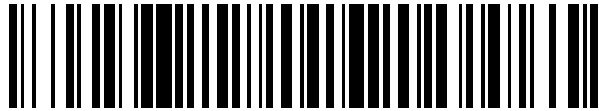


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 5/28 (2006.01)

A61M 5/31 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2013 PCT/EP2013/051491**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14005728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013 E 13701276 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2869813**

54 Título: **Jeringa**

30 Prioridad:

03.07.2012 EP 12174860
23.10.2012 EP 12189649
16.11.2012 DE 202012011016 U
16.11.2012 AU 2012101677
16.11.2012 AU 2012101678
23.11.2012 DE 202012011260 U
23.11.2012 DE 202012011259 U
03.12.2012 EP 12195360
23.01.2013 DE 202013000688 U
23.01.2013 AU 2013100071
23.01.2013 AU 2013100070

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2019

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SIGG, JUERGEN;
ROYER, CHRISTOPHE;
BRYANT, ANDREW MARK;
BUETTGEN, HEINRICH MARTIN y
PICCI, MARIE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 712 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Jeringa

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una jeringa, especialmente a una jeringa de volumen pequeño tal como una jeringa adecuada para inyecciones oftálmicas.

10 **Técnica anterior**

15 Muchos medicamentos se suministran al paciente con una jeringa desde la cual el usuario puede dispensar el medicamento. Si el medicamento se suministra al paciente en una jeringa, a menudo es para permitir que el paciente, o cuidador, inyecte el medicamento. Resulta importante para la seguridad del paciente y la integridad del medicamento que la jeringa y el contenido de esa jeringa sean lo suficientemente estériles para evitar la infección u otros riesgos para los pacientes. La esterilización se puede conseguir mediante la esterilización terminal en la cual el producto montado, normalmente listo en su envase asociado, se esteriliza utilizando calor o un gas esterilizante.

20 Para jeringas de volumen pequeño, por ejemplo, aquellas para inyecciones en el ojo en las que se pretende inyectar aproximadamente 0.1 mL o menos de líquido, la esterilización puede presentar dificultades que no se asocian necesariamente con jeringas más grandes. Los cambios en la presión, interna o externa respecto a la jeringa, pueden hacer que partes de la jeringa se muevan de manera impredecible, lo que puede alterar las características de sellado y potencialmente poner en riesgo la esterilidad. La manipulación incorrecta de la jeringa también puede presentar riesgos para la esterilidad del producto.

25 Además, ciertos agentes terapéuticos tales como moléculas biológicas son especialmente sensibles a la esterilización, sea esterilización con gas frío, esterilización térmica o irradiación. Por lo tanto, se requiere un acto de equilibrio cuidadoso para garantizar que a la vez que se consigue un nivel de esterilización adecuado, la jeringa permanezca sellada de manera adecuada, de manera que no se ponga en riesgo el agente terapéutico. Obviamente, la jeringa también debe seguir siendo fácil de utilizar, en el sentido de que la fuerza requerida para hundir el émbolo con el fin de administrar el medicamento no debe ser demasiado elevada.

30 Por lo tanto, se necesita un nuevo constructo de jeringa que proporcione un sello robusto para su contenido, pero que siga siendo fácil de utilizar.

35 El documento WO2007/035621 divulga una jeringa oftálmica para realizar inyecciones intravítreas y describe que los contaminantes particulados presentes en un fármaco, en una jeringa o en los materiales utilizados en el momento de la inyección pueden tener la capacidad de inducir un efecto nocivo cuando se inyectan en el vítreo.

40 El documento US 2006/0293270 A1 divulga métodos para tratar enfermedades oculares administrando un compuesto anti-VEGF mediante inyección intravítrea.

45 El documento US 2011/0257601 A1 divulga formulaciones oftálmicas de antagonistas proteicos de fusión específicos para VEGF adecuados para la administración intravítrea en el ojo, que se administran en una jeringa rellena previamente.

El documento DE10 2008 005938 A1 divulga un proceso de un envasado aséptico de jeringas rellenas previamente.

50 Majumdar S. *et al.*, *Evaluation of the effect of syringe surfaces on protein formulations*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, págs. 2563-2573, divulgan los efectos de las superficies de la jeringa en las formulaciones proteicas. Majumdar *et al.* describen la aparición de partículas visibles y subvisibles después de que las soluciones proteicas entren en contacto con aceite de silicona en jeringas rellenas previamente.

55 **Divulgación de la invención**

La presente invención proporciona una jeringa rellena previamente de acuerdo con la reivindicación 1. La jeringa comprende un cuerpo, un tope y un émbolo, comprendiendo el cuerpo una salida en un extremo de salida y disponiéndose el tope dentro del cuerpo de manera que una superficie frontal del tope y el cuerpo definan una cámara de volumen variable a partir de la cual se puede expulsar fluido a través de la salida, comprendiendo el émbolo una superficie de contacto del émbolo en un primer extremo y un vástago que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo y una porción trasera, donde la superficie de contacto del émbolo se dispone para estar en contacto con el tope, de manera que el émbolo se pueda utilizar para forzar el paso del tope hacia el extremo de salida del cuerpo, para reducir el volumen de la cámara de volumen variable, que se caracteriza por que el fluido comprende una solución oftálmica. La solución oftálmica comprende un antagonista de VEGF, concretamente ranibizumab.

65

La jeringa es adecuada para inyecciones oftálmicas, más especialmente inyecciones intravítreas, y por lo tanto tiene, convenientemente, un volumen pequeño. La jeringa comprende un nivel bajo de aceite de silicona como lubricante.

5 Para las inyecciones oftálmicas, es especialmente importante que la solución oftálmica tenga un contenido en partículas especialmente bajo. En una realización, la jeringa cumple la norma 789 de la Farmacopea de EE. UU. (USP789).

Jeringa

10 El cuerpo de la jeringa puede ser una carcasa sustancialmente cilíndrica o puede incluir un agujero sustancialmente cilíndrico con una forma exterior no circular. El extremo de salida del cuerpo incluye una salida a través del cual el fluido alojado en la cámara de volumen variable se puede expulsar según se reduce el volumen de dicha cámara. La salida puede comprender una proyección desde el extremo de salida a través del cual se extiende un canal que tiene un diámetro más pequeño que el de la cámara de volumen variable. La salida se puede adaptar, por ejemplo, mediante 15 una conexión de tipo luer lock, para conectarse con una aguja u otro accesorio tal como un dispositivo de sellado que es capaz de sellar la cámara de volumen variable, pero que se puede operar, o eliminar, para romper el sellado de la cámara de volumen variable y permitir la conexión de la jeringa a otro accesorio, tal como una jeringa. Una conexión de este tipo se puede realizar directamente entre la jeringa y el accesorio o mediante el dispositivo de sellado. El cuerpo se prolonga a lo largo de un primer eje desde el extremo de salida hasta un extremo posterior.

20 El cuerpo puede estar hecho de un material plástico (por ejemplo, un polímero olefínico cíclico) o de vidrio y puede incluir indicaciones en su superficie para actuar como una guía de la inyección. En una realización, el cuerpo puede comprender una marca de cebado. Esto permite al médico alinear una parte predeterminada del tope (tal como la punta de la superficie frontal o una de las nervaduras circunferenciales, que se discute más adelante) o émbolo con la 25 marca, para expulsar de esta manera el exceso de solución oftálmica y cualesquiera burbujas de aire de la jeringa. El proceso de primado garantiza que se administra una dosificación exacta, predeterminada, al paciente.

30 El tope puede estar hecho de caucho, silicona u otro material deformable resiliente adecuado. El tope puede ser sustancialmente cilíndrico y el tope puede incluir una o más nervaduras circunferenciales alrededor de una superficie exterior respecto al tope, teniendo el tope y las nervaduras unas dimensiones tales que las nervaduras formen un sello hermético sustancialmente fluido con una superficie interna del cuerpo de la jeringa. La superficie frontal del tope puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo, sustancialmente plana, sustancialmente cónica o con una forma 35 combada. La superficie trasera del tope puede incluir un hueco sustancialmente central. Un hueco central de este tipo se puede utilizar para conectar un émbolo al tope utilizando una característica de encaje a presión o conexión roscada de una manera conocida. El tope puede ser sustancialmente simétrico desde un punto de vista rotacional alrededor de un eje a través del tope.

40 El émbolo comprende una superficie de contacto del émbolo y se extiende desde esta un vástago que se prolonga desde la superficie de contacto del émbolo hasta una porción trasera. La porción trasera puede incluir una porción de contacto del usuario adaptada para que el usuario entre en contacto con ella durante un evento de inyección. La porción de contacto del usuario puede comprender una porción con una forma sustancialmente de disco, extendiéndose el radio del disco sustancialmente perpendicular al eje a lo largo del cual se extiende el vástago. La porción de contacto del usuario puede tener cualquier forma adecuada. El eje a lo largo del cual se extiende el vástago puede ser el primer eje o puede ser sustancialmente paralelo al primer eje. 45

La jeringa puede incluir un tope de detención dispuesto en una parte trasera del cuerpo. El tope de detención puede ser extraíble de la jeringa. Si el cuerpo de la jeringa incluye rebordes terminales en el extremo opuesto al extremo de salida el tope de detención se puede configurar para atrapar sustancialmente los rebordes terminales del cuerpo ya que esto evita el movimiento del tope de retención en una dirección paralela al primer eje. 50

El vástago puede comprender al menos un apoyo del vástago dirigido en sentido opuesto al extremo de salida y el tope de detención puede incluir un apoyo del tope de detención dirigido hacia el extremo de salida para cooperar con el apoyo del vástago con el fin de evitar sustancialmente el movimiento del vástago para alejarse del extremo de salida cuando el apoyo del tope de detención y el apoyo del vástago están en contacto. La restricción del movimiento del 55 vástago en sentido opuesto al extremo de salida puede ayudar a mantener la esterilidad durante las operaciones de esterilización térmica, u otras operaciones en las cuales la presión dentro de la cámara de volumen variable o fuera de la cámara puede variar. Durante las operaciones de este tipo, cualquier gas atrapado dentro de la cámara de volumen variable, o burbujas que se puedan formar en un líquido en ella, puede experimentar cambios en su volumen y, por lo tanto, hacer que el tope se mueva. El movimiento del tope en sentido opuesto a la salida podría dar como resultado que se ponga en peligro la zona de esterilidad creada por el tope. Esto es especialmente importante para 60 jeringas de volumen pequeño donde las tolerancias en los tamaños del componente son mucho menores y hay menos flexibilidad en el tope. La expresión zona de esterilidad tal como se utiliza en la presente se utiliza para referirse al área dentro de la jeringa que está sellada por el tope en lo que se refiere al acceso desde cualquier extremo de la jeringa. Esta puede ser el área entre un sello del tope, por ejemplo, una nervadura circunferencial, que es la más cercana a la salida y un sello del tope, por ejemplo, una nervadura circunferencial, que es la más alejada desde la 65

salida. La distancia entre estos dos sellos define la zona de esterilidad del tope ya que el tope se instala en el cilindro interior de la jeringa en un entorno estéril.

Para ayudar aún más a mantener la esterilidad durante las operaciones mencionadas anteriormente, el tope puede comprender una nervadura circunferencial frontal y una nervadura circunferencial posterior y esas nervaduras pueden estar separadas en una dirección a lo largo del primer eje de al menos 3 mm, de al menos 3.5 mm, de al menos 3.75 mm o de al menos 4 mm o más. Se pueden disponer una o más nervaduras adicionales (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5 nervaduras adicionales, o entre 1-10, 2-8, 3-6 o 4-5 nervaduras adicionales) entre las nervaduras frontal y trasera. En una realización, existe un total de tres nervaduras circunferenciales.

Un tope con una zona de esterilidad mejorada de este tipo también puede proporcionar protección para el medicamento inyectable durante un proceso de esterilización terminal. Más nervaduras en el tope, o una distancia más grande entre las nervaduras frontal y posterior, pueden reducir la exposición potencial del medicamento al agente esterilizante. Sin embargo, incrementar el número de nervaduras puede incrementar la fricción entre el tope y el cuerpo de la jeringa, y reducir la facilidad de uso. Aunque esto se puede solucionar incrementando la siliconización de la jeringa, un incremento de los niveles de silicona de este tipo es especialmente indeseable para las jeringas de uso oftálmico.

El apoyo del vástago se puede disponer dentro del diámetro externo del vástago, o se puede disponer fuera del diámetro externo del vástago. Al proporcionar un apoyo que se extiende más allá del diámetro externo del vástago, pero que aún encaja dentro del cuerpo, el apoyo puede ayudar a estabilizar el movimiento del vástago dentro del cuerpo al reducir el movimiento del vástago perpendicular respecto al primer eje. El apoyo del vástago puede comprender cualesquiera elementos formadores del apoyo adecuados en el vástago, pero en una realización el apoyo del vástago comprende una porción con forma sustancialmente de disco en el vástago.

En una realización de la jeringa, cuando se dispone con la superficie de contacto del émbolo en contacto con el tope y la cámara de volumen variable está en su volumen máximo previsto, existe un espacio de no más de aproximadamente 2 mm entre el apoyo del vástago y el apoyo del tope de detención. En algunas realizaciones, existe un espacio de menos de aproximadamente 1.5 mm y en algunas menos de aproximadamente 1 mm. La distancia se selecciona para limitar o prevenir sustancialmente un movimiento de retroceso excesivo (que se aleja del extremo de salida) del tope.

En una realización, la cámara de volumen variable tiene un diámetro interno superior a 5 mm o 6 mm, o menos de 3 mm o 4 mm. El diámetro interno puede estar entre 3 mm y 6 mm, o entre 4 mm y 5 mm.

Las dimensiones de la jeringa son tales que tenga un volumen de llenado máximo nominal de aproximadamente 0.5 mL.

La longitud del cuerpo de la jeringa puede ser inferior a 70 mm, inferior a 60 mm o inferior a 50 mm. En una realización, la longitud del cuerpo de la jeringa está entre 45 mm y 50 mm.

La jeringa se puede rellenar con entre aproximadamente 0.01 mL y aproximadamente 1.5 mL (por ejemplo, entre aproximadamente 0.05 mL y aproximadamente 1 mL, entre aproximadamente 0.1 mL y aproximadamente 0.5 mL, entre aproximadamente 0.15 mL y aproximadamente 0.175 mL) de una solución antagonista de VEGF. La jeringa se puede rellenar con 0.165 mL de una solución antagonista de VEGF. Obviamente, de manera habitual una jeringa se rellena con más de la dosis deseada que se va a administrar al paciente, para tener en cuenta el desperdicio debido al «espacio muerto» dentro de la jeringa y la aguja. También puede haber una cierta cantidad de desperdicio cuando la jeringa es cebada por el médico, de manera que esté lista para la inyección al paciente.

Por lo tanto, la jeringa se puede rellenar con un volumen posológico (es decir, el volumen del medicamento previsto para suministrar al paciente) de entre aproximadamente 0.01 mL y aproximadamente 1.5 mL (por ejemplo, entre aproximadamente 0.05 mL y aproximadamente 1 mL, entre aproximadamente 0.1 mL y aproximadamente 0.5 mL) de una solución antagonista de VEGF. En una realización, el volumen posológico está entre aproximadamente 0.03 mL y aproximadamente 0.05 mL. Por ejemplo, para Lucentis, el volumen posológico es 0.05 mL o 0.03 mL (0.5 mg o 0.3 mg) de una solución de medicamento inyectable de 10mg/mL; para Eylea, el volumen posológico es de 0.05 mL de una solución de medicamento inyectable de 40 mg/mL. Aunque no está aprobado para indicaciones oftálmicas, bevacizumab se utiliza de manera no autorizada en tales indicaciones oftálmicas con una concentración de 25 mg/mL; normalmente con un volumen posológico de 0.05 mL (1.25 mg). En una realización, el volumen extraíble de la jeringa (es decir, la cantidad de producto que se puede obtener de la jeringa tras el llenado, teniendo en cuenta la pérdida debida al espacio muerto en la jeringa y la aguja) es de aproximadamente 0.09 mL.

En una realización, la longitud del cuerpo de la jeringa es de entre aproximadamente 45 mm y aproximadamente 50 mm, el diámetro interno es de entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 5 mm, el volumen de llenado es de entre aproximadamente 0.12 y aproximadamente 0.3 mL y el volumen posológico es de entre aproximadamente 0.03 mL y aproximadamente 0.05 mL.

Ya que la jeringa contiene una solución de medicamento, la salida se puede sellar de manera reversible para mantener la esterilidad del medicamento. Este sellado se puede conseguir utilizando un dispositivo de sellado tal como existe constancia en la técnica. Por ejemplo, el sistema OVS™ que se puede adquirir de Vetter Pharma International GmbH.

5 Es habitual siliconar la jeringa con el fin de facilitar su uso, es decir, aplicar aceite de silicona dentro del cilindro interior, lo que disminuye la fuerza requerida para mover el tope. Sin embargo, para el uso oftálmico, resulta deseable reducir la probabilidad de inyectar microgotas de aceite de silicona en el ojo. Con múltiples inyecciones, la cantidad de microgotas de silicona se puede acumular en el ojo, y provocar posibles efectos adversos, incluidas las «moscas flotantes» y un incremento de la presión intraocular. Además, el aceite de silicona puede hacer que las proteínas se
10 agreguen. Una jeringa normal de 1 mL comprende 100-800 µg de aceite de silicona en el cilindro interior, aunque una encuesta entre los proveedores mostró que normalmente se utilizan 500-1000 µg en las jeringas rellenas previamente (Badkar *et al.* 2011, *AAPS PharmaSciTech*, 12(2):564-572).

15 La jeringa de acuerdo con la invención comprende de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 100 µg de aceite de silicona en el cilindro interior. En la técnica existe constancia de métodos para medir la cantidad de aceite de silicona en un cilindro interior de la jeringa de este tipo y estos incluyen, por ejemplo, métodos de pesado diferencial y cuantificación mediante espectroscopia infrarroja del aceite diluido en un disolvente adecuado. Hay disponibles diversos tipos de aceite de silicona, pero normalmente para la siliconización de jeringas se utilizan DC360 (Dow Corning®; con una viscosidad de 1000 cP) o una emulsión de DC365 (Dow Corning®; aceite DC360 con una viscosidad de 350 cP). En una realización, la jeringa rellena previamente de la invención comprende una emulsión de DC365.

20 Durante las pruebas se observó de manera sorprendente que, para jeringas que tienen dimensiones pequeñas, tales como las analizadas anteriormente, y especialmente las descritas junto con las Figuras más adelante, las fuerzas para iniciar el movimiento y de deslizamiento para el tope dentro de la jeringa, sustancialmente, no se ven afectadas por una reducción de los niveles de silicona bastante por debajo de la norma habitual para los niveles analizados en la presente. Esto contrasta con la idea habitual que sugeriría que si reduces el nivel del aceite de silicona, las fuerzas requeridas se incrementarían (remítase, por ejemplo, a Schoenknecht, AAPS National Biotechnology Conference 2007 - Resumen n.º NBC07-000488, que indica que aunque 400 µg de aceite de silicona es aceptable, la manejabilidad mejora cuando se incrementa hasta 800 µg). Que se necesite una fuerza demasiado grande para mover el tope puede provocar problemas durante el uso para algunos usuarios, por ejemplo, el ajuste exacto de la dosis o el suministro fluido de la dosis pueden resultar más difíciles si se necesita una fuerza significativa para mover, y/o mantener en movimiento, el tope. La administración fluida es especialmente importante en tejidos sensibles tales como el ojo, donde el movimiento de la jeringa durante la administración podría provocar daño tisular local. Las fuerzas para iniciar el
35 movimiento y de deslizamiento para las jeringas rellenas previamente conocidas en la técnica están normalmente en la región de menos de 20 N, pero donde las jeringas rellenas previamente contienen de aproximadamente 100 µg- a aproximadamente 800 µg de aceite de silicona. La fuerza de resbalado/deslizamiento para el tope dentro de la jeringa rellena previamente puede ser inferior a aproximadamente 11 N o inferior a 9 N, inferior a 7 N, inferior a 5 N o entre aproximadamente 3 N y 5 N. La fuerza para iniciar el movimiento puede ser inferior a aproximadamente 11 N o inferior a 9 N, inferior a 7 N, inferior a 5 N o entre aproximadamente 2 N y 5 N. Nótese que tales medidas son para una jeringa rellena, más que para una jeringa vacía. Las fuerzas se miden normalmente en un tope con una velocidad de movimiento de 190 mm/min. Las fuerzas se miden con una aguja de 30G x 0.5 pulgadas unida a la jeringa. En una realización, la jeringa tiene un volumen de relleno máximo nominal de entre aproximadamente 0.5 mL, contiene aproximadamente 5-100 µg de aceite de silicona y tiene una fuerza de inicio del movimiento entre
45 aproximadamente 2 N y 5 N.

50 En una realización, el cilindro interior de la jeringa tiene un recubrimiento interno de aceite de silicona que tiene un espesor promedio de aproximadamente 450 nm o menos (es decir, 400 nm o menos, 350 nm o menos, 300 nm o menos, 200 nm o menos, 100 nm o menos, 50 nm o menos, 20 nm o menos). En la técnica existe constancia de métodos para medir el espesor del aceite de silicona en una jeringa y estos incluyen la aplicación de Layer Explorer® de rap.ID, que también se puede utilizar para medir la masa de aceite de silicona dentro de un cilindro interior de una jeringa.

55 En una realización, la jeringa está exenta de aceite de silicona, o sustancialmente exenta de aceite de silicona. Los niveles bajos de aceite de silicona de este tipo se pueden conseguir utilizando cilindros interiores de la jeringa no recubiertos y/o evitando el uso de aceite de silicona como un lubricante para las partes de la máquina que entran en contacto con el producto, o bombas en el montaje de la jeringa y línea de relleno. Un método adicional para reducir los niveles de aceite de silicona y sílice inorgánica en una jeringa rellena previamente es evitar el uso de tubos de silicona en las líneas de relleno, por ejemplo, entre los tanques de almacenamiento y las bombas.

60 La jeringa de acuerdo con la invención también puede cumplir ciertos requisitos respecto al contenido particulado. En una realización, la solución oftálmica comprende no más de 2 partículas con diámetro ≥ 50 µm por mL. En una realización, la solución oftálmica comprende no más de 5 partículas con diámetro ≥ 25 µm por mL. En una realización, la solución oftálmica comprende no más de 50 partículas con diámetro ≥ 10 µm por mL. En una realización, la solución oftálmica comprende no más de 2 partículas con un diámetro ≥ 50 µm por mL, no más de 5 partículas con un diámetro ≥ 25 µm por mL y no más de 50 partículas con un diámetro ≥ 10 µm por mL. En una realización, una jeringa de acuerdo
65

con la invención cumple USP789 (Farmacopea de Estados Unidos: Materia particulada en soluciones oftálmicas). En una realización la jeringa tiene niveles lo suficientemente bajos de aceite de silicona para que la jeringa cumpla USP789.

5 **Antagonistas de VEGF**

Antagonistas de VEGF que son anticuerpos

10 VEGF es una proteína señal bien caracterizada que estimula la angiogénesis. Se han aprobado dos antagonistas de VEGF que son anticuerpos para su uso en seres humanos, concretamente ranibizumab (Lucentis®) y bevacizumab (Avastin®).

Antagonistas de VEGF que no son anticuerpos

15 En un aspecto de la invención, el antagonista de VEGF que no es un anticuerpo es una inmunoadhesina. Una inmunoadhesina de este tipo es aflibercept (Eylea®), que se ha aprobado recientemente para su uso en seres humanos y también se conoce como VEGF-trap (Holash *et al.* (2002) *PNAS USA* 99:11393-98; Riely y Miller (2007) *Clin Cancer Res* 13:4623-7s). Aflibercept es el antagonista de VEGF que no es un anticuerpo preferido para su uso con la invención. Aflibercept es una proteína de fusión del receptor VEGF soluble humana recombinante constituida por porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 de VEGF humanos fusionados a la porción Fc de una IgG1 humana. Es una glucoproteína dimérica con un peso molecular proteico de 97 kilodalton (kDa) y contiene glicosilación, lo que constituye un 15% adicional de la masa molecular total, lo que da como resultado un peso molecular total de 115 kDa. Se produce convenientemente como una glicoproteína mediante la expresión en células CHO K1 recombinantes. Cada monómero tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 1):

25
SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI IWD SRKGFII SNATY
KEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPS
SKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPKPKDITLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG

y se pueden formar puentes disulfuro entre los residuos 30-79, 124-185, 246-306 y 352-410 dentro de cada monómero, y entre los residuos 211-211 y 214-214 entre los monómeros.

30 Otra inmunoadhesina antagonista de VEGF que no es un anticuerpo que está en la actualidad en desarrollo preclínico es una proteína de fusión del receptor de VEGF soluble humana recombinante similar a VEGF-trap que contiene los dominios de unión al ligando extracelulares 3 y 4 de VEGFR2/KDR y el dominio 2 de VEGFR1/Flt-1; estos dominios están fusionados al fragmento proteico Fc de la IgG humana (Li *et al.*, 2011 *Molecular Vision* 17:797-803). Este antagonista se une a las isoformas VEGF-A, VEGF-B y VEGF-C. La molécula se prepara utilizando dos procesos de producción diferentes que dan como resultado patrones de glicosilación diferentes en las proteínas finales. Las dos glicofomas se denominan KH902 (conbercept) y KH906. La proteína de fusión puede tener la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO:2):

35
MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDT
LIPDGKRI IWD SRKGFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEK
LVLNCTARTELVGIDFNWEYPSKHKHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSG
LMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRLPAKYLGYPPPEIKWYKNGI PLESNHTIKAGHVL
TIMEVSRDGTGNVTVILTNPISKEKQSHVVSLLVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPKPKDT
LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
KVS NKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
40 ATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

y, como VEGF-trap, puede estar presente como un dímero. Esta proteína de fusión y moléculas relacionadas se caracterizan adicionalmente en el documento EP1767546.

45 Otros antagonistas de VEGF que no son anticuerpos incluyen miméticos de anticuerpos (por ejemplo, moléculas Affibody®, afininas, afitinas, anticalinas, avímeros, péptidos del dominio Kunitz y monocuerpos) con actividad antagonista de VEGF. Esto incluye las proteínas de unión recombinante que comprenden un dominio de repeticiones

de ankirina que se une a VEGF-A y evita la unión a VEGFR-2. Un ejemplo de una molécula de este tipo es DARPin® MP0112. El dominio de unión de ankirina puede tener la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 3):

GSDLGKLLLEAARAGQDDEVRIILMANGADVNTADSTGWTPHLHLAVPWGHLEIVEVLLKYGADVNAKDFQGW
 TPLHLAAAIGHQEIVEVLLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

5 Las proteínas de unión recombinantes que comprenden un dominio de repetición de ankirina que se une a VEGF-A y evita la unión a VEGFR-2 se describen más detalladamente en los documentos WO2010/060748 y WO2011/135067.

10 Algunos miméticos de anticuerpos específicos adicionales con actividad antagonista de VEGF son la anticulina PRS-050 pegilada de 40 kD y el monocuerpo angiocept (CT-322).

15 El antagonista de VEGF que no es un anticuerpo mencionado anteriormente se puede modificar para mejorar adicionalmente sus propiedades farmacocinéticas o su biodisponibilidad. Por ejemplo, un antagonista de VEGF que no es un anticuerpo se puede modificar químicamente (por ejemplo, pegilar) para prolongar su semivida *in vivo*. Como alternativa, o además, se puede modificar mediante glicosilación o la adición de sitios de glicosilación adicionales no presentes en la secuencia proteica de la proteína natural a partir de la cual se obtuvo el antagonista de VEGF.

20 Se pueden producir variantes de los antagonistas de VEGF especificados anteriormente que tienen mejores características para la aplicación deseada mediante la adición o delección de aminoácidos. Normalmente, estas variantes de la secuencia de aminoácidos tendrán una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60% de identidad secuencial de aminoácidos con las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 3, preferentemente de al menos un 80%, más preferentemente de al menos un 85%, más preferentemente de al menos un 90%, y de la manera más preferente de al menos un 95%, incluidos, por ejemplo, un 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% y un 100%. La identidad u homología respecto a esta secuencia se define en la presente como el porcentaje de residuos aminoacídicos en la secuencia candidata que son idénticos a la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 3, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para conseguir la máxima identidad secuencial porcentual, y sin considerar sustituciones conservadoras como parte de la identidad secuencial.

30 La identidad secuencial se puede determinar mediante métodos estándar que se utilizan habitualmente para comparar la similitud en la posición de los aminoácidos de dos polipéptidos. Utilizando un programa informático tal como BLAST o FASTA, se alinean dos polipéptidos para conseguir un apareamiento óptimo de sus respectivos aminoácidos (ya sea a lo largo de toda la longitud de una o de ambas secuencias o a lo largo de una porción predeterminada de una o ambas secuencias). Los programas proporcionan una penalización por apertura por defecto y una penalización por hueco por defecto, y una matriz de puntuación tal como PAM 250 [una matriz de puntuación estándar; remítase a Dayhoff *et al.*, en *Atlas of Protein Sequence and Structure*, vol. 5, sup. 3 (1978)] se pueden utilizar junto con el programa informático. Por ejemplo, la identidad porcentual se puede calcular entonces como: el número total de apareamientos idénticos multiplicado por 100 y dividido a continuación por la suma de la longitud de la secuencia más larga dentro del intervalo apareado y el número de huecos introducidos en las secuencias más largas con el fin de alinear las dos secuencias.

45 Preferentemente, el antagonista de VEGF que no es un anticuerpo de la invención se une a VEGF mediante uno o más dominios proteicos que no proceden del dominio de unión al antígeno de un anticuerpo. El antagonista de VEGF que no es un anticuerpo de la invención es preferentemente proteináceo, pero puede incluir modificaciones que son no proteináceas (por ejemplo, pegilación, glicosilación).

Terapia

50 La jeringa de la invención se puede utilizar para tratar una enfermedad ocular, incluidas, sin carácter limitante, la neovascularización coroidal, degeneración macular asociada a la edad (tanto la forma húmeda como seca), edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana (RVO, por sus siglas en inglés) incluidas tanto la RVO de rama (bRVO) como la RVO central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a la miopía patológica (PM, por sus siglas en inglés), edema macular diabético (DME, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética y retinopatía proliferativa.

55 Por lo tanto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad ocular seleccionada entre neovascularización coroidal, degeneración macular asociada a la edad húmeda, edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana (RVO) incluidas tanto la RVO de rama (bRVO) como la RVO central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a la miopía patológica (PM), edema macular diabético (DME), retinopatía diabética y retinopatía proliferativa, que comprende el paso de administrar una solución oftálmica al paciente utilizando una jeringa rellena previamente de la invención. El método comprende además preferentemente un paso inicial de cebado en el que el médico hunde el émbolo de la jeringa rellena previamente para alinear la parte predeterminada del tope con la marca del cebado.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad ocular seleccionada entre neovascularización corooidal, degeneración macular asociada a la edad húmeda, edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana (RVO) incluidas tanto la RVO de rama (bRVO) como la RVO central (cRVO), neovascularización corooidal secundaria a la miopía patológica (PM), edema macular diabético (DME), retinopatía diabética y retinopatía proliferativa, que comprende administrar un antagonista de VEGF que no es un anticuerpo con una jeringa rellena previamente de la invención, donde el paciente ha recibido previamente tratamiento con un antagonista de VEGF que es un anticuerpo.

Kits

También se proporcionan kits que comprenden las jeringas rellenas previamente de la invención. En una realización, un kit de este tipo comprende una jeringa rellena previamente de la invención en un blíster. El propio blíster puede ser estéril en el interior. En una realización, las jeringas de acuerdo con la invención se pueden colocar dentro de un blíster de este tipo antes de someterse a esterilización, por ejemplo, esterilización terminal.

Un kit de este tipo puede comprender además una aguja para la administración de un antagonista de VEGF. Si el antagonista de VEGF se va a administrar por vía intravítrea, lo normal es utilizar una aguja con un calibre 30 x 1/2 pulgadas, aunque se pueden utilizar agujas con un calibre 31 y un calibre 32. Para la administración intravítrea, se pueden utilizar como alternativa agujas con un calibre 33 o un calibre 34. Los kits de este tipo pueden comprender además instrucciones de uso. En una realización, la invención proporciona una caja que contiene una jeringa rellena previamente de acuerdo con la invención contenida en un blíster, una aguja y opcionalmente instrucciones para la administración.

Esterilización

Tal como se ha señalado anteriormente, se utiliza un proceso de esterilización terminal para esterilizar la jeringa y un proceso de este tipo puede utilizar un proceso conocido tal como un proceso de esterilización con óxido de etileno (EtO) o peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Las agujas que se van a utilizar con la jeringa se pueden esterilizar mediante el mismo método, al igual que se puede hacer con los kits de acuerdo con la invención.

El envase se expone al gas de esterilización hasta que el exterior de la jeringa es estéril. Tras un proceso de este tipo, la superficie exterior de la jeringa puede permanecer estéril (mientras está en el blíster) durante hasta 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses o más tiempo. Por lo tanto, en una realización, una jeringa de acuerdo con la invención puede tener (mientras está en el blíster) una vida útil de hasta 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses o más tiempo. En una realización, menos de una jeringa en un millón tiene una presencia microbiana detectable fuera de la jeringa después de 18 meses de almacenamiento. En una realización, la jeringa rellena previamente se ha esterilizado utilizando EtO con un Nivel de garantía de esterilidad de al menos 10⁻⁶. En una realización, la jeringa rellena previamente se ha esterilizado utilizando peróxido de hidrógeno con un Nivel de garantía de esterilidad de al menos 10⁻⁶. Obviamente, constituye un requisito que no deban entrar cantidades significativas del gas esterilizante en la cámara de volumen variable de la jeringa. La expresión «cantidades significativas», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de gas que podría provocar una modificación inaceptable de la solución oftálmica dentro de la cámara de volumen variable. En una realización, el proceso de esterilización provoca ≤10% (preferentemente ≤5%, ≤3%, ≤1%) de alquilación del antagonista de VEGF. En una realización, la jeringa rellena previamente se ha esterilizado utilizando EtO, pero la superficie exterior de la jeringa tiene ≤1 ppm, preferentemente ≤0.2 ppm de EtO residual. En una realización, la jeringa rellena previamente se ha esterilizado utilizando peróxido de hidrógeno, pero la superficie exterior de la jeringa tiene ≤1 ppm, preferentemente ≤0.2 ppm de peróxido de hidrógeno residual. En otra realización, la jeringa rellena previamente se ha esterilizado utilizando EtO, y el EtO residual total detectado en el exterior de la jeringa y dentro del blíster es ≤0.1mg. En otra realización, la jeringa rellena previamente se ha esterilizado utilizando peróxido de hidrógeno, y el peróxido de hidrógeno residual total detectado en el exterior de la jeringa y dentro del blíster es ≤0.1mg.

General

La expresión «que comprende» se refiere a «que incluye» así como también a «constituido por», por ejemplo, una composición «que comprende» X puede estar constituida en exclusiva por X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

El término «aproximadamente» en relación a un valor numérico x significa, por ejemplo, x ± 10%.

Las referencias a una identidad secuencial porcentual entre dos secuencias de aminoácidos se refieren a que, cuando se alinean, ese es el porcentaje de aminoácidos que son idénticos cuando se comparan las dos secuencias. Este alineamiento y la identidad secuencial u homología porcentual se pueden determinar utilizando programas de software conocidos en la técnica, por ejemplo, los descritos en la sección 7.7.18 de *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Suplemento 30. Un alineamiento preferido es el determinado por el algoritmo de búsqueda de Smith-Waterman que utiliza una búsqueda de huecos afines con una penalización de apertura de huecos de 12 y

una penalización de extensión de huecos de 2, matriz BLOSUM de 62. El algoritmo de búsqueda de Smith-Waterman se divulga en Smith y Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489

Descripción breve de las figuras

- 5 La Figura 1 muestra una vista lateral de una jeringa
- La Figura 2 muestra una sección transversal de una vista cenital de una jeringa
- 10 La Figura 3 muestra una vista de un émbolo
- La Figura 4 muestra una sección transversal a través de un émbolo
- La Figura 5 muestra un tope

Modos para llevar a cabo la invención

La invención se describirá con más detalle, únicamente a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos.

20 La Figura 1 muestra una vista desde un lateral de una jeringa 1 que comprende un cuerpo 2, un émbolo 4, un tope de detención 6 y un dispositivo de sellado 8.

25 La Figura 2 muestra una sección transversal a través de la jeringa 1 de la Figura 1 desde arriba. La jeringa 1 es adecuada para su uso en una inyección oftálmica. La jeringa 1 comprende un cuerpo 2, un tope 10 y un émbolo 4. La jeringa 1 se extiende a lo largo de un primer eje A. El cuerpo 2 comprende una salida 12 en un extremo de salida 14 y el tope 10 se dispone dentro del cuerpo 2 de manera que una superficie frontal 16 del tope 10 y el cuerpo 2 definan una cámara de volumen variable 18. La cámara de volumen variable 18 contiene un medicamento inyectable 20 que comprende una solución oftálmica que comprende un antagonista de VEGF tal como ranibizumab. El fluido inyectable 20 se puede expulsar a través de la salida 12 mediante el movimiento del tope 10 hacia el extremo de salida 14 para reducir de esta manera el volumen de la cámara de volumen variable 18. El émbolo 4 comprende una superficie de contacto del émbolo 22 en un primer extremo 24 y un vástago 26 que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo 22 y una porción trasera 25. La superficie de contacto del émbolo 22 se dispone para estar en contacto con el tope 10, de modo que el émbolo 4 se pueda utilizar para mover el tope 10 hacia el extremo de salida 14 del cuerpo 2. Un movimiento de este tipo reduce el volumen de la cámara de volumen variable 18 y hace que el fluido que está en ella sea expulsado a través de la salida.

35 El tope de detención 6 se une al cuerpo 2 mediante el acoplamiento a un reborde terminal 28 del cuerpo 2. El tope de detención 6 incluye una porción de atrapamiento 30 que se adapta para atrapar sustancialmente al menos parte del reborde terminal 28 del cuerpo 2. El tope de detención 6 se adapta para estar acoplado al cuerpo 2 desde el lateral dejando un lateral del tope de detención 6 abierto, de modo que el tope de detención 6 se pueda ajustar a la jeringa 2.

45 El cuerpo 2 define un agujero sustancialmente cilíndrico 36 que tiene un radio del agujero. El vástago 26 comprende un apoyo del vástago 32 dirigido en sentido opuesto al extremo de salida 14. El apoyo del vástago 32 se extiende desde un radio del apoyo del vástago desde el primer eje A que es tal que es ligeramente menor que el radio del agujero, de manera que el apoyo encaja dentro del agujero 36. El tope de detención 6 comprende un apoyo del tope de detención 34 dirigido hacia el extremo de salida 14. Los apoyos 32, 34 se configuran para cooperar con el fin de evitar sustancialmente el movimiento del vástago 26 en sentido opuesto al extremo de salida 14 cuando el apoyo del tope de detención 34 y el apoyo del vástago 32 están en contacto. El apoyo del tope de detención 34 se extiende desde el exterior del radio del agujero a un radio inferior al radio del apoyo del vástago de manera que el apoyo del vástago 32 no puede pasar el apoyo del tope de detención 34 al moverse a lo largo del primer eje A. En este caso, el apoyo del vástago 32 tiene una forma sustancialmente de disco, o anillo, y el apoyo del tope de detención 34 incluye un arco alrededor del extremo posterior 38 del cuerpo 2.

55 El tope de detención 6 también incluye dos proyecciones de tipo dedo 40 que se extienden en direcciones opuestas alejándose del cuerpo 2 sustancialmente perpendiculares al primer eje A para facilitar la manipulación manual de la jeringa 1 durante el uso.

60 En este ejemplo, la jeringa comprende un cuerpo 2 de 0.5 mL relleno con entre aproximadamente 0.1 y 0.3 mL de un medicamento inyectable 20 que comprende una solución inyectable de 10 mg/mL que comprende ranibizumab. El cuerpo de la jeringa 2 tiene un diámetro interno de aproximadamente entre aproximadamente 4.5 mm y 4.8 mm, una longitud de entre aproximadamente 45 mm y 50 mm.

65 El émbolo 4 y el tope 10 se describirán más detalladamente haciendo referencia a figuras posteriores.

La Figura 3 muestra una vista en perspectiva del émbolo 4 de la Figura 1 que muestra la superficie de contacto del émbolo 22 en el primer extremo 24 del émbolo 4. El vástago 26 se extiende desde el primer extremo 24 hasta la porción posterior 25. La porción posterior 25 incluye un reborde con forma de disco 42 para facilitar la manipulación del dispositivo por parte del usuario. El reborde 42 proporciona un área superficial más grande para el contacto por el usuario que un extremo desnudo del vástago 26.

La Figura 4 muestra una sección transversal a través de un cuerpo 2 y el vástago 26 de la jeringa. El vástago 26 incluye cuatro nervaduras longitudinales 44 y el ángulo entre las nervaduras es de 90°.

La Figura 5 muestra una vista detallada de un tope 10 que muestra una superficie frontal con forma cónica 16 y tres nervaduras circunferenciales 52, 54 y 56 alrededor de un cuerpo sustancialmente cilíndrico 58. El hueco axial entre la primera nervadura 52 y la última nervadura 56 es de aproximadamente 3 mm. La superficie trasera 60 del tope 10 incluye un hueco sustancialmente central 62. El hueco central 62 incluye un agujero inicial 64 que tiene un primer diámetro. El agujero inicial 64 se extiende desde la superficie posterior 60 en el tope 10 hasta un hueco interno 66 que tiene un segundo diámetro, siendo el segundo diámetro más grande que el primer diámetro.

Fuerzas de movimiento del tope

Se evaluaron jeringas de 0.5 mL siliconadas con <100 µg de aceite de silicona, rellenas con Lucentis, que comprendían uno de los dos diseños de topes diferentes para determinar la fuerza para el movimiento y de deslizamiento máximas y promedio. Antes de la evaluación, se unieron agujas de 30G x 0.5" a las jeringas. La evaluación se llevó a cabo con una velocidad del tope de 190 mm/min a lo largo de una distancia de desplazamiento de 10.9 mm. El diseño del tope 2 tuvo un incremento de un 45% en la distancia entre la nervadura circunferencial frontal y la nervadura circunferencial trasera.

		Diseño del tope 1			Diseño del tope 2	
		Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E
Fuerza de inicio del movimiento de las jeringas	Promedio de 10 jeringas	2.2 N	2.3 N	1.9 N	2.1 N	2.5 N
	Valor individual máx	2.5 N	2.5 N	2.3 N	2.6 N	2.7 N
Fuerza de deslizamiento	Promedio de 10 jeringas	3.1 N	3.2 N	3.1 N	4.1 N	4.6 N
	Valor individual máx	3.5 N	3.5 N	3.6 N	4.7 N	4.8 N

Para los dos diseños del tope, la fuerza promedio y máxima para el movimiento se mantuvo por debajo de 3 N. Para los dos diseños del tope, la fuerza promedio y máxima de deslizamiento se mantuvo por debajo de 5 N.

Se entenderá que la invención se ha descrito a modo de ejemplo únicamente y se pueden realizar modificaciones a la vez que se permanece dentro del alcance de la invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Novartis AG
- <120> JERINGA
- <130> PAT055157-WO-PCT
- <160> 3
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210>1
- <211>431
- <212>PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> aflibercept

ES 2 712 152 T3

<400>1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
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

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr

ES 2 712 152 T3

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
325 330 335

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
385 390 395 400

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> Secuencia artificial

<220>

<223> conbercept

5

ES 2 712 152 T3

<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

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

ES 2 712 152 T3

```

          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

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

```

ES 2 712 152 T3

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

5 <213> Secuencia artificial

<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
65 70 75 80

Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val
85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp

10

100

105

110

Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
115 120 125

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una jeringa rellena previamente y sometida a esterilización terminal para la inyección intravítrea, comprendiendo la jeringa un cuerpo de vidrio que forma un cilindro interior (2), un tope (10) y un émbolo (4), comprendiendo el cuerpo (2) una salida (12) en un extremo de salida (14) y disponiéndose el tope dentro del cuerpo de manera que una superficie frontal (16) del tope (10) y el cuerpo (2) definan una cámara de volumen variable (18) a partir de la cual se puede expulsar un fluido (20) a través de la salida (12), comprendiendo el émbolo una superficie de contacto del émbolo (22) en un primer extremo (24) y un vástago (26) que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo (22) y una porción trasera (25), donde la superficie de contacto del émbolo (22) se dispone para estar en contacto con el tope (10), de manera que el émbolo (4) se pueda utilizar para forzar el paso del tope (10) hacia el extremo de salida (14) del cuerpo, para reducir el volumen de la cámara de volumen variable (18), donde está el fluido (20) que contiene una solución oftálmica que comprende ranibizumab, caracterizada por que:
- 10 (a) la jeringa tiene un volumen de relleno máximo nominal de aproximadamente 0.5 mL,
- 15 (b) la jeringa se rellena con un volumen posológico de entre aproximadamente 0.03 mL y aproximadamente 0.05 mL de ranibizumab,
- 20 (c) el cilindro interior de la jeringa (2) comprende de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 100 µg de aceite de silicona,
- (d) la solución oftálmica comprende no más de 2 partículas con diámetro ≥ 50 µm por mL, y
- 25 (e) la jeringa tiene una fuerza de inicio del movimiento del tope de entre aproximadamente 2 N y 5 N medida utilizando una jeringa rellena, con una velocidad de desplazamiento del tope de 190 mm/min a lo largo de una distancia de desplazamiento de 10.9 mm con una jeringa de 30G x 0.5 pulgadas unida a la jeringa.
- 30 2. Una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el cilindro interior de la jeringa tiene un recubrimiento interno de aceite de silicona que tiene un espesor promedio de aproximadamente 450 nm o menos, preferentemente 400 nm o menos, preferentemente 350 nm o menos, preferentemente 300 nm o menos, preferentemente 200 nm o menos, preferentemente 100 nm o menos, preferentemente 50 nm o menos, preferentemente 20 nm o menos.
- 35 3. Una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el cilindro interior de la jeringa tiene un recubrimiento interno de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg de aceite de silicona.
- 40 4. Una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde la solución de antagonista de VEGF comprende además uno o más de (i) no más de 5 partículas con un diámetro ≥ 25 µm por mL, y (ii) no más de 50 partículas con un diámetro ≥ 10 µm por mL.
5. Una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde la jeringa tiene una fuerza de deslizamiento del tope inferior a 5 N.
- 45 6. Un blíster que comprende una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde la jeringa se ha esterilizado utilizando H₂O₂ o EtO y
- donde la superficie exterior de la jeringa tiene ≤ 1 ppm de EtO o H₂O₂ residual.
- 50 7. Un blíster de acuerdo con la reivindicación 6, donde la jeringa se ha esterilizado utilizando EtO o H₂O₂ y el EtO o H₂O₂ residual total detectado en el exterior de la jeringa y el interior del blíster es ≤ 0.1 mg.
8. Un blíster de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde $\leq 5\%$ de ranibizumab está alquilado.
- 55 9. Un kit que comprende: (i) una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un blíster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-7, (ii) una aguja y opcionalmente (iii) instrucciones para su administración.
- 60 10. Una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en terapia.
- 65 11. Una jeringa rellena previamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular seleccionada entre neovascularización coroidal, degeneración macular asociada a la edad húmeda, edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana (RVO) incluidas tanto la RVO de rama (bRVO) como la RVO central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a la miopía patológica (PM), edema macular diabético (DME), retinopatía diabética y retinopatía proliferativa.

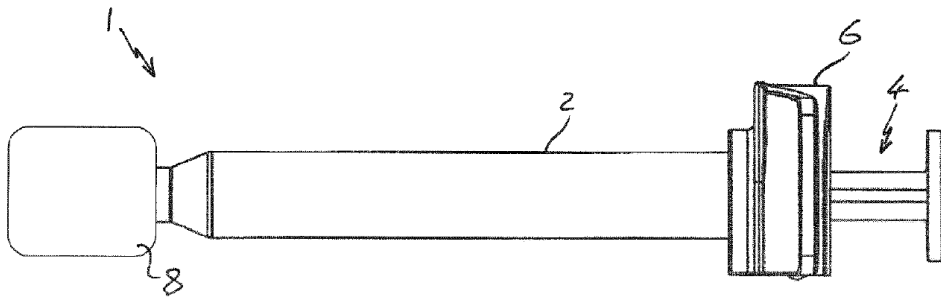


Fig 1

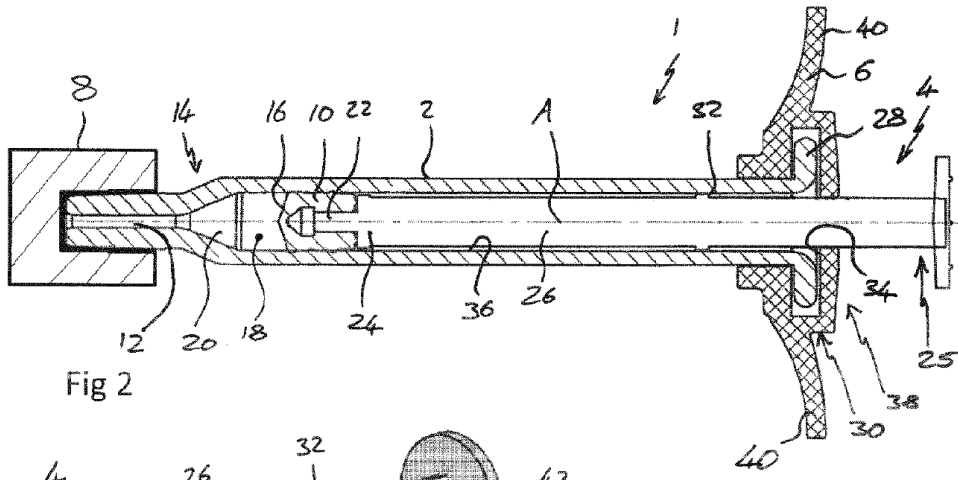


Fig 2

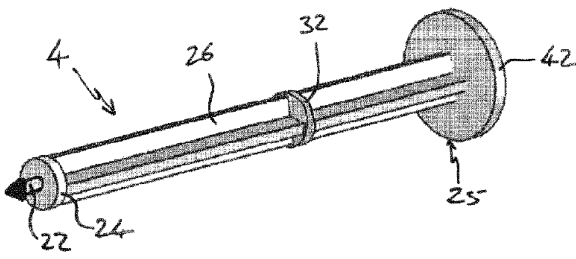


Fig 3

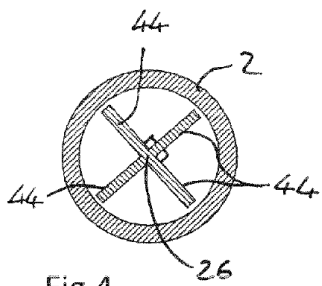


Fig 4

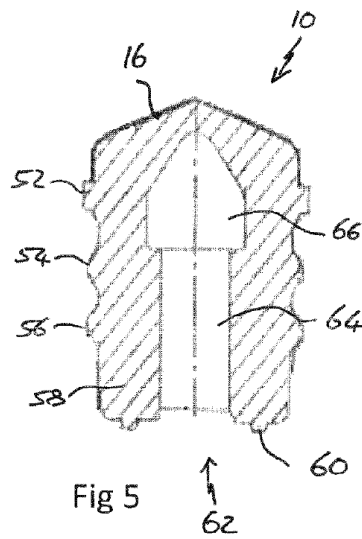


Fig 5