



(10) **DE 20 2012 011 260 U1** 2013.04.18

(12)

## Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2012 011 260.0**

(22) Anmeldetag: **23.11.2012**

(47) Eintragungstag: **11.02.2013**

(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **18.04.2013**

(51) Int Cl.: **A61M 5/31 (2013.01)**

**A61M 5/178 (2013.01)**

**A61K 39/395 (2013.01)**

(30) Unionspriorität:

**12174860**                      **03.07.2012**    **EP**

**12189649**                      **23.10.2012**    **EP**

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:

**Patentanwälte Henkel, Breuer & Partner, 80333,  
München, DE**

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:

**Novartis AG, 4056, Basel, CH**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

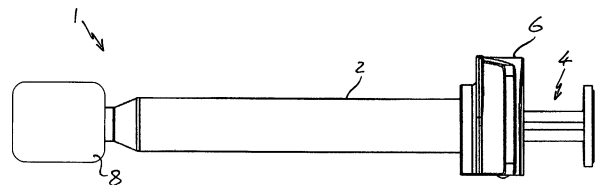
(54) Bezeichnung: **Ranibizumab-Spritze**

(57) Hauptanspruch: Eine vorgefüllte Spritze, wobei die Spritze einen Körper, einen Stopper und einen Kolben umfasst, der Körper umfasst einen Auslass an einem Auslassende, und der Stopper ist derart innerhalb des Körpers angeordnet, dass eine frontale Oberfläche des Stoppers und der Körper eine variable Volumenkammer beschreiben, aus der eine Flüssigkeit durch den Auslass gedrückt werden kann, der Kolben umfasst eine Kolbenkontaktoberfläche an einem ersten Ende und einen Stab, der sich zwischen der Kolbenkontaktoberfläche und einem hinteren Teil erstreckt, die Kolbenkontaktoberfläche ist angeordnet, um den Stopper zu berühren, so dass der Kolben dazu verwendet werden kann, den Stopper zum Auslassende des Körpers hin zu drücken, wobei das Volumen der variablen Volumenkammer reduziert wird,

dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit eine ophthalmische Lösung ist, die einen VEGF-Antagonisten umfasst, wobei

(a) die Spritze ein nominales maximales Füllvolumen von zwischen etwa 0,5 ml und etwa 1 ml aufweist,

(b) die Spritze mit zwischen etwa...



**Beschreibung**

## TECHNISCHES GEBIET

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Spritze, insbesondere eine kleinvolumige Spritze, die sich zum Verabreichen ophthalmischer Injektionen eignet.

## STAND DER TECHNIK

**[0002]** Patienten werden viele Medikamente mit Hilfe einer Spritze verabreicht, mit der der Anwender das Medikament anwenden kann. Wird einem Patienten ein Medikament in einer Spritze verabreicht, geschieht dies oft, um es dem Patienten oder einer Pflegeperson zu ermöglichen, das Medikament selbst zu injizieren. Für die Patientensicherheit und die Unversehrtheit des Medikaments ist es wichtig, dass die Spritze und deren Inhalte ausreichend steril sind, um Infektionen und andere Risiken für die Patienten zu vermeiden. Die Sterilisation kann durch eine abschließende Sterilisation erreicht werden, bei der das zusammengefügte Produkt, das sich typischerweise bereits in der dazugehörigen Verpackung befindet, unter Zuhilfenahme von Hitze oder eines sterilisierenden Gases sterilisiert wird.

**[0003]** Im Fall von kleinvolumigen Spritzen, zum Beispiel jenen für Injektionen in das Auge, bei denen beabsichtigt ist, dass ungefähr 0,1 ml oder weniger der Flüssigkeit injiziert werden sollen, kann die Sterilisation zu Problemen führen, die bei größeren Spritzen nicht unbedingt auftreten. Druckveränderungen innerhalb oder außerhalb der Spritze können dazu führen, dass sich Teile der Spritze unvorhersehbar bewegen, was Dichteigenschaften verändern und unter Umständen die Sterilität beeinträchtigen kann.

**[0004]** Zudem sind bestimmte Therapeutika, wie biologische Moleküle, besonders sterilisationsempfindlich, handelt es sich um eine kalte Gassterilisation, eine thermische Sterilisation oder eine Bestrahlung. Daher ist ein vorsichtiger Balanceakt notwendig, um sicherstellen, dass, während ein geeigneter Sterilisationsgrad erreicht wird, die Spritze weiterhin entsprechend abgedichtet bleibt, damit das Therapeutikum nicht beeinträchtigt wird.

**[0005]** Deshalb besteht ein Bedarf nach einer neuen Spritzenkonstruktion, die eine stabile Abdichtung für ihre Inhalte bietet, aber eine leichte Handhabung beibehält.

## OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

**[0006]** Die vorliegende Erfindung stellt eine vorgefüllte Spritze bereit, die Spritze umfasst einen Körper, einen Stopper und einem Kolben, wobei der Körper an einem Auslass-Ende einen Auslass umfasst und der Stopper im Körper so angeordnet ist, dass die frontale Oberfläche des Stoppers und der Körper eine Kammer mit variablem Volumen bzw. variable Volumenkommer beschreiben, aus der eine Flüssigkeit durch den Auslass gedrückt wird, der Kolben umfasst eine Kolbenkontaktfläche an einem ersten Ende und einen Stab, der sich zwischen der Kolbenkontaktfläche und einem hinteren Teil erstreckt, die Kolbenkontaktfläche ist derart angeordnet, um den Stopper zu berühren, damit der Kolben dazu benutzt werden kann, den Stopper zum Auslass-Ende des Körpers zu drücken, wobei das Volumen der Kammer mit variablem Volumen vermindert wird, gekennzeichnet dadurch, dass die Flüssigkeit eine ophthalmische Lösung umfasst. In einer Ausführungsform umfasst die ophthalmische Lösung einen VEGF-Antagonisten.

**[0007]** In einer Ausführungsform eignet sich die Spritze für ophthalmische Injektionen, insbesondere intravitreale Injektionen und verfügt daher über ein geeignet geringes Volumen. Die Spritze kann auch frei von Silikonöl sein oder nahezu frei von Silikonöl sein, oder kann eine geringe Menge an Silikonöl als Schmiermittel enthalten.

**[0008]** Bei ophthalmischen Injektionen ist es für die ophthalmische Lösung von erheblicher Bedeutung einen besonders niedrigen Partikelgehalt aufzuweisen. In einer Ausführungsform entspricht die Spritze der Anforderung des Standards 789 (USP789) des US Arzneimittelbuchs (engl.: US Pharmacopeia).

## Spritze

**[0009]** Der Körper der Spritze kann im Wesentlichen eine zylindrische Hülle sein oder kann im Wesentlichen eine zylindrische Bohrung mit einer nicht kreisförmigen äußeren Form einschließen. Das Auslass-Ende des Körpers schließt einen Auslass ein, durch den eine Flüssigkeit, die sich innerhalb der variablen Volumenkommer befindet, herausgedrückt werden kann, während das Volumen der besagten Kammer vermindert wird. Der

Auslass kann einen Vorsprung vom Auslass-Ende umfassen, durch den sich ein Kanal erstreckt mit einem kleineren Durchmesser als der Durchmesser der variablen Volumenkammer. Der Auslass kann, zum Beispiel über eine Luer-Lock-Verbindung, für die Verbindung mit einer Nadel oder anderem Zubehör, wie einer Dichtungsvorrichtung, die die variable Volumenkammer abdichten kann, gestaltet sein, er kann aber genutzt oder entfernt werden, um die variable Volumenkammer zu entsiegeln und erlaubt eine Verbindung der Spritze mit anderem Zubehör, wie zum Beispiel einer Nadel. Eine solche Verbindung kann direkt zwischen der Spritze und dem Zubehör, oder unter Zuhilfenahme der Dichtungsvorrichtung hergestellt werden. Der Körper erstreckt sich entlang einer ersten Achse vom Auslass-Ende zum hinteren Ende.

**[0010]** Der Körper kann aus Kunststoff (z. B. ein zyklisches Olefinpolymer) oder Glas hergestellt werden und kann Spuren davon auf einer Oberfläche einschließen, um als Injektionsführung zu wirken. In einer Ausführungsform kann der Spritzenkörper über eine Füllmarkierung verfügen. Diese ermöglicht es dem Behandelnden, einen zuvor festgelegten Teil des Stoppers (wie die Spitze der vorderen Oberfläche oder eine der umlaufenden Lamellen, diese werden später besprochen) an der Markierung auszurichten, wodurch überschüssige ophthalmische Lösung oder jegliche Luftblasen aus der Spritze gedrückt werden. Der Füllvorgang stellt sicher, dass dem Patienten eine genaue zuvor festgelegte Dosis verabreicht wird.

**[0011]** Der Stopper kann aus Gummi, Silikon oder aus einem anderen geeigneten elastisch verformbaren Material hergestellt sein. Im Wesentlichen kann der Stopper eine zylindrische Form aufweisen, und der Stopper kann eine oder mehrere umlaufende Lamellen um eine äußere Oberfläche des Stoppers einschließen, der Stopper und die Lamellen sind dabei so ausgelegt, dass die Lamellen mit einer inneren Oberfläche des Spritzenkörpers für eine im Wesentlichen flüssigkeitsbeständige Abdichtung sorgen. Die frontale Oberfläche des Stoppers kann irgendeine geeignete Form aufweisen, zum Beispiel im Wesentlichen eben, im Wesentlichen konisch oder gewölbt. Die hintere Oberfläche des Stoppers kann über eine zentrale Aussparung verfügen. Eine solche Aussparung könnte genutzt werden, um einen Kolben mit dem Stopper zu verbinden, unter Verwendung einer Schnappvorrichtung oder eines Gewindeanschlusses auf bekannte Weise. Der Stopper kann im Wesentlichen rotationssymmetrisch zu einer Achse durch den Stopper vorliegen.

**[0012]** Der Kolben umfasst eine Kolbenkontaktfläche, und ausgehend davon erstreckt sich ein Stab von der Kolbenkontaktfläche bis zum einem hinteren Teil. Der hintere Teil kann über einen Kontaktteil für einen Benutzer verfügen, der so gestaltet ist, dass er von einem Benutzer bei einer Injektion berührt wird. Der Kontaktteil für einen Benutzer kann einen im Wesentlichen scheibenförmigen Teil umfassen, der Radius der Scheibe erstreckt sich im Wesentlichen senkrecht zur der Achse, entlang welcher der Stab verläuft. Der Kontaktteil für einen Benutzer könnte jede geeignete Form aufweisen. Die Achse, entlang welcher der Stab verläuft, kann die erste Achse sein oder kann im Wesentlichen parallel zur ersten Achse verlaufen.

**[0013]** Die Spritze kann über eine rückwärtige Sperre verfügen, die sich am hinteren Ende des Spritzenkörpers befindet. Die rückwärtige Sperre kann aus der Spritze entfernbar sein. Verfügt der Spritzenkörper über terminale Ausleger an dem zum Auslass-Ende gegenüberliegenden Ende, kann die rückwärtige Sperre so konfiguriert werden, dass sie die terminalen Ausleger des Körpers im Wesentlichen umgibt, da dies eine Bewegung der rückwärtigen Sperre in eine Richtung parallel zur ersten Achse verhindert.

**[0014]** Der Stab kann über mindestens eine vom Auslass-Ende wegweisende Stabschulter verfügen, und die rückwärtige Sperre kann eine in Richtung des Auslass-Endes ausgerichtete Schulter der rückwärtigen Sperre aufweisen, um zusammen mit der Schulter des Stabes im Wesentlichen zu verhindern, dass sich der Stab vom Auslass-Ende entfernt, wenn sich die Schulter der rückwärtigen Sperre und die Stabschulter berühren. Eine Einschränkung der Bewegung des Stabes vom Auslass-Ende weg kann dabei helfen, Sterilität während der letzten Schritte des Sterilisationsvorgangs oder anderer Vorgänge aufrechtzuerhalten, bei denen sich der Druck innerhalb der variablen Volumenkammer und außerhalb der variablen Kammer verändern kann. Während solcher Vorgänge kann jegliches Gases, das in der variablen Volumenkammer eingeschlossen ist, oder können sich Blasen, die sich in einer darin befindlichen Flüssigkeit bilden können, im Volumen ändern und so verursachen, dass sich der Stopper bewegt. Die Bewegung des Stoppers weg vom Auslass könnte zur Aufbrechen eines durch den Stopper errichteten Sterilitätsbereichs führen. Dies ist besonders bei kleinvolumigen Spritzen wichtig, bei denen die Toleranzwerte bei den Bauteilgrößen viel enger gesteckt sind und der Stopper über eine geringere Flexibilität verfügt. Der Begriff Sterilitätsbereich, wie er hier verwendet wird, wird genutzt, um sich auf einen Bereich in der Spritze zu beziehen, der vom Stopper gegen das Eindringen von beiden Enden der Spritze abgedichtet wird. Dabei kann es sich um den Bereich zwischen einer Dichtung des Stoppers handeln, zum Beispiel einer umlaufenden Lamelle, welche sich am nächsten zum Auslass befindet, und einer Dichtung des Stoppers, zum Beispiel eine umlaufende Lamelle, welche am weitesten vom Auslass

entfernt ist. Die Entfernung zwischen diesen beiden Dichtungen bestimmt den Sterilitätsbereich des Stoppers, da der Stopper in einer sterilen Umgebung in die Spritzenzylinder eingebracht wird.

**[0015]** Um die Sterilität während der oben genannten Vorgänge weiter aufrechtzuerhalten, kann der Stopper eine vordere umlaufende Lamelle und eine rückwärtige umlaufende Lamelle umfassen, und diese Lamellen können in einer Richtung entlang der ersten Achse durch einem Mindestabstand von 3 mm, 3,5 mm, 3,75 mm, 4 mm oder mehr getrennt voneinander sein. Eine oder mehrere zusätzliche Lamellen (zum Beispiel 2, 3, 4 oder 5 zusätzliche Lamellen, oder zwischen 1-10, 2-8, 3-6 oder 4-5 zusätzliche Lamellen) können zwischen den vorderen und hinteren Lamellen angeordnet sein. Gemäß einer Ausführungsform gibt es insgesamt drei umlaufende Lamellen.

**[0016]** Ein Stopper mit solch einem verbesserten Sterilitätsbereich kann auch einen Schutz für das injizierbare Medikament während eines letzten Sterilisationsverfahrens bieten. Weitere Lamellen am Stopper oder ein größerer Abstand zwischen den vorderen und hinteren Lamellen können die potentielle Exposition des Medikaments gegenüber dem sterilisierenden Mittel vermindern. Jedoch kann die zunehmende Lamellenanzahl die Reibung zwischen dem Stopper und dem Spritzenkörper erhöhen und somit die Handhabbarkeit herabsetzen. Während dies überwunden werden kann, indem man die Silikonisierung der Spritze erhöht, ist eine solche Erhöhung des Silikonöllevels bei Spritzen für den ophthalmischen Gebrauch besonders unerwünscht.

**[0017]** Die Stabschulter kann innerhalb des Außendurchmessers des Stabes oder außerhalb des Außendurchmessers des Stabes angeordnet werden. Durch das Bereitstellen einer Schulter, die sich über den Außendurchmesser des Stabes hinaus erstreckt, aber immer noch in den Körper passt, kann die Schulter dazu beitragen die Bewegung des Stabes im Körper zu stabilisieren, indem sie die Bewegung des Stabes senkrecht zur ersten Achse verringert. Die Stabschulter kann jedes dafür geeignete Element zum Bilden einer Schulter auf dem Stab umfassen, aber in einer Ausführungsform umfasst die Stabschulter einen im Wesentlichen scheibenförmigen Teil auf dem Stab.

**[0018]** In einer Ausführungsform der Spritze, bei der die Kolbenkontaktfläche den Stopper berührt und die variable Volumenkommer ihr vorgesehene Maximalvolumen aufweist, gibt es einen Zwischenraum von nicht mehr als 2 mm zwischen der Stabschulter und der Schulter der rückwärtigen Sperre. In einigen Ausführungsformen beträgt der Zwischenraum weniger als etwa 1,5 mm und in einigen weniger als 1 mm. Dieser Abstand wird gewählt, um im Wesentlichen eine übermäßige Rückwärtsbewegung (vom Auslass-Ende weg) des Stoppers erheblich zu verringern oder zu verhindern.

**[0019]** In einer Ausführung hat die variable Volumenkommer einen Innendurchmesser von mehr als 5 mm oder 6 mm, oder weniger als 3 mm oder 4 mm. Der Innendurchmesser kann zwischen 3 mm und 6 mm, oder zwischen 4 mm und 5 mm betragen.

**[0020]** In einer anderen Ausführungsform ist die Spritze so dimensioniert, dass sie ein nominales maximales Füllvolumen zwischen etwa 0,1 ml und etwa 1,5 ml aufweist. Bei bestimmten Ausführungsformen liegt das nominale maximale Füllvolumen bei etwa 0,5 ml und etwa 1 ml. Bei bestimmten Ausführungsformen liegt das nominale maximale Füllvolumen bei etwa 0,5 ml oder etwa 1 ml, oder etwa 1,5 ml.

**[0021]** Die Länge des Spritzenkörpers kann weniger als 70 mm, weniger als 60 mm oder weniger als 50 mm betragen. In einer Ausführungsform liegt die Länge des Spritzenkörpers zwischen 45 mm und 50 mm.

**[0022]** In einer Ausführungsform ist die Spritze mit zwischen etwa 0,01 ml und etwa 1,5 ml (zum Beispiel zwischen etwa 0,05 ml und etwa 1 ml, zwischen etwa 0,1 ml und etwa 0,5 ml, zwischen etwa 0,15 ml und etwa 0,175 ml) einer VEGF-Antagonistenlösung gefüllt. Bei einer Ausführungsform ist die Spritze mit 0,165 ml einer VEGF-Antagonistenlösung gefüllt. Natürlich ist eine Spritze typischerweise mit mehr als der gewünschten Dosis, die dem Patienten verabreicht werden soll, gefüllt, um den Verlust aufgrund von „Totraum“ in der Spritze und der Nadel zu berücksichtigen. Es kann auch ein gewisser Verlust auftreten, wenn die Spritze vom Behandelnden gefüllt wird, damit sie zur Verabreichung an den Patienten zur Verfügung steht.

**[0023]** Daher ist die Spritze in einer Ausführungsform mit einem Dosiervolumen (d. h. das für die Verabreichung an den Patienten vorgesehene Medikamentenvolumen) zwischen etwa 0,01 ml und etwa 1,5 ml (z. B. zwischen etwa 0,05 ml und etwa 1 ml, zwischen etwa 0,1 ml und etwa 0,5 ml) einer VEGF-Antagonistenlösung. In einer Ausführungsform liegt das Dosiervolumen zwischen etwa 0,03 ml und etwa 0,05 ml. Für Lucentis zum Beispiel beträgt das Dosiervolumen 0,05 ml oder 0,03 ml (0,5 mg oder 0,3 mg) einer 10 mg/ml injizierbaren

Medikamentenlösung; für Eylea beträgt das Dosiervolumen 0,05 ml einer 40 mg/ml injizierbaren Medikamentenlösung.

**[0024]** In einer Ausführungsform ist der Spritzenkörper zwischen etwa 45 mm und etwa 50 mm lang, der Innendurchmesser liegt zwischen etwa 4 mm und etwa 5 mm, das Füllvolumen beträgt zwischen etwa 0,12 und etwa 0,3 ml und das Dosiervolumen liegt zwischen etwa 0,03 ml und etwa 0,05 ml.

**[0025]** Da die Spritze eine Medikamentenlösung enthält, kann der Auslass zur Aufrechterhaltung der Sterilität des Medikamentes reversibel abgedichtet sein. Diese Abdichtung kann durch die Verwendung einer Dichtungsvorrichtung erreicht werden, wie im Stand der Technik bekannt ist. Zum Beispiel das von Vetter Pharma International GmbH erhältliche OVS<sup>TM</sup>-System.

**[0026]** Typischerweise wird die Spritze silikonisiert, um eine leichte Handhabung zu ermöglichen, d. h. das Auftragen von Silikonöl auf die Innenseite des Zylinders, was die Kraft, die zum Bewegen des Stoppers aufgebracht werden muss, verringert. Für den ophthalmischen Gebrauch ist es jedoch wünschenswert, die Wahrscheinlichkeit, dass Silikonöltropfen ins Auge injiziert werden, zu senken. Außerdem kann Silikonöl zur Aggregation von Proteinen führen. Eine typische 1 ml-Spritze umfasst 100–800 µg Silikonöl im Zylinder. Daher enthält eine Spritze gemäß der Erfindung in einer Ausführungsform weniger als etwa 800 µg (d. h. annähernd weniger als etwa 500 µg, weniger als etwa 300 µg, weniger als etwa 200 µg, weniger als etwa 100 µg, weniger als etwa 75 µg, weniger als etwa 50 µg, weniger als etwa 25 µg, weniger als etwa 15 µg, weniger als etwa 10 µg) Silikonöl im Zylinder. Verfahren zur Messung der Silikonölmenge in solch einem Spritzenzylinder sind bereits im Stand der Technik bekannt und umfassen zum Beispiel unterschiedliche Wiegeverfahren und eine Quantifizierung durch Infrarotspektroskopie des mit einem geeigneten Lösungsmittel verdünnten Öls. Verschiedene Arten von Silikonöl sind verfügbar, aber typischerweise wird entweder DC360 (Dow Corning<sup>®</sup>; mit einer Viskosität von 1000 cP) oder eine DC365 Emulsion (Dow Corning<sup>®</sup>; DC360-Öl mit einer Viskosität von 350 cP) für die Spritzensilikonisierung verwendet. In einer Ausführungsform enthält die vorgefüllte Spritze gemäß der Erfindung eine DC365 Emulsion.

**[0027]** Bei Versuchen wurde herausgefunden, dass im Fall von Spritzen mit geringen Größen, wie die oben genannten, und vor allem denjenigen, die in Verbindung mit den unten stehenden Figuren beschrieben werden, die Losbrech- und Gleitkräfte für den Stopper in der Spritze weitgehend unberührt bleiben von einer Verminderung der Silikonierungsgrade weit unter die derzeitigen Standardwerte auf die hier genannten Levels. Dies steht im Gegensatz zur gebräuchlichen Denkweise, die zur Annahme führen würde, dass im Falle einer Verringerung des Silikonöls, die erforderlichen Kräfte zunehmen würden. Eine zu hohe Kraft, die erforderlich wäre, um den Stopper zu bewegen, kann bei einigen Nutzern während des Gebrauchs zu Problemen führen, zum Beispiel könnte eine genaue Dosierungseinstellung oder eine reibungslose Verabreichung der Dosis erschwert werden, falls viel Kraft von Nöten ist, um den Stopper in Bewegung zu setzen und/oder ihn in Bewegung zu halten. Die Losbrech- und Gleitkräfte bei im Stand der Technik bekannten vorgefüllten Spritzen liegen typischerweise in der Größenordnung von unter 20 N, wobei aber vorgefüllte Spritzen etwa 100 µg bis etwa 800 µg Silikonöl enthalten. In einer Ausführungsform beträgt die Gleit-/Rutschkraft für den Stopper in der vorgefüllten Spritze weniger als etwa 11 N oder weniger als 9 N, weniger als 7 N, weniger als 5 N oder zwischen etwa 3 N bis 5 N. In einer Ausführungsform beträgt die Losbrechkraft weniger als etwa 11 N oder weniger als 9 N, weniger als 7 N, weniger als 5 N oder zwischen etwa 2 N bis 5 N. Es ist zu beachten, dass solche Messwerte eher für eine gefüllte Spritze gelten als für eine leere Spritze. Die Kräfte werden typischerweise bei einem Stopper gemessen, der mit einer Geschwindigkeit von 190 mm/min bewegt wird. In einer Ausführungsform verfügt die Spritze über ein nominales maximales Füllvolumen zwischen etwa 0,5 ml und 1 ml, beinhaltet weniger als etwa 100 µg Silikonöl, und die Losbrechkraft liegt zwischen etwa 2 N bis 5 N.

**[0028]** In einer Ausführungsform verfügt der Spritzenzylinder über eine Silikoninnenbeschichtung, die eine durchschnittliche Dicke von ungefähr 450 nm oder weniger (d. h. 400 nm oder weniger, 350 nm oder weniger, 300 nm oder weniger, 200 nm oder weniger, 100 nm oder weniger, 50 nm oder weniger, 20 nm oder weniger) hat. Verfahren zur Messung der Dicke der Silikonölschicht in einer Spritze sind im Stand der Technik bekannt und schließen die „rap. ID Layer Explorer<sup>®</sup>“-Anwendung ein, die auch genutzt werden kann, um die Silikonölmenge in einem Spritzenzylinder zu bestimmen.

**[0029]** In einer Ausführungsform ist die Spritze frei oder nahezu frei von Silikonöl. Solch niedrige Silikonölschichten können erreicht werden, indem man unbeschichtete Spritzenzylinder verwendet und/oder Silikonöl als ein Schmiermittel vermeidet bei einem Produkt, das Bauteile bzw. Maschinenteile berührt, oder Pumpen bei der Spritzenanordnung und Befüllung.

**[0030]** Die Spritze gemäß der Erfindung kann auch bestimmten Anforderungen beim Partikelgehalt gerecht werden. In einer Ausführungsform umfasst die ophthalmische Lösung nicht mehr als 2 Partikel von  $\geq 50 \mu\text{m}$  im Durchmesser pro ml. In einer Ausführungsform umfasst die ophthalmische Lösung nicht mehr als 5 Partikel von  $\geq 25 \mu\text{m}$  im Durchmesser pro ml. In einer Ausführungsform umfasst die ophthalmische Lösung nicht mehr als 50 Partikel von  $\geq 10 \mu\text{m}$  im Durchmesser pro ml. In einer Ausführungsform umfasst die ophthalmische Lösung nicht mehr als 2 Partikel von  $\geq 50 \mu\text{m}$  im Durchmesser pro ml, nicht mehr als 5 Partikel von  $\geq 25 \mu\text{m}$  im Durchmesser pro ml und nicht mehr als 50 Partikel von  $\geq 10 \mu\text{m}$  im Durchmesser pro ml. In einer Ausführungsform entspricht eine Spritze gemäß der Erfindung USP789. In einer Ausführungsform verfügt die Spritze über einen niedrigen Silikonöllevel, der ausreichend ist, damit die Spritze den Anforderungen von USP 789 entspricht.

#### VEGF-Antagonisten

##### VEGF-Antikörper-Antagonisten

**[0031]** VEGF ist ein gut beschriebenes Signalprotein, das die Angiogenese fördert. Zwei VEGF-Antikörper-Antagonisten wurden für die Nutzung beim Menschen zugelassen, nämlich Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®).

##### Nicht-antikörperartige VEGF-Antagonisten

**[0032]** In einem Aspekt der Erfindung ist ein nicht-antikörperartiger VEGF-Antagonist ein Immunoadhäsion. Solch ein Immunoadhäsion ist Aflibercept (Eylea®), das vor kurzem für die Nutzung beim Menschen zugelassen wurde und das auch als VEGF-Trap (Holash et al. (2002) PNAS USA 99: 11393–98; Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13: 4623–7s) bekannt ist. Aflibercept ist der bevorzugte nicht-antikörperartige VEGF-Antagonist zur Verwendung mit der Erfindung. Aflibercept ist ein rekombinantes, humanes lösliches VEGF Rezeptor-Fusionsprotein, das aus Teilen der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren 1 und 2, fusioniert mit dem Fc-Teil des humanen IgG1 besteht. Es ist ein dimeres Glycoprotein mit einem Proteingewicht von 97 Kilodalton (kDa) und enthält Glycosylierungen, die zusätzliche 15% der gesamten Molekularmasse ausmachen, was zu einem Gesamtmolekulargewicht von 115 kDa führt. Üblicherweise wird es als ein Glycoprotein durch Expression in rekombinanten CHO K1-Zellen erzeugt. Jedes Monomer kann die folgende Aminosäuresequenz (SEQ ID NO: 1) aufweisen:

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWD SRK  
 GFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLV LNC  
 TARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLY  
 TCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP  
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL  
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY  
 PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHE  
 ALHNHYTQKSLSLSPG

und Disulfidbrücken können zwischen den Resten 30-79, 124-185, 246-306 und 352-410 innerhalb jedes Monomers, und zwischen den Resten 211-211 und 214-214 zwischen den Monomeren gebildet werden.

**[0033]** Ein weiteres nicht-antikörperartiges VEGF-Antagonisten-Immunoadhäsion, das sich derzeit in der vorklinischen Entwicklung befindet, ist ein rekombinantes humanes lösliches VEGF-Rezeptor-Fusionsprotein, ähnlich von VEGF-Trap, welches extrazellulären Ligandenbindungsdomänen 3 und 4 aus VEGFR2/KDR und Domäne 2 aus VEGFR1/Flt-1 enthält; diese Domänen sind mit einem Proteinfragment des humanen IgG Fc fusioniert (Li et al., 2011 Molecular Vision 17: 797–803). Dieser Antagonist bindet an die Isoformen VEGF-A, VEGF-B und VEGF-C. Das Molekül wird erzeugt, indem man zwei verschiedene Herstellungsverfahren nutzt, die zu unterschiedlichen Glycosylierungsmustern im fertigen Protein führen. Die zwei Glycoformen werden als KH902 (Conbercept) und KH906 bezeichnet. Das Fusionsprotein kann die folgende Aminosäuresequenz aufweisen (SEQ ID NO: 2):

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNIT  
 VTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT  
 IIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPPSSKHQHKLVNRDLKTQSG  
 SEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVE  
 ATVGERVRLPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSRDTGNYTVILTN  
 PISKEKQSHVVSLLVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE  
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL  
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS  
 SDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL  
 LHNHYTQKSLSLSPGK

und wie VEGF-Trap als ein Dimer vorkommen. Dieses Fusionsprotein und damit verwandte Moleküle werden in EP1767546 genauer beschrieben.

**[0034]** Andere nicht-antikörperartige VEGF-Antagonisten umfassen Antikörper-Mimetika (z. B. Affibody®-Moleküle, Affiline, Affitine, Anticaline, Avimere, Kunitz-Domänenpeptide, und Monokörper) mit VEGF-Antagonistenaktivität. Dies schließt rekombinante Bindungsproteine ein, die eine Ankyrin-Wiederholungsdomäne umfassen, die VEGF-A bindet und es daran hindert, sich an VEGFR-2 zu binden. Ein Beispiel für solch ein Molekül ist DARPin® MP0112. Die Ankyrin-Bindungsdomäne kann die folgende Aminosäuresequenz haben (SEQ ID NO: 3):

GSDLGKLLLEAARAGQDDEVRLMANGADVNTADSTGWTPLHLAVPWGHLEIVEVLLK  
 YGADVNAKDFQGWTPHLAAAIGHQEIVEVLLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNED  
 LAEILQKAA

**[0035]** Rekombinante Bindungsproteine, die eine Ankyrin-Wiederholungsdomäne umfassen, die VEGF-A bindet und daran hindert sich an VEGFR-2 zu binden, werden in WO2010/060748 und WO2011/135067 genauer beschrieben.

**[0036]** Weitere spezifische Antikörper-Mimetika mit einer VEGF-Antagonisten-Aktivität sind das 40 kD schwere pegylierte Anticalin PRS-050 und der Monokörper Angiocept (CT-322).

**[0037]** Der zuvor erwähnte nicht-antikörperartige VEGF-Antagonist kann modifiziert werden, um dessen pharmakokinetische Eigenschaften oder die Bioverfügbarkeit weiter zu verbessern. Zum Beispiel kann ein nicht-antikörperartiger VEGF-Antagonist chemisch modifiziert werden (z. B. pegyliert), um seine in vivo Halbwertszeit zu verlängern. Alternativ oder zusätzlich kann er durch Glykosylierung oder das Zufügen weiterer Glykosylierungsstellen modifiziert werden, die in der Proteinsequenz des natürlichen Proteins, von dem der VEGF-Antagonist abgeleitet wurde, nicht vorhanden sind.

**[0038]** Varianten des oben beschriebenen VEGF-Antagonisten, die verbesserte Eigenschaften für die erwünschte Anwendung aufweisen, können durch die Addition oder Deletion von Aminosäuren hergestellt werden. Gewöhnlich werden diese Aminosäuresequenzvarianten eine Aminosäuresequenz aufweisen, die zumindest 60% Aminosäure-Sequenzidentität mit der Aminosäuresequenz SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 oder SEQ ID NO: 3, vorzugsweise zumindest 80%, weiter bevorzugt zumindest 85%, weiter bevorzugt zumindest 90% und am meisten bevorzugt zumindest 95% aufweisen, wobei z. B. 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% und 100% eingeschlossen sind. Identität oder Homologie bezüglich dieser Sequenz wird hier definiert als der Prozentsatz der Aminosäurereste in der Kandidatensequenz, die mit SEQ ID 1, SEQ ID: 2 oder SEG ID NO: 3 identisch sind, nach einer Alignment-Anordnung der Sequenzen und einem Einführen von Lücken, falls erforderlich, um den maximalen Prozentsatz an Sequenzidentität zu erreichen, wobei jegliche konservativen Substitutionen als Teil der Sequenzidentität nicht berücksichtigt werden.

**[0039]** Sequenzidentität kann durch Standardverfahren bestimmt werden, die gewöhnlich verwendet werden, um die Ähnlichkeit der Position von Aminosäuren von zwei Polypeptiden zu vergleichen. Beim Verwenden

eines Computerprogramms, wie BLAST oder FASTA, werden zwei Polypeptide durch Alignment angeordnet, um eine optimale Paarung der entsprechenden Aminosäuren zu erzielen (entweder entlang der vollständigen Länge einer oder beider Sequenzen oder entlang eines vorbestimmten Teils einer oder beider Sequenzen). Die Programme stellen standardmäßig einen Parameter für den Beginn (engl.: opening penalty) und standardmäßig einen Parameter für die Leerstellen (engl.: gap penalty) bereit, und eine Scoring-Matrize, wie PAM 250 [eine Standard-Scoring-Matrize; siehe Dayhoff et al., in „Atlas of Protein Sequence and Structure“, Bd. 5, Ergänzungsband 3 (1978)], kann zusammen mit dem Computerprogramm verwendet werden. Zum Beispiel kann die prozentuale Identität anschließend berechnet werden: Die Gesamtanzahl identischer Paarungen multipliziert mit 100 und anschließend geteilt durch die Summe der Länge der längeren Sequenz innerhalb des gepaarten Bereichs und die Anzahl der Leerstellen, die in den längeren Sequenzen eingeführt sind, um die beiden Sequenzen durch ein Alignment anzuordnen.

**[0040]** Vorzugsweise bindet der nicht-antikörperartige VEGF-Antagonist gemäß der Erfindung an VEGF über eine oder mehrere Protein-Domäne(n), die nicht von der Antigen-Bindungsdomäne eines Antikörpers abgeleitet sind. Der nicht-antikörperartige VEGF-Antagonist gemäß der Erfindung ist vorzugsweise proteinös, kann aber Modifikationen einschließen, die nicht proteinös sind (z. B. Pegylierung, Glykosylierung).

### Therapie

**[0041]** Die erfindungsgemäße Spritze kann verwendet werden, um eine Augenerkrankung zu behandeln, die eine choroidale Neovaskularisierung, eine altersbedingte Makuladegeneration (sowohl feuchte als auch trockene Formen), ein Makulaödem, das sekundär bei einem retinalen Gefäßverschluss (engl.: retinal vein occlusion; RVO) auftritt, einschließlich einem verzweigten RVO (engl.: branch RVO; bRVO) und einem zentralen RVO (engl.: central RVO; cRVO), eine choroidale Neovaskularisierung, die sekundär bei einer pathologischen Myopie auftritt (PM), ein diabetisches Makulaödem (DME), eine diabetische Retinopathie und eine proliferative Retinopathie einschließt, aber nicht darauf beschränkt ist.

**[0042]** Daher stellt die Erfindung ein Verfahren zum Behandeln eines Patienten bereit, der an einer Augenerkrankung leidet, die ausgewählt ist aus einer choroidalen Neovaskularisierung, einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration, einem Makulaödem, das sekundär bei einem retinalen Gefäßverschluss (RVO) auftritt, einschließlich einem verzweigten RVO (BRVO) und einem zentralen RVO (cRVO), einer choroidalen Neovaskularisierung, die sekundär bei einer pathologische Myopie (PM), auftritt, einem diabetischem Makulaödem (DME), einer diabetischen Retinopathie und einer proliferativen Retinopathie, umfassend den Schritt des Verabreichens einer ophthalmischen Lösung an den Patienten unter Verwendung einer vorgefüllten Spritze gemäß der Erfindung. Dieses Verfahren umfasst vorzugsweise ferner einen einleitenden Befüllungsschritt, bei dem der Behandelnde den Kolben der vorgefüllten Spritze drückt, um den vorbestimmten Teil des Stoppers an der Füllmarkierung auszurichten.

**[0043]** In einer Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren bereit zur Behandlung einer Augenerkrankung, die ausgewählt ist aus einer choroidalen Neovaskularisierung, einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration, einem Makulaödem, das sekundär bei einem retinalen Gefäßverschluss (RVO) auftritt, einschließlich einem verzweigtem RVO (bRVO) und einem zentralen RVO (cRVO), einer choroidalen Neovaskularisierung, die sekundär zu einer pathologische Myopie (PM) auftritt, einem diabetischen Makulaödem (DME), einer diabetischen Retinopathie und einer proliferativen Retinopathie, umfassend das Verabreichen eines nicht-antikörperartigen VEGF-Antagonisten mit einer vorgefüllten Spritze gemäß der Erfindung, wobei der Patient zuvor eine Behandlung mit einem VEGF-Antikörper-Antagonisten erhalten hat.

### Kits

**[0044]** Ebenso werden Kits bereitgestellt, welche die vorgefüllten Spritzen gemäß der Erfindung umfassen. In einer Ausführungsform umfasst ein solches Kit eine vorgefüllte Spritze gemäß der Erfindung in einer Blisterpackung. Die Blisterpackung kann selbst auf der Innenseite steril sein. In einer Ausführungsform können Spritzen gemäß der Erfindung innerhalb solcher Blisterpackungen platziert werden, um eine Sterilisation zu durchlaufen, z. B. eine abschließende Sterilisation.

**[0045]** Ein solches Kit kann ferner eine Nadel zur Verabreichung des VEGF Antagonisten umfassen. Sofern der VEGF-Antagonist intravitreal verabreicht werden soll, ist es typisch eine Nadel mit 30-Gauge  $\times$   $\frac{1}{2}$  Inch zu verwenden, obgleich 31-Gauge und 32-Gauge Nadeln verwendet werden können. Für eine intravitreale Verabreichung könnten alternativ 33-Gauge oder 34-Gauge Nadeln verwendet werden. Solche Kits können ferner Gebrauchsanweisungen umfassen. In einer Ausführungsform stellt die Erfindung eine Schachtel bereit,



die eine vorgefüllte Spritze gemäß der Erfindung enthält, die innerhalb einer Blisterpackung enthalten ist, eine Nadel und wahlweise Anleitungen zur Verabreichung.

#### Sterilisation

**[0046]** Wie oben angemerkt, kann ein abschließendes Sterilisationsverfahren verwendet werden, um die Spritze zu sterilisieren, und für ein solches Verfahren kann ein bekanntes Verfahren verwendet werden, wie ein Ethylenoxid- oder einer Wasserstoffperoxid-Sterilisationsverfahren. Nadeln, die mit der Spritze verwendet werden sollen, können, wie auch erfindungsgemäße Kits, durch dasselbe Verfahren sterilisiert werden.

**[0047]** Die Packung wird dem sterilisierenden Gas ausgesetzt, bis die Außenseite der Spritze steril ist. Nach einem solchen Verfahren kann die äußere Oberfläche der Spritze (während sie in ihrer Blisterpackung ist) für bis zu 6 Monate, 9 Monate, 12 Monate, 15 Monate, 18 Monate oder länger steril bleiben. In einer Ausführungsform weisen weniger als eine Spritze aus einer Million nachweisbar Mikroben an der Außenseite der Spritze nach 18 Monaten Lagerung auf. In einer Ausführungsform ist die vorgefüllte Spritze unter Verwendung von EtO mit einem Sterilitätssicherheitsgrad von mindestens  $10^{-6}$  sterilisiert worden. In einer Ausführungsform ist die vorgefüllte Spritze unter Verwendung von Wasserstoffperoxid mit einem Sterilitätssicherheitsgrad von mindestens  $10^{-6}$  sterilisiert worden. Selbstverständlich ist es ein Erfordernis, dass signifikante Mengen des sterilisierenden Gases nicht in die variable Volumenkommer der Spritze eindringen sollten. Der Begriff "signifikante Mengen", wie hier verwendet, bezieht sich auf eine Menge an Gas, die eine nicht akzeptable Veränderung der ophthalmischen Lösung innerhalb der variablen Volumenkommer verursachen würde. In einer Ausführungsform verursacht das Sterilisierungsverfahren  $\leq 10\%$  (vorzugsweise  $\leq 5\%$ ,  $\leq 3\%$ ,  $\leq 1\%$ ) Alkylierung des VEGF-Antagonisten. In einer Ausführungsform ist die vorgefüllte Spritze unter Verwendung von EtO sterilisiert worden, aber die äußere Oberfläche der Spritze weist  $\leq 1$  ppm, vorzugsweise  $\leq 0,2$  ppm EtO Rest auf. In einer Ausführungsform ist die vorgefüllte Spritze unter Verwendung von Wasserstoffperoxid sterilisiert worden, aber die äußere Oberfläche der Spritze weist einen Wasserstoffperoxidrest von  $\leq 1$  ppm, vorzugsweise  $\leq 0,2$  ppm auf. In einer weiteren Ausführungsform ist die vorgefüllte Spritze unter Verwendung von EtO sterilisiert worden, und der gesamte EtO Rest, der auf der Außenseite der Spritze und der Innenseite der Blisterpackung gefunden wurde, beträgt  $\leq 0,1$  mg. In einer anderen Ausführungsform ist die vorgefüllte Spritze unter Verwendung von Wasserstoffperoxid sterilisiert worden, und der gesamte Wasserstoffperoxidrest, der auf der Außenseite der Spritze und der Innenseite der Blisterpackung gefunden wurde, beträgt  $\leq 0,1$  mg.

#### Allgemeines

**[0048]** Der Begriff "umfassend" bedeutet "einschließend" als auch "bestehend aus", z. B. kann eine Zusammensetzung, "umfassend" X, ausschließlich aus X bestehen oder sie kann etwas Zusätzliches einschließen, z. B. X + Y.

**[0049]** Der Begriff "etwa" in Bezug auf einen numerischen Wert x bedeutet z. B.  $x \pm 10\%$ .

**[0050]** Eine Bezugnahme auf eine prozentuale Sequenzidentität zwischen zwei Aminosäuresequenzen bedeutet, dass bei einer Alignment-Anordnung dieser Prozentsatz der Aminosäuren beim Vergleich der zwei Sequenzen derselbe bzw. identisch ist. Diese Alignment-Anordnung und die prozentuale Homologie oder Sequenzidentität kann unter Verwendung von Software-Programmen bestimmt werden, die im Stand der Technik bekannt sind, zum Beispiel jene, die in Abschnitt 7.7.18 der Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel et al., Hrsg., 1987) Ergänzungsband 30 beschrieben sind. Eine bevorzugte Alignment-Anordnung wird durch den Smith-Waterman Homologiesuche-Algorithmus unter Verwendung einer affinen Leerlückensuche mit einem gap open penalty-Parameter von 12 und einem gap extension penalty-Parameter von 2, einer BLOSUM-Matrize von 62 bestimmt. Der Smith-Waterman Homologiesuche-Algorithmus wird in Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482–489 offenbart.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

**[0051]** [Fig. 1](#) zeigt eine Seitenansicht einer Spritze.

**[0052]** [Fig. 2](#) zeigt einen Querschnitt einer Spritze in einer Ansicht von oben nach unten.

**[0053]** [Fig. 3](#) zeigt eine Ansicht eines Kolbens.

**[0054]** [Fig. 4](#) zeigt einen Querschnitt durch einen Kolben.

[0055] [Fig. 5](#) zeigt einen Stopper.

#### FORMEN ZUR AUSFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0056] Die Erfindung wird nachfolgend lediglich exemplarisch mit Bezugnahme auf die Zeichnungen weiter beschrieben.

[0057] [Fig. 1](#) zeigt eine Ansicht von einer Seite einer Spritze **1** umfassend einen Körper **2**, einen Kolben **4**, eine rückwärtige Sperre **6** und eine Abdichtvorrichtung **8**.

[0058] [Fig. 2](#) zeigt einen Querschnitt durch die Spritze **1** von [Fig. 1](#) von oben. Die Spritze **1** ist zur Verwendung mit einer ophthalmischen Injektion geeignet. Die Spritze **1** umfasst einen Körper **2**, einen Stopper **10** und einen Kolben **4**. Die Spritze **1** erstreckt sich entlang einer ersten Achse A. Der Körper **2** umfasst einen Auslass **12** an einem Auslass-Ende **14** und der Stopper **10** ist derart innerhalb von Körper **2** angeordnet, dass eine frontale Oberfläche **16** des Stoppers **10** und der Körper **2** eine variable Volumenkommer **18** definieren. Die variable Volumenkommer **18** enthält ein injizierbares Medikament **20**, das eine ophthalmische Lösung umfasst, die einen VEGF-Antagonisten umfasst, wie Ranibizumab. Die injizierbare Lösung **20** kann durch den Auslass **12** mittels einer Bewegung des Stoppers **10** auf das Auslass-Ende **14** hin, herausgedrückt werden, wodurch sich das Volumen der variablen Volumenkommer **18** verringert. Der Kolben **4** umfasst eine Kolbenkontaktoberfläche **22** an einem ersten Ende **24** und einen Stab **26**, der sich zwischen der Kolbenkontaktoberfläche **22** und einem hinteren Teil **25** erstreckt. Die Kolbenkontaktoberfläche **22** ist derart angeordnet, dass sie den Stopper **10** berührt, sodass der Kolben **4** dazu verwendet werden kann, um dem Stopper **10** auf das Auslass-Ende **14** des Körpers **2** zu zubewegen. Eine derartige Bewegung verringert das Volumen der variablen Volumenkommer **18** und verursacht, dass die Flüssigkeit darin, durch den Auslass heraus gedrückt wird.

[0059] Die rückwärtige Sperre **6** schließt sich an den Körper **2** an durch eine Kopplung an einen terminalen Ausleger **28** des Körpers **2**. Die rückwärtige Sperre **6** schließt einen Verbundteil **30** ein, der derart gestaltet ist, um im Wesentlichen zumindest einen Teil des terminalen Auslegers **28** des Körpers **2** zu umgeben. Die rückwärtige Sperre **6** ist derart gestaltet, um an den Körper **2** von der Seite angekoppelt zu werden, indem eine Seite der rückwärtigen Sperre **6** offen bleibt, sodass die rückwärtige Sperre **6** an der Spritze **2** angebracht werden kann.

[0060] Der Körper **2** definiert eine im Wesentlichen zylindrische Bohrung **36**, die einen Bohrungsradius aufweist. Der Stab **26** umfasst eine Stabschulter **32**, die vom Auslass-Ende **14** weg weist. Die Stabschulter **32** erstreckt sich bis zu einem Stabschulterradius der ersten Achse A, der so ausgebildet ist, dass er geringfügig kleiner ist, als der Bohrungsradius, sodass die Schulter in die Bohrung **36** passt. Die rückwärtige Sperre **6** schließt eine Schulter **34** der rückwärtigen Sperre ein, die auf das Auslass-Ende **14** hin ausgerichtet ist. Die Schultern **32**, **34** sind derart gestaltet, dass sie zusammen im Wesentlichen eine Bewegung des Stabs **26** weg vom Auslass-Ende **14** verhindern, wenn die Schulter **34** der rückwärtigen Sperre und die Stabschulter **32** sich berühren. Die Schulter **34** der rückwärtigen Sperre erstreckt sich von außerhalb des Bohrungsradius bis zu einem Radius, der geringer ist, als der Radius der Stabschulter, sodass die Stabschulter **32** die Schulter **34** der rückwärtigen Sperre nicht durch eine Bewegung entlang der ersten Achse A übergehen kann. In diesem Fall ist die Stabschulter **32** im Wesentlichen scheiben- oder ringförmig, und die Schulter **34** der rückwärtigen Sperre schließt einen Bogen um das hintere Ende **38** des Körpers **2** ein.

[0061] Die rückwärtige Sperre **6** schließt auch zwei fingerförmige Vorsprünge **40** ein, die sich in entgegengesetzte Richtungen weg vom Körper **2** im Wesentlichen senkrecht zur ersten Achse A erstrecken, um eine manuelle Handhabung der Spritze **1** während der Verwendung zu erleichtern.

[0062] In diesem Beispiel umfasst die Spitze einen 0,5 ml-Körper **2**, der mit zwischen etwa 0,1 und 0,3 ml eines injizierbaren Medikaments **20** gefüllt ist, das eine 10 mg/ml injizierbare Lösung umfasst, welche Ranibizumab umfasst. Der Spritzenkörper **2** hat einen inneren Durchmesser von zwischen etwa 4,5 mm und 4,8 mm, eine Länge von zwischen etwa 45 mm und 50 mm.

[0063] Der Kolben **4** und Stopper **10** werden unter Bezugnahme auf die nachfolgende Figuren detaillierter beschrieben.

[0064] [Fig. 3](#) zeigt eine perspektivische Ansicht des Kolbens **4** von [Fig. 1](#), wobei die Kolbenkontaktoberfläche **22** am ersten Ende **24** des Kolbens **4** gezeigt ist. Der Stab **26** erstreckt sich vom ersten Ende **24** des hinteren Teils **25**. Der hintere Teil **25** schließt einen scheibenförmigen Ausleger **42** ein, um die Handhabung der Vor-

richtung durch den Verwender zu erleichtern. Der Ausleger **42** stellt einen größeren Oberflächenbereich zur Berührung durch den Verwender bereit als ein bloßes Ende des Stabs **26**.

**[0065]** Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch einen Spritzenkörper **2** und einen Stab **26**. Der Stab **26** schließt vier längsverlaufende Lamellen **44** ein, und der Winkel zwischen den Lamellen beträgt 90°.

**[0066]** Fig. 5 zeigt eine detaillierte Ansicht eines Stoppers **10**, wobei eine konisch geformte frontale Oberfläche **16** und drei umlaufende Lamellen **52**, **54**, **56** um einen im Wesentlichen zylindrischen Körper **58** gezeigt sind. Die axiale Lücke zwischen der ersten Lamelle **52** und der letzten Lamelle **56** beträgt etwa 3 mm. Die hinter Oberfläche **60** des Stoppers **10** schließt eine im Wesentlichen zentrale Aussparung **62** ein. Die zentrale Aussparung **62** schließt eine Anfangsbohrung **64** mit einem ersten Durchmesser ein. Die Anfangsbohrung **64** führt von der hinteren Oberfläche **60** in den Stopper **10** zu einer inneren Aussparung **66** mit einem zweiten Durchmesser, der zweite Durchmesser ist größer als der erste Durchmesser.

#### Stopperkräfte

**[0067]** 0,5 ml Spritzen silikonisiert mit < 100 µg Silikonöl, gefüllt mit Lucentis, die eine von zwei unterschiedlichen Stoppergestaltungen umfassen, wurden auf ihre maximale Losbrech- und Gleitkraft getestet. Vor dem Testen wurden 30 G × 0,5" Nadeln an den Spritzen angebracht. Das Testen wurde bei einer Stoppergeschwindigkeit von 190 mm/min über eine Weglänge von 10,9 mm durchgeführt.

		Stoppergestaltung 1			Stoppergestaltung 2	
		Charge A	Charge B	Charge C	Charge D	Charge E
Losbrech- kraft von Spritzen	Mittelwert von 10 Sprit- zen	2.2 N	2.3 N	1.9 N	2.1 N	2.5 N
	Maximaler Einzelwert	2.5 N	2.5 N	2.3 N	2.6 N	2.7 N
Gleitkraft	Mittelwert von 10 Sprit- zen	3.1 N	3.2 N	3.1 N	4.1 N	4.6 N
	Maximaler Einzelwert	3.5 N	3.5 N	3.6 N	4.7 N	4.8 N

**[0068]** Für beide Stoppergestaltungen blieb die durchschnittliche und maximale Losbrechkraft unter 3 N. Für beide Stoppergestaltungen blieb die durchschnittliche und maximale Gleitkraft unter 5 N.

**[0069]** Es versteht sich, dass die Erfindung lediglich exemplarisch beschrieben worden ist und Modifikationen ausgeführt werden können, die innerhalb des Schutzbereichs und Geistes der Erfindung bleiben.

## ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

### Zitierte Patentliteratur

- EP 1767546 [\[0033\]](#)
- WO 2010/060748 [\[0035\]](#)
- WO 2011/135067 [\[0035\]](#)

### Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Holash et al. (2002) PNAS USA 99: 11393–98 [\[0032\]](#)
- Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13: 4623–7s [\[0032\]](#)
- Li et al., 2011 Molecular Vision 17: 797–803 [\[0033\]](#)
- F. M. Ausubel et al., Hrsg., 1987 [\[0050\]](#)
- Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482–489 [\[0050\]](#)

### Schutzansprüche

1. Eine vorgefüllte Spritze, wobei die Spritze einen Körper, einen Stopper und einen Kolben umfasst, der Körper umfasst einen Auslass an einem Auslassende, und der Stopper ist derart innerhalb des Körpers angeordnet, dass eine frontale Oberfläche des Stoppers und der Körper eine variable Volumenkommer beschreiben, aus der eine Flüssigkeit durch den Auslass gedrückt werden kann, der Kolben umfasst eine Kolbenkontaktfläche an einem ersten Ende und einen Stab, der sich zwischen der Kolbenkontaktfläche und einem hinteren Teil erstreckt, die Kolbenkontaktfläche ist angeordnet, um den Stopper zu berühren, so dass der Kolben dazu verwendet werden kann, den Stopper zum Auslassende des Körpers hin zu drücken, wobei das Volumen der variablen Volumenkommer reduziert wird,

**dadurch gekennzeichnet**, dass die Flüssigkeit eine ophthalmische Lösung ist, die einen VEGF-Antagonisten umfasst, wobei

- (a) die Spritze ein nominales maximales Füllvolumen von zwischen etwa 0,5 ml und etwa 1 ml aufweist,
- (b) die Spritze mit zwischen etwa 0,15 ml und etwa 0,175 ml der VEGF-Antagonisten-Lösung gefüllt ist, welche ein Dosiervolumen von etwa 0,05 ml der VEGF-Antagonisten-Lösung umfasst,
- (c) der Spritzenzylinder weniger als etwa 500 µg Silikonöl umfasst,
- (d) die VEGF-Antagonisten-Lösung nicht mehr als zwei Partikel von  $\geq 50$  µm im Durchmesser pro Milliliter umfasst, und
- (e) der VEGF-Antagonist der VEGF-Antikörper-Antagonist Ranibizumab ist.

2. Eine vorgefüllte Spritze, wobei die Spritze einen Körper, einen Stopper und einen Kolben umfasst, der Körper umfasst einen Auslass an einem Auslassende, und der Stopper ist derart innerhalb des Körpers angeordnet, dass eine frontale Oberfläche des Stoppers und der Körper eine variable Volumenkommer beschreiben, aus der eine Flüssigkeit durch den Auslass gedrückt werden kann, der Kolben umfasst eine Kolbenkontaktfläche an einem ersten Ende und einen Stab, der sich zwischen der Kolbenkontaktfläche und einem hinteren Teil erstreckt, die Kolbenkontaktfläche ist angeordnet, um den Stopper zu berühren, so dass der Kolben dazu verwendet werden kann, den Stopper zum Auslassende des Körpers hin zu drücken, wobei das Volumen der variablen Volumenkommer reduziert wird,

dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit eine ophthalmische Lösung ist, die einen VEGF-Antagonisten umfasst, wobei

- (a) die Spritze ein nominales maximales Füllvolumen von zwischen etwa 0,5 ml und etwa 1 ml aufweist,
- (b) die Spritze mit zwischen etwa 0,15 ml und etwa 0,175 ml der VEGF-Antagonisten-Lösung gefüllt ist, welche ein Dosiervolumen von etwa 0,05 ml der VEGF-Antagonisten-Lösung umfasst,
- (c) der Spritzenzylinder weniger als etwa 500 µg Silikonöl umfasst,
- (d) die VEGF-Antagonisten-Lösung nicht mehr als zwei Partikel von  $\geq 50$  µm im Durchmesser pro Milliliter umfasst, und
- (e) der VEGF-Antagonist der VEGF-Antikörper-Antagonist Ranibizumab in einer Konzentration von 10 mg/ml ist.

3. Eine vorgefüllte Spritze gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Spritze mit etwa 0,165 ml der VEGF-Antagonisten-Lösung gefüllt ist.

4. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Spritzenzylinder eine Innenbeschichtung aus Silikonöl mit einer durchschnittlichen Dicke von etwa 450 nm oder weniger aufweist.

5. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Spritzenzylinder eine Innenbeschichtung aus weniger als etwa 500 µg Silikonöl, vorzugsweise weniger als etwa 100 µg Silikonöl, vorzugsweise weniger als etwa 50 µg Silikonöl, vorzugsweise weniger als etwa 25 µg Silikonöl aufweist.

6. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Silikonöl eine GC 365 Emulsion ist.

7. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Spritze frei von Silikonöl ist.

8. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die VEGF-Antagonisten-Lösung ferner einen oder mehrere aus (i) nicht mehr als 5 Partikeln von  $\geq 25$  µm im Durchmesser pro ml und (ii) nicht mehr als 50 Partikeln von  $\geq 10$  µm im Durchmesser pro ml.

9. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die VEGF-Antagonisten-Lösung USP 789 entspricht.
10. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Spritze eine Stopperlosbrechkraft von weniger als etwa 11 N aufweist.
11. Eine vorgefüllte Spritze gemäß Anspruch 10, wobei die Spritze eine Stopperlosbrechkraft von weniger als etwa 5 N aufweist.
12. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Spritze eine Stoppergleitkraft von weniger als etwa 11 N aufweist.
13. Eine vorgefüllte Spritze gemäß Anspruch 12, wobei die Spritze eine Stoppergleitkraft von weniger als etwa 5 N aufweist.
14. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das Dosiervolumen durch das Volumen der variablen Volumenkammer bestimmt ist, wenn ein vorbestimmter Teil des Stoppers oder Kolbens an einer Füllmarke auf der Spritze ausgerichtet ist.
15. Eine Blisterpackung, umfassend eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Spritze unter Verwendung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder EtO sterilisiert worden ist.
16. Eine Blisterpackung, umfassend eine vorgefüllte Spritze gemäß Anspruch 15, wobei die äußere Oberfläche der Spritze einen EtO oder einen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Rest von  $\leq 1$  ppm aufweist.
17. Eine Blisterpackung, umfassend eine vorgefüllte Spritze gemäß Anspruch 15, wobei die Spritze unter Verwendung von EtO oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sterilisiert worden ist und der gesamte EtO oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Rest, der auf der Außenseite der Spritze und Innenseite der Blisterpackung gefunden wird,  $\leq 0,1$  mg beträgt.
18. Eine Blisterpackung, umfassend eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei  $\leq 5\%$  des VEGF-Antagonisten alkyliert ist.
19. Eine Blisterpackung, umfassend eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei die Spritze unter Verwendung von EtO oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mit einem Sterilitätssicherheitsgrad von mindestens  $10^{-6}$  sterilisiert worden ist.
20. Ein Kit umfassend: (i) eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 oder eine Blisterpackung, umfassend eine vorgefüllte Spritze, gemäß einem der Ansprüche 15 bis 19, (ii) eine Nadel, und wahlweise (iii) Anleitungen zur Verabreichung.
21. Ein Kit gemäß Anspruch 20, wobei die Nadel eine 30-Gauge  $\times$   $\frac{1}{2}$  Inch Nadel ist.
22. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung in der Therapie.
23. Eine vorgefüllte Spritze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Verwendung in der Behandlung einer Augenerkrankung, ausgewählt aus choroidaler Neovaskularisierung, feuchter altersbedingter Makuladegeneration, Makulaödem, sekundär bei einem retinalen Gefäßverschluss (RVO), einschließlich einem verzweigten RVO (bRVO) und einem zentralen RVO (cRVO), choroidaler Neovaskularisierung, sekundär bei einer pathologischen Myopie (PM), diabetischem Makulaödem (DME), diabetischer Retinopathie und proliferativer Retinopathie.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

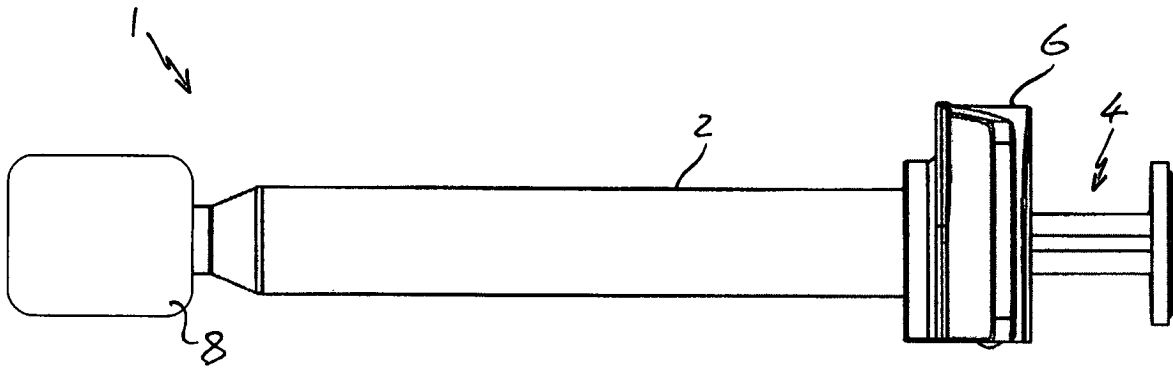


Fig 1

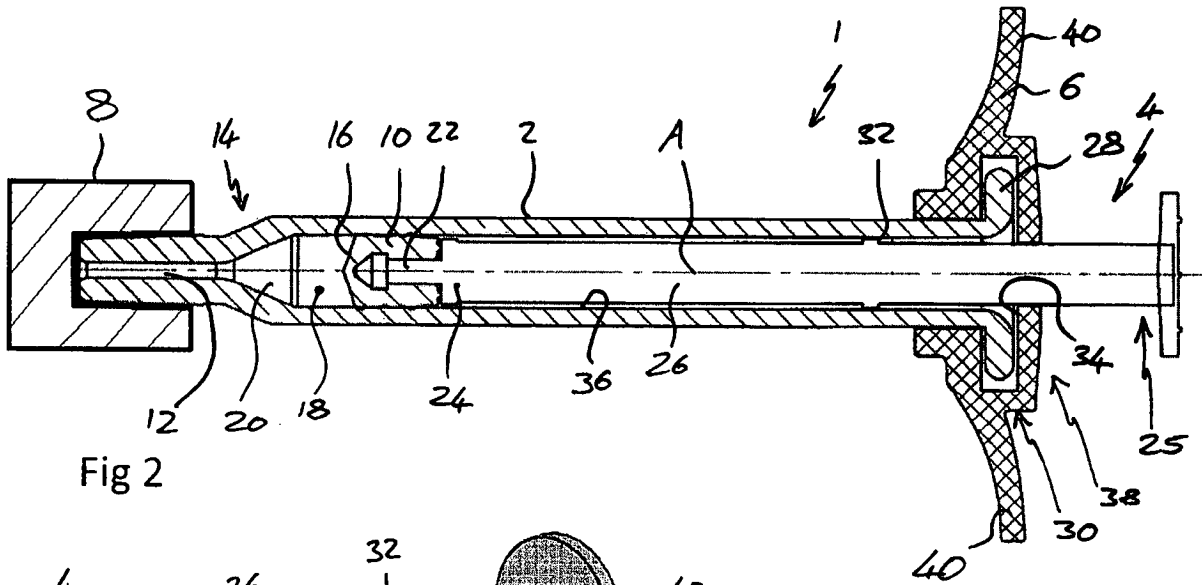


Fig 2

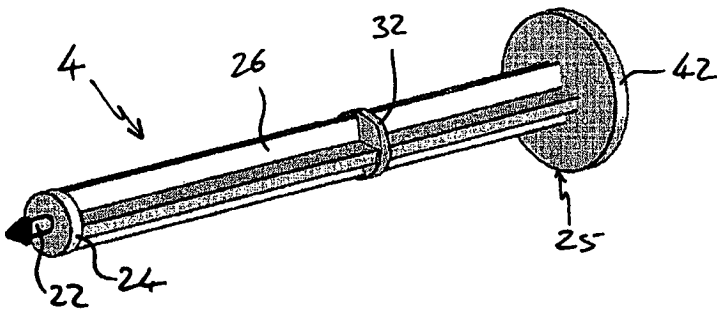


Fig 3

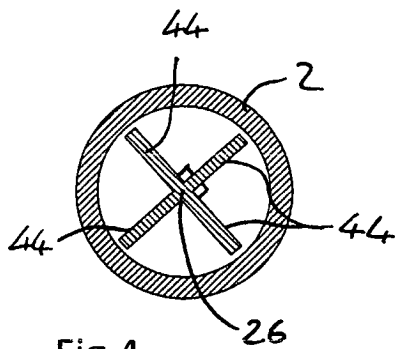


Fig 4

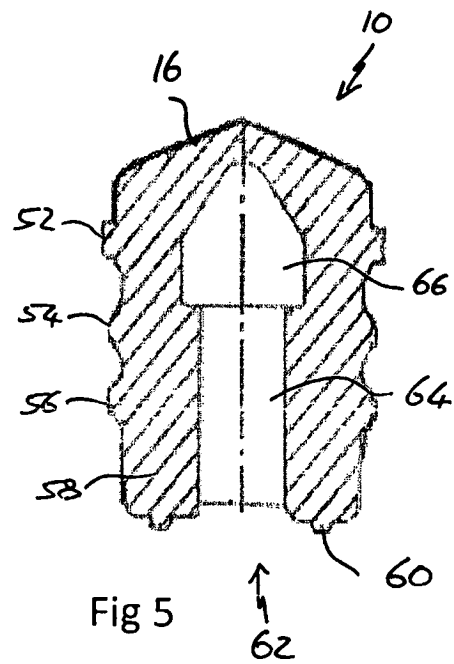


Fig 5