السدادة وقوى الحركة

15 تم اختبار محاقن 0.5 مل معالجة بالسيليكون بزييت 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 الاختبارات عند سرعة سدادة 190 مم/دقيقة طوال طول التحرك 10.9 ملم. تصميم السدادة 2 كان له 45% زيادة فى المسافة بين الضلع المحيطى الأمامى والضلع المحيطى الخلفى.

تصميم السدادة 2		تصميم السدادة 1				
الدفعة E	الدفعة D	الدفعة C	الدفعة B	الدفعة A		
2.5	2.1 نيوتن	1.9 نيوتن	2.3 نيوتن	2.2	متوسط 10	قوة التحرر

نيوتن				نيوتن	محاقن	للمحاقن
2.7	2.6	2.3 نيوتن	2.5 نيوتن	2.5	القيمة الفردية	
نيوتن	نيوتن			نيوتن	القصوى	
4.6	4.1	3.1 نيوتن	3.2 نيوتن	3.1	متوسط 10	قوة الانزلاق
نيوتن	نيوتن			نيوتن	محاقن	
4.8	4.7	3.6 نيوتن	3.5 نيوتن	3.5	القوة الفردية	
نيوتن	نيوتن			نيوتن	القصوى	

لكل من تصميمى السدادة، ظلت القوة المتوسطة والقصوى للتحرك تحت 3 نيوتن. لكل من تصميمى السدادة، ظلت القوة المتوسطة والقصوى للانزلاق تحت 5 نيوتن.

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

عناصر الحماية

1. محقنة سابقة التعبئة معقمة طرفيا للحقن داخل الجسم الزجاجي بالعين، وتتضمن المحقنة جسم من الزجاج يشكل الجسم الاسطواني للمحقن، سدادة وكباس ويتضمن محلول عيني، حيث يتضمن هذا المحلول رانيبيزوماب حيث:

5

(أ) يكون للمحقنة اقصى حجم ملء اسمي بين حوالي 0.5 مل و حوالي 1 مل،

(ب) يتضمن الجسم الاسطواني للمحقنة من حوالي 10 ميكروجم إلى حوالي 50 ميكروجم من زيت السيليكون،

(ج) تتضمن السدادة أضلع محيطية،

(د) يتضمن محلول مضاد VEGF مالايزيد عن جسيمين بقطر <50 ميكرومل لكل مل والتي فيها قوة افلات السداد اقل من حوالي 11 N.

10

2. محقنة سابقة التعبئة وفقا للعنصر 1، حيث يتم فصل الأضلع المحيطية للسدادة بما لا يقل عن 3 مم.

15

3. محقنة سابقة التعبئة وفقا للعنصر 1، حيث تتضمن السدادة 3 أضلع محيطية على الاقل.

4. محقنة سابقة التعبئة وفقا للعنصر 1، حيث أن الجسم الاسطواني مطلي من الداخل بزيت السيلكون والذي يتراوح سمكه حوالي 450 نانوم أو أقل.

20

5. محقنة سابقة التعبئة وفقا للعنصر 1، حيث يطابق مضاد VEGF الـ USP789 .

6. محقنة سابقة التعبئة وفقا للعنصر 8، حيث يكون لزيت السيلكون لزوجة حوالي 350 cP ومحلول مضاد VEGF يتضمن ايضا واحداً أو أكثر من (i) ما لايزيد عن 5 جسيمات <25 ميكروم قطر لكل مل، و (ii) مالايزيد عن 50 جسيمات < 10 ميكرومول بقطر لكل مل.

25

7. محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 1، حيث تتضمن المحقنة قوة انزلاق السدادة أكبر من حوالي 5 نيوتن، والتي فيها المحقنة لها قوة انزلاق سدادة أقل من حوالي 5 نيوتن.

8. محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 14، حيث تقاس قوة توقف السدادة أو قوة انزلاق سدادة باستخدام محقنة مملوءة، سرعة تحرك السدادة 190 مم/ دقيقة مزودة بأبرة $0.5 \times G 30$ بوصة متصلة بالمحقنة.

9. محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 1، حيث تتضمن المحقنة قوة انزلاق السدادة أقل من 11 نيوتن.

10. عبوة حويصلية تشتمل على محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 1، حيث يتم تعقيم الحقنة باستخدام H_2O_2 أو EtO.

11. عبوة حويصلية تشتمل على محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 10، حيث إن السطح الخارجي للمحقنة > 1 جزء في المليون EtO أو بقايا H_2O_2 .

12. عبوة حويصلية تشتمل على محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 10، حيث يتم تعقيم المحقنة باستخدام EtO أو H_2O_2 ووجد أن متبقي EtO أو H_2O_2 الإجمالي على خارج المحقنة ويدخل العبوة الحويصلية ≥ 0.1 ملجم.

13. عبوة حويصلة تتضمن محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 11، حيث يتم تعقيم المحقنة باستخدام EtO أو H_2O_2 بمستوى تأكيد تعقيم Sterility Assurance Level يبلغ على الأقل 10⁻⁶.

14. محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 1، حيث يتم طلاء الجسم الاسطوانى للمحقنة من حوالي 10-1 ميكروجم من زيت السيليكون.

15. المحقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 1، حيث تبلغ لزوجة زيت السيلكون حوالي cP 350.

5

16. محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 1 تتضمن محلول لمعالجة مرض عيني للاستعمال في علاج مريض يعاني من مرض عيني مختار من نشوء أوعية حديثة في المشيمية، الضمور البقعي المرتبط بالعمر (كل من الأشكال الرطبة والجافة)، الأوديما البقعية في الشبكية الثانوية لانسدان الوريد (RVO) بما في ذلك كلا الفرعين RVO (bRVO) و RVO (cRVO) المركزي، الأوعية الحديثة في المشيمية الثانوية لقصر النظر الباثولوجي (PM)، الأوديما البقعية السكرية (DME)، واعتلال الشبكية السكري، واعتلال الشبكية التكاثري.

10

17. محقنة سابقة التعبئة وفقاً للعنصر 16، تتضمن خطوة فتيلة التي فيها يضغط الطبيب على السداة للمحقنة سابقة التعبئة بمحاذاة الجزء المحدد مسبقاً للسداة مع علامة الفتيلة.

15



**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 : 42166	Date de dépôt : 25/01/2013 Date d'entrée en phase nationale : 02/01/2015
Déposant : NOVARTIS AG	Date de priorité : 03/07/2012
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: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport : 06/11/2018
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

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

- Description
20 Pages
- Revendications
17
- Planches de dessin
1 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K

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
A	WO2007/035621 ; OSI EYTECH INC US , SCYPINSKI STEPHEN US ; 26/03/2007	1-17
A	US2006/293270 ; ADAMISANTHONY P US ; 28/12/2006	1-17
A	US2011/257601 ; REGENERON PHARMA US ; 20/10/2011	1-17

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

Nouveauté (N)	Revendications 1-17 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-17 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-17 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 : W02007/035621

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-17. Par conséquent, l'objet de celles-ci 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 l'état de la technique le plus proche de l'objet de la présente demande. Il 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.

L'objet de la première revendication diffère de D1 en ce que le corps de la seringue comporte des quantités faibles de silicone sous forme d'huile. L'effet de cette différence est de diminuer les fuites de celui-ci qui provoque des agrégats sur l'œil.

Le problème que la présente demande propose de résoudre est considéré comme l'adaptation de la seringue prérempli des solutions ophtalmologiques de D1 pour diminuer les effets indésirables liés à la fuite de silicone avec le liquide ophtalmologique injectable.

L'utilisation de la silicone dans la seringue est connue pour son effet lubrifiant qui permet de réduire les frottements et faciliter le glissement de l'embout de la seringue.

Or, la solution proposée permet une réduction significative de la silicone avec une force de relâchement faible.

Alors, l'homme du métier en cherchant à résoudre le problème n'aurait pas fabriqué des seringues avec un niveau de silicone réduit toute en sachant que celui-ci aurait gardé une faible force de frottement.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 implique 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.