

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 983 077**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **13 50671**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 38/02 (2013.01), A 61 K 38/17, 39/395, A 61 P 27/02, A 61 M 5/178, A 61 F 9/00, B 65 B 55/02**

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② **Date de dépôt** : 25.01.13.

③① **Priorité** : 16.11.12 DE 202012011016.0; 16.11.12 AU 2012101677; 16.11.12 AU 2012101678; 23.11.12 DE 202012011260.0; 23.11.12 DE 202012011259.7; 23.01.13 DE 202013000688.9; 23.01.13 AU 2013100071; 23.01.13 AU 2013100070; 03.07.12 EP 12174860.2; 23.10.12 EP 12189649.2; 03.12.12 EP 12195360.8.

④③ **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 31.05.13 Bulletin 13/22.

⑤⑥ **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire** : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥① **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

⑦① **Demandeur(s)** : NOVARTIS AG — CH.

⑦② **Inventeur(s)** : SIGG JUERGEN, ROYER CHRISTOPHE, BRYANT ANDREW MARK, BUET-GEN HEINRICH MARTIN et PICCI MARIE.

⑦③ **Titulaire(s)** : NOVARTIS AG.

⑦④ **Mandataire(s)** : REGIMBEAU.

⑤④ **SERINGUE.**

⑤⑦ La présente invention concerne une seringue, en particulier une seringue de petit volume telle qu'une seringue appropriée pour les injections ophtalmiques.

FR 2 983 077 - A1



DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention concerne une seringue, en particulier une seringue de petit volume telle qu'une seringue appropriée pour les injections ophtalmiques.

5 CONTEXTE DE L'INVENTION

De nombreux médicaments sont distribués à un patient dans une seringue à partir de laquelle l'utilisateur peut distribuer le médicament. Si le médicament est distribué à un patient dans une seringue, elle est souvent prévue pour permettre au patient ou à un personnel soignant d'injecter le médicament. Il est important pour la sécurité du patient et l'intégrité du médicament que la seringue et le contenu de cette seringue soient suffisamment stériles pour éviter une infection ou d'autres risques pour les patients. La stérilisation peut être obtenue par stérilisation finale dans laquelle le produit assemblé, typiquement déjà dans son emballage associé, est stérilisé à l'aide de chaleur ou d'un gaz stérilisant.

15 Pour les seringues de petit volume, par exemple celles pour les injections dans l'œil dans lequel il est prévu d'injecter environ 0,1 ml ou moins de liquide, la stérilisation peut poser des difficultés qui ne sont pas nécessairement associées aux plus grandes seringues. Les changements de pression, interne ou externe dans la seringue, peuvent provoquer le déplacement imprévu des parties de la seringue, ce qui peut modifier les caractéristiques d'étanchéité et compromettre potentiellement la stérilité. La manipulation incorrecte de la seringue peut également créer des risques de stérilité du produit.

En outre, certains médicaments tels que les molécules biologiques sont particulièrement sensibles à la stérilisation, qu'il s'agisse de stérilisation au gaz froid, stérilisation thermique ou rayonnement. Ainsi, un équilibre minutieux est nécessaire pour garantir que, alors qu'un niveau de stérilisation appropriée est réalisé, la seringue reste convenablement hermétique, de sorte que le traitement ne soit pas compromis. Bien entendu, la seringue doit également rester facile à

utiliser, en ce que la force requise pour enfoncer le piston plongeur afin d'administrer le médicament ne doit pas être trop élevée.

Il existe par conséquent un besoin pour une nouvelle construction de seringue qui fournit un joint d'étanchéité robuste pour son contenu, mais qui conserve la
5 facilité d'utilisation.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

La présente invention propose une seringue pré-remplie, la seringue comprenant un fluide, un corps, une butée et un piston plongeur, le corps comprenant une
10 sortie au niveau d'une extrémité de sortie et la butée étant agencée à l'intérieur du corps de sorte qu'une face avant de la butée et le corps définissent une chambre à volume variable à partir de laquelle le fluide peut être expulsé par la sortie, le piston plongeur comprenant une surface de contact de piston plongeur à une
15 première extrémité et une tige s'étendant entre la surface de contact du piston plongeur et une partie arrière, la surface de contact du piston plongeur étant agencée pour être en contact avec la butée, de sorte que le piston plongeur peut être utilisé pour forcer la butée vers l'extrémité de sortie du corps, réduisant le volume de la chambre à volume variable, caractérisé en ce que le fluide comprend une solution ophtalmique. Dans un mode de réalisation, la solution ophtalmique
20 comprend un antagoniste du VEGF.

Dans un mode de réalisation, la seringue est appropriée pour les injections ophtalmiques, plus particulièrement les injections intravitréennes, et a donc un petit volume approprié. La seringue peut également être dépourvue d'huile de silicone, ou sensiblement dépourvue d'huile de silicone, ou peut comprendre un
25 faible niveau d'huile de silicone en tant que lubrifiant. Dans un mode de réalisation, malgré le faible niveau d'huile de silicone, la force de détachement et de coulissement de la butée est inférieure à 20N.

Pour les injections ophtalmiques, il est particulièrement important que la solution ophtalmique ait un contenu de particules particulièrement faible. Dans un mode de
30 réalisation, la seringue satisfait la norme de la Pharmacopée US 789 (USP789).

Seringue

Le corps de la seringue peut être une coque sensiblement cylindrique, ou peut comprendre un alésage sensiblement cylindrique avec une forme externe non circulaire. L'extrémité de sortie du corps comprend une sortie à travers laquelle un fluide logé à l'intérieur de la chambre à volume variable peut être expulsé lorsque
5 le volume de ladite chambre est réduit. La sortie peut comprendre une saillie à partir de l'extrémité de sortie à travers laquelle s'étend un canal ayant un plus petit diamètre que celui de la chambre à volume variable. La sortie peut être adaptée, par exemple, via un raccord de type Luer, pour le raccordement à une aiguille ou un autre accessoire tel qu'un dispositif d'étanchéité qui peut sceller la
10 chambre à volume variable, ou peut être actionné ou retiré, pour desceller la chambre à volume variable ou permettre le raccordement de la seringue à un autre accessoire tel qu'une aiguille. Un tel raccordement peut être réalisé directement entre la seringue et l'accessoire, ou via le dispositif d'étanchéité. Le corps s'étend le long d'un premier axe à partir de l'extrémité de sortie jusqu'à une extrémité
15 arrière.

Le corps peut être réalisé à partir d'une matière plastique (par exemple un polymère oléfinique cyclique) ou à partir de verre ou peut comprendre des marques sur sa surface pour servir de guide d'injection. Dans un mode de réalisation, le corps peut comprendre une marque d'amorce. Ceci permet au
20 médecin d'aligner une partie prédéterminée de la butée (telle que la pointe de la surface avant ou l'une des nervures circonférentielles, abordée ultérieurement) ou le piston plongeur avec la marque, expulsant ainsi la solution ophtalmique en excès et les bulles d'air de la seringue. Le processus d'amorçage garantit qu'un dosage prédéterminé exact est administré au patient. Par conséquent, le « volume
25 de dosage » est déterminé par le volume de la chambre à volume variable lorsqu'une partie prédéterminée de la butée est alignée avec une marque d'amorce sur la seringue.

La butée peut être réalisée à partir de caoutchouc, de silicone ou d'un autre matériau élastiquement déformable approprié. La butée peut être sensiblement
30 cylindrique et la butée peut comprendre une ou plusieurs nervures circonférentielles autour d'une surface externe de la butée, la butée et les nervures étant dimensionnées de sorte que les butées forment un joint sensiblement étanche au fluide avec une surface interne du corps de seringue. La surface avant de la butée peut avoir n'importe quelle forme appropriée, par exemple sensiblement

plane, sensiblement conique ou en forme de dôme. La surface arrière de la butée peut comprendre un évidement sensiblement central. Un tel évidement central peut être utilisé pour raccorder un piston plongeur à la butée en utilisant une caractéristique d'ajustement avec serrage ou raccordement fileté d'une manière connue. La butée peut être sensiblement symétrique en rotation autour d'un axe passant par la butée.

Le piston plongeur comprend une surface de contact de piston plongeur et, à partir de celle-ci, une tige s'étend à partir de la surface de contact de piston plongeur jusqu'à une partie arrière. La partie arrière peut comprendre une partie de contact d'utilisateur adaptée pour être en contact avec un utilisateur pendant un événement d'injection. La partie de contact d'utilisateur peut comprendre une partie sensiblement en forme de disque, le rayon du disque s'étendant sensiblement perpendiculairement à l'axe le long duquel la tige s'étend. La partie de contact d'utilisateur peut être de n'importe quelle forme appropriée. L'axe long duquel la tige s'étend peut être le premier axe ou peut être sensiblement parallèle au premier axe.

La seringue peut comprendre un dispositif anti-retour agencé au niveau d'une partie arrière du corps. Le dispositif anti-retour peut être retiré de la seringue. Si le corps de seringue comprend des rebords terminaux au niveau de l'extrémité opposée à l'extrémité de sortie, le dispositif anti-retour peut être configuré pour prendre sensiblement en sandwich les rebords terminaux du corps étant donné que ceci empêche le mouvement du dispositif anti-retour dans une direction parallèle au premier axe.

La tige peut comprendre au moins un épaulement de tige dirigé à distance de l'extrémité de sortie et le dispositif anti-retour peut comprendre un épaulement de dispositif anti-retour dirigé vers l'extrémité de sortie afin de coopérer avec l'épaulement de tige pour empêcher sensiblement l'éloignement de la tige de l'extrémité de sortie lorsque l'épaulement de dispositif anti-retour et l'épaulement de tige sont en contact. La limitation de l'éloignement de la tige de l'extrémité de sortie peut aider à maintenir la stérilité pendant des opérations de stérilisation finale, ou d'autres opérations pendant lesquelles la pression à l'intérieur de la chambre à volume variable ou à l'extérieur de la chambre peut changer. Pendant de telles opérations, le gaz piégé à l'intérieur de la chambre à volume variable ou les bulles qui peuvent se former dans un liquide à l'intérieur de cette dernière,

peuvent changer de volume et amener ainsi la butée à se déplacer. L'éloignement de la butée par rapport à la sortie peut se traduire par la rupture d'une zone de stérilité créée par la butée. Ceci est particulièrement important pour les seringues à petit volume où il y a des tolérances plus faibles dans les tailles de composant et moins de flexibilité dans la butée. Le terme zone de stérilité tel qu'utilisé ici, est utilisé en référence à la zone située à l'intérieur de la seringue qui est scellée par la butée par rapport à l'accès par chaque extrémité de la seringue. Ceci peut être la zone située entre un joint d'étanchéité de la butée, par exemple une nervure circonférentielle, le plus près de la sortie, et un joint d'étanchéité de la butée, par exemple une nervure circonférentielle, le plus éloigné de la sortie. La distance entre ces deux joints d'étanchéité définit la zone de stérilité de la butée étant donné que la butée est installée dans le corps cylindrique de seringue dans un environnement stérile.

Afin d'aider à maintenir la stérilité pendant les opérations mentionnées ci-dessus, la butée peut comprendre une nervure circonférentielle avant et une nervure circonférentielle arrière, et ces nervures peuvent être séparées dans une direction située le long du premier axe par au moins 3 mm, par au moins 3,5 mm, par au moins 3,75 mm ou par 4 mm ou plus. Une ou plusieurs nervures supplémentaires (par exemple, 2, 3, 4 ou 5 nervures supplémentaires, ou entre 1-10, 2-8, 3-6 ou 4-5 nervures supplémentaires) peuvent être agencées entre les nervures avant et arrière. Dans un mode de réalisation, il y a un total de trois nervures circonférentielles.

Une butée avec une telle zone de stérilité améliorée peut également fournir la protection pour le médicament injectable pendant un processus de stérilisation finale. Davantage de nervures sur la butée ou une plus grande distance entre les nervures avant et arrière, peuvent réduire l'exposition potentielle du médicament à l'agent de stérilisation. Cependant, l'augmentation du nombre de nervures peut augmenter la friction entre la butée et le corps de seringue, réduisant la facilité d'utilisation. Alors que ceci peut être maîtrisé en augmentant le siliconage de la seringue, une telle augmentation des niveaux d'huile de silicone est particulièrement indésirable pour les seringues à usage ophtalmique.

L'épaulement de la tige peut être agencé à l'intérieur du diamètre externe de la tige, ou peut être agencé à l'extérieur du diamètre externe de la tige. En proposant un épaulement qui s'étend au-delà du diamètre externe de la tige, mais qui

s'adapte toujours à l'intérieur du corps, l'épaulement peut aider à stabiliser le mouvement de la tige à l'intérieur du corps en réduisant le mouvement de la tige perpendiculairement au premier axe. L'épaulement de la tige peut comprendre n'importe quel élément formant épaulement approprié sur la tige, mais dans un mode de réalisation, l'épaulement de la tige comprend une partie sensiblement en forme de disque sur la tige.

Dans un mode de réalisation de la seringue, lorsqu'elle est agencée avec la surface de contact de piston plongeur en contact avec la butée et que la chambre à volume variable est à son volume maximum prévu, il existe un jeu non supérieur à environ 2 mm entre l'épaulement de la tige et l'épaulement du dispositif anti-retour. Dans certains modes de réalisation, il y a un jeu inférieur à environ 1,5 mm et dans certains inférieurs à environ 1 mm. Cette distance est sélectionnée pour limiter sensiblement ou empêcher le mouvement vers l'arrière excessif (à distance de l'extrémité de sortie) de la butée.

Dans un mode de réalisation, la chambre à volume variable a un diamètre interne supérieur à 5 mm ou 6 mm ou inférieur à 3 mm ou 4 mm. Le diamètre interne peut être compris entre 3 mm et 6 mm, ou entre 4 mm et 5 mm.

Dans un autre mode de réalisation, la seringue est dimensionnée pour avoir un volume de remplissage maximum nominal compris entre environ 0,1 ml et environ 1,5 ml. Dans certains modes de réalisation, le volume de remplissage maximum nominal est compris entre environ 0,5 ml et environ 1 ml. Dans certains modes de réalisation, le volume de remplissage maximum nominal est d'environ 0,5 ml ou d'environ 1 ml, ou d'environ 1,5 ml.

La longueur du corps de la seringue peut être inférieure à 70 mm, inférieure à 60 mm ou inférieure à 50 mm. Dans un mode de réalisation, la longueur du corps de seringue est comprise entre 45 mm et 50 mm.

Dans un mode de réalisation, la seringue est remplie avec une valeur comprise entre environ 0,01 ml et environ 1,5 ml (par exemple entre environ 0,05 ml et environ 1 ml, entre environ 0,1 ml et environ 0,5 ml, entre environ 0,15 ml et environ 0,175 ml) d'une solution antagoniste du VEGF. Dans un mode de réalisation, la seringue est remplie avec 0,165 ml d'une solution antagoniste du VEGF. Bien entendu, typiquement une seringue est remplie avec une valeur

supérieure à la dose que l'on souhaite administrer au patient, pour prendre en compte le gaspillage dû à « l'espace mort » à l'intérieur de la seringue et de l'aiguille. Il peut également y avoir une certaine quantité gaspillée lorsque la seringue est amorcée par le médecin, de sorte qu'elle est prête à être injectée dans
5 le patient.

Ainsi, dans un mode de réalisation, la seringue est remplie avec un volume de dosage (c'est-à-dire le volume du médicament prévu pour être administré au patient) compris entre 0,01 ml et environ 1,5 ml (par exemple entre environ 0,05 ml et environ 1 ml, entre environ 0,1 ml et environ 0,5 ml) d'une solution
10 antagoniste du VEGF. Dans un mode de réalisation, le volume de dosage est compris entre 0,03 ml et environ 0,05 ml. Par exemple, pour Lucentis, le volume de dosage est de 0,05 ml ou 0,03 ml (0,5 mg ou 0,3 mg) d'une solution médicamenteuse injectable de 10 mg/ml ; pour Eylea, le volume de dosage est de
15 0,05 ml d'une solution médicamenteuse injectable de 40 mg/ml. Bien que non agréé pour les indications ophtalmiques, le bevacizumab est utilisé de manière non conforme dans de telles indications ophtalmiques à une concentration de 25 mg/ml ; typiquement à un volume de dosage de 0,05 ml (1,25 mg). Dans un mode de réalisation, le volume extractible de la seringue (c'est-à-dire la quantité de produit pouvant être obtenue de la seringue suite au remplissage, en prenant en
20 compte la perte due à l'espace mort dans la seringue et l'aiguille) est d'environ 0,09 ml.

Dans un mode de réalisation, la longueur du corps de seringue est comprise entre 45 mm et environ 50 mm, le diamètre interne est compris entre environ 4 mm et environ 5 mm, le volume de remplissage est compris entre 0,12 et environ 0,3 ml
25 et le volume de dosage est compris entre environ 0,03 ml et environ 0,05 ml.

Etant donné que la seringue contient une solution médicamenteuse, la sortie doit être scellée de manière réversible pour maintenir la stérilité du médicament. Cette étanchéité peut être obtenue à l'aide d'un dispositif d'étanchéité comme cela est connu dans l'art. Par exemple, le système OVSTM qui est distribué par Vetter
30 Pharma International GmbH.

Il est typique de siliconer la seringue afin de faciliter l'utilisation, c'est-à-dire d'appliquer de l'huile de silicone à l'intérieur du corps cylindrique, ce qui diminue la force requise pour déplacer la butée. Cependant, pour l'usage

ophtalmique, il est souhaitable de diminuer la probabilité que des gouttelettes d'huile de silicone soient injectées dans l'œil. Avec de multiples injections, la quantité de gouttelettes de silicone peut s'accumuler dans l'œil, provoquant des effets indésirables potentiels, comprenant les « flotteurs » et une augmentation de pression intraoculaire. En outre, l'huile de silicone peut provoquer une agrégation des protéines. Une seringue typique de 1 ml comprend 100 - 800 µg d'huile de silicone dans le corps cylindrique, bien qu'une étude des fabricants reportait que 500 - 1 000 µg étaient typiquement utilisés dans les seringues pré-remplies (Badkar et associés 2011, AAPS PharmaSciTech, 12(2) : 564-572).

5 Ainsi, dans un mode de réalisation, une seringue selon l'invention comprend moins d'environ 800 µg (c'est-à-dire environ moins d'environ 500 µg, moins d'environ 300 µg, moins d'environ 200 µg, moins d'environ 100 µg, moins d'environ 75 µg, moins d'environ 50 µg, moins d'environ 25 µg, moins d'environ 15 µg, moins d'environ 10 µg) d'huile de silicone dans le corps cylindrique. Si la

10 seringue comprend un faible niveau d'huile de silicone, celui-ci peut être supérieur à environ 1 µg, supérieur à environ 3 µg, supérieur à environ 5 µg, supérieur à environ 7 µg ou supérieur à environ 10 µg d'huile de silicone dans le corps cylindrique. Ainsi, dans un mode de réalisation, la seringue peut comprendre environ 1 µg à environ 500 µg, environ 3 µg à environ 200 µg,

15 environ 5 µg à environ 100 µg ou environ 10 µg à environ 50 µg d'huile de silicone dans le corps cylindrique. Dans un autre mode de réalisation, le corps cylindrique de la seringue de l'invention a un revêtement interne inférieur à environ 800 µg (c'est-à-dire environ inférieur à environ 500 µg, inférieur à environ 300 µg, inférieur à environ 200 µg, inférieur à environ 100 µg, inférieur à environ 75 µg, inférieur à environ 50 µg, inférieur à environ 25 µg, inférieur à environ 15 µg, inférieur à environ 10 µg) d'huile de silicone. Si le corps cylindrique de la seringue a un revêtement interne comprenant un faible niveau d'huile de silicone, celui-ci peut être supérieur à environ 1 µg, supérieur à environ 3 µg, supérieur à environ 5 µg, supérieur à environ 7 µg ou supérieur à environ

20 10 µg d'huile de silicone. Ainsi, dans un mode de réalisation, le corps cylindrique de la seringue a un revêtement interne d'environ 1 µg à environ 500 µg, d'environ 3 µg à environ 200 µg, d'environ 5 µg à environ 100 µg ou d'environ 10 µg à environ 50 µg d'huile de silicone. Les procédés pour mesurer la quantité d'huile de silicone dans un tel corps cylindrique de seringue sont connus dans l'art et

25 comprennent par exemple, les méthodes de pesée différentielles et la

30

35

quantification par spectroscopie infrarouge de l'huile diluée dans un solvant approprié. Il existe différents types d'huile de silicone, mais typiquement l'émulsion DC360 (Dow Corning® ; avec une viscosité de 1000cP) ou l'émulsion DC365 (Dow Corning® ; huile DC360 avec une viscosité de 350cP) sont utilisées pour le siliconage des seringues. Dans un mode de réalisation, la seringue pré-remplie de l'invention comprend l'émulsion DC365.

Pendant l'essai, on a étonnamment découvert que pour les seringues ayant de petites dimensions, telles que celles discutées ci-dessus, et en particulier celles décrites conjointement avec les figures ci-dessous, les forces de détachement et de coulissement pour la butée à l'intérieur de la seringue sont sensiblement non affectées en réduisant le niveau de siliconage nettement au-dessous de la norme actuelle jusqu'aux niveaux discutés ici. Ceci est en contraste par rapport à la pensée classique qui suggère que si vous diminuez le niveau d'huile de silicone, les forces requises augmentent (voir par exemple Schoenknecht, AAPS National Biotechnology Conference 2007 – Abrégé n° NBC07-000488, qui indique que tandis que 400 µg d'huile de silicone est acceptable, la capacité d'utilisation augmente lorsqu'on l'augmente jusqu'à 800 µg). Le fait d'avoir une force trop importante pour déplacer la butée peut provoquer des problèmes pendant l'utilisation pour certains utilisateurs, par exemple le dosage précis ou une administration de dose régulière peut être rendue plus difficile si une résistance significative est requise pour déplacer, et/ou maintenir en mouvement, la butée. L'administration régulière est particulièrement importante dans les tissus sensibles tels que l'œil, où le mouvement de la seringue pendant l'administration peut provoquer un endommagement local du tissu. Les forces de détachement et de coulissement pour les seringues pré-remplies connues dans l'art sont typiquement dans la région inférieure à 20N, mais lorsque les seringues pré-remplies contiennent environ 100 µg à environ 800 µg d'huile de silicone. Dans un mode de réalisation, la force de glissement/coulissement pour la butée à l'intérieur de la seringue pré-remplie est inférieure à environ 11N ou inférieure à 9N, inférieure à 7N, inférieure à 5N ou entre environ 3N et 5N. Dans un mode de réalisation, la force de détachement est inférieure à environ 11N ou inférieure à 9N, inférieure à 7N, inférieure à 5N ou entre environ 2N et 5N. Il faut noter que de telles mesures sont faites pour une seringue remplie, plutôt que pour une seringue vide. Les forces sont typiquement mesurées lorsqu'une butée se déplace à une vitesse de 190 mm/min. Dans un mode de réalisation, les forces sont mesurées avec une

aiguille de 30G x 0,5 pouce fixée à la seringue. Dans un mode de réalisation, la seringue a un volume de remplissage maximal nominal compris entre environ 0,5 ml et 1 ml, contient moins d'environ 100 µg d'huile de silicone et a une force de détachement comprise entre environ 2N à 5N.

- 5 Dans un mode de réalisation, le corps cylindrique de la seringue a un revêtement interne d'huile de silicone qui a une épaisseur moyenne d'environ 450 nm ou moins (c'est-à-dire 400 nm ou moins, 350 nm ou moins, 300 nm ou moins, 200 nm ou moins, 100 nm ou moins, 50 nm ou moins, 20 nm ou moins). Les procédés pour mesurer l'épaisseur de l'huile de silicone dans une seringue sont
10 connus dans l'art et comprennent l'application de rap.ID Layer Explorer®, qui peut également être utilisé pour mesurer la masse d'huile de silicone à l'intérieur d'un corps cylindrique de seringue.

Dans un mode de réalisation, la seringue est dépourvue d'huile de silicone, ou sensiblement dépourvue d'huile de silicone. De tels faibles niveaux d'huile de
15 silicone peuvent être obtenus en utilisant des corps cylindriques de silicone non recouverts et/ou en évitant l'utilisation de l'huile de silicone en tant que lubrifiant pour des parties de machine en contact avec le produit ou des pompes dans l'assemblage des seringues et la ligne de remplissage. Une autre manière de réduire les niveaux d'huile de silicone et de silice non organique dans une
20 seringue pré-remplie consiste à éviter l'utilisation de tubulure en silicone dans les lignes de remplissage, par exemple entre les réservoirs de stockage et les pompes.

La seringue selon l'invention peut également satisfaire certaines exigences pour un contenu particulier. Dans un mode de réalisation, la solution ophtalmique contenant ledit antagoniste du VEGF comprend une valeur non supérieure à
25 2 particules ≥ 50 µm de diamètre par ml. Dans un mode de réalisation, la solution ophtalmique comprend une valeur non supérieure à 5 particules ≥ 25 µm de diamètre par ml. Dans un mode de réalisation, la solution ophtalmique comprend une valeur non supérieure à 50 particules ≥ 10 µm de diamètre par ml. Dans un mode de réalisation, la solution ophtalmique comprend une valeur non supérieure
30 à 2 particules ≥ 50 µm de diamètre par ml, une valeur non supérieure à 5 particules ≥ 25 µm de diamètre par ml et une valeur non supérieure à 50 particules ≥ 10 µm de diamètre par ml. Dans un mode de réalisation particulier, la solution antagoniste du VEGF remplissant la seringue de l'invention comprend une ou plusieurs des valeurs parmi (i) une valeur non supérieure à

5 particules $\geq 25 \mu\text{m}$ de diamètre par ml, et (ii) une valeur non supérieure à 50 particules $\geq 10 \mu\text{m}$ de diamètre par ml. Dans un mode de réalisation, une seringue selon l'invention satisfait la norme USP789 (Pharmacopée américaine : matière particulaire dans les solutions ophtalmiques). Dans un mode de réalisation, la seringue a de faibles niveaux d'huile de silicone suffisants pour que la seringue satisfasse la norme USP789.

Antagonistes du VEGF

Les antagonistes du VEGF qui peuvent être utilisés dans la seringue selon l'invention peuvent être des anticorps anti-VEGF ou des antagonistes du VEGF non-anticorps comme des immunoadhésines ou des mimétiques d'anticorps.

Dans un mode de réalisation, la solution d'antagoniste du VEGF remplissant la seringue de l'invention satisfait la norme USP789.

15 *Antagonistes du VEGF à base d'anticorps*

Le VEGF est une protéine de signal bien caractérisée qui stimule l'angiogenèse. Deux antagonistes du VEGF à base d'anticorps ont été approuvés pour un usage humain, à savoir le ranibizumab (Lucentis®) et le bévacicumab (Avastin®). Dans un mode de réalisation particulier, la seringue de l'invention contient une solution d'antagoniste du VEGF contenant l'anticorps anti-VEGF ranibizumab (Lucentis®). Dans un mode de réalisation préféré, ledit anticorps ranibizumab est à une concentration de 10 mg/ml.

Antagonistes du VEGF non-anticorps

25 Dans un aspect de l'invention, l'antagoniste du VEGF non-anticorps est une immunoadhésine. Cette immunoadhésine est l'aflibercept (Eylea®), qui a été approuvée récemment pour un usage humain et qui est également connue sous le nom de VEGF-Trap (Holash *et al.* (2002) *PNAS USA* 99: 11393-98 ; Riely & Miller (2007) *Clin Cancer Res* 13: 4623-7s). L'aflibercept est l'antagoniste du VEGF non-anticorps préféré pour une utilisation avec l'invention. L'aflibercept est une protéine de fusion du récepteur du VEGF soluble humain recombinant constituée de parties des domaines extracellulaires des récepteurs 1 et 2 du VEGF humain fusionnées à la partie Fc de l'IgG1 humaine. Il s'agit d'une glycoprotéine

dimérique ayant une masse moléculaire protéique de 97 kilodaltons (kDa) et elle contient une glycosylation, représentant 15 % supplémentaires de la masse moléculaire totale, résultant en une masse moléculaire de 115 kDa. Elle est produite en pratique sous la forme d'une glycoprotéine par expression dans des cellules CHO K1 recombinantes. Chaque monomère peut avoir la séquence d'acides aminés suivante (SEQ ID NO : 1) :

```
SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRK
GFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVEKLVLNCT
TARTELVNGIDFNWEYPSSKHQHKLVNDRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCA
ASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
```

et des ponts disulfure peuvent se former entre les résidus 30-79, 124-185, 246-306 et 352-410 au sein de chaque monomère, et entre les résidus 211-211 et 214-214 entre les monomères. Dans un mode de réalisation préféré, l'antagoniste du VEGF non-anticorps est l'affibercept à une concentration de 40 mg/ml.

Une autre immunoadhésine antagoniste du VEGF non-anticorps actuellement en développement préclinique est une protéine de fusion du récepteur du VEGF soluble humain recombinant similaire à VEGF-Trap contenant les domaines extracellulaires de liaison au ligand 3 et 4 de VEGFR2/KDR et le domaine 2 de VEGFR1/Flt-1 ; ces domaines sont fusionnés en un fragment de protéine Fc d'IgG humaine (Li *et al.*, 2011 *Molecular Vision* 17: 797-803). Cet antagoniste se lie aux isoformes VEGF-A, VEGF-B et VEGF-C. La molécule est préparée en utilisant deux procédés de production différents entraînant des profils de glycosylation différents sur les protéines finales. Les deux glycoformes sont nommées KH902 (conbercept) et KH906. La protéine de fusion peut avoir la séquence d'acides aminés suivante (SEQ ID NO : 2) :

```
MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVI PCRVTSPNITV
TLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTI
IDVVLSPSHGIELSVEKLVLNCTARTELVNGIDFNWEYPSSKHQHKLVNDRDLKTQSGSEM
KKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFSGMESLVEATVGER
VRLPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLSNHTIKAGHVLTIMEVSRDGTGNYTVILTNPISKEKQ
SHVVSLVVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
```

APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

et, comme VEGF-Trap, peut être présente sous la forme d'un dimère. Cette protéine de fusion et les molécules apparentées sont caractérisées plus avant dans le document EP 1767546.

- 5 Dans un mode de réalisation particulier, ledit antagoniste du VEGF non-anticorps contenu dans la solution ophtalmique est l'aflibercept ou le conbercept.

D'autres antagonistes du VEGF non-anticorps comprennent des mimétiques d'anticorps (par exemple, des molécules Affibody®, des affilines, des affitines, des anticalines, des avimers, des peptides des domaines de type Kunitz et des monobodies) possédant une activité antagoniste du VEGF. Ceci inclut des protéines de liaison recombinantes comprenant un domaine de répétition d'ankyrine qui lie le VEGF-A et l'empêche de se lier au VEGFR-2. Un exemple d'une telle molécule est DARPin® MP0112. Le domaine de liaison de l'ankyrine peut avoir la séquence d'acides aminés suivante (SEQ ID NO : 3) :

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRIIMANGADVNTADSTGWTPLHLAVPWGHLEIVEVLLKYGAD
VNAKDFQGWTPHLHLAAAI GHQEIVEVLLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQK
AA

Des protéines de liaison recombinantes comprenant un domaine de répétition d'ankyrine qui lie le VEGF-A et l'empêche de se lier au VEGFR-2 sont décrites plus en détail dans les documents WO 2010/060748 et WO 2011/135067.

- 20 D'autres mimétiques d'anticorps spécifiques possédant une activité antagoniste du VEGF sont l'anticaline pégylée de 40 kD PRS-050 et le monobody angiocept (CT-322).

L'antagoniste du VEGF non-anticorps susmentionné peut être modifié pour encore améliorer ses propriétés pharmacocinétiques ou sa biodisponibilité. Par exemple, un antagoniste du VEGF non-anticorps peut être modifié chimiquement (par exemple, pégylé) pour prolonger la demi-vie *in vivo*. En variante ou en outre, il peut être modifié par glycosylation ou addition d'autres sites de glycosylation non

présents dans la séquence de la protéine naturelle à partir de laquelle l'antagoniste du VEGF a été dérivé.

- Des variants des antagonistes du VEGF spécifiés ci-dessus qui présentent des caractéristiques améliorées pour l'utilisation souhaitée peuvent être produits par l'addition ou la délétion d'acides aminés. Habituellement, ces variants auront une séquence d'acides aminés présentant au moins 60 % d'identité de séquence d'acides aminés avec les séquences d'acides aminés de SEQ ID NO : 1, SEQ ID NO : 2 ou SEQ ID NO : 3, de préférence au moins 80 %, de manière davantage préférée au moins 85 %, de manière davantage préférée au moins 90 %, et de manière préférée entre toutes au moins 95 %, y compris, par exemple, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % et 100 %. L'identité ou l'homologie en ce qui concerne sa séquence est définie dans ce document comme le pourcentage de résidus d'acides aminés dans la séquence candidate qui sont identiques à SEQ ID NO : 1, SEQ ID NO : 2 ou SEQ ID NO : 3, après l'alignement des séquences et l'introduction d'espaces vides, le cas échéant, pour obtenir le pourcentage maximal d'identité de séquence, et en ne considérant pas toutes les substitutions conservatives comme faisant partie de l'identité de séquence.
- L'identité de séquence peut être déterminée par des procédés classiques qui sont couramment utilisés pour comparer la similarité en position des acides aminés de deux polypeptides. En utilisant un programme informatique comme BLAST ou FASTA, deux polypeptides sont alignés pour une correspondance optimale de leurs acides aminés respectifs (soit sur la pleine longueur de l'une ou des deux séquences soit sur une partie prédéterminée de l'une ou des deux séquences). Les programmes fournissent une pénalité d'ouverture par défaut et une pénalité de vide par défaut, et une matrice de score comme PAM 250 [une matrice de score classique ; voir Dayhoff *et al.*, dans Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3 (1978)] peut être utilisée conjointement avec le programme informatique. Par exemple, le pourcentage d'identité peut être alors calculé comme : le nombre total des correspondances identiques multiplié par 100 et ensuite divisé par la somme de la longueur de la séquence la plus longue au sein des correspondances couvertes et du nombre d'espaces vides introduits dans les séquences plus longues afin d'aligner les deux séquences.

De préférence, l'antagoniste du VEGF non-anticorps de l'invention se lie au VEGF par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs domaines de protéine qui ne sont pas dérivés du domaine de liaison de l'antigène d'un anticorps. L'antagoniste du VEGF non-anticorps de l'invention est de préférence de nature protéique, mais il
5 peut inclure des modifications qui ne sont pas de nature protéique (par exemple, pégylation, glycosylation).

Thérapie

La seringue de l'invention peut être utilisée pour traiter une maladie oculaire, y
10 compris, mais sans limitation, une néovascularisation choroïdienne, une dégénérescence maculaire liée à l'âge (formes humide ou sèche), un œdème maculaire à la suite d'une occlusion de la veine rétinienne (OVR) y compris une occlusion d'une branche de la veine rétinienne (OVRb) ou une occlusion de la veine rétinienne centrale (OVRc), une néovascularisation choroïdienne à la suite
15 d'une myopie pathologique (MP), un œdème maculaire diabétique (OMD), une rétinopathie diabétique et une rétinopathie proliférative.

Par conséquent, la présente invention concerne la seringue de l'invention, pour utilisation en thérapie, de préférence dans le traitement d'une maladie oculaire, y compris, mais sans limitation, une néovascularisation choroïdienne, une
20 dégénérescence maculaire liée à l'âge (formes humide ou sèche), un œdème maculaire à la suite d'une occlusion de la veine rétinienne (OVR) y compris une occlusion d'une branche de la veine rétinienne (OVRb) ou une occlusion de la veine rétinienne centrale (OVRc), une néovascularisation choroïdienne à la suite d'une myopie pathologique (MP), un œdème maculaire diabétique (OMD), une
25 rétinopathie diabétique et une rétinopathie proliférative.

De préférence, la seringue de l'invention contient un antagoniste du VEGF non-anticorps.

De manière davantage préférée, la seringue de l'invention est utilisée pour traiter des patients ayant reçu auparavant un traitement avec un antagoniste du VEGF à
30 base d'anticorps.

De préférence, cette utilisation comprend en outre une étape initiale d'amorçage dans laquelle le médecin appuie sur le piston de la seringue préremplie pour aligner la partie prédéterminée de la butée avec la marque d'amorçage.

5 *Kits*

On propose également des kits comprenant les seringues pré-remplies de l'invention. Dans un mode de réalisation, un tel kit comprend une seringue pré-remplie de l'invention dans un emballage blister. L'emballage blister peut être lui-même stérile à l'intérieur. Dans un mode de réalisation, les seringues selon l'invention peuvent être placées à l'intérieur de tels emballages blister avant de subir une stérilisation, par exemple une stérilisation finale.

Un tel kit peut en outre comprendre une aiguille pour l'administration de l'antagoniste du VEGF. Si l'antagoniste du VEGF doit être administré de manière intravitréenne, il est typique d'utiliser une aiguille de calibre 30 x ½ pouce, bien que l'on peut utiliser des aiguilles de calibre 31 et de calibre 32. Pour l'administration intravitréenne, on peut utiliser en variante des aiguilles de calibre 33 ou de calibre 34. De tels kits peuvent en outre comprendre les instructions d'utilisation. Dans un mode de réalisation, l'invention propose une boîte contenant une seringue pré-remplie selon l'invention contenue à l'intérieur d'un emballage blister, une aiguille et facultativement les instructions d'administration.

Dans un mode de réalisation préféré, de telles instructions sont prévues pour l'administration ou l'utilisation aux patients souffrant de néovascularisation choroïdale, de dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge, d'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne (OVR) comprenant la OVR de branche veineuse (OVRb) et la OVR centrale (OVRc), de néovascularisation choroïdale secondaire à une myopie pathologique (MP), d'œdème maculaire diabétique (OMD), de rétinopathie diabétique et de rétinopathie proliférative.

30 *Stérilisation*

Comme mentionné ci-dessus, un procédé de stérilisation finale peut être utilisé pour stériliser la seringue et un tel procédé peut utiliser un procédé connu comme le procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (EtO) ou au peroxyde

d'hydrogène (H₂O₂). Les aiguilles à utiliser avec la seringue peuvent être stérilisées par le même procédé, comme peuvent l'être les kits selon l'invention.

L'emballage est exposé au gaz stérilisant jusqu'à ce que l'extérieur de la seringue soit stérile. Suite à un tel procédé, la surface externe de la seringue peut rester
5 stérile (tout en étant dans son emballage blister) jusqu'à 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois, 18 mois, 24 mois ou plus longtemps. Ainsi, dans un mode de réalisation, une seringue selon l'invention (tout en étant dans son emballage blister) peut avoir une durée de vie allant jusqu'à 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois, 18 mois, 24 mois ou plus longtemps. Dans un mode de réalisation, moins d'une seringue
10 sur un million présente une présence microbienne détectable à l'extérieur de la seringue après 18 mois de stockage. Dans un mode de réalisation, la seringue pré-remplie a été stérilisée en utilisant le procédé EtO avec un niveau garanti de stérilité d'au moins 10⁻⁶. Dans un mode de réalisation, la seringue pré-remplie a été stérilisée en utilisant le peroxyde d'hydrogène avec un niveau garanti de
15 stérilité d'au moins 10⁻⁶. Bien entendu, il ne faut pas que des quantités significatives de gaz stérilisants pénètrent dans la chambre à volume variable de la seringue. Le terme « quantités significatives » tel qu'utilisé ici concerne une quantité de gaz qui provoquerait une modification inacceptable de la solution ophtalmique à l'intérieur de la chambre à volume variable. Dans un mode de
20 réalisation, le procédé de stérilisation provoque ≤ 10% (de préférence ≤ 5%, ≤ 3%, ≤ 1%) d'alkylation de l'antagoniste du VEGF. Dans un mode de réalisation, la seringue pré-remplie a été stérilisée en utilisant le procédé EtO, mais la surface externe de la seringue a ≤ 1 ppm, de préférence ≤ 0,2 ppm de résidu de EtO. Dans un mode de réalisation, la seringue pré-remplie a été stérilisée en utilisant le
25 peroxyde d'hydrogène mais la surface externe de la seringue a ≤ 1 ppm, de préférence ≤ 0,2 ppm de résidu de peroxyde d'hydrogène. Dans un autre mode de réalisation, la seringue pré-remplie a été stérilisée en utilisant le procédé EtO, et la quantité totale de résidu de EtO trouvée à l'extérieur de la seringue et à l'intérieur de l'emballage blister est ≤ 0,1 mg. Dans un autre mode de réalisation, la seringue
30 pré-remplie a été stérilisée en utilisant le peroxyde d'hydrogène, et la quantité totale de résidu de peroxyde d'hydrogène trouvée à l'extérieur de la seringue et à l'intérieur de l'emballage blister est ≤ 0,1 mg.

Généralité

Le terme « comprenant » signifie « incluant » ainsi que « constitué par » par exemple une composition « comprenant » X peut consister exclusivement en X ou peut inclure quelque chose de plus, par exemple X + Y.

5 Le terme « environ » par rapport à une valeur numérique x signifie par exemple $x \pm 10\%$.

Les références à une identité de séquence en pourcentage entre deux séquences d'acide aminé signifient que, lorsqu'ils sont alignés, ce pourcentage d'acides aminés est le même en comparant les deux séquences. Cet alignement et l'identité de séquence ou d'homologie en pourcentage peut être déterminé en utilisant des
10 logiciels connus dans l'art, par exemple ceux décrits dans la section 7.7.18 de *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel et associés, eds., 1987) Supplement 30. Un alignement préféré est déterminé par l'algorithme de recherche d'homologie de Smith-Waterman utilisant une recherche d'espace affine avec une pénalité d'ouverture de vide de 12 ou une pénalité d'extension de
15 vide de 2, la matrice BLOSUM de 62. L'algorithme de recherche d'homologie de Smith-Waterman est décrit dans Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

20 La figure 1 représente une vue latérale d'une seringue.

La figure 2 représente une vue en coupe d'une vue de dessus d'une seringue.

La figure 3 représente une vue d'un piston plongeur.

La figure 4 représente une coupe dans un piston plongeur.

La figure 5 représente une butée.

25

MODES DE REALISATION DE L'INVENTION

L'invention est décrite maintenant de manière plus détaillée, à titre d'exemple uniquement, en référence aux dessins.

La figure 1 représente une vue depuis un côté d'une seringue 1 comprenant un corps 2, un piston plongeur 4, un dispositif anti-retour 6 et un dispositif d'étanchéité 8.

La figure 2 représente une coupe dans la seringue 1 de la figure 1 de dessus. La seringue 1 est appropriée pour être utilisée pour une injection ophtalmique. La seringue 1 comprend un corps 2, une butée 10 et un piston plongeur 4. La seringue 1 s'étend le long d'un premier axe A. Le corps 2 comprend une sortie 12 au niveau d'une extrémité de sortie 14 et la butée 10 est agencée à l'intérieur du corps 2 de sorte qu'une surface avant 16 de la butée 10 et le corps 2 définissent une chambre à volume variable 18. La chambre à volume variable 18 contient un médicament injectable 20 comprenant une solution ophtalmique comprenant un antagoniste du VEGF tel que le ranibizumab. Le fluide injectable 20 peut être expulsé par la sortie 12 par le mouvement de la butée 10 vers l'extrémité de sortie 14, réduisant ainsi le volume de la chambre à volume variable 18. Le piston plongeur 4 comprend une surface de contact de piston plongeur 22 au niveau d'une première extrémité 24 et une tige 26 s'étendant entre la surface de contact de piston plongeur 22 et une partie arrière 25. La surface de contact de piston plongeur 22 est agencée pour entrer en contact avec la butée 10, de sorte que le piston plongeur 4 peut être utilisé pour déplacer la butée 10 vers l'extrémité de sortie 14 du corps 2. Un tel mouvement réduit le volume de la chambre à volume variable 18 et amène le fluide, situé à l'intérieur, à être expulsé par la sortie.

Le dispositif anti-retour 6 est fixé au corps 2 par couplage à une collerette terminale 28 du corps 2. Le dispositif anti-retour 6 comprend une partie de sandwich 30 qui est adaptée pour prendre sensiblement en sandwich au moins une partie de la collerette terminale 28 du corps 2. Le dispositif anti-retour 6 est adapté pour être couplé au corps 2 depuis le côté en laissant un côté du dispositif anti-retour 6 ouvert de sorte que le dispositif anti-retour 6 peut être monté sur la seringue 2.

Le corps 2 définit un alésage sensiblement cylindrique 36 qui a un rayon d'alésage. La tige 26 comprend un épaulement de tige 32 dirigé à l'opposé de l'extrémité de sortie 14. L'épaulement de tige 32 s'étend à partir d'un rayon d'épaulement de tige depuis le premier axe A qui est tel qu'il est légèrement inférieur au rayon d'alésage de sorte que l'épaulement s'adapte à l'intérieur de l'alésage 36. Le dispositif anti-retour 6 inclut un épaulement de dispositif anti-

retour 34 dirigé vers l'extrémité de sortie 14. Les épaulements 32, 34 sont configurés pour coopérer afin d'empêcher sensiblement le mouvement de la tige 26 à l'opposé de l'extrémité de sortie 14 lorsque l'épaulement de dispositif anti-retour 34 et l'épaulement de tige 32 sont en contact. L'épaulement de dispositif anti-retour 34 s'étend à partir de l'extérieur du rayon d'alésage jusqu'à un rayon inférieur au rayon d'épaulement de tige de sorte que l'épaulement de tige 32 ne peut pas passer par l'épaulement de dispositif anti-retour 34 en se déplaçant le long du premier axe A. Dans ce cas, l'épaulement de tige 32 est sensiblement en forme de disque ou de bague et l'épaulement de dispositif anti-retour 34 inclut un arc autour d'une extrémité arrière 38 du corps 2.

Le dispositif anti-retour 6 inclut également deux saillies de doigt 40 qui s'étendent dans des directions opposées à distance du corps 2 de manière sensiblement perpendiculaire au premier axe A afin de faciliter la manipulation manuelle de la seringue 1 pendant l'utilisation.

Dans cet exemple, la seringue comprend un corps de 0,5 ml rempli avec une quantité comprise entre environ 0,1 et 0,3 ml d'un médicament injectable comprenant une solution injectable de 10 mg/ml comprenant le ranibizumab. Le corps de seringue 2 a un diamètre interne compris entre environ 4,5 mm et 4,8 mm, une longueur comprise entre environ 45 mm et 50 mm.

Le piston plongeur 4 et la butée 10 sont décrits de manière plus détaillée en référence aux dernières figures.

La figure 3 représente une vue en perspective du piston plongeur 4 de la figure 1 représentant la surface de contact 22 du piston plongeur à la première extrémité 24 du piston plongeur 4. La tige 26 s'étend à partir de la première extrémité 24 jusqu'à la partie arrière 25. La partie arrière 25 inclut une collerette en forme de disque 42 pour faciliter la manipulation du dispositif par l'utilisateur. La collerette 42 fournit une plus grande surface de contact pour l'utilisateur qu'une extrémité nue de la tige 26.

La figure 4 représente une coupe dans le corps de seringue 2 et la tige 26. La tige 26 comprend quatre nervures longitudinales 44 et l'angle entre les nervures est de 90°.

La figure 5 représente une vue détaillée d'une butée 10 représentant une surface avant de forme conique 16 et trois rainures circonférentielles 52, 54, 56 autour d'un corps sensiblement cylindrique 58. L'espace axial entre la première nervure 52 et la dernière nervure 56 est d'environ 3 mm. La surface arrière 60 de la butée 10 comprend un évidement sensiblement central 62. L'évidement central 62 comprend un alésage initial 64 ayant un premier diamètre. L'alésage initial 64 allant de la surface arrière 60 à la butée 10 jusqu'à un évidement interne 66 a un second diamètre, le second diamètre étant supérieur au premier diamètre.

10 *Forces de mouvement de la butée*

Des seringues de 0,5 ml siliconées avec de l'huile de silicone < 100 µg, remplies avec Lucentis, comprenant l'une des deux formes de butée différentes ont été testées pour les forces de rupture et de coulissement maximale et moyenne. Avant le test, on a fixé des aiguilles de 30G x 0,5'' aux seringues. Le test a été réalisé à une vitesse de butée de 190 mm/min sur une longueur de parcours de 10,9 mm. La forme de butée 2 a une augmentation de 45% dans la distance entre la nervure circonférentielle avant et la nervure circonférentielle arrière.

| | | Forme de butée 1 | | | Forme de butée 2 | |
|--------------------------------|------------------------------|------------------|-------|-------|------------------|-------|
| | | Lot A | Lot B | Lot C | Lot D | Lot E |
| Force de rupture des seringues | Moyenne de 10 seringues | 2,2N | 2,3N | 1,9N | 2,1N | 2,5N |
| | Valeur individuelle maximale | 2,5N | 2,5N | 2,3N | 2,6N | 2,7N |
| Force de coulissement | Moyenne de 10 seringues | 3,1N | 3,2N | 3,1N | 4,1N | 4,6N |
| | Valeur individuelle maximale | 3,5N | 3,5N | 3,6N | 4,7N | 4,8N |

20 Pour les deux formes de butée, la force de rupture moyenne et maximale reste au-dessous de 3N. Pour les deux formes de butée, la force de coulissement moyenne et maximale reste au-dessous de 5N.

Il faut comprendre que l'invention a été décrite à titre d'exemple uniquement et que des modifications peuvent être apportées tout en restant dans la portée et l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Seringue pré-remplie, la seringue comprenant un fluide, un corps en verre, une butée et un piston plongeur, le corps comprenant une sortie au niveau d'une extrémité de sortie et la butée étant agencée à l'intérieur du corps de sorte qu'une surface avant de la butée et le corps définissent une chambre à volume variable à partir de laquelle le fluide peut être expulsé par la sortie, le piston plongeur comprenant une surface de contact à une première extrémité et une tige s'étendant entre la surface de contact du piston plongeur et une partie arrière, la surface de contact du piston plongeur étant agencée pour entrer en contact avec la butée, de sorte que le piston plongeur peut être utilisé pour forcer la butée vers l'extrémité de sortie du corps, réduisant le volume de la chambre à volume variable, caractérisée en ce que le fluide est une solution ophtalmique qui comprend un antagoniste du VEGF, dans laquelle :

(a) la seringue a un volume de remplissage maximum nominal compris entre environ 0,5 ml et environ 1 ml,

(b) la seringue est remplie avec un volume de dosage compris entre environ 0,03 ml et environ 0,05 ml de ladite solution antagoniste du VEGF,

(c) le corps cylindrique de seringue comprend moins d'environ 500 μ g d'huile de silicone, et

(d) la solution antagoniste du VEGF ne comprend pas plus que 2 particules $\geq 50 \mu$ m de diamètre par ml.

2. Seringue pré-remplie selon la revendication 1, dans laquelle la seringue est remplie d'une solution antagoniste du VEGF comprise entre environ 0,15 ml et environ 0,175 ml.

3. Seringue pré-remplie selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle la seringue est remplie avec environ 0,165 ml de ladite solution antagoniste du VEGF.

4. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la seringue est remplie avec un volume de dosage d'environ 0,05 ml d'une solution antagoniste du VEGF.

35

5. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le volume de dosage est déterminé par le volume de la chambre à volume variable lorsqu'une partie prédéterminée de la butée est alignée avec une marque d'amorce sur la seringue.

5

6. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dont le corps cylindrique a un revêtement interne d'huile de silicone qui a une épaisseur moyenne d'environ 450 nm ou moins, de préférence 400 nm ou moins, de préférence 350 nm ou moins, de préférence 300 nm ou moins, de préférence 200 nm ou moins, de préférence 100 nm ou moins, de préférence 50 nm ou moins, de préférence 20 nm ou moins.

10

7. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dont le corps cylindrique a un revêtement interne inférieur à environ 500 µg d'huile de silicone, de préférence inférieur à environ 100 µg d'huile de silicone, de préférence inférieur à environ 50 µg d'huile de silicone, de préférence inférieur à environ 25 µg d'huile de silicone, de préférence inférieur à environ 10 µg d'huile de silicone.

15

8. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dont le corps cylindrique a un revêtement interne supérieur à environ 1 µg, supérieur à environ 3 µg, supérieur à environ 5 µg, supérieur à environ 7 µg ou supérieur à environ 10 µg d'huile de silicone.

20

9. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dont le corps cylindrique a un revêtement interne d'environ 1 µg à environ 500 µg, d'environ 3 µg à environ 200 µg, d'environ 5 µg à environ 100 µg ou d'environ 10 µg à environ 50 µg d'huile de silicone.

25

10. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'huile de silicone est une émulsion DC365.

30

11. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle la seringue est dépourvue d'huile de silicone.

35

12. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la solution antagoniste du VEGF comprend en outre une ou plusieurs parmi (i) une valeur non supérieure à 5 particules $\geq 25 \mu\text{m}$ de diamètre par ml, et (ii) une valeur non supérieure à 50 particules $\geq 10 \mu\text{m}$ de diamètre par ml.

13. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la solution antagoniste du VEGF satisfait la norme USP789.

14. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'antagoniste du VEGF est un anticorps anti-VEGF.

15. Seringue pré-remplie selon la revendication 14, dans laquelle l'anticorps anti-VEGF est le ranibizumab.

16. Seringue pré-remplie selon la revendication 15, dans laquelle le ranibizumab est à une concentration de 10 mg/ml.

17. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans laquelle l'antagoniste du VEGF est un antagoniste du VEGF non anticorps.

18. Seringue pré-remplie selon la revendication 17, dans laquelle l'antagoniste du VEGF non anticorps est l'aflibercept ou le conbercept.

19. Seringue pré-remplie selon la revendication 18, dans laquelle l'antagoniste du VEGF non anticorps est l'aflibercept à une concentration de 40 mg/ml.

20. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la seringue a une force de détachement de butée inférieure à environ 11N.

21. Seringue pré-remplie selon la revendication 20, dans laquelle la seringue a une force de détachement de butée inférieure à environ 5N.

5 22. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la seringue a une force de coulissement de butée inférieure à environ 11N.

10 23. Seringue pré-remplie selon la revendication 22, dans laquelle la seringue a une force de coulissement de butée inférieure à environ 5N.

15 24. Seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications 20 à 23, dans laquelle la force de détachement de butée ou la force de coulissement de butée est mesurée à l'aide d'une seringue remplie, à une vitesse de déplacement de butée de 190 mm/min, avec une aiguille de 30 G x 0,5 pouce fixée à la seringue.

20 25. Emballage blister comprenant une seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la seringue a été stérilisée à l'aide de H₂O₂ ou EtO.

25 26. Emballage blister comprenant une seringue pré-remplie selon la revendication 25, dans lequel la surface externe de la seringue a ≤ 1 ppm de résidu de EtO ou H₂O₂.

30 27. Emballage blister comprenant une seringue pré-remplie selon la revendication 25, dans lequel la seringue a été stérilisée en utilisant les procédés EtO ou H₂O₂ et la quantité totale de résidu de EtO ou H₂O₂ trouvé à l'extérieur de la seringue et à l'intérieur de l'emballage blister est $\leq 0,1$ mg.

35 28. Emballage blister comprenant une seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications 25 à 27, dans lequel $\leq 5\%$ de l'antagoniste du VEGF est alkylé.

29. Emballage blister comprenant une seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications 25 à 28, dans lequel la seringue a été stérilisée en

utilisant le procédé EtO ou H₂O₂ avec un niveau garanti de stérilité d'au moins 10⁻⁶.

5 30. Kit comprenant : (i) une seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, ou un emballage blister comprenant une seringue pré-remplie selon l'une quelconque des revendications 25 à 29, (ii) une seringue et facultativement (iii) des instructions d'administration.

10 31. Kit selon la revendication 30, dans lequel l'aiguille est une aiguille de calibre 30 x ½ pouce.

1/1

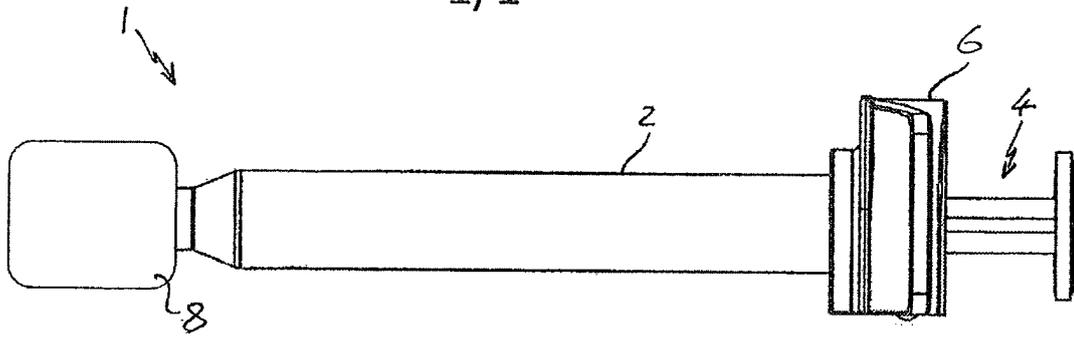


Fig 1

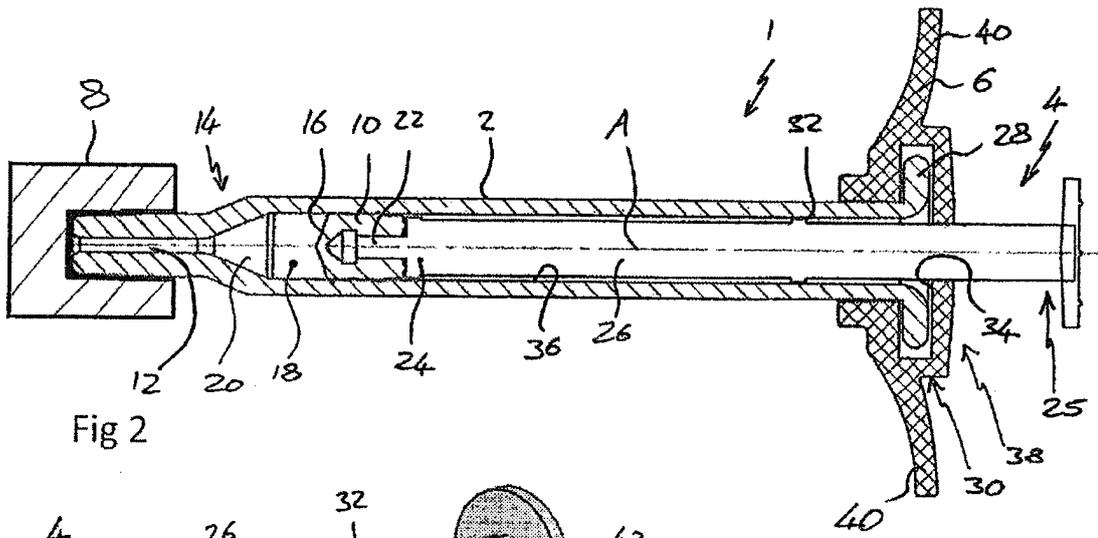


Fig 2

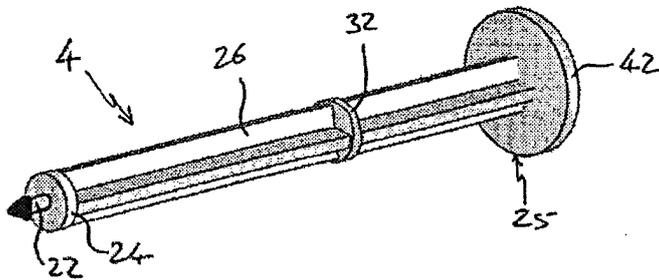


Fig 3

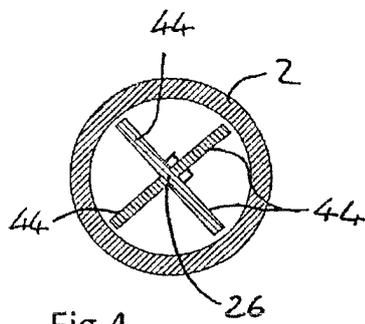


Fig 4

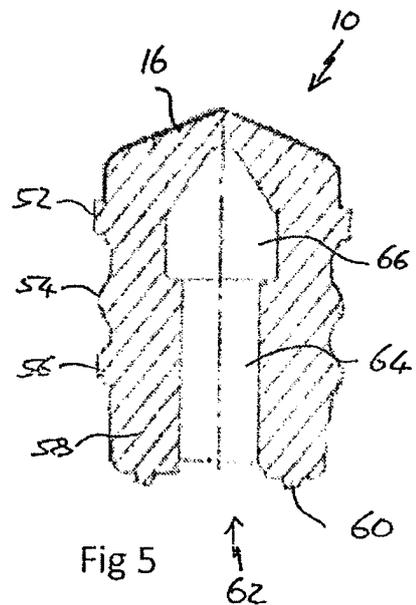


Fig 5

145161_Seq listing_ST25

50

55

60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
 65 70 75 80
 Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
 85 90 95
 Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
 115 120 125
 Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
 130 135 140
 His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
 145 150 155 160 165
 Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
 165 170 175
 Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
 180 185 190
 Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr
 195 200 205
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 210 215 220
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 245 250 255
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 260 265 270
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 275 280 285
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 290 295 300
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

325 145161_Seq listing_ST25 335
330

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

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

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

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

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

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

<210> 2
<211> 552
<212> PRT
<213> séquence artificielle

<220>
<223> conbercept

<400> 2

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu
20 25 30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu
50 55 60

Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile
65 70 75 80

Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu
85 90 95

Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys
100 105 110

Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val
115 120 125

145161_Seq listing_ST25

Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val
 130 135 140

Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn
 145 150 155 160

Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg
 165 170 175

Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr
 180 185 190

Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys
 195 200 205

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg
 210 215 220

Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu
 225 230 235 240

Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu
 245 250 255

Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu
 260 265 270

Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu
 275 280 285

Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro
 290 295 300

Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val
 305 310 315 320

Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala
 325 330 335

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 340 345 350

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 355 360 365

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 370 375 380

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 385 390 395 400

145161_Seq listing_ST25

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
405 410 415

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
420 425 430

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
435 440 445

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
450 455 460

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
465 470 475 480

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
485 490 495

Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
500 505 510

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
515 520 525

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
545 550

<210> 3
<211> 126
<212> PRT
<213> séquence artificielle

<220>
<223> DARPin MP0112

<400> 3

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

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

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

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

Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile
Pge p

