FOD Economie, KMO, Middenstand & Energie
Dienst voor de Intellectuele Eigendom

(11) 1031844 B1

(47) Datum van verlening : 27/02/2025

(12) BELGISCH UITVINDINGSOCTROOI

(47) Publicatiedatum : 27/02/2025

(21) Aanvraagnummer : BE2024/5298

(22) Indieningsdatum : 23/05/2024

(62) Afgesplitst van basisaanvraag :

(62) Indieningsdatum basisaanvraag :

(51) Internationale classificatie : C07K 16/42, A61K 39/00, A61P 37/00

(30) Voorrangsgegevens :

28/07/2023 EP 23188544.3

22/04/2024 EP 24171754.5

(73) Houder(s) :

NOVARTIS AG
AG
4056, BASEL
Zwitserland

GENENTECH, INC.
Inc.
94080-4990, SOUTH SAN FRANCISCO
Verenigde Staten van Amerika

(72) Uitvinder(s) :

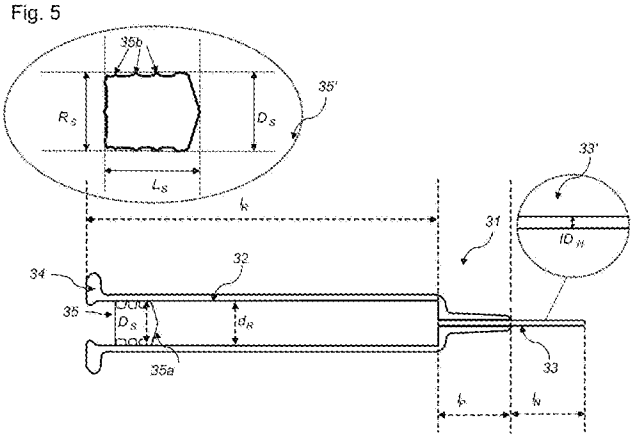
CHAIKOU Maria
4056 BASEL
Zwitserland

RIGOLLET Mathieu Paul-Léon
4056 BASEL
Zwitserland

(54) NIEUWE TOEPASSINGEN VAN OMALIZUMAB

(57)Werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; voedselallergie; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of in vitro reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij het omalizumab subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend.

Fig. 5



NIEUWE TOEPASSINGEN VAN OMALIZUMAB

Deze aanvrage maakt aanspraak op het voordeel van Europese octrooiaanvrage 23188544.3, ingediend 28 juli 2023, en 24171754.5, ingediend 22 april 2024, waarvan de inhoud voor alle doeleinden hierin door verwijzing is opgenomen.

De onderhavige openbaarmaking heeft betrekking op werkwijzen voor het behandelen van een patiënt met een of meer van:
allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend. De onderhavige openbaarmaking heeft ook betrekking op 150 mg/ml omalizumabformulering voor toepassing volgens de hierin beschreven werkwijzen. De onderhavige openbaarmaking heeft ook betrekking op injectiespuiten, omvattende een reservoir, gevuld met 150 mg/ml omalizumab en is geconfigureerd om de hierin beschreven werkwijzen uit te voeren. De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op de toepassing van 150 mg/ml omalizumabformulering voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor elk van de hierin openbaar gemaakte behandelingswerkwijzen.

ACHTERGROND VAN DE UITVINDING

Omalizumab is een recombinant van DNA afgeleid gehumaniseerd IgG1k monoklonaal antilichaam, dat selectief bindt aan humaan immunoglobuline E (IgE) en wordt toegepast om allergische astma, chronische netelroos en neuspoliepen, IgE-gemedieerde voedselallergie en chronische spontane netelroos te behandelen.

Toen omalizumab in 2003 voor het eerst op de markt kwam, was het alleen beschikbaar als een droog gelyofiliseerd poeder (XOLAIR® gelyofiliseerd poeder). Om XOLAIR® aan een patiënt toe te dienen, was het noodzakelijk om het poeder met steriel water te reconstitueren en vervolgens de resulterende oplossing te injecteren. De werkwijze voor het reconstitueren van XOLAIR® gelyofiliseerd poeder omvat het toevoegen van 0,9 of 1,4 ml water voor injectie aan een flacon met 75 respectievelijk 150 mg gelyofiliseerd poeder, en het gedurende ongeveer 15-20 minuten ronddraaien van de flacon, gedurende 5-10 seconden ongeveer elke 5 minuten, zodat het poeder volledig kan oplossen. Omdat deze werkwijze lang duurt en complex is, kan XOLAIR® gelyofiliseerd poeder slechts worden toegediend door een gezondheidszorgdeskundige, waardoor het gebruiksgemak en ervaring van de patiënt worden beperkt. Zoals beschreven in US2002/0045571 is deze gereconstitueerde formulering ongeveer 80 keer viskeuzer dan water bij 25°C.

Na aanvankelijke toelating kwam omalizumab (XOLAIR®) beschikbaar als een 75 mg/0,5 ml en 150 mg/1 ml oplossing in een voorgevulde injectiespuit met een enkele dosis voor subcutane

afgifte, waarbij de injectiespuit een naald van maat 26 heeft. Dit elimineerde de noodzaak van onmiddellijke reconstitutie vóór toediening, waardoor het gebruiksgemak, ervaring van de patiënt en uiteindelijk de naleving door de patiënt en resultaten aanzienlijk werden verbeterd. Bovendien werd XOLAIR® goedgekeurd voor zelfinjectie, wat het gebruiksgemak verder verbetert.

Subcutane injectie van 150 mg/ml omalizumabformulering biedt voordelen (Shi et al. *Subcutaneous Injection Performance in Yucatan Miniature Pigs with and without Human Hyaluronidase and Auto-injector Tolerability in Humans.* AAPS PharmSciTech. januari 2021; 22(1): 39). Ten eerste verschaft het de mogelijkheid van zelftoediening, hetgeen de noodzaak voor patiënten om zorgverleners te bezoeken om behandeling te ontvangen, beperkt. Ten tweede zijn subcutane injecties doorgaans minder pijnlijk dan andere injecties, zoals intraveneuze en intramusculaire injecties. Als gevolg hiervan is subcutane injectie vaak het voorkeurstraject voor afgifte, zowel voor patiënten als voor gezondheidszorgdeskundigen.

Er zijn echter nog steeds problemen verbonden aan de huidige doseringsregimes en wijzen van toediening van omalizumab. Ten eerste wordt omalizumab gewoonlijk toegediend in een dosering van 150 mg tot 375 mg subcutaan elke 2-4 weken, maar slechts 15% tot 20% van de patiënten kan hun XOLAIR®-behandeling krijgen met één enkele injectie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de momenteel beschikbare doses van 75 mg/0,5 ml en 150 mg/1 ml. Ten tweede zijn omalizumabformuleringen zeer viskeus en daarom vereist subcutane injectie met gebruikmaking van de momenteel beschikbare voorgevulde injectiespuiten hoge injectiekrachten en lange injectietijden. Als gevolg hiervan kunnen patiënten en zorgverleners de mogelijkheid missen om injecties omalizumab met vertrouwen te voltooien. Ten derde kunnen omalizumabinjecties reacties op de injectieplek veroorzaken – inderdaad bij patiënten met astma, reacties op de injectieplek van welke ernst dan ook komen voor bij 45% en ernstige reacties op de injectieplek komen voor bij 12%. Dit probleem wordt versterkt door het vereiste om elke injectie op een nieuwe injectieplek toe te dienen en dat 80% tot 85% van de patiënten de inhoud van meerdere injectiespuiten moet toedienen om hun voorgeschreven dosis te bereiken. Elk van deze problemen heeft een negatief gevolg voor ervaring en gemak van de patiënt en derhalve een negatief gevolg voor de naleving door de patiënt van de omalizumabbehandeling. Bij chronische ziekten, zoals die, behandeld met omalizumab, wordt het niet naleven geschat op ongeveer 50% (Baryakova et al. *'Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems'.* Nature Reviews Drug Discovery. Maart 2023; deel 22, blz. 387-409). Derhalve is er een behoefte om de bovengenoemde problemen aan te pakken om het gebruiksgemak en ervaring van de patiënt te verbeteren en derhalve de naleving door de patiënt en resultaten te verbeteren.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

Momenteel wordt omalizumab verschaft voor gebruik bij het behandelen van een of meer van: allergische astma; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane

netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden. Het antilichaam wordt subcutaan aan de patiënt toegediend als een 150 mg/ml omalizumabformulering, door middel van een injectiespuit met een reservoir, dat is gevuld met 0,5 ml of 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering.

Het is een doel van de uitvinding nieuwe toepassingen van omalizumab, nieuwe injectiespuiten en nieuwe toedienings/doseringsregimes van omalizumab te verschaffen, die de bovengenoemde obstakels kunnen overwinnen om gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaat bij gebruik van omalizumab te verbeteren. In het bijzonder is het een doel van de uitvinding nieuwe toepassingen te verschaffen, die het aantal individuele injecties, vereist per behandeling, vermindert, de tijd en injectiekracht, vereist om de omalizumabformulering subcutaan af te geven, vermindert en om het risico van reacties op injectieplekken te verminderen. Het is ook een doel van de uitvinding deze verbeteringen zonder verlies van antilichaamstabiliteit en -zuiverheid te bereiken, en tegelijkertijd bio-equivalentie met de bekende injectiespuiten te bereiken.

Er zijn echter aanzienlijke problemen bij het verschaffen van een toedieningswijze van omalizumab, waarmee deze doelstellingen worden bereikt, omdat omalizumab in oplossing ongebruikelijk viskeus is, in het bijzonder bij de hoge concentratie, die vereist is voor een dosering van 150 mg/ml. Deze problemen worden hieronder in meer detail beschreven.

De XOLAIR®-formulering betreft 150 mg/ml antilichaam met 42,1 mg/ml L-argininehydrochloride, 1,37 mg/ml L-histidine, 2,34 mg/ml L-histidinehydrochloridemonohydraat, 0,4 mg/ml polysorbaat 20 als een waterige oplossing (in steriel water voor injectie (USP)). Omalizumab XOLAIR® 75 mg/0,5 ml, 150 mg/1 ml en 300 mg/2 ml hebben alle dezelfde formulering, met de hoge 150 mg/ml antilichaamconcentratie. De viscositeit van omalizumab XOLAIR® is 12-14 mPa.s bij kamertemperatuur. In één proef was de viscositeit, gemeten bij een afschuifsnelheid van 200 s^{-1}: 24,7 ± 0,5 mPa.s bij 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s bij 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s bij 25,0 ± 0,2°C en 7,2 ± 1,2 mPa.s bij 40,0 ± 0,2°C.

De hoge viscositeit van omalizumabformuleringen levert verschillende problemen op bij het bereiken van het doel van de uitvinding.

Over het algemeen geldt, dat hoe hoger de viscositeit van een fluïdum is, hoe meer kracht en tijd vereist zijn om het met behulp van een injectiespuit te injecteren. Patiënten kunnen worstelen om hoge injectiekrachten op injectiespuiten uit te oefenen en kunnen er derhalve niet in slagen injectiespuitstoppers binnen de injectiespuit naar de eindposities ervan te duwen om een complete dosis toe te dienen. Verder verhogen hoge injectiekrachten het risico van breuk van de injectiespuit.

Lange injectietijden verminderen de ervaring van en naleving door de patiënt aanzienlijk. Over het algemeen wordt aangenomen, dat patiënten een injectiespuit comfortabel op zijn plaats kunnen houden gedurende een maximum van 20 seconden. Wanneer injectiespuiten worden

gebruikt, die geneesmiddelen in een tijd van bijna 20 seconden injecteren, is er daarom een verhoogd risico van incomplete dosering, omdat patiënten de injectiespuit tengevolge van ongemak voortijdig van de injectieplek verwijderen.

Deze problemen van hoge injectiekrachten en lange injectietijden worden ook versterkt, wanneer grotere volumes omalizumab (> 1 ml) worden toegediend, omdat des te groter het volume van het fluïdum, dat dient te worden geïnjecteerd, des te meer kracht en tijd vereist zijn om het te injecteren. Bovendien resulteren hogere doseringsvolumes ook in hogere drukken bij de injectieplek, hetgeen leidt tot een grotere kans op reactie bij de injectieplek en bijbehorende injectiefouten.

Smeermiddelen kunnen aan een injectiespuit worden toegevoegd (bijvoorbeeld siliconisatie) om injectiekracht en -tijden te verminderen, maar deze kunnen proteïneaggregatie, vermindering van de zuiverheid en effectiviteit van de omalizumaboplossing veroorzaken. Bovendien kan de proteïneaggregatie verstoppingen veroorzaken, derhalve meer kracht vereisen om de oplossing te injecteren, hetgeen het gebruiksgemak vermindert. Tenslotte is het noodzakelijk om in gedachten te houden, dat aan regelgevende en internationale richtlijnen moet worden voldaan bij het aanbrengen van welke verbetering dan ook aan de momenteel verkrijgbare voorgevulde injectiespuiten met omalizumab.

Studies zijn uitgevoerd om het effect van viscositeit, volume en stromingssnelheid op de ervaring van de patiënt met subcutane injectie te onderzoeken, zie: 1) Rini et al. *Enabling faster subcutaneous delivery of larger volume, high viscosity fluids*. Expert Opinion on Drug Delivery. 2022, deel 19, nr. 9, 1165-1176, 2) Roberts et al. *Novel cannula design improves large volume auto-injection rates for high viscosity solutions*. Drug Delivery, 29:1 43-51 en 3) Berteau et al. *Evaluation of the impact of viscosity, injection volume, and injection flow rate on subcutaneous injection tolerance.* Medical Devices: Evidence and Research 2015: 8 473-484. Enkele van deze studies zijn echter uitgevoerd op niet-biologische oplossingen en derhalve is de toepasbaarheid van de bevindingen op het gebruik van omalizumab beperkt. Berteau et al. (2015) en Rini et al. (2022) maken duidelijk, dat het moeilijk is om het gedrag van welk biologisch middel dan ook nauwkeurig te voorspellen, wanneer het subcutaan wordt toegediend, omdat de unieke kenmerken van elk geneesmiddel effect zullen hebben op het gedrag ervan. Deze unieke kenmerken omvatten deeltjesgrootte, vorm, bezinkings-/resuspensie-eigenschappen en aggregatie-/agglomeratie-potentiaal en visco-elastisch stromingsgedrag. Berteau et al. (2015) concludeert, dat elke geneesmiddelafgifte-inrichting voor hoge volumes, subcutane injectie met hoge snelheid specifiek voor elk geneesmiddel moet worden ontworpen, teneinde gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten te optimaliseren.

De uitvinders hebben de problemen, die hierboven uiteen zijn gezet, overwonnen door nieuwe toepassingen van omalizumab en behandelingswerkwijzen te verschaffen, die de diverse problemen aanpakken. Volgens een aspect van de uitvinding is er een werkwijze verschaft voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma, voedselallergie;

chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij X 2 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die maat 27 heeft; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

Het verschaffen van een injectiespuit, die 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering bevat, vermindert het aantal individuele injecties, dat per behandeling vereist is voor patiënten, aan wie een dosis van meer dan 150 mg omalizumab is voorgeschreven. Verminderde doseringsfrequentie verbetert de naleving door en de ervaring van de patiënt (Baryakova et al. 2023). Bovendien leidt een kleiner aantal injecties tot verminderd risico van reactie op de injectieplek, waardoor de naleving door en de ervaring van de patiënt verder worden verbeterd. Op deze wijze verbetert de onderhavige uitvinding gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab.

Zoals hieronder zal worden aangetoond, vermindert het verschaffen van een injectiespuit, die een naald van maat 27 bevat, de tijd, die vereist is om het omalizumab af te geven vergeleken met de momenteel beschikbare injectiespuiten. Op deze wijze vermindert de onderhavige uitvinding de injectietijd, die vereist is om de dosis toe te dienen. Bovendien heeft, aangezien de naaldmaat groter is dan volgens de stand van de techniek, de naald van de onderhavige uitvinding een kleinere buitendiameter, hetgeen pijn tijdens het inbrengen vermindert. Bijgevolg verbetert de onderhavige uitvinding gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm.

Grotere minimale inwendige diameters verminderen verder de injectietijd, die vereist is om omalizumab toe te dienen.

Volgens een tweede aspect van de uitvinding wordt een werkwijze verschaft voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij X 2, 1 of 0,5 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald met een maat van maat 25 tot en met maat 29; en

de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend, waarbij aan een van de volgende opties wordt voldaan, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend,

a) wanneer X 2 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 16 seconden;
b) wanneer X 1 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 5 seconden; en
c) wanneer X 0,5 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 4 seconden.

Systemen voor het meten van de injectietijd van injectiespuiten en werkwijzen voor het opzetten van de systemen zijn algemeen bekend in de techniek.

De uitvinding vermindert de vereiste injectiekrachten, waardoor het gebruiksgemak wordt verbeterd en de kans groter wordt, dat een volledige dosis zal worden toegediend. Bijgevolg verbetert de onderhavige uitvinding het gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, waarbij X 2 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 8,5 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
b) minder dan 5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, waarbij X 2 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen X ml van de omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) ongeveer 16 seconden tot ongeveer 14 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) ongeveer 8,5 seconden tot ongeveer 6 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) ongeveer 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, waarbij X 1 is, is de injectiespuit bedoeld om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 5 seconden, minder dan 4,75 seconden, minder dan 4,5 seconden, minder dan 4,25 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 3 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, waarbij X 1 is, is de injectiespuit geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, minder dan 4,75 seconden tot ongeveer 4 seconden, minder dan 4,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, minder dan 4,25 seconden tot ongeveer 4 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 3,5 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, waarbij X 0,5 is, is de injectiespuit bedoeld om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
b) minder dan 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, waarbij X 0,5 is, is de injectiespuit bedoeld om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 1 seconde tot ongeveer 0,5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding bevat de injectiespuit:

a) ten minste 76% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C; en/of
b) ten minste 77% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding vermindert het percentage belangrijkste omalizumabladingsvariant in de injectiespuit, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, met 2% of minder nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden (bijvoorbeeld gemeten vanaf het vullen).

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste:

a) 62% na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C; en/of
b) 62% na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding vermindert het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, met 0,4% of minder nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding bevat de injectiespuit ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding bevat de injectiespuit ten minste 69% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste:

a) 56% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden; en/of
b) 51% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding bevat de injectiespuit:

a) ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) ten minste 0,3 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 6 maanden.

Het percentage belangrijkste omalizumabladingsvariant, hydrofobe interactiechromatografiepiek en polysorbaat 20 zijn metingen van omalizumabzuiverheid en -stabiliteit. Zoals hieronder zal worden aangetoond, behoudt de onderhavige uitvinding de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab op dezelfde wijze als huidige toepassingen.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de naald één van: maat 23, maat 24, maat 25, maat 26, maat 27, maat 28, maat 29, maat 30, maat 31 en maat 32.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de naald één van:

a) maat 23, die een minimale inwendige diameter van 0,370 mm definieert,

b) maat 23, die een minimale inwendige diameter van 0,317 mm definieert,

c) maat 24, die een minimale inwendige diameter van 0,343 mm definieert,

d) maat 24, die een minimale inwendige diameter van 0,280 mm definieert,

e) maat 25, die een minimale inwendige diameter van 0,292 mm definieert,

f) maat 25, die een minimale inwendige diameter van 0,232 mm definieert,

g) maat 26, die een minimale inwendige diameter van 0,292 mm definieert,

h) maat 26, die een minimale inwendige diameter van 0,232 mm definieert,

i) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,277 mm definieert;

j) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,191 mm definieert;

k) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,184 mm definieert;

l) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,241 mm definieert;

m) maat 28, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,

n) maat 28, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,

o) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,265 mm definieert,

p) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,240 mm definieert,

q) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,

r) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,

s) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,240 mm definieert,

t) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,

u) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,165 mm definieert,

v) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,

w) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,176 mm definieert,

x) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,146 mm definieert,

y) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,125 mm definieert,

z) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,114 mm definieert,

aa) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,146 mm definieert,

bb) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,125 mm definieert,

cc) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,105 mm definieert, en

dd) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,089 mm definieert.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de naald een maat van maat 25 tot en met maat 29, bij voorkeur maat 26 tot en met maat 28, met de meeste voorkeur maat 27.

In enkele uitvoeringsvormen, wanneer de naald een maat 25 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,292 mm, en

b) een minimale inwendige diameter van 0,232 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, wanneer de naald een maat 26 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,292 mm; en

b) een minimale inwendige diameter van 0,232 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, wanneer de naald een maat 27 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, wanneer de naald een maat 28 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,133 mm; en

b) een minimale inwendige diameter van 0,190 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, wanneer de naald een maat 29 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,265 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,240 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,190 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,133 mm;

waarbij de naald bij voorkeur een minimale inwendige diameter van 0,240 mm of 0,265 mm heeft.

In een andere voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding heeft de naald een maat 29. In een andere voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding heeft de naald een maat 29 en een minimale inwendige diameter van 0,240 mm. In een andere voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding heeft de naald een maat 29 en een minimale inwendige diameter van 0,265 mm.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de stopper een fluorhars op de zijde, die met het product in contact komt, of een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie. De stopperlaminering vermindert wrijving, vermindert injectiekrachten, vermindert injectietijd en maakt de kans groter, dat een volledige dosis zal worden toegediend. Op deze wijze verbetert de onderhavige uitvinding het gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab. Bovendien helpt de laminering verontreiniging

tussen het materiaal van de stopper en omalizumab te voorkomen, waardoor de stabiliteit en zuiverheid van het omalizumab worden behouden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de stopper een B2-40 UV-geharde smeerbekleding of is gesmeerd met 1000 cSt siliconenolie. De stopperbekleding vermindert wrijving, vermindert injectiekrachten en vermindert injectietijd en maakt de kans groter, dat een volledige dosis zal worden toegediend. Op deze wijze verbetert de onderhavige uitvinding het gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab. Bovendien helpt de stopperbekleding verontreiniging tussen het materiaal van de stopper en omalizumab te voorkomen, waardoor de stabiliteit en zuiverheid van het omalizumab worden behouden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de injectiespuit een inwendige bekleding tussen 0,3-1,0 mg (bijvoorbeeld 0,4 ± 0,2 mg of 0,7 ± 0,2 mg) polydimethylsiloxaan. De inwendige bekleding van de injectiespuit vermindert wrijving, vermindert injectiekrachten, vermindert injectietijd en maakt de kans groter, dat een volledige dosis zal worden toegediend. Op deze wijze verbetert de onderhavige uitvinding gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab. Bovendien helpt de inwendige bekleding van de injectiespuit de stabiliteit en zuiverheid van het omalizumab te behouden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de naald 3 schuine kanten op het distale oppervlak ervan of 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan. Het afgeschuinde distale oppervlak vermindert de pijn bij het inbrengen van de naald, waardoor de ervaring van de patiënt wordt verbeterd en derhalve de naleving door de patiënt en de resultaten.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is de schijnbare viscositeit van de 150 mg/ml omalizumabformulering bij een afschuifsnelheid van 200 s^{-1}: 24,7 ± 0,5 mPa.s bij 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s bij 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s bij 25,0 ± 0,2°C of 7,2 ± 1,2 mPa.s bij 40,0 ± 0,2°C.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de injectiespuit een latexvrije naaldbescherming. De latexvrije naaldbescherming vermindert het risico van reactie op de injectieplek, waardoor de ervaring van de patiënt en derhalve de naleving door de patiënt en de resultaten worden verbeterd.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de injectiespuit een ronde flens bij een proximaal uiteinde van het reservoir. In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de ronde flens een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm of 14,7 ± 0,25 mm. De ronde flens helpt de injectiespuit om hoge injectiekrachten te weerstaan, vermindert het risico van breuk van de injectiespuit en verbetert de ervaring van de patiënt. Dit is bijzonder voordelig wanneer de injectiespuit van de onderhavige uitvinding wordt toegepast in combinatie met een auto-injector, die de injectiespuit bij de flens vasthoudt.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, wanneer X 1 of 0,5 is, heeft de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 6,35 mm ± 0,05 mm.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, wanneer X 1 of 0,5 is, en wanneer de stopper niet in het reservoir is gestoken, heeft deze een van:

a) een maximale uitwendige diameter van 6,67 mm tot 7,10 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm; en

b) een maximale uitwendige diameter van 6,70 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, wanneer X 1 of 0,5 is, heeft de stopper ten minste één omtreksribbe met een buitendiameter van 6,60 ± 0,15 mm. De omtreksribben helpen contact tussen de stopper en de injectiespuit te verminderen, minimaliseren de wrijving en verminderen derhalve de injectiekracht en -tijd. Op deze wijze verbetert de onderhavige uitvinding de ervaring van de patiënt, de naleving en de resultaten.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, wanneer X 2 is, heeft de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 8,65 mm ± 0,05 mm.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, wanneer X 2 is, heeft de stopper een maximale uitwendige diameter van 9,05 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,70 ± 0,4 mm, wanneer niet in het reservoir gestoken.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding, wanneer X 2 is, heeft de stopper ten minste één omtreksribbe met een buitendiameter van 9,00 ± 0,15 mm. De ribben helpen contact tussen de stopper en de injectiespuit te verminderen, minimaliseren de wrijving en verminderen derhalve de injectiekracht en -tijd. Op deze wijze verbetert de onderhavige uitvinding de ervaring van de patiënt, de naleving en de resultaten.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is een losbreekkracht, geconfigureerd om de stopper van de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen;

b) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 3°C gedurende 6 maanden na het vullen.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is een losbreekkracht, geconfigureerd om de stopper van de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 3,5 N bij 25°C na het vullen;

b) ongeveer 2N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden na het vullen;

c) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen en/of

d) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5,5N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 6 maanden na het vullen.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is een losbreekkracht, geconfigureerd om de stopper van de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer van:

a) ongeveer 3N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 40°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden na het vullen;

b) ongeveer 3N tot ongeveer 5N na opslag bij 40°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen.

De injectiespuiten van de onderhavige uitvinding vereisen een lagere losbreekkracht dan de injectiespuiten volgens de stand van de techniek, waardoor injectiekracht en -tijd worden verminderd. Bovendien zijn de losbreekkrachten van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding minder wisselend dan in injectiespuiten volgens de stand van de techniek. Het is aangetoond, dat betrouwbaarheid van injectiespuiten een belangrijke factor is bij het verminderen van injectiefouten (Menzella et al. *Self-administration of omalizumab: why not? A literature review and expert opinion*. Expert Opinion on Biological Therapy; deel 21, 2021 – nummer 4, blz. 499-507). Op deze wijze vermindert de onderhavige uitvinding het risico van injectiefouten, waardoor ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten verbeteren.

Naaldfobie vermindert naleving door de patiënt (Baryakova et al.). De naaldbeschermingsinrichting van de onderhavige uitvinding bedekt de naald om de ervaring van de patiënt met naaldfobie te verbeteren. In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding wordt de injectiespuit verschaft in een naaldbeschermingsinrichting, die een naaldhuls en een plunjer omvat; en waarbij

een handkracht kan worden uitgeoefend op de plunjer om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit te drijven en de naaldhuls te ontgrendelen, zodat de naaldhuls de naald na injectie kan bedekken.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is de injectiespuit vervaardigd volgens een werkwijze, omvattende:

het aseptisch vullen van het reservoir met de 150 mg/ml omalizumabformulering;

en het afsluiten van het reservoir met de stopper.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding wordt het aseptische vullen uitgevoerd door middel van een peristaltische pomp of roestvast stalen zuigerpomp.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding worden, voorafgaand aan het aseptische vullen, het reservoir en de naald gesteriliseerd door middel van behandeling met ethyleenoxidegas, elektronenbundel (e-bundel) en/of stoomsterilisatie in een autoclaaf.

Hoewel de hierbijgaande conclusies betrekking hebben op een behandelingswerkwijze, waarbij de 150 mg/ml omalizumabformulering door middel van een injectiespuit subcutaan worden toegediend, zal het duidelijk zijn, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding alleen kunnen worden verschaft of in combinatie met een auto-injector, en dat de onderhavige uitvinding eveneens nieuwe omalizumabdoseringsregimes omvat met gebruikmaking van de injectiespuit

volgens de onderhavige uitvinding. Dienovereenkomstig worden hieronder aanvullende clausules uiteengezet, die betrekking hebben op de injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding.

De uitvinding is beschreven met betrekking tot het behandelen van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden. Meer in het bijzonder kan de uitvinding worden toegepast voor een of meer van:

- Middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij volwassenen en pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden;
- Chronische bijholteontsteking met neuspoliepen (CRSwNP) bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met onvoldoende reactie op nasale corticosteroïden, als aanvullende onderhoudsbehandeling;
- IgE-gemedieerde voedselallergie bij volwassen en pediatrische patiënten van 1 jaar en ouder voor de vermindering van allergische reacties (type I), met inbegrip van anafylaxie, die kunnen optreden bij accidentele blootstelling aan een of meer voedingsmiddelen (en kunnen worden toegepast in combinatie met het vermijden van voedselallergenen); en/of
- chronische spontane netelroos (CSU) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder, die symptomatisch blijven ondanks H1-antihistaminebehandeling.

DE TEKENINGEN

Figuur 1 is een schematisch diagram van een injectiespuit voor subcutane afgifte volgens de stand van de techniek.

Figuur 2 toont doseringsregimes, momenteel gebruikt om 150 mg/ml omalizumabformulering toe te dienen.

Figuur 3 is een schematisch diagram van een injectiespuit voor subcutane afgifte volgens een uitvoeringsvorm van de uitvinding.

Figuur 4 is een schematisch diagram van een injectiespuit voor subcutane afgifte volgens een uitvoeringsvorm van de uitvinding.

Figuur 5 is een schematisch diagram van een injectiespuit voor subcutane afgifte volgens een uitvoeringsvorm van de uitvinding.

Figuur 6 is een schematisch diagram van een injectiespuit voor subcutane afgifte volgens een uitvoeringsvorm van de uitvinding.

Figuur 7 toont experimentele resultaten van injectietijd versus constante kracht voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Figuur 8 toont experimentele resultaten van losbreekkracht versus opslagduur en -temperatuur voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Figuur 9 toont het percentage belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Figuur 10 toont het aandeel van de eerste HIC (hydrofobe interactiechromatografie)-piek voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Figuur 11 toont het aandeel van de tweede HIC-piek voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Figuur 12 toont het aandeel van de derde HIC-piek voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Figuur 13 toont het polysorbaat 20 (PS20)-gehalte van de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Figuren 14A en 14B tonen schematische diagrammen van een voorgevulde injectiespuit met een naaldbeschermingsinrichting.

Figuur 15 is een schematisch diagram van een voorgevulde injectiespuit binnen een auto-injector.

Figuur 16 toont de gemeten tijd om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald te drijven met gebruikmaking van een auto-injector, wanneer gecombineerd met injectiespuiten volgens de uitvinding.

Figuur 17 toont nieuwe doseringsregimes van 150 mg/ml omalizumabformulering overeenkomstig de onderhavige uitvinding.

GEDETAILLEERDE BESCHRIJVING

INLEIDING

De onderhavige uitvinding verschaft nieuwe toepassingen van omalizumab, nieuwe injectiespuiten en nieuwe toedieningsregimes, die gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab verbeteren. In het bijzonder verschaft de onderhavige uitvinding nieuwe toepassingen van omalizumab, nieuwe injectiespuiten en nieuwe toedieningsregimes, die het aantal individuele injecties, vereist per behandeling, verminderen, de tijd en injectiekracht, vereist om de omalizumabformulering subcutaan af te geven, verminderen en het risico van reacties op de injectieplek verminderen.

Hieronder staat een gedetailleerde beschrijving van de onderhavige uitvinding en de voordelen en verbeteringen ervan over de huidige toepassingen van omalizumab, huidige

injectiespuiten en huidige toedieningsregimes. De gedetailleerde beschrijving van de onderhavige uitvinding is als volgt gestructureerd. Ten eerste is de injectiespuit, die momenteel wordt gebruikt om omalizumab subcutaan toe te dienen, beschreven met verwijzing naar figuur 1. De werkwijze voor het vervaardigen van de injectiespuit volgens figuur 1 is ook beschreven. Ten tweede zijn zeven uitvoeringsvormen van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding, samen met vervaardigingswerkwijzen, beschreven met verwijzing naar figuren 3-6. Ten derde zijn experimentele resultaten van testen, uitgevoerd op de injectiespuiten volgens de stand van de techniek, en vijf uitvoeringsvormen van injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding, beschreven met verwijzing naar figuren 7-13.

Zoals hieronder in detail zal worden toegelicht, tonen de experimentele resultaten van testen, uitgevoerd op de injectiespuit volgens de stand van de techniek, en vijf uitvoeringsvormen van injectiespuiten volgens de uitvinding, de volgende punten aan.

i) De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding drijven omalizumab in minder tijd uit dan injectiespuiten volgens de stand van de techniek, wanneer krachten op de stopper worden uitgeoefend (zie figuur 7 en verwante beschrijving).

ii) Meerdere kenmerken van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding dragen bij aan de verminderde injectietijd, waarnaar wordt verwezen in punt (i), met inbegrip van, maar niet beperkt tot: naaldmaat, minimale inwendige diameter van de naald, stopperlaminering, stopperbekleding, aantal schuine kanten op het distale oppervlak van de naald, injectiespuitflens, maximale inwendige diameter van de stopper en diameter van de buitenste ribbe op de stopper (zie figuur 7 en verwante beschrijving).

iii) De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding vereisen een lagere losbreekkracht dan de injectiespuit volgens de stand van de techniek (zie figuur 8 en verwante beschrijving).

iv) De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding behouden de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab en verbeteren derhalve de biobeschikbaarheid van omalizumab (zie figuren 9-13 en verwante beschrijving).

Als gevolg hiervan tonen de experimentele resultaten aan, dat de uitvinders injectiespuiten hebben verschaft, die de tijd en injectiekrachten, vereist om de omalizumabformulering subcutaan af te geven, verminderen en het risico van reacties op de injectieplek verminderen.

In het bijzonder is er volgens één aspect van de onderhavige uitvinding een werkwijze verschaft voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij X 2, 1 of 0,5 is

en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering is, subcutaan toegediend door een injectiespuit, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en waarbij de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend, waarbij aan een van de volgende opties wordt voldaan, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend,

a) wanneer X 2 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 16 seconden;
b) wanneer X 1 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 5 seconden; en
c) wanneer X 0,5 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 4 seconden.

Zoals aangegeven in punt (ii) dragen meerdere kenmerken van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding bij aan de verminderde injectietijd, bereikt in het ene aspect van de uitvinding. Zoals echter aangetoond in figuren 7 en 8 en de begeleidende beschrijving, is een naaldmaat van 27 bijzonder voordelig bij het bereiken van de verminderde injectietijd. Volgens een aspect van de uitvinding verschaft de onderhavige uitvinding daarom een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die maat 27 heeft; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

Zoals zal worden aangetoond met betrekking tot figuren 7 en 8, is voor injectiespuiten, die 0,5 ml of 1 ml omalizumab toedienen, de injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding, die omalizumab het snelst toedient, de injectiespuit, beschreven met verwijzing naar figuur 5. Dienovereenkomstig omvat één voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding een injectiespuit volgens het eerste of tweede aspect hierboven, waarbij een of meer van de volgende wordt verschaft.

a) De injectiespuit is geconfigureerd om 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering uit te drijven in een of meer van: 4,64 ± 0,22 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend, 2,54 ± 0,11 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend, en 1,39 ± 0,04 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

b) De injectiespuit heeft een inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan (PDMS).

c) De injectiespuit heeft een naald van maat 27, die een minimale inwendige diameter ID_N van 0,277 mm definieert.

d) De stopper heeft, wanneer deze niet in het reservoir van de injectiespuit is gestoken, een maximale uitwendige diameter D_S van 6,70 ± 0,15 mm en lengte L_S van 7,85 ± 0,4 mm.

e) De stopper heeft een conisch gevormd distaal oppervlak en ten minste één omtreksribbe met een buitenste diameter R_S van 6,60 ± 0,15 mm.

f) De stopper is gevormd van broombutylelastomeer en heeft een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie.

g) De stopper heeft een B2-40 UV-geharde smeerbekleding.

Aangezien de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding een verminderde injectietijd en een verminderde losbreekkracht bereiken in vergelijking met injectiespuiten volgens de stand van de techniek, terwijl vergelijkbare zuiverheid, stabiliteit en biobeschikbaarheid van omalizumab behouden blijven, kunnen de injectiespuiten volgens de uitvinding tenslotte worden toegepast om grotere volumes omalizumab toe te dienen dan injectiespuiten volgens de stand van de techniek, d.w.z. groter dan 0,5 ml of 1 ml 150 mg/ml omalizumab.

TERMINOLOGIE, DIE WORDT GEBRUIKT IN DE GEDETAILLEERDE BESCHRIJVING

De term 'distaal' verwijst naar een locatie, die relatief dichter bij een injectieplek ligt, en de term 'proximaal' verwijst naar een locatie, die relatief verder weg van de injectieplek ligt. De term 'ongeveer' met betrekking tot een numerieke waarde *x* is optioneel en betekent *x* ± 5%.

Vulvolume

Het is noodzakelijk injectiespuiten te vullen, teneinde rekening te houden met restproduct, dat in de injectiespuit achterblijft, en te verzekeren, dat de aanbevolen dosis uit de injectiespuit wordt gedreven. Dienovereenkomstig moet dit in deze aanvrage, waar naar injectiespuiten wordt verwezen als zijnde gevuld met 0,5 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, worden begrepen als 0,520 ml ± 5%. Waar naar injectiespuiten wordt verwezen als zijnde gevuld met 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, moet dit worden begrepen als 1,020 ml ± 2,5%. Waar naar injectiespuiten wordt verwezen als zijnde gevuld met 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering in deze aanvrage, moet dit worden begrepen als 2,040 ml ± 2,75%.

Extraheerbaar volume

Wanneer 150 mg/ml omalizumabformulering uit de injectiespuit wordt gedreven, zal enig restproduct achterblijven. In deze aanvrage, waar naar injectiespuiten wordt verwezen als het uitdrijven van 0,5 ml, moet dit worden begrepen als 0,5 ml ± 5%. Waar naar injectiespuiten wordt verwezen als het uitdrijven van 1 ml, moet dit worden begrepen als 1 ml ± 5%. Waar naar injectiespuiten wordt verwezen als het uitdrijven van 2 ml, moet dit worden begrepen als 2 ml ± 5%.

Omalizumabformulering

Houders met een nominale inhoud van minder dan 100 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering (150 mg/ml antilichaam met 42,1 mg/ml L-argininehydrochloride, 1,37 mg/ml L-histidine, 2,34 mg/ml L-histidinehydrochloridemonohydraat, 0,4 mg/ml polysorbaat 20 als een waterige oplossing (in steriel water voor injectie (USP)) hebben 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm. Het aantal deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 25 µm kan worden gemeten met een deeltjestellingstest met lichtverduistering of een microscopische deeltjestellingstest, zoals uiteengezet in United States Pharmacopeia, hoofdstuk 788.

Volgens de uitvinding toegepaste omalizumabformuleringen kunnen een histidinebuffer, argininehydrochloride en een polysorbaat (zoals polysorbaat 20) omvatten. Ze kunnen een pH in het bereik van 5,5-6,5 hebben. Eén bruikbare formulering voor 150 mg/ml omalizumab heeft 42,1 mg/ml argininehydrochloride, 1,37 mg/ml histidine, 2,34 mg/ml histidinehydrochloridemonohydraat en 0,4 mg/ml polysorbaat 20.

HUIDIGE TOEPASSINGEN VAN OMALIZUMAB

Huidige injectiespuit (ook wel aangeduid als injectiespuit volgens de stand van de techniek

Figuur 1 een schematisch diagram van een injectiespuit 1, momenteel toegepast om 150 mg/ml omalizumab (XOLAIR®)-oplossing te verschaffen. De injectiespuit omvat reservoir 2 met een lengte van l_R 54 ± 0,5 mm en een inwendige diameter d_R van 6,35 ± 0,1 mm, gevuld met 0,5 ml of 1 ml 150 mg/ml omalizumab (XOLAIR®)-oplossing. De lengte l_R van de injectiespuit is de maximale inwendige lengte van het injectiespuitreservoir. De injectiespuit is gevormd van boorsilicaatglas en het binnenoppervlak van de injectiespuit heeft een inwendige bekleding van ≤ 1,0 mg polydimethylsiloxaan (PDMS) met een kinematische viscositeit van ongeveer 1000 cSt. Een naald 3 heeft een lengte l_N van 12,7 ± 0,2 mm, zich uitstrekkend buiten de injectiespuit, een maat G_N van 26, die een minimale inwendige diameter ID_N van 0,232 mm definieert (inzet 3' toont een detailaanzicht van inwendige diameter ID_N) en 3 schuine kanten op het distale oppervlak ervan. De naald 3 heeft een inwendige bekleding van polydimethylsiloxaan (PDMS) met een kinematische viscositeit van ongeveer 12.500 cSt. De naald 3 is ingezet, hetgeen betekent, dat deze in de injectiespuit is gestoken en met hechtmiddel op zijn plaats wordt vastgezet; de lengte van de fluïdumbaan l_P tussen het distale uiteinde van het reservoir en het proximale uiteinde van het deel van de naald 3, die zich uitstrekt vanaf de injectiespuit, is ongeveer 8 mm. Bij een proximaal uiteinde van het reservoir bevindt zich een flens 4 in de vorm van een snijflens.

De injectiespuit omvat tevens een stopper 5, die, wanneer deze niet in het injectiespuitreservoir 2 is gestoken, een maximale uitwendige diameter D_S van 6,67 mm tot 7,10 mm en een lengte L_S van 7,85 ± 0,4 mm heeft. De stopper heeft een conisch gevormd distaal oppervlak 5a en ten minste drie omtreksribben 5b met een buitenste diameter R_S van 6,60 ± 0,1 mm. Een detail van de stopper is als inzet getoond, gemerkt 5'. De stopper is gevormd van broombutylelastomeer en heeft een fluorhars op de zijde, die met het product in contact komt. De stopper is gesmeerd met DC360 Medical Fluid 1000 cSt siliconenolie.

De naald is, vóór gebruik, omsloten door een rubberen naaldbescherming (niet getoond) om naaldsteriliteit te behouden. De rubberen naaldbescherming is gevormd van styreenbutadieenrubber, dat is vervaardigd met epoxypyreen, afgeleid van natuurlijke rubberlatex. De rubberen naaldbescherming is omsloten door een buitenste stijve polypropeenkap.

De injectiespuit 1 is een BD Hypak™ 1 ml glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald voorzien van een stopper 5, hetgeen een BD (West) 4023/50 FluroTec®-stopper is. De BD Hypak™ 1 ml glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald is vervaardigd door Becton Dickinson. De elastomere formulering van het broombutylelastomeer is 4023/50 en de fluorhars is een FluroTec®-bekleding. De stopper 5 is vervaardigd door West Pharmaceutical Services en geleverd door Becton Dickinson. De rubberen naaldbescherming is een FM27/0 rubbercomponent en is omsloten door een buitenste stijve polypropeenkap; de rubberen naaldbescherming is vervaardigd door AptarGroup.

Werkwijze voor vervaardiging van de injectiespuit volgens de stand van de techniek

De werkwijze voor vervaardiging van de injectiespuit volgens de stand van de techniek, getoond in en beschreven met verwijzing naar figuur 1, wordt hieronder uiteengezet.

De eerste stap is het ontdooien en homogeniseren van bevroren voorgeformuleerde omalizumab 15% geneesmiddelstof. Het ontdooien kan worden bereikt door het circuleren van warmteoverdrachtsfluïdum door een dubbelwandig vat, dat de omalizumab 15% geneesmiddelstof bevat. Homogenisering kan worden bereikt door het recirculeren van de ontdooide omalizumab 15% geneesmiddelstof door een recirculatielus van het dubbelwandige vat.

De tweede stap is het filtreren en het mengen van de omalizumab 15% geneesmiddelstof door een membraanfilter van 0,2 µm, vervaardigd van polyvinylideenfluoride. Het mengen kan worden bereikt met een magnetisch gekoppelde roerder binnen een dubbelwandig vat, dat de omalizumab 15% geneesmiddelstof bevat. Eventueel kan de omalizumab 15% geneesmiddelstof tijdens deze tweede stap worden verzameld en opnieuw worden ingevroren.

De derde stap is inline steriele filtratie van de omalizumab 15% geneesmiddelstof. Inline filtratie kan worden bereikt door de omalizumab 15% geneesmiddelstof te laten passeren door een van polyvinylideenfluoride vervaardigd membraanfilter van 0,2 µm.

De vierde stap is het aseptisch vullen van een reservoir 2 met ingezette naald 3, zoals getoond in en beschreven met verwijzing naar figuur 1. Het reservoir 2 wordt gevuld met 1 ml of 0,5 ml omalizumabformulering door een roestvast stalen zuigerpomp. Nauwkeurigheid van het doseren kan offline worden gecontroleerd door bepaling van het extraheerbare volume. Voorafgaand aan het aseptische vullen worden de volgende processen uitgevoerd:

a) het reservoir 2 en ingezette naald 3 worden gewassen met water voor injectie (WFI) en de inwendige bekleding van ≤ 1,0 mg polydimethylsiloxaan (PDMS) met een kinematische viscositeit van ongeveer 1000 cSt wordt met een duikmondstuk op het reservoirlichaam gesproeid;
b) de rubberen naaldbescherming en buitenste stijve polypropeenkap worden met het reservoir 2 en ingezette naald 3 samengevoegd, zodat ze de ingezette naald 3 omsluiten; en
c) het samengevoegde reservoir, ingezette naald 3, rubberen naaldbescherming en buitenste stijve polypropeenkap ondergaan stoomsterilisatie in een autoclaaf.

De vijfde stap is het afsluiten van de injectiespuit, d.w.z. het plaatsen van de stopper 5 in het reservoir 2. De stopper 5 kan in de geschikte positie in het reservoir 2 worden geplaatst door stopperplaatsingsbuistechnologie. Voorafgaand aan het afsluiten van de injectiespuit wordt de stopper 5 door middel van stoom in een autoclaaf gesteriliseerd.

Huidige doseringsregimes van omalizumab

Figuur 2 toont doseringsregimes, die momenteel worden gebruikt om 150 mg/ml omalizumabformulering toe te dienen. 150 mg/ml omalizumabformulering wordt toegediend in

doses van 75 mg tot 600 mg door subcutane injectie iedere 2 of 4 weken. 150 mg/ml omalizumabformulering wordt momenteel verschaft in injectiespuiten, die 0,5 ml of 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevatten. De dosis moet daarom, zoals getoond in figuur 2, wanneer een patiënt een dosis van 225 mg omalizumab nodig heeft, worden toegediend met gebruikmaking van één injectiespuit, die 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevat, en één injectiespuit, die 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevat. Wanneer een patiënt een dosis van 300 mg omalizumab nodig heeft, moet de dosis worden toegediend met gebruikmaking van twee injectiespuiten, die elk 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevatten. Wanneer een patiënt een dosis van 375 mg omalizumab nodig heeft, moet de dosis worden toegediend met gebruikmaking van drie injectiespuiten – twee injectiespuiten, die elk 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevatten en één injectiespuit, die 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevat. Wanneer een patiënt een dosis van 450 mg omalizumab nodig heeft, moet de dosis worden toegediend met gebruikmaking van drie injectiespuiten, die elk 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevatten. Wanneer een patiënt een dosis van 525 mg omalizumab nodig heeft, moet de dosis worden toegediend met gebruikmaking van vier injectiespuiten – drie injectiespuiten, die elk 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevatten en één injectiespuit, die 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevat. Wanneer een patiënt een dosis van 600 mg omalizumab nodig heeft, moet de dosis worden toegediend met gebruikmaking van vier injectiespuiten, die elk 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevatten.

Problemen met huidige toepassingen van omalizumab

De problemen met huidige toepassingen van omalizumab werden in detail hierboven uiteengezet. Samengevat is de injectiespuit 1, die momenteel wordt gebruikt om 150 mg/ml omalizumabformulering te verschaffen, ongeschikt voor gebruik met grotere volumes dan 1 ml. Tengevolge van de hoge viscositeit van de 150 mg/ml omalizumaboplossing zijn hoge injectiekrachten vereist om meer dan 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering te injecteren in een injectietijd, die voor patiënten acceptabel is. Als gevolg hiervan kunnen patiënten worstelen om de noodzakelijke injectiekrachten uit te oefenen en kunnen er derhalve niet in slagen stoppers 5 binnen de injectiespuit 1 naar de eindpositie ervan te duwen om een complete dosis toe te dienen. Verder zou het, zelfs wanneer de injectiespuit 1 wordt gebruikt om 0,5 ml of 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering te verschaffen, voordelig zijn om de injectiekrachten en de vereiste tijd en elk risico van reactie op de injectieplek te verminderen.

NIEUWE TOEPASSINGEN VAN OMALIZUMAB

Figuren 3-6 tonen injectiespuiten, die deel van de uitvinding zijn.

Eerste en tweede uitvoeringsvormen van de uitvinding:

Figuur 3 toont een injectiespuit 11 volgens de uitvinding. De injectiespuit heeft een reservoir 12 met een lengte l_R van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter d_R van 6,35 mm ± 0,05 mm, gevuld met 0,5 ml (in een eerste uitvoeringsvorm) of 1 ml (in een tweede uitvoeringsvorm) 150 mg/ml omalizumab (XOLAIR®)-oplossing. De injectiespuit 11 is gevormd van boorsilicaatglas en het binnenoppervlak van de injectiespuit heeft een inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan (PDMS). De injectiespuit heeft een ronde flens 14 met een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm. De injectiespuit omvat een ingezette naald 13 met een lengte l_N van 12,7 mm, die zich buiten de injectiespuit uitstrekt, en een maat 27, die een minimale inwendige diameter ID_N van 0,277 mm definieert (inzet 13' toont een detailaanzicht van inwendige diameter ID_N). De naald 13 is ingezet, hetgeen betekent, dat deze in de injectiespuit is gestoken en met hechtmiddel op zijn plaats wordt vastgezet; de lengte van de fluïdumbaan l_P tussen het distale uiteinde van het reservoir en het proximale uiteinde van het deel van de naald 13, dat zich uitstrekt vanaf de injectiespuit, is ongeveer 8 mm. De naald heeft 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan. De naald 13 is, vóór gebruik, omsloten door een elastomere naaldbescherming om naaldsteriliteit te behouden (niet getoond). De elastomere naaldbescherming kan een buitenste stijve polypropeenkap omvatten. De naaldbescherming is latexvrij.

De injectiespuit omvat tevens een stopper 15, die, wanneer deze niet in het reservoir 12 van de injectiespuit is gestoken, een maximale uitwendige diameter D_S van 6,67 mm tot 7,10 mm en een lengte L_S van 7,85 ± 0,44 mm heeft. De stopper heeft een conisch gevormd distaal oppervlak 15a en ten minste één omtreksribbe 15b met een buitendiameter van 6,60 ± 0,1 mm. Een detail van de stopper is als inzet getoond, gemerkt 5'. De stopper is gevormd van broombutylelastomeer en heeft een fluorhars op de zijde, die met het product in contact komt. De stopper is gesmeerd met DC360 Medical Fluid 1000 cSt siliconenolie.

De injectiespuit 11 is een BD Neopak™ 1 ml lange glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald voorzien van een stopper 15, hetgeen een BD (West) 4023/50 FluroTec®-stopper is. De BD Neopak™ 1 ml lange glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald is vervaardigd door Becton Dickinson. De elastomere formulering van het broombutylelastomeer is 4023/50 en de fluorhars is een FluroTec®-bekleding. De stopper 15 is vervaardigd door West Pharmaceutical Services en geleverd door Becton Dickinson.

Derde en vierde uitvoeringsvormen van de uitvinding:

Figuur 4 toont een injectiespuit 21 volgens de uitvinding. De injectiespuit 21 heeft een reservoir 22 met een lengte l_R van 54 ± 0,5 mm en een inwendige diameter d_R van 6,35 mm ± 0,05 mm, gevuld met 0,5 ml (in een derde uitvoeringsvorm) of 1 ml (in een vierde uitvoeringsvorm) 150 mg/ml omalizumab (XOLAIR®)-oplossing. De injectiespuit is gevormd van boorsilicaatglas en het

binnenoppervlak van de injectiespuit heeft een inwendige bekleding van siliconenolie. De injectiespuit heeft een ronde flens 24 met een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm. De injectiespuit omvat een naald met een lengte l_N van 12,7 mm, die zich buiten de injectiespuit uitstrekt, en een maat 27, die een minimale inwendige diameter ID_N van 0,191 mm definieert (inzet 23' toont een detailaanzicht van inwendige diameter ID_N). De naald 23 is ingezet, hetgeen betekent, dat deze in de injectiespuit is gestoken en met hechtmiddel op zijn plaats wordt vastgezet; de lengte van de fluïdumbaan l_P tussen het distale uiteinde van het reservoir en het proximale uiteinde van het deel van de naald 23, dat zich uitstrekt vanaf de injectiespuit, is ongeveer 8 mm. De naald 23 is, vóór gebruik, omsloten door een elastomere naaldbescherming om naaldsteriliteit te behouden (niet getoond). De elastomere naaldbescherming kan een buitenste stijve polypropeenkap omvatten. De naaldbescherming is latexvrij.

De injectiespuit omvat tevens een stopper 25, die, wanneer deze niet in het reservoir 22 van de injectiespuit is gestoken, een maximale uitwendige diameter D_S van 6,70 mm ± 0,15 mm en een lengte L_S van 7,85 ± 0,4 mm heeft. De stopper heeft een conisch gevormd distaal oppervlak 25a en ten minste één omtreksribbe 25b met een buitendiameter R_S van 6,60 ± 0,15 mm. Een detail van de stopper is als inzet getoond, gemerkt 25'. De stopper is gevormd van broombutylelastomeer en heeft een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie. De stopper heeft een B2-40 UV-geharde smeerbekleding; dit is een bekleding, waarbij PDMS op de stopper is gesproeid, verwarmd en UV-gehard aan het oppervlak van de stopper.

De injectiespuit 21 is een Nexa® 1 ml lange glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald voorzien van een stopper 25, hetgeen een West NovaPure® 1 ml lange stopper is. De Nexa® 1 ml glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald is vervaardigd door Ompi, een Stevanato Group Brand. De elastomere formulering van het broombutylelastomeer is 4023/50 en de laminering van de ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie is een FluroTec®-bekleding. De stopper 25 is vervaardigd en geleverd door West Pharmaceutical Services.

Vijfde en zesde uitvoeringsvormen van de uitvinding:

Figuur 5 toont een injectiespuit 31 volgens de uitvinding. De injectiespuit heeft een reservoir 32 met een lengte l_R van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter d_R van 6,35 mm ± 0,05 mm, gevuld met 0,5 ml (in een vijfde uitvoeringsvorm) of 1 ml (in een zesde uitvoeringsvorm) 150 mg/ml omalizumab (XOLAIR®)-oplossing. De injectiespuit 31 is gevormd van boorsilicaatglas en het binnenoppervlak van de injectiespuit heeft een inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan (PDMS). De injectiespuit heeft een ronde flens 34 met een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm. De injectiespuit omvat een naald 33 met een lengte l_N van 12,7 mm, die zich buiten de injectiespuit uitstrekt, en een maat 27, die een minimale inwendige diameter ID_N van 0,277 mm definieert (inzet 33' toont een detailaanzicht van inwendige diameter ID_N). De naald 33 is ingezet, hetgeen betekent, dat deze in de injectiespuit is gestoken en met hechtmiddel op zijn

plaats wordt vastgezet; de lengte van de fluïdumbaan l_P tussen het distale uiteinde van het reservoir en het proximale uiteinde van het deel van de naald 33, dat zich uitstrekt vanaf de injectiespuit, is ongeveer 8 mm. De naald heeft 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan. De naald 33 is, vóór gebruik, omsloten door een elastomere naaldbescherming om naaldsteriliteit te behouden (niet getoond). De elastomere naaldbescherming kan een buitenste stijve polypropeenkap omvatten. De naaldbescherming is latexvrij.

De injectiespuit omvat tevens een stopper 35, die, wanneer deze niet in het reservoir 32 van de injectiespuit is gestoken, een maximale uitwendige diameter D_S van 6,70 mm ± 0,15 mm en een lengte L_S van 7,85 ± 0,4 mm heeft. De stopper heeft een conisch gevormd distaal oppervlak 35a en ten minste één omtreksribbe 35b met een buitendiameter R_S van 6,60 ± 0,15 mm. Een detail van de stopper is als inzet getoond, gemerkt 35'. De stopper is gevormd van broombutylelastomeer en heeft een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie. De stopper heeft een B2-40 UV-geharde smeerbekleding; dit is een bekleding, waarbij PDMS op de stopper is gesproeid, verwarmd en UV-gehard aan het oppervlak van de stopper.

De injectiespuit 31 is een BD Neopak™ 1 ml lange glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald voorzien van een stopper 35, hetgeen een West NovaPure® 1 ml lange stopper is. De BD Neopak™ 1 ml lange glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald is vervaardigd door Becton Dickinson. De elastomere formulering van het broombutylelastomeer is 4023/50 en de laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie is een FluroTec®-bekleding. De stopper 35 is vervaardigd en geleverd door West Pharmaceutical Services.

Zevende uitvoeringsvorm van de uitvinding:

Figuur 6 toont een injectiespuit 41 volgens zevende uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding. De injectiespuit heeft een reservoir 42 met een lengte l_R van 54,5 ± 0,4 mm en een inwendige diameter d_R van 8,65 mm ± 0,1 mm, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumab (XOLAIR®)-oplossing. De injectiespuit is gevormd van boorsilicaatglas en het binnenoppervlak van de injectiespuit heeft een inwendige bekleding van 0,7 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan (PDMS). De injectiespuit heeft een ronde flens 44 met een maximale diameter van 14,7 ± 0,25 mm. De injectiespuit omvat een naald met een lengte l_N van 12,7 mm, die zich buiten de injectiespuit uitstrekt, en een maat 27, die een minimale inwendige diameter ID_N van 0,277 mm definieert (inzet 43' toont een detailaanzicht van inwendige diameter ID_N). De naald 43 is ingezet, hetgeen betekent, dat deze in de injectiespuit is gestoken en met hechtmiddel op zijn plaats wordt vastgezet; de lengte van de fluïdumbaan l_P tussen het distale uiteinde van het reservoir en het proximale uiteinde van het deel van de naald 43, dat zich uitstrekt vanaf de injectiespuit, is ongeveer 8 mm. De naald heeft 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan. De naald 43 is, vóór gebruik, omsloten door een thermoplastische elastomere naaldbescherming om naaldsteriliteit te behouden. De

naaldbescherming kan een buitenste stijve polypropeenkap omvatten. De naaldbescherming is latexvrij.

De injectiespuit omvat tevens een stopper 45, die, wanneer deze niet in de injectiespuit is gestoken, een maximale uitwendige diameter D_S van 9,05 mm ± 0,15 mm en een lengte L_S van 7,70 ± 0,4 mm heeft. De stopper heeft een conisch gevormd distaal oppervlak 45a en omvat ten minste één omtreksribbe 45b met een buitendiameter R_S van 9,00 ± 0,15 mm. Een detail van de stopper is als inzet getoond, gemerkt 45'. De stopper is gevormd van broombutylelastomeer en heeft een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie. De stopper heeft een B2-40 UV-geharde smeerbekleding; dit is een bekleding, waarbij PDMS op de stopper is gesproeid, verwarmd en UV-gehard aan het oppervlak van de stopper.

De injectiespuit 41 is een BD Neopak™ 2,25 ml glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald voorzien van een stopper 45, hetgeen een West NovaPure® 1-3 ml stopper is. De BD Neopak™ 2,25 ml glazen voorvulbare injectiespuit met ingezette naald is vervaardigd door Becton Dickinson. De elastomere formulering van het broombutylelastomeer is 4023/50 en de laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie is een FluroTec®-bekleding. De stopper 435 is vervaardigd en geleverd door West Pharmaceutical Services.

Volgens de uitvinding kan elk van de injectiespuiten volgens figuren 3-6 worden gebruikt om 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan toe te dienen.

Werkwijzen voor het vervaardigen van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding

Een werkwijze voor het vervaardigen van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding wordt hieronder uiteengezet.

De eerste stap is het ontdooien en homogeniseren van bevroren voorgeformuleerde omalizumab 15% geneesmiddelstof. Het ontdooien kan worden bereikt door het circuleren van warmteoverdrachtsfluïdum door een dubbelwandig vat, dat de omalizumab 15% geneesmiddelstof bevat. Homogenisering kan worden bereikt door het recirculeren van de ontdooide omalizumab 15% geneesmiddelstof door een recirculatielus van het dubbelwandige vat.

De tweede stap is het filtreren en het mengen van de omalizumab 15% geneesmiddelstof. Het filtreren kan worden bereikt door de omalizumab 15% geneesmiddelstof te laten passeren door een van polyvinylideenfluoride vervaardigd membraanfilter van 0,2 µm. Het mengen kan worden bereikt met een magnetisch gekoppelde roerder binnen een dubbelwandig opslagvat, dat de omalizumab 15% geneesmiddelstof bevat. Eventueel kan de omalizumab 15% geneesmiddelstof tijdens deze tweede stap worden verzameld en opnieuw worden ingevroren.

De derde stap is inline steriele filtratie van de omalizumab 15% geneesmiddelstof. Inline filtratie kan worden bereikt door de omalizumab 15% geneesmiddelstof te laten passeren door een van polyvinylideenfluoride vervaardigd membraanfilter van 0,2 µm.

De vierde stap is het aseptisch vullen van een reservoir 12, 22, 32, 42 met ingezette naald 13, 23, 33, 43, zoals getoond in en beschreven met verwijzing naar een van de figuren 3-6. Het reservoir 12, 22, 32, 42 wordt gevuld met 0,5 ml, 1 ml of 2 ml omalizumabformulering door een peristaltische pomp. Nauwkeurigheid van het doseren kan worden gecontroleerd door het geautomatiseerd wegen van injectiespuiten vóór en na het vullen.

Het aseptisch vullen door een peristaltische pomp heeft voordelen boven het aseptisch vullen door roestvast stalen zuigerpompen. Ten eerste belasten peristaltische pompen proteïne minder dan roestvast stalen zuigerpompen. Ten tweede vereisen peristaltische pompen, in tegenstelling tot roestvast stalen zuigerpompen, geen reiniging, wanneer toegepast voor afgifte voor eenmalig gebruik. Op deze wijze vermindert de peristaltische pomp de kans op kruisbesmetting. Ten derde zijn peristaltische pompen sneller op te zetten en te kalibreren dan roestvast stalen zuigerpompen.

De volgende processen worden voorafgaand aan het aseptische vullen uitgevoerd:

a) het reservoir 12, 22, 32, 42 en de ingezette naald 13, 23, 33, 43 worden gewassen met water voor injectie (WFI) en de inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan (PDMS) met een kinematische viscositeit van ongeveer 1000 cSt wordt met een duikmondstuk op het reservoirlichaam gesproeid;

b) de elastomere naaldbescherming en de buitenste stijve polypropeenkap worden met het reservoir 12, 22, 32, 42 en de ingezette naald 3 samengevoegd, zodat ze de ingezette naald 13, 23, 33, 43 omsluiten; en

c) het samengevoegde reservoir 12, 22, 32, 42, de ingezette naald 13, 23, 33, 43, de elastomere naaldbescherming en de buitenste stijve polypropeenkap worden door behandeling met ethyleenoxidegas gesteriliseerd.

De vijfde stap is het afsluiten van de injectiespuit, d.w.z. het plaatsen van de stopper 15, 25, 35, 45 in het reservoir 12, 22, 32, 42. De stopper 15, 25, 35, 45 kan in de geschikte positie in het reservoir 12, 22, 32, 42 worden geplaatst door stopperplaatsingsbuistechnologie. Voorafgaand aan het afsluiten van de injectiespuit wordt de stopper 15, 25, 35, 45 gesteriliseerd. De sterilisatie kan worden bereikt door stoomsterilisatie in een autoclaaf, elektronenbundel (e-bundel) en/of behandeling met ethyleenoxidegas.

Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, omvattende het toedienen van X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij X 2, 1 of 0,5 is, en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding wordt toegediend, waarbij de injectiespuit is vervaardigd volgens een werkwijze, omvattende:

het aseptisch vullen van het reservoir met de 150 mg/ml omalizumabformulering;

en het afsluiten van het reservoir met de stopper.

In een verdere uitvoeringsvorm verschaft de onderhavige uitvinding X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij het aseptische vullen wordt uitgevoerd door middel van een peristaltische pomp of roestvast stalen zuigerpomp.

In een verdere uitvoeringsvorm verschaft de onderhavige uitvinding X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij, voorafgaand aan het aseptische vullen, het reservoir en de naald door behandeling met ethyleenoxidegas, elektronenbundel (e-bundel) en/of stoomsterilisatie in een autoclaaf worden gesteriliseerd.

Nieuwe doseringsregimes van omalizumab

Figuur 17 toont nieuwe doseringsregimes volgens de onderhavige uitvinding. Figuur 17 geeft doseringsregimes weer, die het gebruik van een auto-injector, voorzien van een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding, gevuld met 0,5 ml, 1 ml of 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, omvatten. Het gebruik van een auto-injector is echter optioneel en de weergegeven doseringsregimes kunnen ook worden uitgevoerd met gebruikmaking van injectiespuiten volgens de uitvinding, wanneer geplaatst in een inrichting en/of wanneer geplaatst in een naaldbeschermingsinrichting.

De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding, die zijn geconfigureerd om 2 ml van 150 mg/ml omalizumab toe te dienen, verminderen voordelig het aantal vereiste injecties, vergeleken met huidige in figuur 2 getoonde doseringsregimes. Wanneer een patiënt bijvoorbeeld, zoals getoond in figuur 17, een dosis van 300 mg omalizumab nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van slechts één injectiespuit volgens de uitvinding, die 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering bevat. Wanneer een patiënt een dosis van 375 mg omalizumab nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van twee injectiespuiten – één injectiespuit volgens de uitvinding, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering en één injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering. Wanneer een patiënt een dosis van 450 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van twee injectiespuiten – één injectiespuit volgens de uitvinding, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering en één injectiespuit, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering. Wanneer een patiënt een dosis van 525 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van drie injectiespuiten – één injectiespuit volgens de uitvinding, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, één injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering en één injectiespuit, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering. Wanneer een patiënt een dosis van 600 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van twee injectiespuiten volgens de uitvinding, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering. De injectiespuiten, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering

en 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering kunnen injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding of de huidige injectiespuiten zijn.

De injectiespuiten kunnen alleen worden verschaft, in een auto-injector, zoals de auto-injector, beschreven met verwijzing naar figuur 15, en/of in een naaldbeschermingsinrichting, zoals de naaldbeschermingsinrichting, beschreven met verwijzing naar figuren 14A en 14B. Op deze wijze verbetert de onderhavige uitvinding het gemak voor de patiënt en het risico van reactie op de injectieplek en derhalve naleving door de patiënt.

Bovendien wordt aangetoond, dat grotere volumes zeer viskeuze geneesmiddelen de kans vergroten om dieper in de subcutane laag te worden afgezet dan kleinere volumes en zo de kans verkleinen om in de intradermale laag te lekken, resulterend in lekkage ter plekke en reactie op de injectieplek. Bijgevolg zal het verschaffen van een behandelingswerkwijze, omvattende het toedienen van 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering volgens de onderhavige uitvinding, resulteren in minder lekkage ter plekke en verminderd risico van reactie op de injectieplek dan de huidige behandelingswerkwijzen, omvattende het toedienen van 0,5 ml en 1 ml 150 mg/ml omalizumab.

Bovendien verminderen, zoals hiervoor beschreven, de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding, die zijn gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumab en 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, de injectiekrachten en/of vereiste tijd vergeleken met huidige injectiespuiten, waardoor het gebruiksgemak verbetert en de kans groter is, dat een volledige dosis zal worden toegediend. Bijgevolg verbetert de onderhavige uitvinding gebruiksgemak, ervaring van de patiënt, naleving door de patiënt en resultaten bij gebruik van omalizumab.

Dienovereenkomstig zijn ook nieuwe doseringsregimes verschaft, die vergelijkbaar zijn met die, afgebeeld in figuur 2, maar die de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding gebruiken, die zijn gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumab en/of 150 mg/ml omalizumabformulering. Wanneer een patiënt een dosis van 75 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van één injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering. Wanneer een patiënt een dosis van 150 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van één injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering. Wanneer een patiënt een dosis van 225 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van één injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumab en één injectiespuit, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; waarbij één of beide injectiespuiten een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding is. Wanneer een patiënt een dosis van 300 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van twee injectiespuiten, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; waarbij één of beide injectiespuiten een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding is. Wanneer een patiënt een dosis van 375 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van drie injectiespuiten – één injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumab, en twee injectiespuiten, gevuld met 1 ml 150 mg/ml

omalizumabformulering; waarbij ten minste een van de injectiespuiten een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding is. Wanneer een patiënt een dosis van 450 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van drie injectiespuiten, alle drie injectiespuiten gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; waarbij ten minste een van de injectiespuiten een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding is. Wanneer een patiënt een dosis van 525 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van vier injectiespuiten – één injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumab en drie injectiespuiten, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; waarbij ten minste een van de injectiespuiten een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding is. Wanneer een patiënt een dosis van 600 mg nodig heeft, kan de dosis worden toegediend met gebruikmaking van vier injectiespuiten, alle vier injectiespuiten gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; waarbij ten minste een van de injectiespuiten een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding is.

In de nieuwe doseringsregimes volgens de onderhavige uitvinding kunnen de injectiespuiten alleen worden verschaft, in een auto-injector, zoals de auto-injector, beschreven met verwijzing naar figuur 15, en/of in een naaldbeschermingsinrichting, zoals de naaldbeschermingsinrichting, beschreven met verwijzing naar figuren 14A & 14B.

Dienovereenkomstig verschaft de uitvinding de volgende nieuwe behandelingswerkwijzen.

Een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 225 mg omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de werkwijze omvat een van:

a) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 0,5 is; en het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 1 is;
b) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 0,5 is; en het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; en
c) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 1 is; en het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering.

Een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 300 mg omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de werkwijze omvat het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering en het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 1 is.

Een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 375 mg omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de werkwijze omvat het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; en een van:

a) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, omvattende het toedienen van 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt; en
b) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 1 is; en het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering.

Een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 450 mg omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de werkwijze omvat het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; en een van:

a) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, omvattende het toedienen van 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt; en
b) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 1 is; en het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering.

Een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 525 mg omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de werkwijze omvat het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering en het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering; en een van:

a) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, omvattende het toedienen van 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt; en
b) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 1 is; en het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering.

Een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die

onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 600 mg omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de werkwijze omvat:

a) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, omvattende het toedienen van 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt en het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, omvattende het toedienen van 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt; of

b) het uitvoeren van een werkwijze volgens de uitvinding, waarbij X 1 is, het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering en het met een injectiespuit subcutaan toedienen van 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering.

In elk van deze werkwijzen: (A) een van de stappen, die vereist zijn om 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering met een injectiespuit subcutaan toe te dienen, kan het uitvoeren van de werkwijze volgens de uitvinding omvatten, waarbij X 0,5 is; en/of (B) een van de stappen, die vereist zijn om 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering met een injectiespuit subcutaan toe te dienen, kan het uitvoeren van de werkwijze volgens de uitvinding omvatten, waarbij X 1 is.

Verdere uitvoeringsvormen van de uitvinding

In enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding, waarbij X 2 is, kan de injectiespuit zijn geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 8,5 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

b) minder dan 5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

Verder kan in enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding, waarbij X 2 is, de injectiespuit zijn geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen X ml van de omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) ongeveer 16 seconden tot ongeveer 14 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) ongeveer 8,5 seconden tot ongeveer 6 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) ongeveer 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding, waarbij X 1 is, kan de injectiespuit zijn geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

minder dan 5 seconden, minder dan 4,75 seconden, minder dan 4,5 seconden, minder dan 4,25 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

a) minder dan 3 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

b) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding, waarbij X 1 is, kan de injectiespuit zijn geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,75 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,25 seconden tot ongeveer 4 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) minder dan 3,5 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding, waarbij X 0,5 is, kan de injectiespuit zijn geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

b) minder dan 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding, waarbij X 0,5 is, kan de injectiespuit zijn geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 1 seconde tot ongeveer 0,5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding heeft de naald een maat van maat 25 tot en met maat 29, bij voorkeur maat 26 tot en met maat 28, met de meeste voorkeur maat 27.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij de naald een maat 25 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,292 mm, en

b) een minimale inwendige diameter van 0,232 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij de naald een maat 26 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,292 mm; en

b) een minimale inwendige diameter van 0,232 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij de naald een maat 27 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij de naald een maat 28 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,133 mm; en

b) een minimale inwendige diameter van 0,190 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij de naald een maat 29 heeft, heeft de naald één van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,265 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,240 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,190 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,133 mm, waarbij de naald bij voorkeur een minimale inwendige diameter van 0,240 mm of 0,265 mm heeft.

In enkele uitvoeringsvormen kan de naald 3 schuine kanten op het distale oppervlak ervan of 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan omvatten.

In enkele uitvoeringsvormen kan de stopper een fluorhars op de zijde, die met het product in contact komt, of een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie hebben.

In enkele uitvoeringsvormen kan de stopper een B2-40 UV-geharde smeerbekleding hebben of is gesmeerd met 1000 cSt siliconenolie.

In enkele uitvoeringsvormen kan de injectiespuit een inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg of 0,7 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan hebben.

In enkele uitvoeringsvormen kan de injectiespuit een latexvrije naaldbescherming hebben.

In enkele uitvoeringsvormen kan de injectiespuit een ronde flens bij een proximaal uiteinde van het reservoir hebben; in verdere uitvoeringsvormen heeft de ronde flens een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm of 14,7 ± 0,25 mm.

In uitvoeringsvormen, waarbij X 1 of 0,5 is, kan de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 6,35 mm ± 0,05 mm hebben.

In uitvoeringsvormen, waarbij X 1 of 0,5 is, kan, wanneer de stopper niet in het reservoir is gestoken, deze er één hebben van:

a) een maximale uitwendige diameter van 6,67 mm tot 7,10 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm; en

b) een maximale uitwendige diameter van 6,70 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, wanneer X 1 of 0,5 is, heeft de stopper ten minste één omtreksribbe met een buitendiameter van 6,60 ± 0,15 mm.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij X 2 is, kan de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 8,65 mm ± 0,05 mm hebben.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij X 2 is, kan, wanneer de stopper niet in het reservoir is gestoken, de stopper een maximale uitwendige diameter van 9,05 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,70 ± 0,4 mm hebben, wanneer niet in het reservoir gestoken.

In enkele uitvoeringsvormen, waarbij X 2 is, kan de stopper ten minste één omtreksribbe met een buitendiameter van 9,00 ± 0,15 mm hebben.

In enkele uitvoeringsvormen is de schijnbare viscositeit van de 150 mg/ml omalizumabformulering bij een afschuifsnelheid van 200 s^{-1}: 24,7 ± 0,5 mPa.s bij 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s bij 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s bij 25,0 ± 0,2°C of 7,2 ± 1,2 mPa.s bij 40,0 ± 0,2°C.

Hoewel de bovengenoemde aspecten verband houden met een behandelingswerkwijze, die het toedienen van omalizumabformulering aan de patiënt omvat, waarbij de omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, zal worden begrepen, dat injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding alleen of in combinatie met een naaldbeschermingsinrichting of auto-injector kunnen worden verschaft. Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding injectiespuiten, die 150 mg/ml omalizumabformulering bevatten, die geschikt zijn om te worden gebruikt met auto-injectoren, doordat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding 150 mg/ml omalizumabformulering in minder tijd uitdrijven dan injectiespuiten volgens de stand van de techniek, wanneer krachten op de stopper worden uitgeoefend.

De onderhavige uitvinding verschaft een injectiespuit, omvattende:

een reservoir, gevuld met 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering,

een stopper, en

een naald; en

die is geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

minder dan 8 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

minder dan 4 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen is de injectiespuit geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

minder dan 8 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen is de injectiespuit geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 4 seconden, minder dan 4,75 seconden, minder dan 4,5 seconden, minder dan 4,25 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen is de injectiespuit geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 7,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,75 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,25 seconden tot ongeveer 4 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend.

De onderhavige uitvinding verschaft tevens een injectiespuit voor subcutane injectie, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met 0,5 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering,

een stopper, en

een naald; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend,

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om 0,5 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

minder dan 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

minder dan 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen is de injectiespuit geconfigureerd om 0,5 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

minder dan 1 seconde tot ongeveer 0,5 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

De onderhavige uitvinding verschaft tevens een injectiespuit voor subcutane injectie, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering,

een stopper, en

een naald,

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om 2 ml van de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen is de injectiespuit geconfigureerd om 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een of meer van:

minder dan 16 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

minder dan 9 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

minder dan 4 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen is de injectiespuit geconfigureerd om 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir via de naald uit te drijven in een of meer van:

minder dan 16 seconden tot ongeveer 8 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

minder dan 9 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

EXPERIMENTELE RESULTATEN

Figuren 7-13 tonen experimentele resultaten, uitgevoerd op de injectiespuit volgens de stand van de techniek (beschreven met verwijzing naar figuur 1) en vijf injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (beschreven met verwijzing naar figuren 3-6). Tabel 1 geeft een overzicht van de in de experimenten gebruikte injectiespuiten.

Injectiespuit	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
Beschreven met verwijzing naar	Figuur 3	Figuur 5	Figuur 5	Figuur 6	Figuur 4	Figuur 1
Vulvolume (omalizumab 150 mg/ml)						

Tabel 1 – injectiespuiten, gebruikt in de experimenten.

TIJD, BENODIGD OM 150 MG/ML FORMULERING UIT TE DRIJVEN BIJ EEN CONSTANTE KRACHT (figuur 7)

Volgens de onderhavige uitvinding wordt de 150 mg/ml omalizumabformulering uit een injectiespuit gedreven in minder tijd dan uit injectiespuiten volgens de stand van de techniek, wanneer krachten op de stopper worden uitgeoefend. Figuur 7 toont de gemeten tijd om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit de injectiespuiten te drijven, die deel uitmaken van de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, C, D en E) en de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F), wanneer een constante kracht van 10N, 17N of 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

Een gemotoriseerde proefopstelling werd gebruikt om een constante kracht uit te oefenen op elke injectiespuit, gevuld met het relevante volume van de 150 mg/ml omalizumabformulering, en de tijd, die nodig was om de stopper van de proximale positie ervan naar de distale positie ervan te verplaatsen, waarbij de inhoud van de injectiespuit werd uitgedreven in de lucht, werd gemeten. De constante kracht werd op een plunjer uitgeoefend, die, op zijn beurt, kracht op de stopper uitoefende. Tien injectiespuitmonsters werden getest voor elke meting van de constante kracht en het gemiddelde werd berekend. Deze testen werden uitgevoerd bij kamertemperatuur. Deze testwerkwijze kan worden toegepast voor het bepalen van de prestatie van de injectiespuiten volgens de uitvinding.

De injectiespuitmonsters werden direct na het vullen getest (bekend als tijdstip 0 in de stand van de techniek).

Onder de omstandigheden in het experiment, is de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F) geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in 8,53 ± 0,45 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend, 4,32 ± 0,20 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend, en 2,14 ± 0,09 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend. Met andere woorden, de injectiespuit volgens de stand van de techniek is geconfigureerd om 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in 0,85 ± 0,4 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

Injectiespuit A is geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in 6,73 ± 0,51 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend, 3,27 ± 0,11 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend en 1,57 ± 0,10 seconden, wanneer een constante kracht van 30 N op de stopper wordt uitgeoefend. Met andere woorden, injectiespuit A is geconfigureerd om 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,67 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

Injectiespuit E is geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in 5,40 ± 0,23 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt

uitgeoefend, 2,84 ± 0,12 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend en 1,67 ± 0,15 seconden, wanneer een constante kracht van 30 N op de stopper wordt uitgeoefend. Met andere woorden, injectiespuit E is geconfigureerd om 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,54 ± 0,2 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

Injectiespuit C is geconfigureerd om 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in 4,64 ± 0,22 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend, 2,54 ± 0,11 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend en 1,39 ± 0,04 seconden, wanneer een constante kracht van 30 N op de stopper wordt uitgeoefend. Met andere woorden, injectiespuit C is geconfigureerd om 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,4± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

Injectiespuit D is geconfigureerd om 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in 15,14 ± 0,51 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend, 8,30 ± 0,20 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend en 4,75 ± 0,23 seconden, wanneer een constante kracht van 30 N op de stopper wordt uitgeoefend. Met andere woorden, injectiespuit D is geconfigureerd om 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,75 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

Figuur 7 toont aan, dat injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, C en E) zijn geconfigureerd om 1 ml 150 ml/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in minder tijd dan de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F).

Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij X 2, 1 of 0,5 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die een maat van maat 25 tot en met maat 29 heeft; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend,

waarbij aan een of meer van de volgende opties wordt voldaan, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend,

a) wanneer X 2 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 16 seconden;

b) wanneer X 1 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 5 seconden; en

c) wanneer X 0,5 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 4 seconden.

Bovendien toont figuur 7 aan, dat verschillende componenten van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding elk bijdragen aan de snellere injectietijd van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding. De stopper 5 van injectiespuit F (injectiespuit volgens de stand van de techniek) is hetzelfde als de stopper in injectiespuit A, maar het reservoir 2 en naald 3 van injectiespuit F zijn anders dan het reservoir 12 en naald 13 van injectiespuit A. Aangezien figuur 7 toont, dat injectiespuit A is geconfigureerd om 1 ml 150 ml/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in minder tijd dan injectiespuit F, dragen bijgevolg de kenmerken van de naald 13 en reservoir 12 van injectiespuit A beide bij aan de snellere injectietijd van injectiespuit A. Evenzo zijn het reservoir 12 en naald 13 van injectiespuit A hetzelfde als het reservoir 32 en naald 33 van injectiespuit C, maar de stopper 15 van injectiespuit A is anders dan de stopper 35 van injectiespuit C. Aangezien figuur 7 toont, dat injectiespuit C is geconfigureerd om 1 ml 150 ml/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in minder tijd dan injectiespuit A, dragen bijgevolg de kenmerken van de stopper 35 van injectiespuit C bij aan de snellere injectietijd van injectiespuit C. Tenslotte is de stopper 35 van injectiespuit C hetzelfde als de stopper 25 in injectiespuit E, maar het reservoir 32 en naald 33 van injectiespuit C zijn anders dan het reservoir 22 en naald 23 van injectiespuit E. Aangezien figuur 7 toont, dat injectiespuit E is geconfigureerd om 1 ml 150 ml/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in minder tijd dan injectiespuit C, dragen de kenmerken van het reservoir 22 en naald 23 van injectiespuit E bij aan de snellere injectietijd van injectiespuit E.

Met het oog hierop zal worden begrepen, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, B, C, D en E) slechts bij wijze van voorbeeld zijn beschreven en wijzigingen kunnen worden aangebracht, terwijl ze binnen het toepassingsgebied van de uitvinding blijven. Het zal bijvoorbeeld worden begrepen, dat stopper 15 kan worden gecombineerd met injectiespuitreservoir 22 en naald 33, 23 of 13 om een injectiespuit te verschaffen, die deel uitmaakt van de uitvinding. Bovendien kan elk van de kenmerken van de injectiespuiten, naalden en stoppers volgens de onderhavige uitvinding worden gecombineerd om een injectiespuit volgens de uitvinding te verschaffen, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, naaldmaten, die geschikt zijn voor

subcutane injectie (d.w.z. maat 23-32), minimale inwendige diameter, stopperlaminering, stopperbekleding, aantal schuine kanten op het distale oppervlak van de naald, injectiespuitflens, maximale inwendige diameter van de stopper en diameter van de buitenste omtreksribbe op de stopper.

Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij X 1 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die een maat van maat 25 tot en met maat 29 heeft; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend, waarbij, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend, de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 5 seconden, minder dan 4,75 seconden, minder dan 4,5 seconden, minder dan 4,25 seconden of in ongeveer 4 seconden.

Bovendien toont figuur 7 aan, dat naalden van maat 27 in het bijzonder voordelig zijn in het bijdragen aan de snellere injectietijd van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding, in vergelijking met de stand van de techniek, omdat elk van de injectiespuiten A, C en E een naald van maat 27 omvat, terwijl injectiespuit F een naald van maat 26 omvat.

Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van een patiënt met een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij de werkwijze omvat het toedienen van 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering aan de patiënt, waarbij de omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, met een maat 27; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

In enkele uitvoeringsvormen heeft de naald een van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;
b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;
c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en
d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm.

Tenslotte tonen de resultaten van injectiespuit D in figuur 7 aan, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden gebruikt om grotere volumes omalizumab toe te dienen dan de injectiespuiten volgens de stand van de techniek, d.w.z. groter dan 0,5 ml en 1 ml omalizumabformulering.

LOSBREEKKRACHT (figuur 8)

Zoals aangetoond met betrekking tot figuur 8 zijn de snellere injectietijden van injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding gedeeltelijk te danken aan het feit, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding een lagere losbreekkracht vereisen dan de injectiespuit volgens de stand van de techniek. Figuur 8 toont de gemeten losbreekkracht, die nodig is om de stopper van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, C, D en E) en de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F) van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen.

Injectiespuiten A, C, D, E en F werden als vereist gevuld met 150 mg/ml omalizumabformulering en opgeslagen bij 5°C ± 3°C, 25°C ± 3°C of 40°C ± 3°C. De losbreekkracht van injectiespuitmonsters, opgeslagen bij 5°C ± 3°C, werd 2,5 en 6 maanden na het vullen getest. De losbreekkracht van injectiespuitmonsters, opgeslagen bij 25°C ± 3°C, werd op tijdstippen na het vullen en 1,5, 2,5 en 6 maanden na het vullen getest. De losbreekkracht van injectiespuitmonsters, opgeslagen bij 40°C ± 3°C, werd 1,5 en 2,5 maanden na het vullen getest.

Een gemotoriseerde proefopstelling werd gebruikt om kracht uit te oefenen op de stopper en de uitgeoefende kracht te meten, en het instrument werd aangepast om de stopper bij een snelheid van 190 mm/min te bewegen.

Onder de omstandigheden in het experiment is de losbreekkracht, vereist om de stopper van de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F) van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer van:

ongeveer 4N tot ongeveer 6N na opslag bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen;

ongeveer 4,5N tot ongeveer 6N na opslag bij 5°C ± 3°C gedurende 6 maanden na het vullen.

Onder de omstandigheden in het experiment is de losbreekkracht, vereist om de stopper van de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F) van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer van:

ongeveer 4N tot ongeveer 4,5N bij 25°C ± 3°C na het vullen;

ongeveer 5,5N tot ongeveer 7N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden na het vullen;

ongeveer 4,5N tot ongeveer 7,5N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen; en/of

ongeveer 7N tot ongeveer 10N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 6 maanden na het vullen.

Onder de omstandigheden in het experiment is de losbreekkracht, vereist om de stopper van de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F) van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer van:

ongeveer 6N tot ongeveer 10N na opslag bij 40°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden na het vullen;

ongeveer 8N tot ongeveer 10N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen.

Figuur 8 toont aan, dat de losbreekkracht, vereist om de stopper van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, veel lager is en veel minder variabel vergeleken met de stand van de techniek.

De losbreekkracht, vereist om de stopper van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, is een of meer van:

ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen;

ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 3°C gedurende 6 maanden na het vullen.

De losbreekkracht, vereist om de stopper van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, is een of meer van:

ongeveer 2N tot ongeveer 3,5N bij 25°C ± 3°C na het vullen;

ongeveer 2N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden na het vullen;

ongeveer 2,5N tot ongeveer 5N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen; en/of

ongeveer 2,5N tot ongeveer 5,5N na opslag bij 25°C ± 3°C gedurende 6 maanden na het vullen.

De losbreekkracht, vereist om de stopper van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, is een of meer van:

ongeveer 3N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 40°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden na het vullen;

ongeveer 3N tot ongeveer 5N na opslag bij 40°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden na het vullen.

ZUIVERHEID & STABILITEIT, GEMETEN DOOR MIDDEL VAN IONENUITWISSELINGSCHROMATOGRAFIE (IEC) (figuur 9)

Zoals aangetoond met betrekking tot figuur 9, behouden de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab, vergelijkbaar met de huidige injectiespuiten.

Figuur 9 toont het percentage van de belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F) en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, B, C, D en E).

Injectiespuitmonsters werden gevuld met 150 mg/ml omalizumabformulering en in opslag geplaatst bij 5°C ± 3°C of 25°C ± 3°C. Het percentage van de belangrijkste omalizumabladingsvariant na opslag bij 5°C ± 3°C werd na het vullen gemeten door middel van IEC, na 2,5 maanden in opslag en na 6 maanden in opslag. Het percentage van de belangrijkste variant na opslag bij 25°C ± 3°C werd gemeten door middel van IEC, na 1,5 maanden in opslag en na 2,5 maanden in opslag. Tabel 1 toont de testresultaten.

Opslag-temperatuur	Opslagduur (maanden)	Injectie-spuit A	Injectie-spuit B	Injectie-spuit C	Injectie-spuit D	Injectie-spuit E	Injectie-spuit F
5°C ± 3°C	0	76,43	76,25	76,26	76,04	76,3	75,08
	2,5	77,45	77,74	77,59	77,32	77,13	76,26
	6	77,47	77,97	78,12	77,57	77,96	77,27
25°C ± 3°C	1,5	69,28	68,99	69,18	69,26	69,28	68,87
	2,5	68,18	68,14	68,12	68,13	68,14	68,23

Tabel 2 – Door middel van en afbraakproducten door middel van IEC, belangrijke variant %

Zoals aangetoond in tabel 2 en figuur 9 behouden de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, B, C, D en E) de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab op dezelfde wijze als de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F).

De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding bevatten ten minste 76% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C. Dit toont aan, dat injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding de zuiverheid van omalizumab behouden, vergelijkbaar met de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F), die slechts 75,08% belangrijkste omalizumabladingsvariant bevatte, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na het vullen met 1 ml 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C.

De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding behouden tevens de stabiliteit van omalizumab, vergelijkbaar met de injectiespuit volgens de stand van de techniek. De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding bevatten ten minste 77% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maalden, vergeleken met 76% voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek onder dezelfde omstandigheden. Bovendien bevatten de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding ten minste 69% belangrijkste omalizumabladingsvariant na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden.

ZUIVERHEID & STABILITEIT, GEMETEN DOOR MIDDEL VAN HYDROFOBE INTERACTIECHROMATOGRAFIE (HIC) (figuren 10-12)

Zoals aangetoond met betrekking tot figuur 10 behouden de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab, vergelijkbaar met de huidige injectiespuit.

Figuur 10 toont het aandeel van de eerste HIC-piek voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F) en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, B, C, D en E). Figuur 11 toont het aandeel van de tweede HIC-piek voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding. Figuur 12 toont het aandeel van de derde HIC-piek voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Injectiespuitmonsters werden gevuld met 150 mg/ml omalizumabformulering en in opslag geplaatst bij 5°C ± 3°C of 25°C ± 3°C. Het aandeel van de eerste, tweede en derde HIC-pieken van de injectiespuiten, opgeslagen bij 5°C ± 3°C, werd na het vullen gemeten, na 2,5 maanden in opslag en na 6 maanden in opslag. Het aandeel van de eerste, tweede en derde HIC-pieken van de

injectiespuiten, opgeslagen bij 25°C ± 3°C, werd gemeten na 1,5 maanden in opslag en na 2,5 maanden in opslag. Tabel 3, 4 en 5 tonen de testresultaten.

Opslag-temperatuur	Opslagduur (maanden)	Injectie-spuit A	Injectie-spuit B	Injectie-spuit C	Injectie-spuit D	Injectie-spuit E	Injectie-spuit F
5°C ± 3°C	0	62,8	62,7	62,8	62,8	62,8	60,2
	2,5	62,3	62,4	62,3	62,3	62,4	59,7
	6	65,6	65,7	65,6	65,7	65,4	63,1
25°C ± 3°C	1,5	56,1	56,0	56,2	56,2	56,2	53,8
	2,5	51,2	51,3	51,3	51,3	51,3	49,9

Tabel 3 – Door middel van en afbraakproducten door middel van HIC, piek 1 %

Opslag-temperatuur	Opslagduur (maanden)	Injectie-spuit A	Injectie-spuit B	Injectie-spuit C	Injectie-spuit D	Injectie-spuit E	Injectie-spuit F
5°C ± 3°C	0	27,6	27,7	27,6	27,6	27,6	28,2
	2,5	27,0	27,0	26,9	26,9	27,0	27,6
	6	22,5	22,7	22,5	22,6	22,9	23,5
25°C ± 3°C	1,5	24,3	24,2	24,3	24,3	24,3	25,1
	2,5	22,6	22,5	22,5	22,5	22,6	23,3

Tabel 4 – Door middel van en afbraakproducten door middel van HIC, piek 2 %

Opslag-temperatuur	Opslagduur (maanden)	Injectie-spuit A	Injectie-spuit B	Injectie-spuit C	Injectie-spuit D	Injectie-spuit E	Injectie-spuit F
5°C ± 3°C	0	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3	7,7
	2,5	7,1	6,9	7,0	7,0	6,9	8,3
	6	8,0	7,8	7,9	7,9	7,9	9,1
25°C ± 3°C	1,5	12,1	12,1	11,9	12,0	12,1	13,1
	2,5	17,2	17,1	17,1	17,2	17,2	17,9

Tabel 5 – Door middel van en afbraakproducten door middel van HIC, piek 3 %

Zoals aangetoond in tabel 3 en figuur 10 behouden de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, B, C, D en E) de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab, vergelijkbaar met de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F).

Het aandeel van de eerste HIC-piek is ten minste 62% voor de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C. Dit toont aan, dat injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding de zuiverheid van omalizumab behouden, vergelijkbaar met de injectiespuit volgens de stand van de techniek

(injectiespuit F), die de eerste HIC-piek van 60,2% heeft na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C.

De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding behouden tevens de stabiliteit van omalizumab. Het aandeel van de eerste HIC-piek is ten minste 62% voor de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden, vergeleken met 59% voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek onder dezelfde omstandigheden. Het aandeel van de eerste HIC-piek is ten minste 56% voor de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden, vergeleken met 53,8% voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek onder dezelfde omstandigheden. Het aandeel van de eerste HIC-piek is ten minste 51% voor de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden, vergeleken met 49,9% voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek onder dezelfde omstandigheden.

Dienovereenkomstig is, in enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding, het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste:

a) 62% na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C; en/of
b) 62% na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding vermindert het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, met 0,4% of minder nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden.

In enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding is het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste:

a) 56% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden; en/of
b) 51% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 2,5 maanden.

POLYSORBAAT 20-GEHALTE (figuur 13)

Zoals aangetoond met betrekking tot figuur 13 behouden de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab op dezelfde wijze als huidige injectiespuiten.

Figuur 13 toont het polysorbaat 20 (PS20)-gehalte van de injectiespuit volgens de stand van de techniek en injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding.

Injectiespuitmonsters werden gevuld met 150 mg/ml omalizumabformulering en in opslag geplaatst bij 5°C ± 3°C of 25°C ± 3°C. Het polysorbaat 20-gehalte werd gemeten voor elk monster na het vullen, na 2,5 maanden in opslag en na 6 maanden in opslag. Tabel 6 toont de testresultaten.

Opslag-temperatuur	Opslagduur (maanden)	Injectie-spuit A	Injectie-spuit B	Injectie-spuit C	Injectie-spuit D	Injectie-spuit E	Injectie-spuit F
5°C ± 3°C	0	0,429	0,425	0,428	0,427	0,422	0,392
	2,5	0,462	0,472	0,484	0,496	0,475	0,428
	6	0,440	0,449	0,450	0,455	0,445	0,398
25°C ± 3°C	1,5	0,40-	0,404	0,413	0,402	0,401	0,360
	2,5	0,420	0,414	0,421	0,432	0,423	0,363
	6	0,353	0,347	0,353	0,355	0,351	0,289

Tabel 6 – Excipiënsproef door middel van HPLC PS20 (mg/ml)

Zoals aangetoond in tabel 6 en figuur 13 behouden de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding (injectiespuiten A, B, C. D en E) de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab, vergelijkbaar met de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F).

Het polysorbaat 20-gehalte van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding is ten minste 0,4 mg/ml na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C. Dit toont aan, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding de zuiverheid van de 150 mg/ml omalizumaboplossing behouden, vergelijkbaar met de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F), die 0,392 mg/ml polysorbaat 20-gehalte bevat onder dezelfde omstandigheden.

De injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding behouden tevens de stabiliteit van omalizumab. Het polysorbaat 20-gehalte van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding is ten minste 0,4 mg/ml voor de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden, vergeleken met 0,360 mg/ml voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek onder dezelfde omstandigheden. Het polysorbaat 20-gehalte van de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding is ten minste 0,3 mg/ml voor de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 6 maanden, vergeleken met 0,289 mg/ml voor de injectiespuit volgens de stand van de techniek onder dezelfde omstandigheden.

Dienovereenkomstig bevat de injectiespuit in enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 3°C.

In enkele uitvoeringsvormen volgens de uitvinding bevat de injectiespuit:

a) ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) ten minste 0,3 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 3°C gedurende 6 maanden.

NAALDBESCHERMINGSINRICHTINGEN

Hoewel de onderhavige uitvinding een behandelingswerkwijze beschrijft, waarbij 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan via een injectiespuit wordt toegediend, zal worden begrepen, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding alleen of in combinatie met een naaldbeschermingsinrichting kunnen worden verschaft.

Figuren 14A en 14B tonen schematische diagrammen van een voorgevulde injectiespuit 50 overeenkomstig de onderhavige uitvinding met een naaldbeschermingsinrichting 60. Figuur 14A toont een configuratie vóór gebruikt en figuur 14B toont een gebruikte configuratie.

Een plunjer 51 is verschaft, die een plunjerstang 53 en een duimblok 52 omvat. Een gebruiker kan handkracht op het duimblok 22 in een distale richting uitoefenen om het in het reservoir opgenomen fluïdum via de naald handmatig uit te drijven. Wanneer de plunjer het einde van zijn distale verplaatsing bereikt, kan deze de naaldbeschermingsvasthoudarmen 54, die in de naaldbeschermingsinrichting zijn verschaft, ontgrendelen, waardoor een naaldhuls 55 wordt vrijgegeven. Wanneer de naaldbeschermingsinrichting van de injectieplek wordt verwijderd, kan de naaldhuls 15 zich uitstrekken onder de voorspanning van de naaldbeschermingsveer 56 om de naald te bedekken, zoals getoond in figuur 14B.

Dienovereenkomstig is de injectiespuit in enkele uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding verschaft in een naaldbeschermingsinrichting, die een naaldhuls en een plunjer omvat; en waarbij een handkracht op de plunjer kan worden uitgeoefend om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit te drijven en de naaldhuls te ontgrendelen, zodat de naaldhuls de naald na injectie kan bedekken.

AUTO-INJECTOREN

Hoewel de onderhavige uitvinding een behandelingswerkwijze beschrijft, waarbij 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan via een injectiespuit wordt toegediend, zal worden begrepen, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding alleen of in combinatie met een auto-injector kunnen worden verschaft. Dienovereenkomstig is de injectiespuit in enkele uitvoeringsvormen van de uitvinding in een auto-injector verschaft.

Figuur 15 is een schematisch diagram van een voorgevulde injectiespuit 111 in een auto-injector 100. De auto-injector omvat een behuizing 101, die is geconfigureerd om de injectiespuit 111 te bevatten, een aandrijfmechanisme 102, dat is geconfigureerd om kracht op de stopper in

een distale richting uit te oefenen en fluïdum via de naald uit de injectiespuit te drijven. Een activeringsmechanisme 103 is verschaft om het aandrijfmechanisme aan te zetten. In het in figuur 15 getoonde voorbeeld wordt de activering 103 in de richting van de pijl, weg van de voorgevulde injectiespuit, bewogen.

De injectiespuit omvat een reservoir, gevuld met 150 mg/ml omalizumabformulering, een stopper en een naald. Zoals zal worden beseft, kan de auto-injector 100 tevens worden gecombineerd met elk van de injectiespuiten volgens de uitvinding – verdere details van de injectiespuiten volgens de uitvinding en het vulvolume worden met verwijzing naar figuren 3-6 beschreven.

Het aandrijfmechanisme 102 is geconfigureerd om een kracht op de stopper uit te oefenen om de stopper door het reservoir naar de naald te duwen om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven.

Een activeringsmechanisme 103 is verschaft, dat verplaatsbaar is van een wachtpositie, waarin het aandrijfmechanisme in een rustpositie wordt gehouden, naar een afgiftepositie, waarin het aandrijfmechanisme wordt vrijgegeven, waardoor wordt bewerkstelligd, dat het aandrijfmechanisme de stopper door het reservoir naar de naald drijft om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in ongeveer 1 seconde tot ongeveer 17 seconden.

In de in figuur 15 getoonde uitvoeringsvorm is het aandrijfmechanisme geconfigureerd om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in ongeveer 1-17 seconden door het uitoefenen van een gemiddelde middelmatige kracht van ten minste 10N op de stopper gedurende de tijdsperiode, waarin de 150 mg/ml omalizumabformulering wordt uitgedreven. In enkele uitvoeringsvormen is het aandrijfmechanisme geconfigureerd om een gemiddelde middelmatige kracht op de stopper uit te oefenen van ten minste 11N, ten minste 12N, ten minste 13N, ten minste 14N, ten minste 15N, ten minste 16N, ten minste 17N, ten minste 18N, ten minste 19N, ten minste 20N, ten minste 21N, ten minste 22N, ten minste 23N, ten minste 24N, ten minste 25N, ten minste 26N, ten minste 27N, ten minste 28N, ten minste 29N, ten minste 30N, ten minste 31N, ten minste 32N, ten minste 33N, ten minste 34N, ten minste 35N, ten minste 36N, ten minste 37N, ten minste 38N, ten minste 39N of ten minste 40N.

In de in figuur 15 getoonde uitvoeringsvorm omvat het aandrijfmechanisme een spiraalvormige veer, die is geconfigureerd om een gemiddelde kracht van 25N op de stopper uit te oefenen. De gemiddelde kracht kan worden berekend door het bepalen van de op de stopper uitgeoefende kracht bij het begin van de injectie (wanneer het aandrijfmechanisme is vrijgegeven) en de op de stopper uitgeoefende kracht bij het einde van de injectie (wanneer de stopper door het reservoir is gedreven totdat deze in aangrijping komt met het distale uiteinde van het reservoir en niet verder kan worden gedreven) en het berekenen van het gemiddelde van deze twee krachten. Zoals de deskundige zal begrijpen, kan de wet van Hooke worden toegepast om de kracht te berekenen, die wordt uitgeoefend door een bepaalde veer bij een bepaalde verlenging.

Hoewel het aandrijfmechanisme van de in figuur 15 getoonde auto-injector een spiraalvormige aandrijfveer omvat, is de uitvinding niet tot een dergelijk aandrijfmechanisme beperkt. Andere soorten aandrijfmechanismen kunnen worden toegepast om een gemiddelde middelmatige kracht van ten minste 10N op de stopper uit te oefenen om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van minder dan 17 seconden overeenkomstig de onderhavige uitvinding. Een aandrijfmechanisme, dat een torsieveer of een elektromechanische aandrijving omvat, kan bijvoorbeeld worden toegepast.

De auto-injector omvat verder een auto-injectorkap (niet getoond). De auto-injectorkap is geconfigureerd om voortdurend aan te grijpen op de naaldbescherming van de injectiespuit (in meer detail beschreven met verwijzing naar figuren 3-6) en verwijderbaar aan te grijpen op de auto-injectorbehuizing. Wanneer de auto-injectorkap is losgekoppeld van de behuizing, verwijdert deze de naaldbescherming van de injectiespuit, hetgeen toegang tot de naald mogelijk maakt.

TIJD OM OMALIZUMABFORMULERING UIT TE DRIJVEN MET GEBRUIKMAKING VAN EEN AUTO-INJECTOR GECOMBINEERD MET INJECTIESPUITEN VOLGENS DE ONDERHAVIGE UITVINDING (figuur 16)

Figuur 16 toont de gemeten tijd om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven met gebruikmaking van een auto-injector, wanneer gecombineerd met injectiespuiten volgens de uitvinding.

Vier auto-injectoren, zoals getoond en beschreven met verwijzing naar figuur 15, werden getest. De eerste auto-injector werd uitgerust met injectiespuit A. De tweede auto-injector werd uitgerust met injectiespuit E. De derde auto-injector werd uitgerust met injectiespuit C. De vierde auto-injector werd uitgerust met injectiespuit D. Het activeringsmechanisme van elke auto-injector werd verplaatst vanuit de wachtpositie naar de afgiftepositie en de tijd, die nodig was om de stopper door het reservoir te duwen, totdat deze in aangrijping kwam met het distale uiteinde van het reservoir, werd gemeten. De test werd 20 keer herhaald voor elke auto-injectoruitvoeringsvorm.

Elke geteste auto-injector dreef de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald in ongeveer 1 seconde tot ongeveer 17 seconden uit. Het aandrijfmechanisme van elke auto-injector, die werd getest, omvatte een spiraalvormige veer, geconfigureerd om een gemiddelde middelmatige kracht van 25N op de stopper uit te oefenen.

De eerste auto-injector dreef 1 ml van 150 mg/ml omalizumaboplossing uit het reservoir en via de naald in ongeveer 3-5 seconden uit.

De tweede auto-injector dreef 1 ml van 150 mg/ml omalizumaboplossing uit het reservoir en via de naald in ongeveer 4-6 seconden uit.

De derde auto-injector dreef 1 ml van 150 mg/ml omalizumaboplossing uit het reservoir en via de naald in ongeveer 3-4 seconden uit. Bij één test dreef de derde auto-injector 1 ml van 150

mg/ml omalizumaboplossing uit het reservoir en via de naald in ongeveer 9 seconden uit – dit testresultaat lijkt een fout te zijn.

De vierde auto-injectoruitvoeringsvorm dreef 2 ml van 150 mg/ml omalizumaboplossing uit het reservoir en via de naald in ongeveer 6-7 seconden uit.

Zoals aangetoond in figuur 16 verschaft de onderhavige uitvinding verder een auto-injector, gevuld met 150 mg/ml omalizumabformulering, die is geconfigureerd om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van minder dan 17 seconden. Deze tijdsperiode van minder dan 17 seconden is aanvaardbaar voor patiënten.

Hoewel figuur 16 slechts testresultaten van auto-injectoren toont met injectiespuiten, gevuld met 1 ml of 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, zal worden begrepen, dat auto-injectoren met injectiespuiten, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, ook kunnen worden verschaft in overeenstemming met de uitvinding. Figuur 16 toont geen testresultaten van een auto-injector, die is uitgerust met de injectiespuit volgens de stand van de techniek (injectiespuit F), omdat de injectiespuit volgens de stand van de techniek niet geschikt is voor gebruik met auto-injectoren. De injectiespuit volgens de stand van de techniek is niet geschikt voor gebruik met auto-injectoren, omdat deze de hoge injectiekrachten, vereist om de omalizumab binnen een aanvaardbare tijdsperiode toe te dienen, niet betrouwbaar kan weerstaan.

Dienovereenkomstig wordt in één aspect een auto-injector beschreven, omvattende:

een injectiespuit volgens de uitvinding, bijvoorbeeld een injectiespuit, die een reservoir omvat, gevuld met 0,5 ml, 1 ml of 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, een stopper en een naald;

een aandrijfmechanisme, geconfigureerd om kracht op de stopper uit te oefenen om de stopper door het reservoir naar de naald te duwen om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven;

een behuizing, geconfigureerd om de injectiespuit en het aandrijfmechanisme te bevatten; en

een activeringsmechanisme, dat verplaatsbaar is vanuit een wachtpositie, waarin het aandrijfmechanisme in een rustpositie wordt gehouden, waarin het geen kracht op de stopper uitoefent, naar een afgiftepositie, waarin het aandrijfmechanisme wordt vrijgegeven, waardoor wordt bewerkstelligd, dat het aandrijfmechanisme een kracht op de stopper uitoefent om de stopper door het reservoir naar de naald te drijven om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van minder dan 17 seconden.

De injectiespuit kan zijn gevuld met 0,5 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, en waarbij het aandrijfmechanisme is geconfigureerd om de 0,5 ml van 150 mg/ml uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 1 seconde tot ongeveer 17 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 16 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 15 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 14 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 13 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 12 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 11 seconden, ongeveer 1

seconde tot ongeveer 10 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 9 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 8 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 7 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 6 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 5 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 4 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 2 seconden; of ongeveer 1 seconde.

De injectiespuit kan zijn gevuld met 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, en het aandrijfmechanisme is geconfigureerd om de 1 ml van 150 mg/ml uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 3 seconden tot ongeveer 17 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 16 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 15 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 14 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 13 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 12 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 11 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 10 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 9 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 8 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 7 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 6 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 5 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 4 seconden; of ongeveer 3 seconden.

De injectiespuit kan zijn gevuld met 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, en de aandrijving is geconfigureerd om de 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 6 seconden tot 17 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 16 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 15 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 14 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 13 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 12 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 11 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 10 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 9 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 8 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 7 seconden, of ongeveer 6 seconden.

Het aandrijfmechanisme kan zijn geconfigureerd om een gemiddelde middelmatige kracht van ten minste 10N op de stopper uit te oefenen gedurende de tijdsperiode, waarin de 150 mg/ml omalizumabformulering wordt uitgedreven. Het kan zijn geconfigureerd om een gemiddelde middelmatige kracht op de stopper uit te oefenen gedurende de tijdsperiode, waarin de 150 mg/ml omalizumabformulering wordt uitgedreven, van ten minste 11N, ten minste 12N, ten minste 13N, ten minste 14N, ten minste 15N, ten minste 16N, ten minste 17N, ten minste 18N, ten minste 19N, ten minste 20N, ten minste 21N, ten minste 22N, ten minste 23N, ten minste 24N, ten minste 25N, ten minste 26N, ten minste 27N, ten minste 28N, ten minste 29N, ten minste 30N, ten minste 31N, ten minste 32N, ten minste 33N, ten minste 34N, ten minste 35N, ten minste 36N, ten minste 37N, ten minste 38N, ten minste 39N of ten minste 40N.

Het aandrijfmechanisme kan een spiraalvormige veer, een torsieveer en/of een elektromechanische aandrijving omvatten.

In enkele aspecten is de injectiespuit gevuld met 0,5 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering en de aandrijving is geconfigureerd om de 0,5 ml van 150 mg/ml uit het

reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 1 seconde tot ongeveer 17 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 16 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 15 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 14 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 13 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 12 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 11 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 10 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 9 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 8 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 7 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 6 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 5 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 4 seconden, ongeveer 1 seconde tot ongeveer 2 seconden; of ongeveer 1 seconde.

In enkele aspecten is de injectiespuit gevuld met 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, en de aandrijving is geconfigureerd om de 1 ml van 150 mg/ml uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 3 seconden tot ongeveer 17 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 16 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 15 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 14 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 13 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 12 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 11 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 10 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 9 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 8 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 7 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 6 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 5 seconden, ongeveer 3 seconden tot ongeveer 4 seconden; of ongeveer 3 seconden.

In enkele aspecten is de injectiespuit gevuld met 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, en de aandrijving is geconfigureerd om de 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 6 seconden tot 17 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 16 seconden; waarbij de tijdsperiode eventueel een is van: ongeveer 6 seconden tot ongeveer 15 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 14 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 13 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 12 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 11 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 10 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 9 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 8 seconden, ongeveer 6 seconden tot ongeveer 7 seconden, of ongeveer 6 seconden.

Tevens wordt een kit verschaft, omvattende een injectiespuit volgens de onderhavige uitvinding en eventueel: een auto-injector, een naaldbeschermingsinrichting en/of instructies voor toediening.

In één aspect van de uitvinding wordt voor de eerste keer injectie van een zeer viskeuze 150 mg/ml omalizumabformulering door een auto-injector verschaft. In het bijzonder verschaft één aspect injectie van de zeer viskeuze 150 mg/ml omalizumabformulering in een tijdsperiode van 1 seconde tot 17 seconden – deze tijdsperiode is aanvaardbaar voor patiënten en verbetert derhalve het gebruiksgemak en naleving door de patiënt.

Bovendien omvatten, zoals getoond in figuur 16, de auto-injectoren een injectiespuit, gevuld met 1 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering en omvatten een aandrijfmechanisme, dat is

geconfigureerd om de 1 ml van 150 mg/ml uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 3 seconden tot 6 seconden. Deze injectietijd is veel sneller dan de injectietijd van vergelijkbare zelf toegediende antilichaamformuleringen, zoals de 30 mg / 1 ml Fasenra (benralizumab) auto-injector (injectietijdsperiode van maximaal 15 seconden) en de 100 mg / 1 ml Nucala (mepolizumab) auto-injector (injectietijdsperiode van maximaal 15 seconden).

Deze snellere injectietijd vergemakkelijkt de injectie van hoge doses omalizumab, die nog niet beschikbaar zijn voor patiënten, zoals 2 ml van 300 mg / 2 ml omalizumabformulering in een enkele injectiespuit. Zoals getoond in figuur 16 verschaft de onderhavige uitvinding een auto-injector, die een injectiespuit, gevuld met 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, omvat en een aandrijfmechanisme omvat, dat is geconfigureerd om de 2 ml van 150 mg/ml uit het reservoir en via de naald uit te drijven in een tijdsperiode van ongeveer 6 seconden tot 7 seconden. Deze injectietijd is veel sneller dan de injectietijd van vergelijkbare antilichaamformuleringen met vergelijkbaar volume; bijvoorbeeld de 300 mg/ml Dupixent (dupilumab) auto-injector (injectietijd van maximaal 20 seconden).

Zoals aangetoond met betrekking tot figuur 7 zijn de snellere injectietijden van auto-injectoren volgens de onderhavige uitvinding gedeeltelijk te danken aan het feit, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding 150 mg/ml omalizumabformulering sneller uitdrijven dan injectiespuiten volgens de stand van de techniek, wanneer constante krachten op de stopper worden uitgeoefend. Bovendien zijn, zoals aangetoond met betrekking tot figuur 8, de snellere injectietijden van de auto-injectoren volgens de onderhavige uitvinding gedeeltelijk te danken aan het feit, dat de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding een lagere losbreekkracht vereisen dan de injectiespuit volgens de stand van de techniek.

Verrassenderwijs behouden, zoals aangetoond met betrekking tot figuren 9-13, de injectiespuiten volgens de onderhavige uitvinding de zuiverheid en stabiliteit van omalizumab beter. De beter behouden zuiverheid en stabiliteit van omalizumab draagt ook bij aan de snellere injectietijd van de injectiespuiten en auto-injectoren volgens de onderhavige uitvinding, omdat het aggregatie vermindert en derhalve toenames van fluïdumviscositeit beperkt.

BIO-QUIVALENTIEGEGEVENS

Het is aangetoond, dat de nieuwe behandelingswerkwijzen, die het toedienen van in deze aanvrage beschreven omalizumab omvatten, bio-equivalent zijn aan de eerder goedgekeurde behandelingswerkwijzen, die het toedienen van omalizumab omvatten, zie Sangana et al. *Bioequialvence between a new omalizumab prefilled syringe with an autoinjector or with a needle safety device compared with the current prefilled syringe: a randomized controlled trial in healthy volunteers,* Clinical Pharmacology, 2024, 0(0) 1-10.

Sangana et al. toonden de bio-equivalentie van omalizumab aan tussen:

(1) de nieuwe 300 mg / 2 ml voorgevulde injectiespuit in een auto-injector (nieuwe PFS-AI), d.w.z. auto-injector 100, beschreven met verwijzing naar figuur 15, uitgerust met injectiespuit D, beschreven met verwijzing naar figuur 6, en twee van de huidige 150 mg / 1 ml voorgevulde injectiespuiten in een naaldbeschermingsinrichting (huidige PFS-NSD), d.w.z. naaldbeschermingsinrichting 60, beschreven met verwijzing naar figuren 14A en 14B, uitgerust met injectiespuit F, beschreven met verwijzing naar figuur 1;

(2) de nieuwe 300 mg / 2 ml voorgevulde injectiespuit in een naaldbeschermingsinrichting (nieuwe PFS-NSD), d.w.z. naaldbeschermingsinrichting 60, beschreven met verwijzing naar figuren 14A en 14B, uitgerust met injectiespuit D, beschreven met verwijzing naar figuur 6, en twee van de huidige 150 mg / 1 ml voorgevulde injectiespuiten in een naaldbeschermingsinrichting (huidige PFS-NSD), d.w.z. naaldbeschermingsinrichting 60, beschreven met verwijzing naar figuren 14A en 14B, uitgerust met injectiespuit F, beschreven met verwijzing naar figuur 1; en

(3) de nieuwe 300 mg / 2 ml voorgevulde injectiespuit in een auto-injector (nieuwe PFS-AI), d.w.z. auto-injector 100, beschreven met verwijzing naar figuur 15, uitgerust met injectiespuit D, beschreven met verwijzing naar figuur 6, en de nieuwe 300 mg / 2 ml voorgevulde injectiespuit in een naaldbeschermingsinrichting (nieuwe PFS-NSD), d.w.z. naaldbeschermingsinrichting 60, beschreven met verwijzing naar figuren 14A en 14B, uitgerust met injectiespuit D, beschreven met verwijzing naar figuur 6.

Voor de bio-equivalentievergelijking werden natuurlijke log-getransformeerde farmacokinetische parameters (C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}) geanalyseerd door een analyse van covariantie (ANCOVA) model met behandelingsgroep, lichaamsgebied van injectie en lichaamsgewichtstrata als vaste effecten en baseline IgE als covariabele. C_{max} is de maximaal waargenomen serumconcentratie, AUC_{last} is het gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve, berekend tot het laatste meetbare concentratiepunt, en AUC_{inf} is het gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve, geëxtrapoleerd naar oneindig. Op basis van het ANCOVA-model werden puntschattingen en de bijbehorende 95% en 90% betrouwbaarheidsgrenzen berekend voor het verschil tussen elke nieuwe omalizumabconfiguratie (nieuwe PFS-AI, nieuwe PFS-NSD) en de controle-interventie (huidige PFS-NSD). Deze puntschattingen en betrouwbaarheidsgrenzen werden geëxponentieerd om de puntschattingen te verkrijgen met 95% en 90% betrouwbaarheidsintervallen (Cis) voor de verhoudingen van geometrische gemiddelden op de oorspronkelijke schaal. Voor elke vergelijking werden bio-equivalentie-aanspraken gemaakt als, en alleen als, C_{max}, AUC_{last} en AUC_{inf} equivalent werden verklaard (d.w.z. de Cis voor alle verhoudingen lagen tussen 80% en 125%) op basis van de stapsgewijze Bonferroni-Holm-werkwijze voor meerdere vergelijkingen.

De statistische vergelijkingen van de farmacokinetische parameterwaarden van omalizumabserum voor de nieuwe PFS-AI, de nieuwe PFS-NSD en de huidige PFS-NSD worden hieronder samengevat.

Parameter	(1) nieuwe PFS-AI vs. huidige PFS-NSD	(2) nieuwe PFS-NSD vs. huidige PFS-NSD	(3) nieuwe PFS-AI vs. nieuwe PFS-NSD
	GMR (%) [95% CI][a]	GMR (%) [95% CI][b]	GMR (%) [90% CI][c]
C_{max} (µg/ml)	108,5 [99,6-118,1]	100,6 [92,3-109,6]	107,8 [100,4-115,8]
AUC_{last} (µg*h/ml)	109,3 [99,7-119,9]	101,6 [92,5-111,6]	107,6 [99,6-116,3]
AUC_{inf} (µg*h/ml)	110,0 [100,1-120,9]	102,7 [93,3-113,0]	107,2 [99,0-116,0]

[a]In de vergelijking van elke nieuwe configuratie versus de huidige configuratie werd bio-equivalentie geschat op basis van de 95% Cis volgens de Bonferroni-Holm-werkwijze.

[b]In de vergelijking van de nieuwe configuraties met elkaar werd bio-equivalentie geschat op basis van de 90% Cis.

AUC_{inf}, gebied onder de curve vanaf tijdstip 0 tot oneindig; AUC_{last}, gebied onder de curve vanaf tijdstip 0 tot het laatst meetbare tijdstip van concentratiebemonstering; CI, betrouwbaarheidsinterval; C_{max}, maximale (piek) waargenomen geneesmiddelconcentratie na toediening van een enkele dosis; GMR, geometrische gemiddelde verhouding; PFS-AI, voorgevulde injectiespuit, samengevoegd met een auto-injector; PFS-NSD, voorgevulde injectiespuit met een naaldbeveiligingsinrichting.

Er werd formele bio-equivalentie vastgesteld tussen: (1) nieuwe PFS-AI en huidige PFS-NSD (95% CI of 90% CI, op basis van de Bonferroni-Holm-werkwijze); (2) nieuwe PFS-NSD en huidige PFS-NSD (95% CI of 90% CI, op basis van de Bonferroni-Holm-werkwijze); en (3) nieuwe PFS-AI en nieuwe PFS-NSD (90% CI); waarbij het CI voor elk behandelingscontrast binnen het bereik van 80%-125% ligt voor C_{max}, AUC_{last} en AUC_{inf} na een enkele dosis omalizumab.

ANDERE CLAUSULES VAN DE UITVINDING:

1. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij X 2 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald,

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

2. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij X 2, 1 of 0,5 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die maat 27 heeft; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

3. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens clausule 2, waarbij de naald een van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;
b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;
c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en
d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm

heeft.

4. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij X 2, 1 of 0,5 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:
een stopper, en
een naald; en
waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend,
waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,8 seconden per ml per N op de stopper uitgeoefende constante kracht.

5. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de conclusies 1-4, waarbij X 2 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,75 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

6. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-5, waarbij X 2 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 16 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 8,5 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

7. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens clausule 6, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) ongeveer 16 seconden tot ongeveer 14 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) ongeveer 8,5 seconden tot ongeveer 6 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) ongeveer 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

8. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 2-4, waarbij X 1 of 0,5 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,67 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht, eventueel minder dan 0,54 ± 0,2 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht, verder eventueel minder dan 0,4 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

9. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 2-4 en 8, waarbij X 1 is, en waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 7,5 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) minder dan 3 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

10. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens clausule 9, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 7,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) minder dan 3,5 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

11. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 2-4 en 8, waarbij X 0,5 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

12. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens clausule 11, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 1 seconde tot ongeveer 0,5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

13. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-12, waarbij de injectiespuit bevat:

a) ten minste 76% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C; en/of
b) ten minste 77% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

14. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-12, waarbij het percentage belangrijkste omalizumabladingsvariant in de injectiespuit, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, met 2% of minder vermindert nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

15. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-14, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste is:

a) 62% na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C; en/of

b) 62% na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

16. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-15, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, met 0,4% of minder vermindert nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

17. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-16, waarbij de injectiespuit ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 bevat na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C.

18. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-12, waarbij de injectiespuit ten minste 69% belangrijkste omalizumabladingsvariant bevat, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden.

19. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-12 en 8, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste is:

a) 56% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) 51% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

20. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-12, 18 en 19, waarbij de injectiespuit bevat:

a) ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) ten minste 0,3 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 6 maanden.

21. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1 en 4-20, wanneer niet afhankelijk van clausule 2 of clausule 3, waarbij de naald een van: maat 23, maat 24, maat 25, maat 26, maat 27, maat 28, maat 29, maat 30, maat 31 en maat 32 heeft.

22. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1 en 4-20, wanneer niet afhankelijk van clausule 2 of clausule 3, waarbij de naald een van:

a) maat 23, die een minimale inwendige diameter van 0,370 mm definieert,
b) maat 23, die een minimale inwendige diameter van 0,317 mm definieert,
c) maat 24, die een minimale inwendige diameter van 0,343 mm definieert,
d) maat 24, die een minimale inwendige diameter van 0,280 mm definieert,
e) maat 25, die een minimale inwendige diameter van 0,292 mm definieert,
f) maat 25, die een minimale inwendige diameter van 0,232 mm definieert,
g) maat 26, die een minimale inwendige diameter van 0,292 mm definieert,
h) maat 26, die een minimale inwendige diameter van 0,232 mm definieert,
i) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,277 mm definieert;
j) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,191 mm definieert;
k) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,184 mm definieert;
l) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,241 mm definieert;
m) maat 28, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,
n) maat 28, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,
o) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,265 mm definieert,
p) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,240 mm definieert,
q) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,
r) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,
s) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,240 mm definieert,
t) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,
u) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,165 mm definieert,
v) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,
w) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,176 mm definieert,
x) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,146 mm definieert,
y) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,125 mm definieert,
z) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,114 mm definieert,
aa) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,146 mm definieert,
bb) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,125 mm definieert,
cc) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,105 mm definieert, en
dd) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,089 mm definieert,

heeft.

23. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-22, waarbij de stopper een fluorhars op de zijde, die met het product in contact komt, of een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie heeft.

24. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-23, waarbij de stopper een B2-40 UV-geharde smeerbekleding heeft of met 1000 cSt siliconenolie is gesmeerd.

25. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-24, waarbij de injectiespuit een inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan heeft.

26. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-25, waarbij de naald 3 schuine kanten op het distale oppervlak ervan of 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan heeft.

27. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-25, waarbij de schijnbare viscositeit van de 150 mg/ml omalizumabformulering bij een afschuifsnelheid van 200 s^{-1} is: 24,7 ± 0,5 mPa.s bij 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s bij 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s bij 25,0 ± 0,2°C of 7,2 ± 1,2 mPa.s bij 40,0 ± 0,2°C.

28. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-27, waarbij de injectiespuit een latexvrije naaldbescherming heeft.

29. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-28, waarbij de injectiespuit een ronde flens heeft, waarbij de ronde flens eventueel een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm of 14,7 ± 0,25 mm heeft.

30. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 2-4 en 8-29, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 6,35 mm ± 0,05 mm heeft.

31. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 2-4 en 8-30, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij, wanneer de stopper niet in het reservoir is gestoken, deze een van:

a) een maximale uitwendige diameter van 6,67 mm tot 7,10 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm; en
b) een maximale uitwendige diameter van 6,70 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm,

heeft.

32. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 2-4 en 8-31, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij de stopper ten minste één ribbe met een buitendiameter van 6,60 ± 0,15 mm heeft.

33. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-7 en 13-29, wanneer X 2 is, waarbij de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 8,65 mm ± 0,05 mm heeft.

34. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-7, 13-29 en 33, wanneer X 2 is, waarbij de stopper een maximale uitwendige diameter van 9,05 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,70 ± 0,4 mm heeft, wanneer niet in het reservoir gestoken.

35. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-7, 13-29 en 33-34, wanneer X 2 is, waarbij de stopper ten minste één ribbe met een buitendiameter van 9,00 ± 0,15 mm heeft.

36. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-17 en 21-35, wanneer niet afhankelijk van de clausules 18-20, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden;
b) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 1°C gedurende 6 maanden.

37. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-12 en 18-35, wanneer niet afhankelijk van de clausules 12-17, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 3,5N bij 25°C ± 1°C na het vullen;
b) ongeveer 2N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden;
c) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden; en/of
d) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5,5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 6 maanden.

38. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-12 en 21-35, wanneer niet afhankelijk van de clausules 13-20, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 3N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 40°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) ongeveer 3N tot ongeveer 5N na opslag bij 40°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

39. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-38, waarbij de injectiespuit is verschaft in een naaldbeschermingsinrichting, die een naaldhuls en een plunjer omvat; en waarbij

een handkracht kan worden uitgeoefend op de plunjer om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit te drijven en de naaldhuls te ontgrendelen, zodat de naaldhuls de naald na injectie kan bedekken.

40. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de clausules 1-39, waarbij de injectiespuit is vervaardigd volgens een werkwijze, omvattende:

het aseptisch vullen van het reservoir met de 150 mg/ml omalizumabformulering;

en het afsluiten van het reservoir met de stopper.

41. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens clausule 40, waarbij het aseptische vullen wordt uitgevoerd door middel van een peristaltische pomp of roestvast stalen zuigerpomp.

42. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens clausule 40 of 41, waarbij, voorafgaand aan het aseptische vullen, het reservoir en de naald worden gesteriliseerd door middel van behandeling met ethyleenoxidegas, e-bundel en/of stoomsterilisatie in een autoclaaf.

43. Injectiespuit, omvattende:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald,

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

44. Injectiespuit, omvattende:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die maat 27 heeft; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

45. Injectiespuit, omvattende:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft, waarin X 2 is; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald,

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

46. Injectiespuit, omvattende:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft, waarbij X 0,5, 1 of 2 is; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die maat 27 heeft; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

47. Injectiespuit volgens clausule 46, waarbij de naald een van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm

heeft.

48. Injectiespuit, omvattende:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of

600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft, waarbij X 0,5, 1 of 2 is; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald; en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend,

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,8 seconden per ml per N op de stopper uitgeoefende constante kracht.

49. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-48, waarbij X 2 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,75 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

50. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-49, waarbij X 2 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 16 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 8,5 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

51. Injectiespuit volgens clausule 50, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) ongeveer 16 seconden tot ongeveer 14 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) ongeveer 8,5 seconden tot ongeveer 6 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) ongeveer 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

52. Injectiespuit volgens een van de clausules 46-48, waarbij X 1 of 0,5 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 0,67 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht, eventueel minder

dan 0,54 ± 0,2 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht, verder eventueel minder dan 0,4 ± 0,5 seconden per ml, per N uitgeoefende constante kracht.

53. Injectiespuit volgens een van de clausules 46-48 en 52, waarbij X 1 is, en waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 7,5 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 3 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

54. Injectiespuit volgens clausule 53, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 7,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 3,5 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

55. Injectiespuit volgens een van de clausules 46-48 en 52, waarbij X 0,5 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en
c) minder dan 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

56. Injectiespuit volgens clausule 55, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;
b) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 1 seconde tot ongeveer 0,5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

57. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-56, waarbij de injectiespuit bevat:

a) ten minste 76% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C; en/of

b) ten minste 77% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

58. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-56, waarbij het percentage belangrijkste omalizumabladingsvariant in de injectiespuit, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, met 2% of minder vermindert nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

59. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-58, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste is:

a) 62% na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C; en/of

b) 62% na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

60. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-59, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, met 0,4% of minder vermindert nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

61. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-60, waarbij de injectiespuit ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 bevat na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C.

62. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-56, waarbij de injectiespuit ten minste 69% belangrijkste omalizumabladingsvariant bevat, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden.

63. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-56 en 62, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste is:

a) 56% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of
b) 51% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

64. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-56, 62 en 63, waarbij de injectiespuit bevat:
a) ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of
b) ten minste 0,3 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 6 maanden.

65. Injectiespuit volgens een van de clausules 45 en 48-64, wanneer niet afhankelijk van clausule 2 of clausule 3, waarbij de naald een van: maat 23, maat 24, maat 25, maat 26, maat 27, maat 28, maat 29, maat 30, maat 31 en maat 32 heeft.

66. Injectiespuit volgens een van de clausules 45 en 48-64, wanneer niet afhankelijk van clausule 2 of clausule 3, waarbij de naald een van:
a) maat 23, die een minimale inwendige diameter van 0,370 mm definieert,
b) maat 23, die een minimale inwendige diameter van 0,317 mm definieert,
c) maat 24, die een minimale inwendige diameter van 0,343 mm definieert,
d) maat 24, die een minimale inwendige diameter van 0,280 mm definieert,
e) maat 25, die een minimale inwendige diameter van 0,292 mm definieert,
f) maat 25, die een minimale inwendige diameter van 0,232 mm definieert,
g) maat 26, die een minimale inwendige diameter van 0,292 mm definieert,
h) maat 26, die een minimale inwendige diameter van 0,232 mm definieert,
i) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,277 mm definieert;
j) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,191 mm definieert;
k) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,184 mm definieert;
l) maat 27, die een minimale inwendige diameter van 0,241 mm definieert;
m) maat 28, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,
n) maat 28, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,
o) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,265 mm definieert,
p) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,240 mm definieert,
q) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,
r) maat 29, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,
s) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,240 mm definieert,
t) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,190 mm definieert,
u) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,165 mm definieert,

v) maat 30, die een minimale inwendige diameter van 0,133 mm definieert,
w) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,176 mm definieert,
x) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,146 mm definieert,
y) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,125 mm definieert,
z) maat 31, die een minimale inwendige diameter van 0,114 mm definieert,
aa) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,146 mm definieert,
bb) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,125 mm definieert,
cc) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,105 mm definieert, en
dd) maat 32, die een minimale inwendige diameter van 0,089 mm definieert,

heeft.

67. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-66, waarbij de stopper een fluorhars op de zijde, die met het product in contact komt, of een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie heeft.

68. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-67, waarbij de stopper een B2-40 UV-geharde smeerbekleding heeft of met 1000 cSt siliconenolie is gesmeerd.

69. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-68, waarbij de injectiespuit een inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan heeft.

70. Injectiespuit volgens een van e clausules 45-69, waarbij de naald 3 schuine kanten op het distale oppervlak ervan of 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan heeft.

71. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-70, waarbij de schijnbare viscositeit van de 150 mg/ml omalizumabformulering bij een afschuifsnelheid van 200 s^{-1} is: 24,7 ± 0,5 mPa.s bij 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s bij 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s bij 25,0 ± 0,2°C of 7,2 ± 1,2 mPa.s bij 40,0 ± 0,2°C.

72. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-71, waarbij de injectiespuit een latexvrije naaldbescherming heeft.

73. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-72, waarbij de injectiespuit een ronde flens heeft, waarbij de ronde flens eventueel een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm of 14,7 ± 0,25 mm heeft.

74. Injectiespuit volgens een van de clausules 46-48 en 52-73, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 6,35 mm ± 0,05 mm heeft.

75. Injectiespuit volgens een van de clausules 46-48 en 52-74, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij, wanneer de stopper niet in het reservoir is gestoken, deze een van:

a) een maximale uitwendige diameter van 6,67 mm tot 7,10 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm; en

b) een maximale uitwendige diameter van 6,70 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm,

heeft.

76. Injectiespuit volgens een van de clausules 46-48 en 52-74, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij de stopper ten minste één ribbe met een buitendiameter van 6,60 ± 0,15 mm heeft.

77. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-51 en 57-73, wanneer X 2 is, waarbij de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 8,65 mm ± 0,05 mm heeft.

78. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-51, 57-73 en 77, wanneer X 2 is, waarbij de stopper een maximale uitwendige diameter van 9,05 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,70 ± 0,4 mm heeft, wanneer niet in het reservoir gestoken.

79. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-51, 57-73 en 77-78, wanneer X 2 is, waarbij de stopper ten minste één ribbe met een buitendiameter van 9,00 ± 0,15 mm heeft.

80. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-61 en 65-79, wanneer niet afhankelijk van de clausules 62-64, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden;

b) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 1°C gedurende 6 maanden.

81. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-56 en 62-79, wanneer niet afhankelijk van de clausules 52-61, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 3,5N bij 25°C ± 1°C na het vullen;

b) ongeveer 2N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden;

c) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden; en/of

d) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5,5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 6 maanden.

82. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-56 en 65-79, wanneer niet afhankelijk van de clausules 57-64, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 3N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 40°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) ongeveer 3N tot ongeveer 5N na opslag bij 40°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

83. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-82, waarbij de injectiespuit is verschaft in een naaldbeschermingsinrichting, die een naaldhuls en een plunjer omvat; en waarbij

een handkracht kan worden uitgeoefend op de plunjer om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit te drijven en de naaldhuls te ontgrendelen, zodat de naaldhuls de naald na injectie kan bedekken.

84. Injectiespuit volgens een van de clausules 45-83, waarbij de injectiespuit is vervaardigd volgens een werkwijze, omvattende:

het aseptisch vullen van het reservoir met de 150 mg/ml omalizumabformulering;

en het afsluiten van het reservoir met de stopper.

85. Injectiespuit volgens clausule 84, waarbij het aseptische vullen wordt uitgevoerd door middel van een peristaltische pomp of roestvast stalen zuigerpomp.

86. Injectiespuit volgens clausule 84 of 85, waarbij, voorafgaand aan het aseptische vullen, het reservoir en de naald worden gesteriliseerd door middel van behandeling met ethyleenoxidegas, e-bundel en/of stoomsterilisatie in een autoclaaf.

87. Injectiespuit volgens clausules 45-86, die geschikt is voor gebruik met een auto-injector.

CONCLUSIES

1. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij X 2 is en waarbij de 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met 2 ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald, die maat 27 heeft, en

waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

2. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1, waarbij de naald een van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm

heeft.

3. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma, voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij X 2, 1 of 0,5 is en waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met een injectiespuit wordt toegediend, waarbij de injectiespuit omvat:

een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:

een stopper, en

een naald met een maat van maat 25 tot en met maat 29; en

de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend, waarbij aan een van de volgende opties wordt voldaan, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend,

a) wanneer X 2 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 16 seconden;

b) wanneer X 1 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 5 seconden; en

c) wanneer X 0,5 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 4 seconden.

4. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of 3, waarbij X 2 is, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 8,5 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

b) minder dan 5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

5. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 4, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen X ml van de omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) ongeveer 16 seconden tot ongeveer 14 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) ongeveer 8,5 seconden tot ongeveer 6 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) ongeveer 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

6. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 3, waarbij X 1 is, en waarbij de injectiespuit is bedoeld om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 5 seconden, minder dan 4,75 seconden, minder dan 4,5 seconden, minder dan 4,25 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) minder dan 3 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

7. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 6, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, minder dan 4,75 seconden tot ongeveer 4 seconden, minder dan 4,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, minder dan 4,25 seconden tot ongeveer 4 seconden, of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) minder dan 3,5 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

8. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 3, waarbij X 0,5 is, waarbij de injectiespuit is bedoeld om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 2 seconden, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

b) minder dan 1 seconde, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

9. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 8, waarbij de injectiespuit is bedoeld om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in een of meer van:

a) minder dan 4 seconden tot ongeveer 2 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend;

b) minder dan 2 seconden tot ongeveer 1 seconde, wanneer een constante kracht van 17N op de stopper wordt uitgeoefend; en

c) minder dan 1 seconde tot ongeveer 0,5 seconden, wanneer een constante kracht van 30N op de stopper wordt uitgeoefend.

10. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit bevat:

a) ten minste 76% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C; en/of

b) ten minste 77% belangrijkste omalizumabladingsvariant, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing, en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

11. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij het percentage belangrijkste omalizumabladingsvariant in de injectiespuit, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, met 2% of minder vermindert nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

12. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste is:

a) 62% na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C; en/of

b) 62% na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

13. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, met 0,4% of minder vermindert nadat de injectiespuit is opgeslagen bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

14. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 bevat na het vullen met 150 mg/ml omalizumaboplossing, opgeslagen bij 5°C ± 1°C.

15. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit ten minste 69% belangrijkste omalizumabladingsvariant bevat, gemeten door middel van ionenuitwisselingschromatografie, na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden.

16. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij het aandeel van de eerste piek van de injectiespuit, gemeten door middel van hydrofobe interactiechromatografie, ten minste is:

a) 56% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) 51% voor de injectiespuit na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden.

17. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit bevat:

a) ten minste 0,4 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden; en/of

b) ten minste 0,3 mg/ml polysorbaat 20 na te zijn gevuld met 150 mg/ml omalizumaboplossing en vervolgens opgeslagen bij 25°C ± 1°C gedurende 6 maanden.

18. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 3, waarbij de naald een maat heeft van maat 26 tot en met maat 29, met de meeste voorkeur maat 27.

19. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 18, waarbij, wanneer de naald een maat 25 heeft, de naald één heeft van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,292 mm, en

b) een minimale inwendige diameter van 0,232 mm.

20. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 18, waarbij, wanneer de naald een maat 26 heeft, de naald één heeft van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,292 mm; en

b) een minimale inwendige diameter van 0,232 mm.

21. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 18, waarbij, wanneer de naald een maat 27 heeft, de naald één heeft van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,277 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,191 mm;

c) een minimale inwendige diameter van 0,184 mm; en

d) een minimale inwendige diameter van 0,241 mm.

22. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 18, waarbij, wanneer de naald een maat 28 heeft, de naald één heeft van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,133 mm; en

b) een minimale inwendige diameter van 0,190 mm.

23. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 18, waarbij, wanneer de naald een maat 29 heeft, de naald één heeft van:

a) een minimale inwendige diameter van 0,265 mm;

b) een minimale inwendige diameter van 0,240 mm;
c) een minimale inwendige diameter van 0,190 mm; en
d) een minimale inwendige diameter van 0,133 mm;
waarbij de naald bij voorkeur een minimale inwendige diameter van 0,240 mm of 0,265 mm heeft.

24. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de stopper een fluorhars op de zijde, die met het product in contact komt, of een laminering van ethyleentetrafluorethyleen (ETFE)-barrièrefolie heeft.

25. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de stopper een B2-40 UV-geharde smeerbekleding heeft of met 1000 cSt siliconenolie is gesmeerd.

26. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, wanneer X 2 is, waarbij de injectiespuit een inwendige bekleding van 0,7 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan heeft.

27. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 3, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij de injectiespuit een inwendige bekleding van 0,4 ± 0,2 mg polydimethylsiloxaan heeft.

28. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de naald 3 schuine kanten op het distale oppervlak ervan of 5 schuine kanten op het distale oppervlak ervan heeft.

29. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de schijnbare viscositeit van de 150 mg/ml omalizumabformulering 12-14 mPa.s is of, wanneer gemeten bij een afschuifsnelheid van 200 s^{-1}: 24,7 ± 0,5 mPa.s bij 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s bij 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s bij 25,0 ± 0,2°C of 7,2 ± 1,2 mPa.s bij 40,0 ± 0,2°C is.

30. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit een latexvrije naaldbescherming heeft.

31. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit een ronde flens bij een proximaal uiteinde van het reservoir heeft, waarbij de ronde flens eventueel een maximale diameter van 11 ± 0,25 mm of 14,7 ± 0,25 mm heeft.

32. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 3, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 6,35 mm ± 0,05 mm heeft.

33. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 3, waarbij, wanneer de stopper niet in het reservoir is gestoken, deze een van:

a) een maximale uitwendige diameter van 6,67 mm tot 7,10 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm; en

b) een maximale uitwendige diameter van 6,70 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,85 ± 0,4 mm,

heeft.

34. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 3, wanneer X 1 of 0,5 is, waarbij de stopper ten minste één omtreksribbe met een buitendiameter van 6,60 ± 0,15 mm heeft.

35. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, wanneer X 2 is, waarbij de injectiespuit een lengte van 54,0 ± 0,5 mm en een inwendige diameter van 8,65 mm ± 0,05 mm heeft.

36. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, wanneer X 2 is, waarbij de stopper een maximale uitwendige diameter van 9,05 ± 0,15 mm en/of een lengte van 7,70 ± 0,4 mm heeft, wanneer niet in het reservoir gestoken.

37. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, wanneer X 2 is, waarbij de stopper ten minste één omtreksribbe met een buitendiameter van 9,00 ± 0,15 mm heeft.

38. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden na het vullen;

b) ongeveer 2N tot ongeveer 4N na opslag bij 5°C ± 1°C gedurende 6 maanden na het vullen.

39. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige

uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 2N tot ongeveer 3,5N bij 25°C ± 1°C na het vullen;

b) ongeveer 2N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden na het vullen;

c) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden na het vullen; en/of

d) ongeveer 2,5N tot ongeveer 5,5N na opslag bij 25°C ± 1°C gedurende 6 maanden na het vullen.

40. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij een losbreekkracht, die is geconfigureerd om de stopper volgens de onderhavige uitvinding van een aanvankelijk stationair punt naar een snelheid van 190 mm/min te bewegen, een of meer is van:

a) ongeveer 3N tot ongeveer 4,5N na opslag bij 40°C ± 1°C gedurende 1,5 maanden na het vullen; en/of

b) ongeveer 3N tot ongeveer 5N na opslag bij 40°C ± 1°C gedurende 2,5 maanden na het vullen.

41. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit is verschaft in een naaldbeschermingsinrichting, die een naaldhuls en een plunjer omvat; en waarbij

een handkracht kan worden uitgeoefend op de plunjer om de 150 mg/ml omalizumabformulering uit te drijven en de naaldhuls te ontgrendelen, zodat de naaldhuls de naald na injectie kan bedekken.

42. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, waarbij de injectiespuit is vervaardigd volgens een werkwijze, omvattende:

het aseptisch vullen van het reservoir met de 150 mg/ml omalizumabformulering;

en het afsluiten van het reservoir met de stopper.

43. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 42, waarbij het aseptische vullen wordt uitgevoerd door middel van een peristaltische pomp of roestvast stalen zuigerpomp.

44. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 42, waarbij, voorafgaand aan het aseptische vullen, het reservoir en de naald worden gesteriliseerd door middel van behandeling met ethyleenoxidegas, elektronenbundel en/of stoomsterilisatie in een autoclaaf.

45. Injectiespuit, omvattende:
een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij X 2, 1 of 0,5 is, waarbij de X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:
een stopper, en
een naald met een maat van maat 25 tot en met maat 29,
waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen X ml van de omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend, waarbij aan een van de volgende opties wordt voldaan, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend:
    a) wanneer X 2 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 16 seconden;
    b) wanneer X 1 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 5 seconden; en
    c) wanneer X 0,5 is, is de injectiespuit geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 4 seconden.

46. Injectiespuit volgens conclusie 45, waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering via de naald uit te drijven in minder dan 5 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,75 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,5 seconden tot ongeveer 4 seconden, in minder dan 4,25 seconden tot ongeveer 4 seconden of in ongeveer 4 seconden, wanneer een constante kracht van 10N op de stopper wordt uitgeoefend.

47. Injectiespuit, omvattende:
een reservoir, gevuld met X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering, waarbij X 2 is, de X ml 150 mg/ml omalizumabformulering 6000 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 10 µm en/of 600 of minder deeltjes met een diameter van ≥ 25 µm heeft; en de injectiespuit verder omvat:
een stopper, en
een naald, die maat 27 heeft; en
waarbij de injectiespuit is geconfigureerd om de in het reservoir opgenomen omalizumabformulering via de naald uit te drijven, wanneer een kracht op de stopper wordt uitgeoefend.

48. X ml van 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 3, of de injectiespuit volgens conclusie 45 of 47, waarbij de 150 mg/ml omalizumabformulering 150

mg/ml antilichaam met 42,1 mg/ml L-argininehydrochloride, 1,37 mg/ml L-histidine, 2,34 mg/ml L-histidinehydrochloridemonohydraat, 0,4 mg/ml polysorbaat 20 als een waterige oplossing is.

49. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij 300 mg 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met één injectiespuit, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, wordt toegediend.

50. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij 375 mg 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met één injectiespuit, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, en één injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, wordt toegediend.

51. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij 450 mg 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met één injectiespuit, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, en één injectiespuit, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, wordt toegediend.

52. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij 525 mg 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met één injectiespuit, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, en één injectiespuit, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering en één injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, wordt toegediend.

53. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik bij een behandelingswerkwijze van een of meer van: allergische astma; voedselallergie; chronische bijholteontsteking met neuspoliepen; chronische spontane netelroos; neuspoliepen; middelmatige tot ernstige aanhoudende astma bij patiënten met een positieve huidtest of *in vitro* reactiviteit tegen een permanent aanwezig aeroallergeen en symptomen, die onvoldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden, waarbij 600 mg 150 mg/ml omalizumabformulering subcutaan met één injectiespuit, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, en één injectiespuit, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, wordt toegediend.

54. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de conclusies 49-53, waarbij een injectiespuit, gevuld met 2 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, een injectiespuit volgens een van de conclusies 45-47 is, wanneer X 2 is.

55. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de conclusies 50 en 52, waarbij de ene injectiespuit, gevuld met 0,5 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, een injectiespuit volgens een van de conclusies 45 en 46 is, wanneer X 0,5 is.

56. 150 mg/ml omalizumabformulering voor gebruik volgens een van de conclusies 51 en 52, waarbij de ene injectiespuit, gevuld met 1 ml 150 mg/ml omalizumabformulering, een injectiespuit volgens een van de conclusies 45 en 46 is, wanneer X 1 is.

Fig. 1

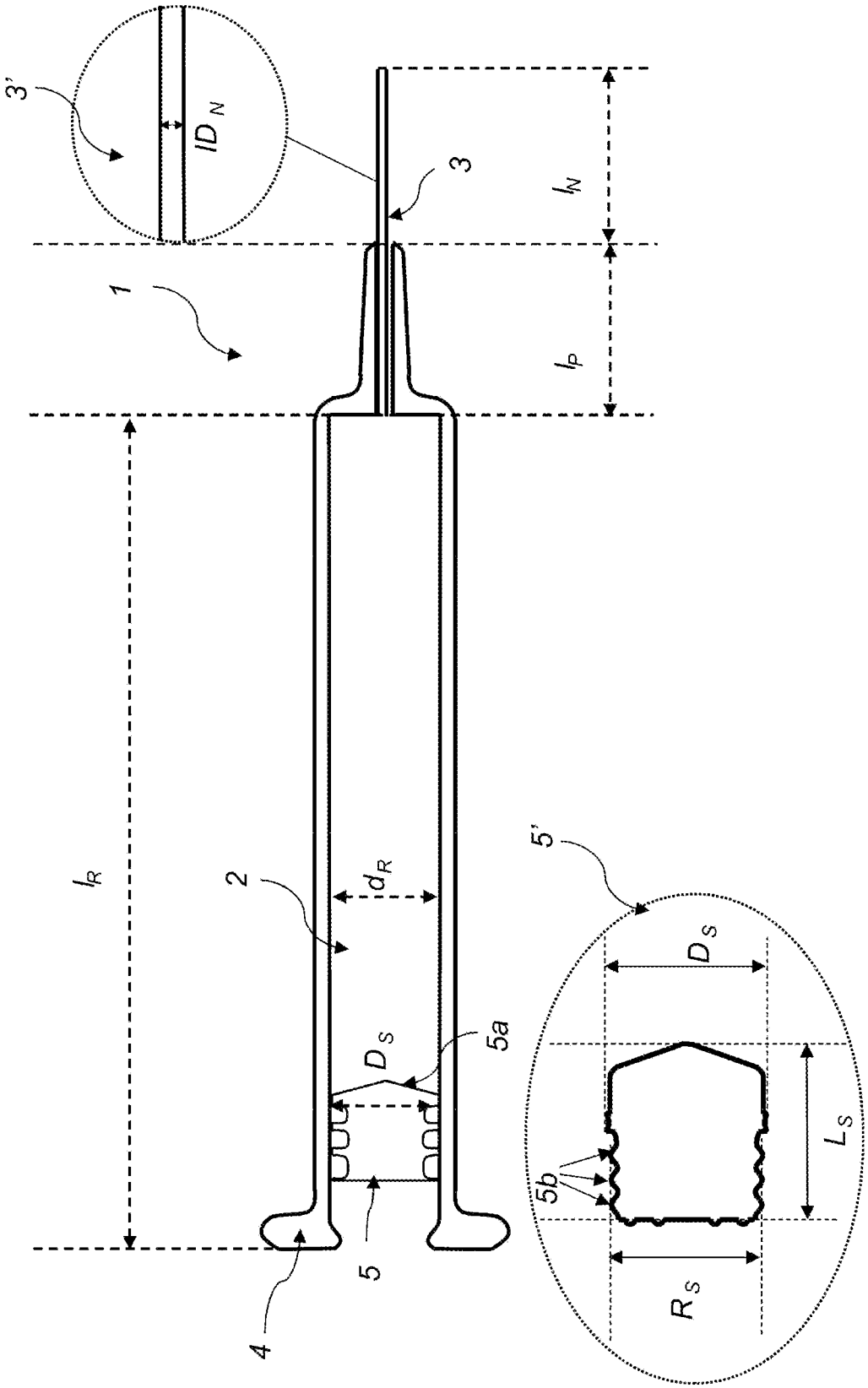


Fig. 2

Bereiden van de Xolair voorgevulde injectiespuit voor gebruik

Opmerking: Afhankelijk van de aan u door uw dokter voorgeschreven dosis, kan het nodig zijn een of meer voorgevulde injectiespuiten te bereiden en de inhoud van alle spuiten injecteren. De volgende tabel geeft voorbeelden van hoeveel injecties van elke dosissterkte u nodig heeft voor een bepaalde dosis:

Dosis	Injectiespuiten, benodigd voor de dosis
75 mg	1 blauw (75 mg)
150 mg	1 paars (150 mg)
225 mg	1 blauw (75 mg) + 1 paars (150 mg)
300 mg	2 paars (150 mg)
375 mg	1 blauw (75 mg) + 2 paars (150 mg)
450 mg	3 paars (150 mg)
525 mg	1 blauw (75 mg) + 3 paars (150 mg)
600 mg	4 paars (150 mg)

Fig. 3

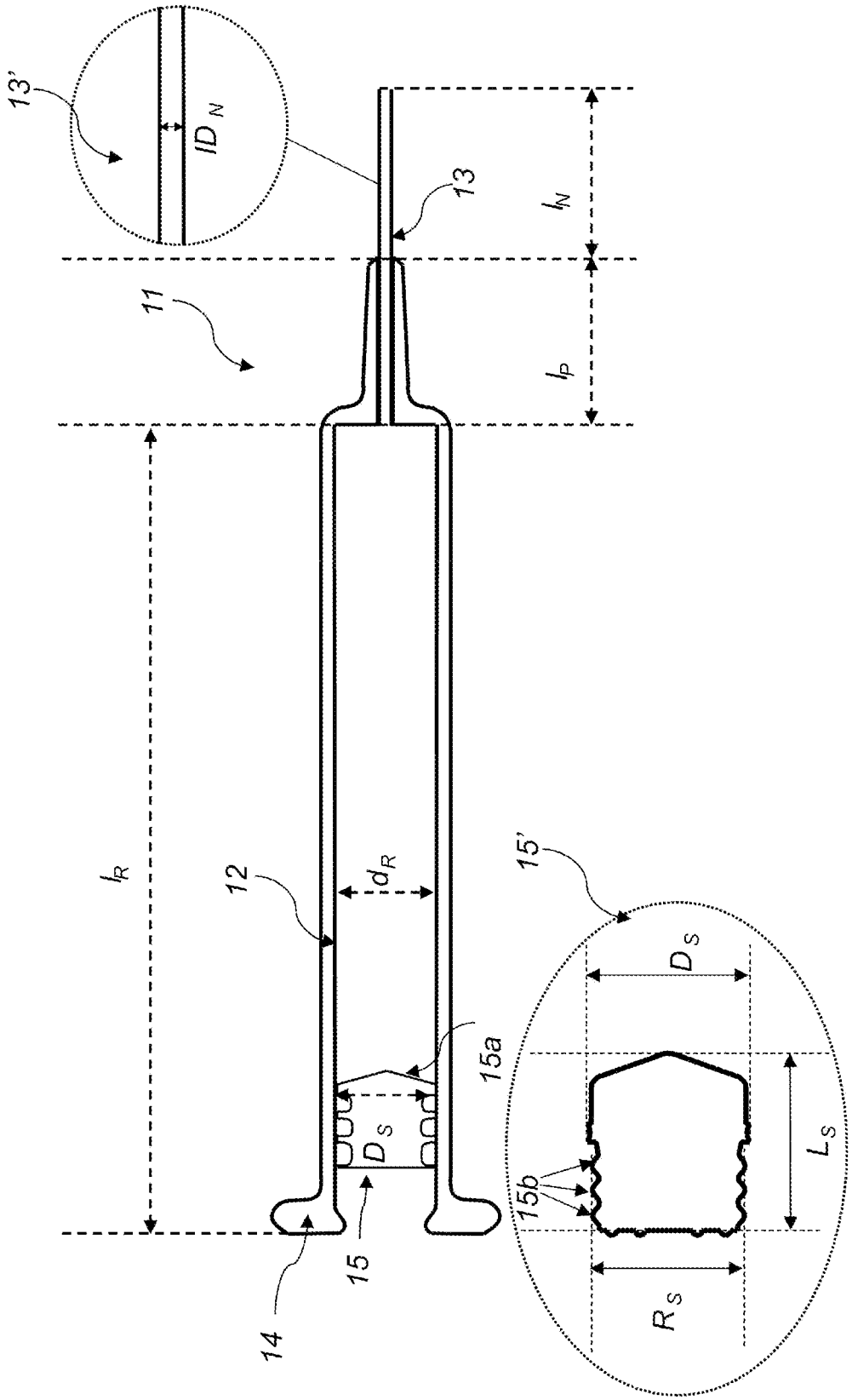


Fig. 4

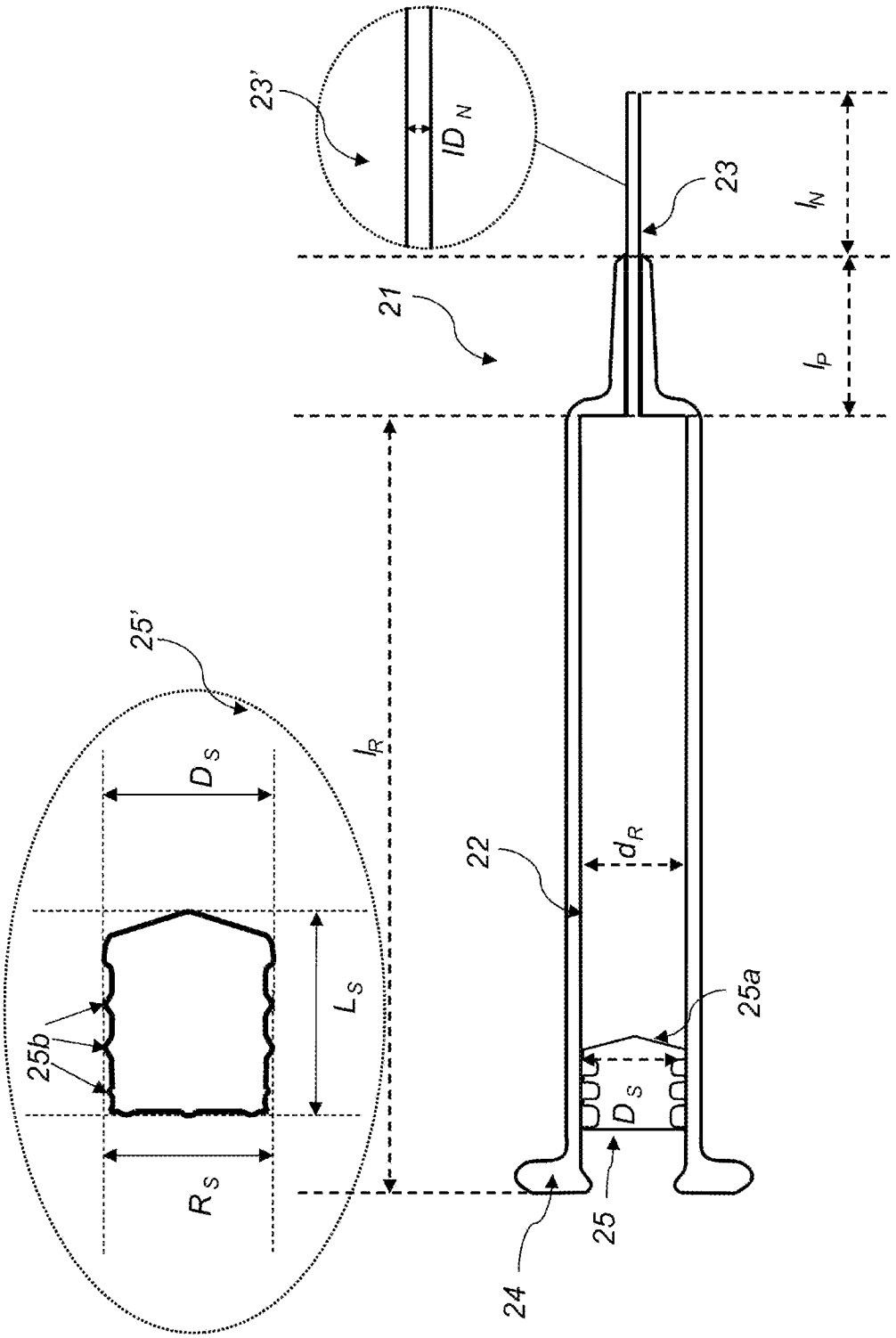


Fig. 5

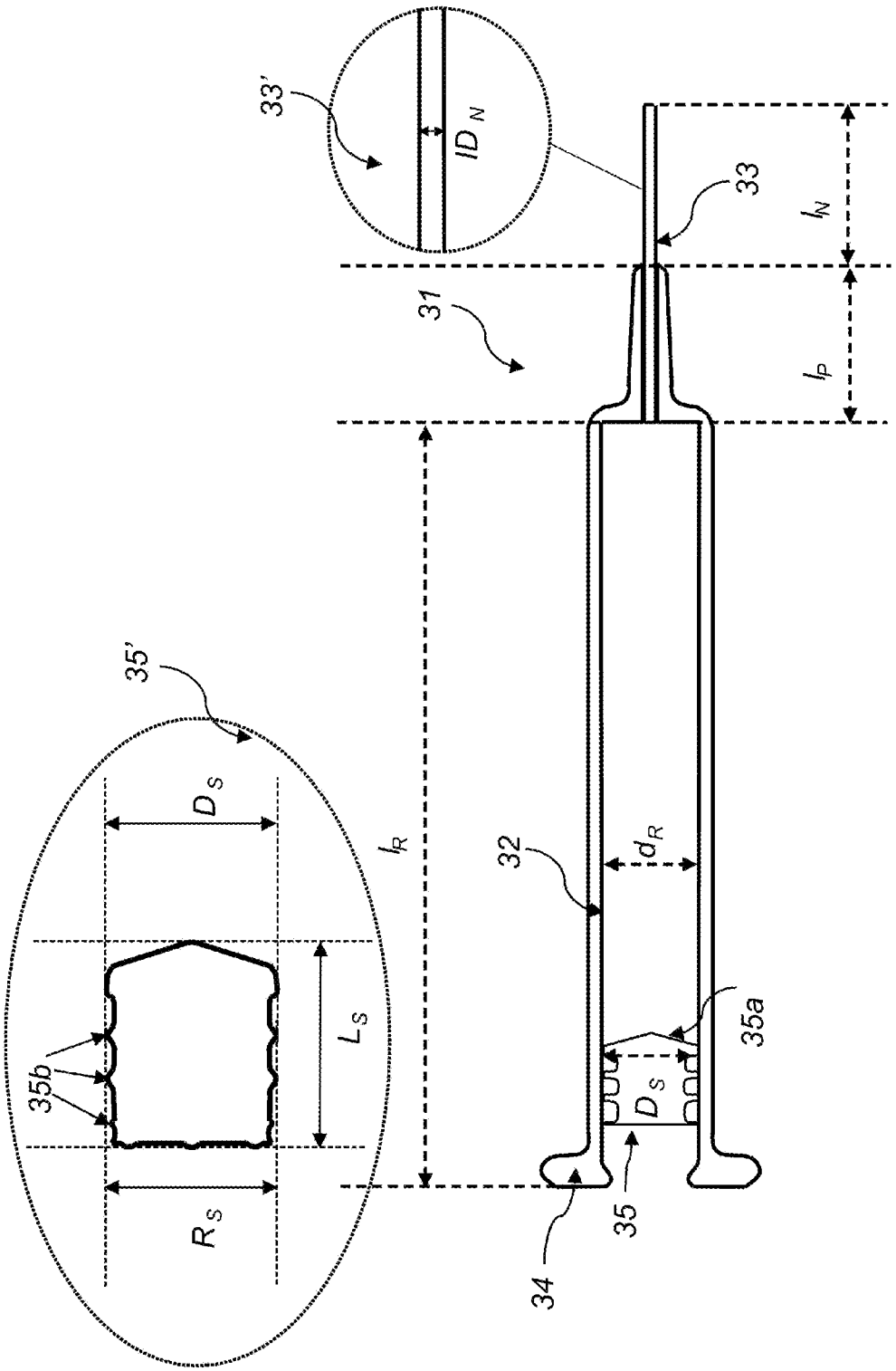


Fig. 6

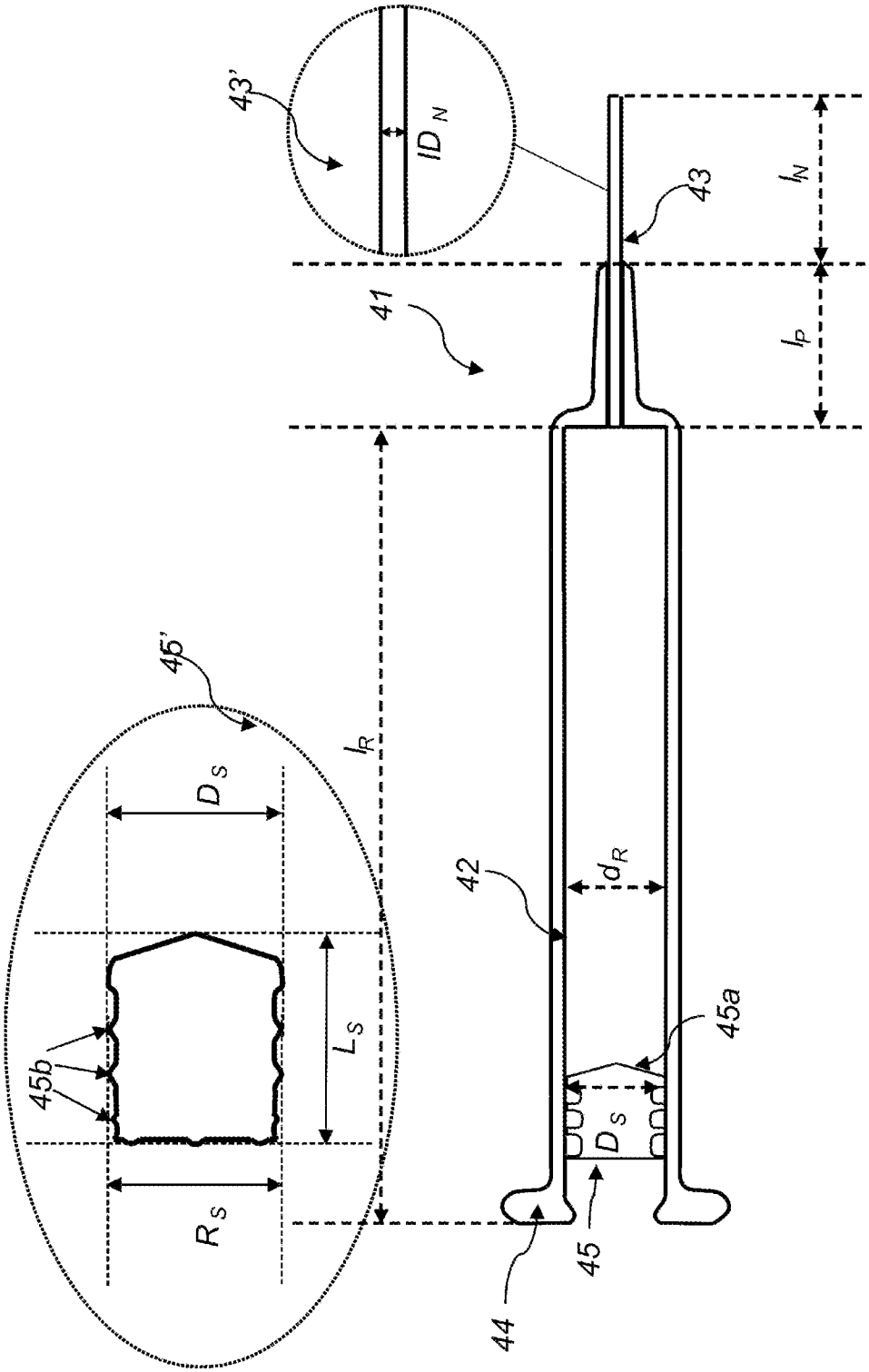


Fig. 7

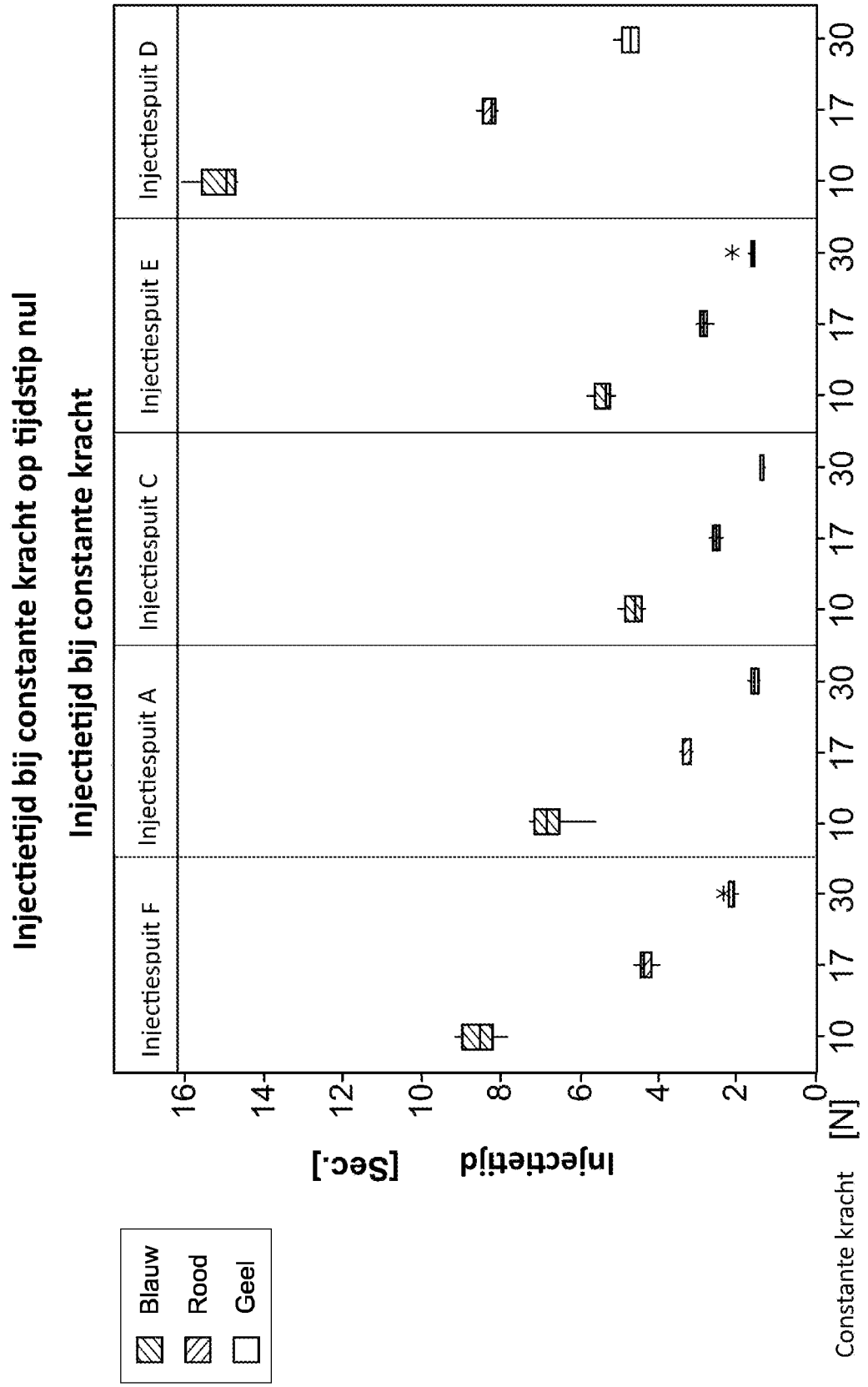

Injectietijd bij constante kracht op tijdstip nul
Injectietijd bij constante kracht
Injectiespuit F
Injectiespuit A
Injectiespuit C
Injectiespuit E
Injectiespuit D
Blauw
Rood
Geel
Injectietijd [Sec.]
0
2
4
6
8
10
12
14
16
Constante kracht [N]
10
17
30

Fig. 8

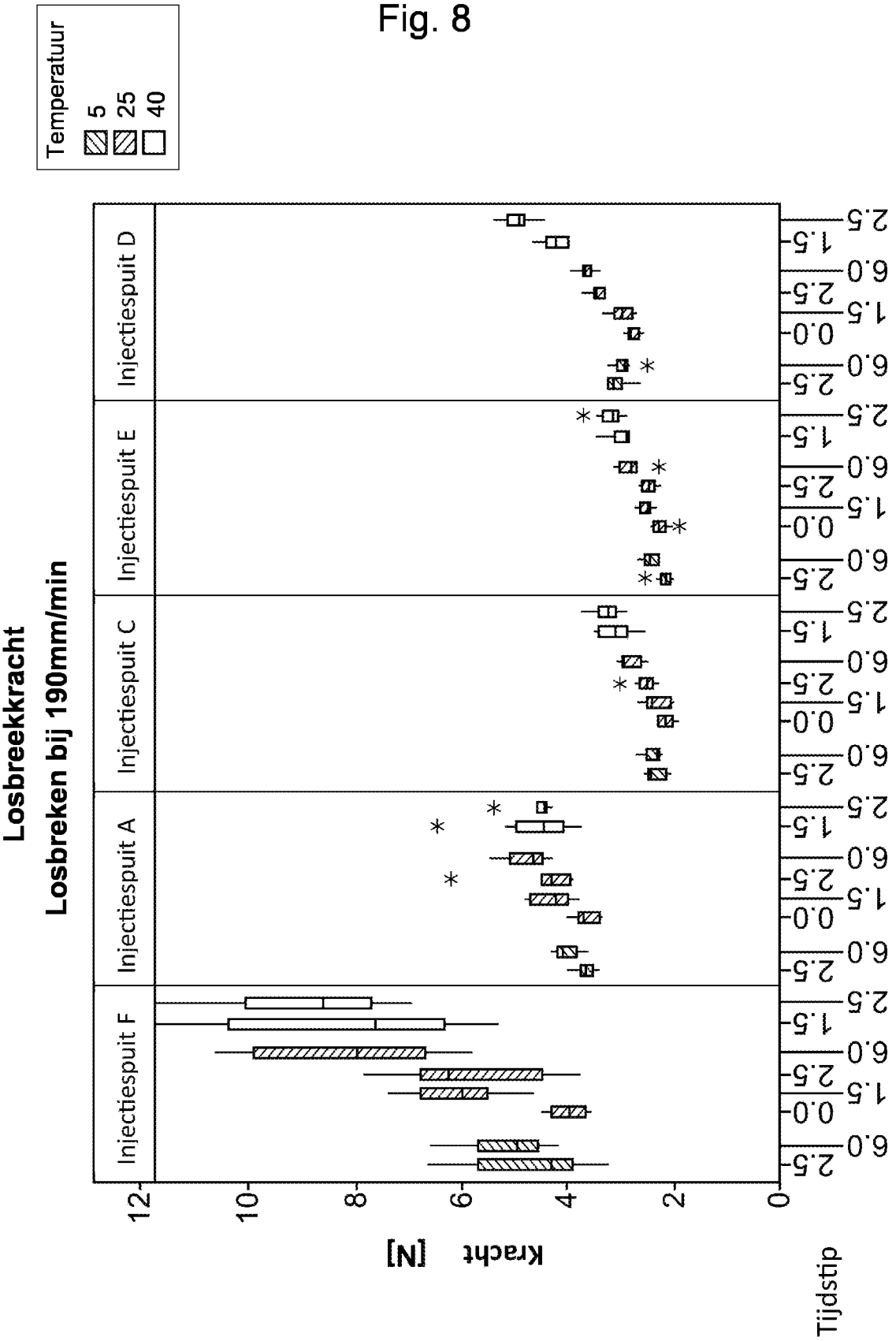

Losbreekkracht
Losbreken bij 190mm/min
Temperatuur
5
25
40
Injectiespuit F
Injectiespuit A
Injectiespuit C
Injectiespuit E
Injectiespuit D
Kracht [N]
Tijdstip

Fig. 9

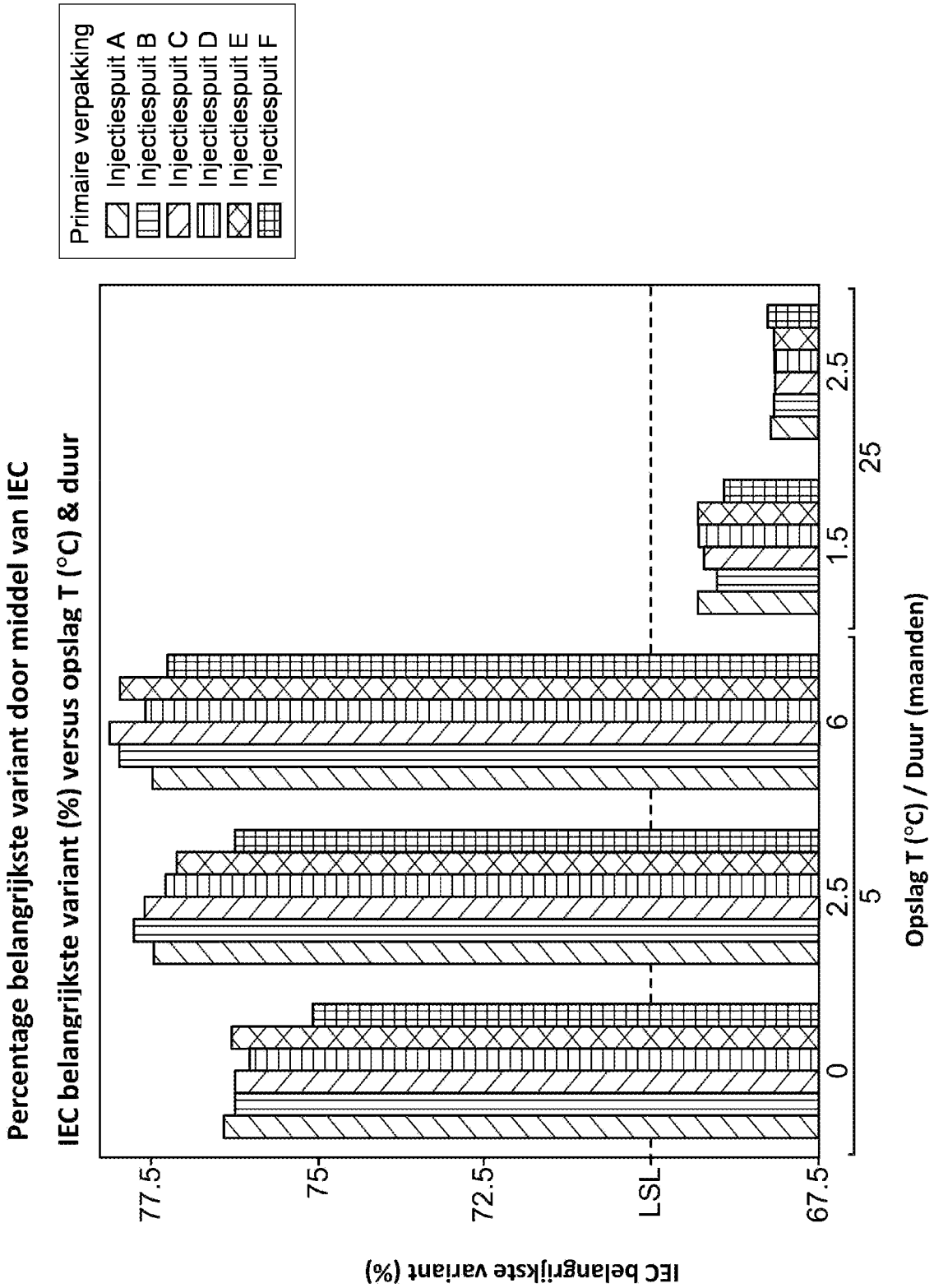

Primaire verpakking
Injectiespuit A
Injectiespuit B
Injectiespuit C
Injectiespuit D
Injectiespuit E
Injectiespuit F
Percentage belangrijkste variant door middel van IEC
IEC belangrijkste variant (%) versus opslag T (°C) & duur
IEC belangrijkste variant (%)
77.5
75
72.5
LSL
67.5
0
2.5
5
6
1.5
25
2.5
Opslag T (°C) / Duur (maanden)

Fig. 10

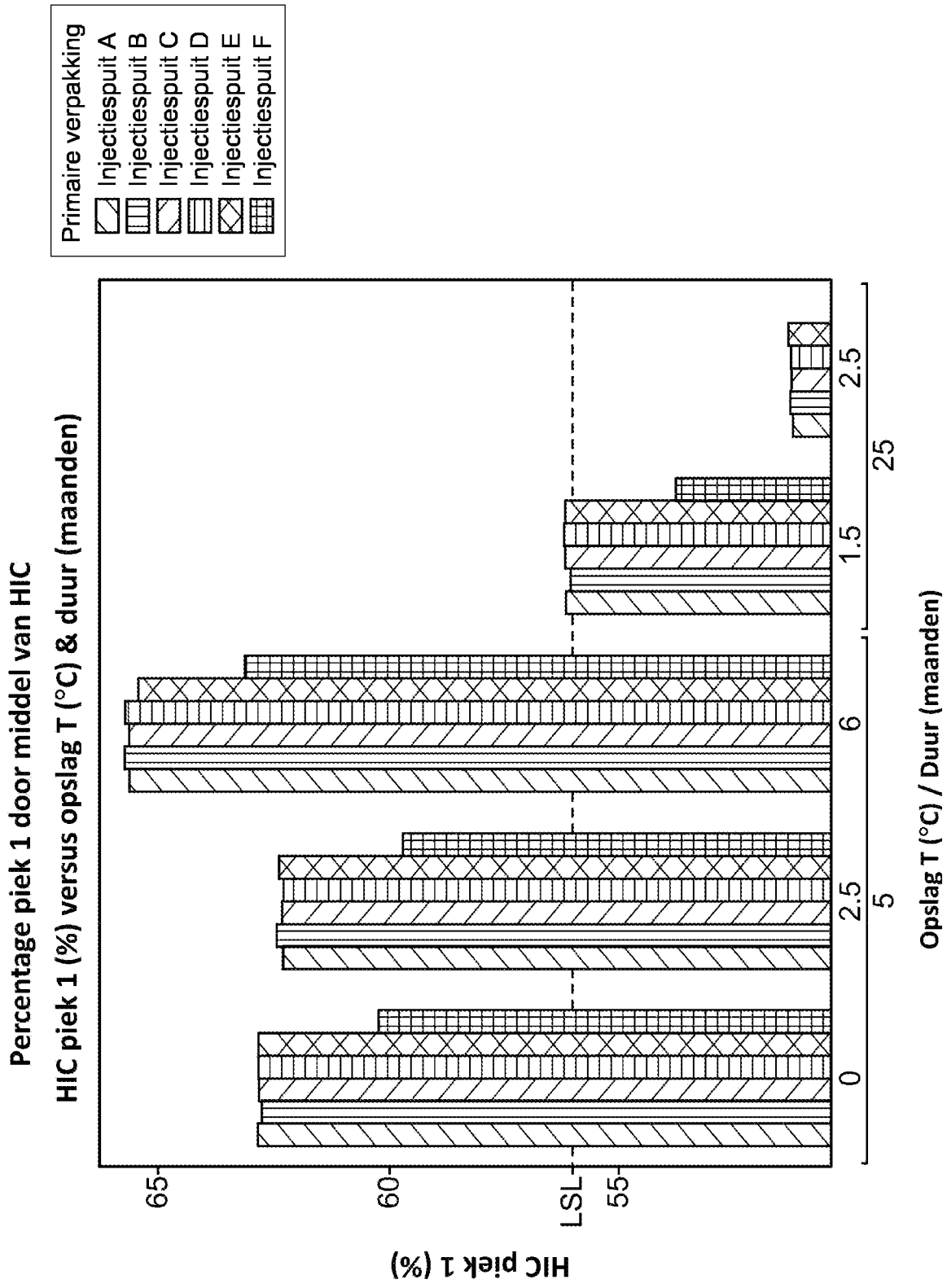

Primaire verpakking
Injectiespuit A
Injectiespuit B
Injectiespuit C
Injectiespuit D
Injectiespuit E
Injectiespuit F
Percentage piek 1 door middel van HIC
HIC piek 1 (%) versus opslag T (°C) & duur (maanden)
HIC piek 1 (%)
65
60
LSL
55
0
2.5
5
6
1.5
2.5
25
Opslag T (°C) / Duur (maanden)

Fig. 11

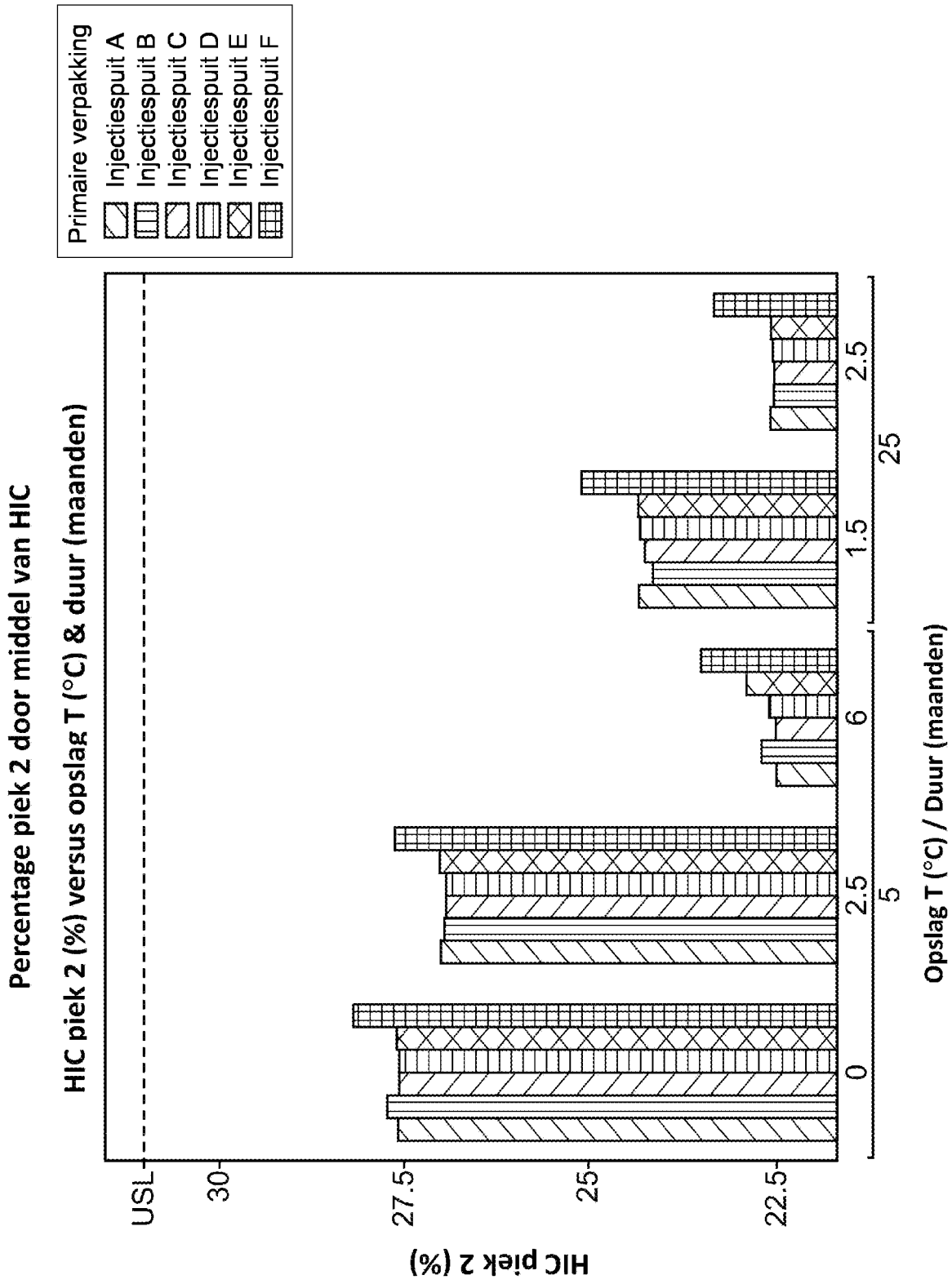

Percentage piek 2 door middel van HIC
HIC piek 2 (%) versus opslag T (°C) & duur (maanden)
Primaire verpakking
Injectiespuit A
Injectiespuit B
Injectiespuit C
Injectiespuit D
Injectiespuit E
Injectiespuit F
USL
30
27.5
25
22.5
HIC piek 2 (%)
0
2.5
5
6
1.5
2.5
25
Opslag T (°C) / Duur (maanden)

Fig. 12

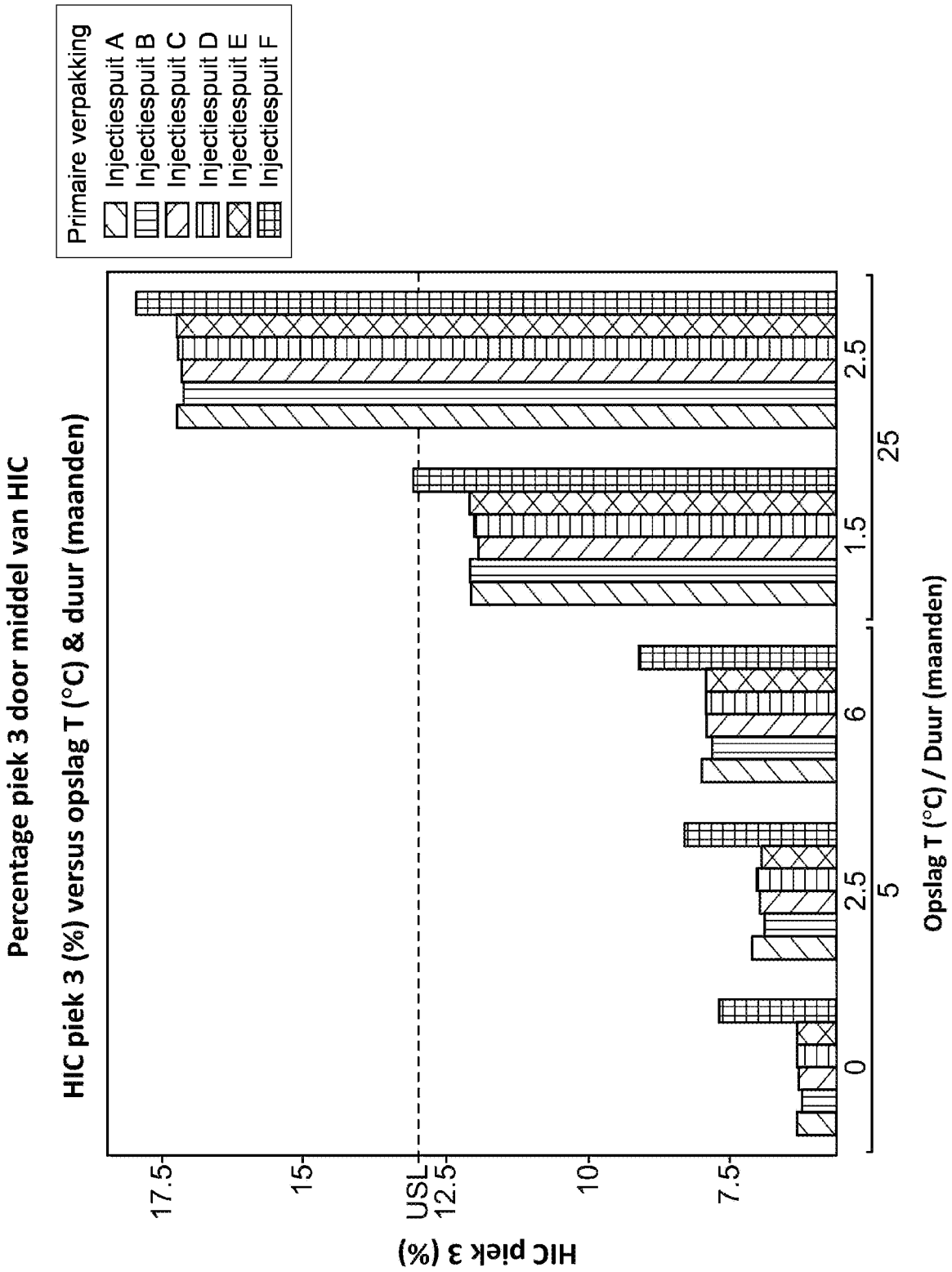

Primaire verpakking
Injectiespuit A
Injectiespuit B
Injectiespuit C
Injectiespuit D
Injectiespuit E
Injectiespuit F
Percentage piek 3 door middel van HIC
HIC piek 3 (%) versus opslag T (°C) & duur (maanden)
HIC piek 3 (%)
17.5
15
USL
12.5
10
7.5
0
2.5
5
6
1.5
25
2.5
Opslag T (°C) / Duur (maanden)

Fig. 13

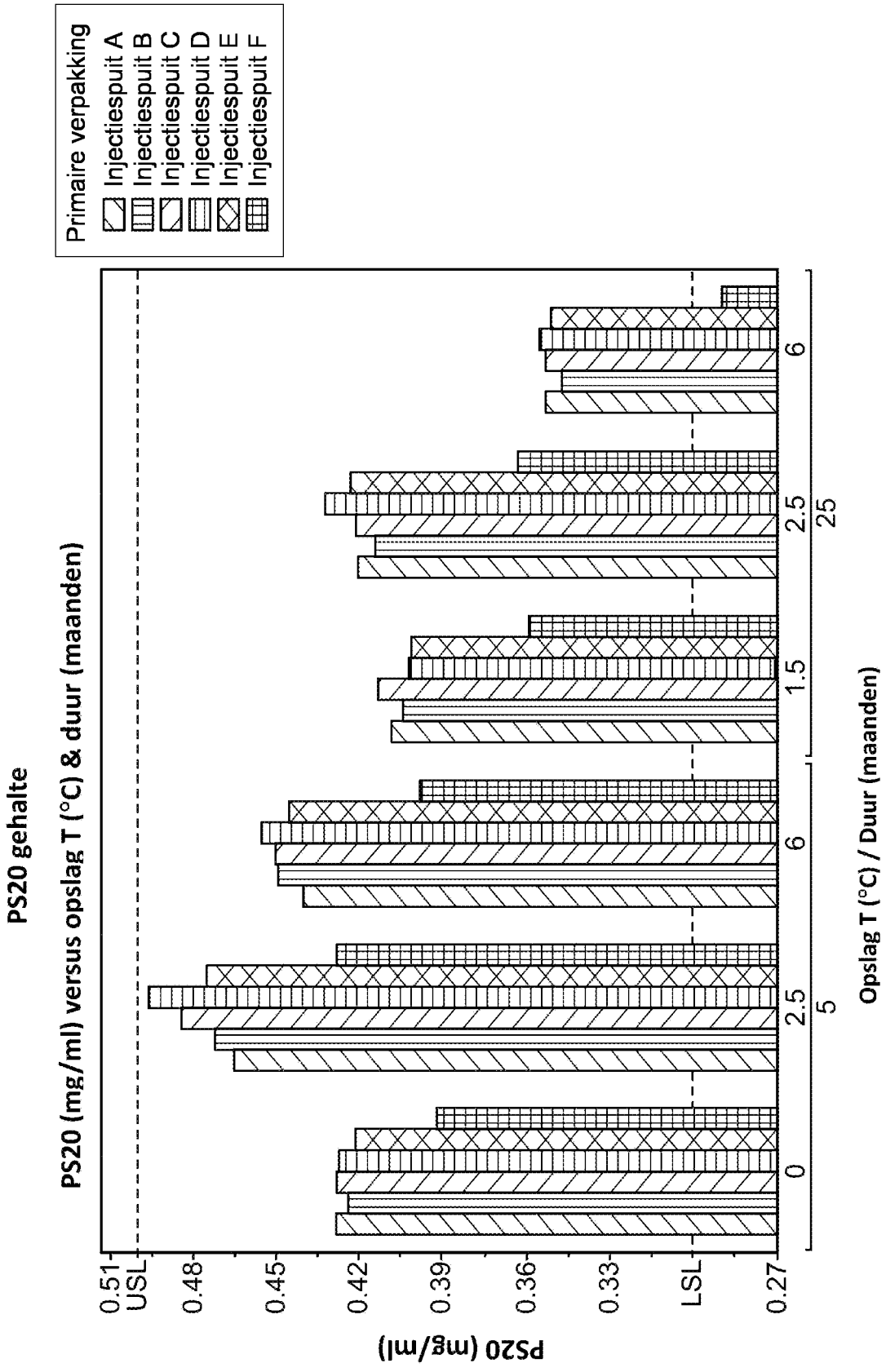

PS20 gehalte
PS20 (mg/ml) versus opslag T (°C) & duur (maanden)
Primaire verpakking
Injectiespuit A
Injectiespuit B
Injectiespuit C
Injectiespuit D
Injectiespuit E
Injectiespuit F
PS20 (mg/ml)
0.51
USL
0.48
0.45
0.42
0.39
0.36
0.33
LSL
0.27
0
5
2.5
6
1.5
2.5
6
25
Opslag T (°C) / Duur (maanden)

Fig. 14A

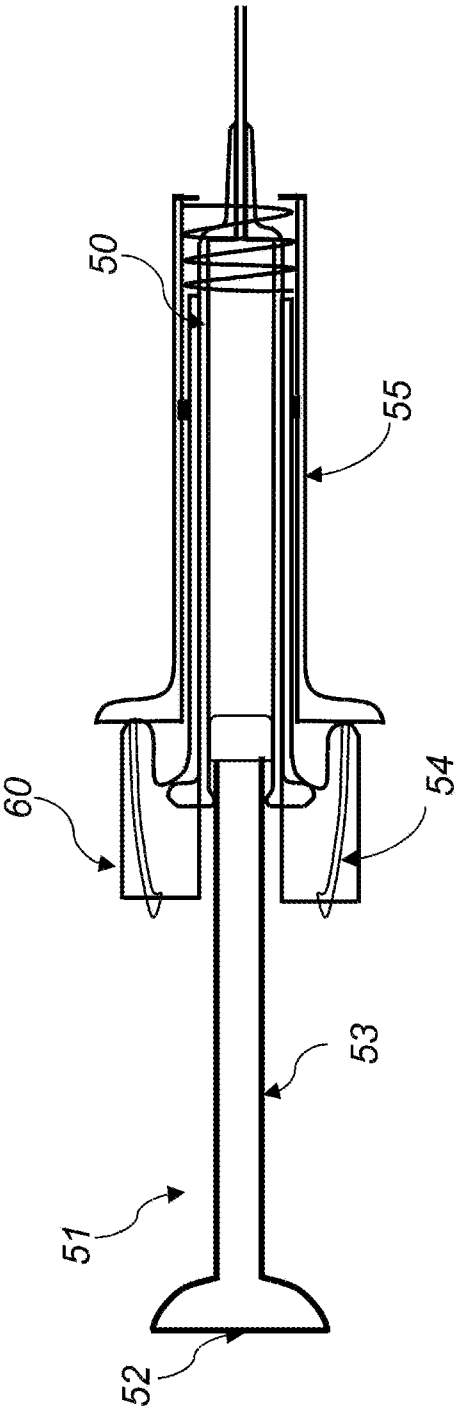


Fig. 14B

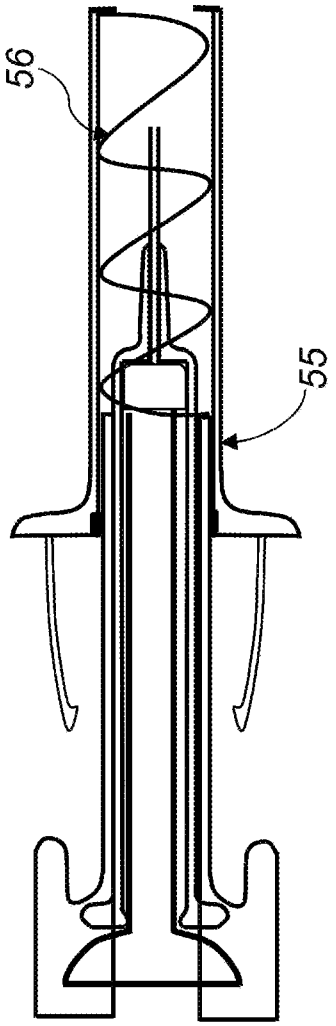


Fig. 15

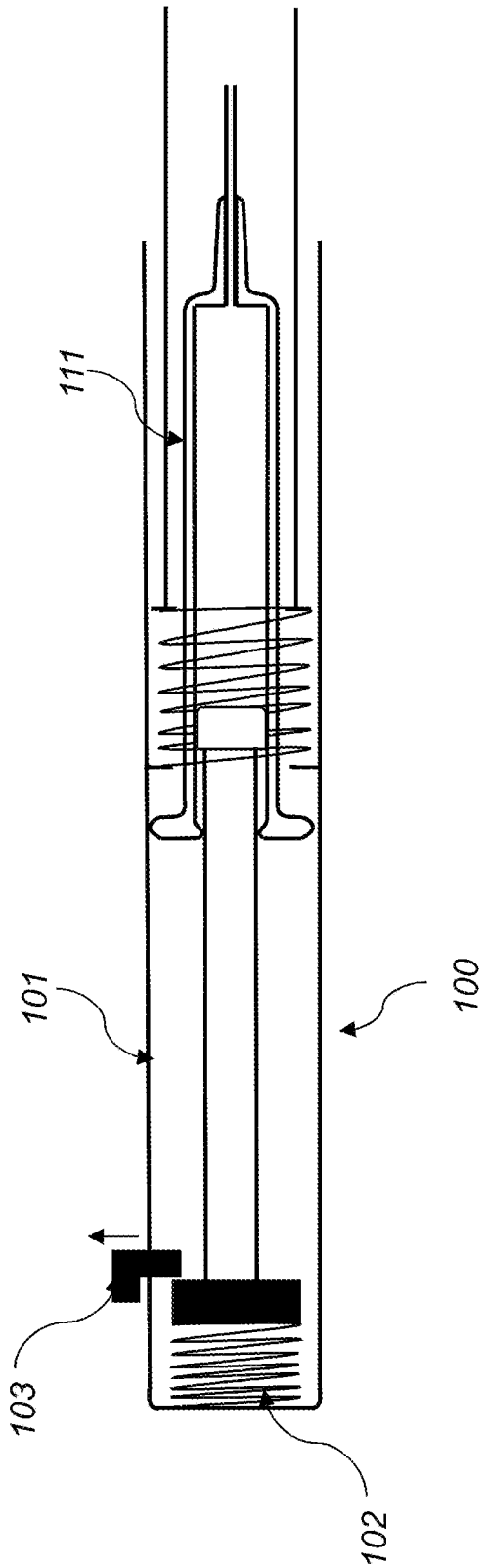


Fig. 16

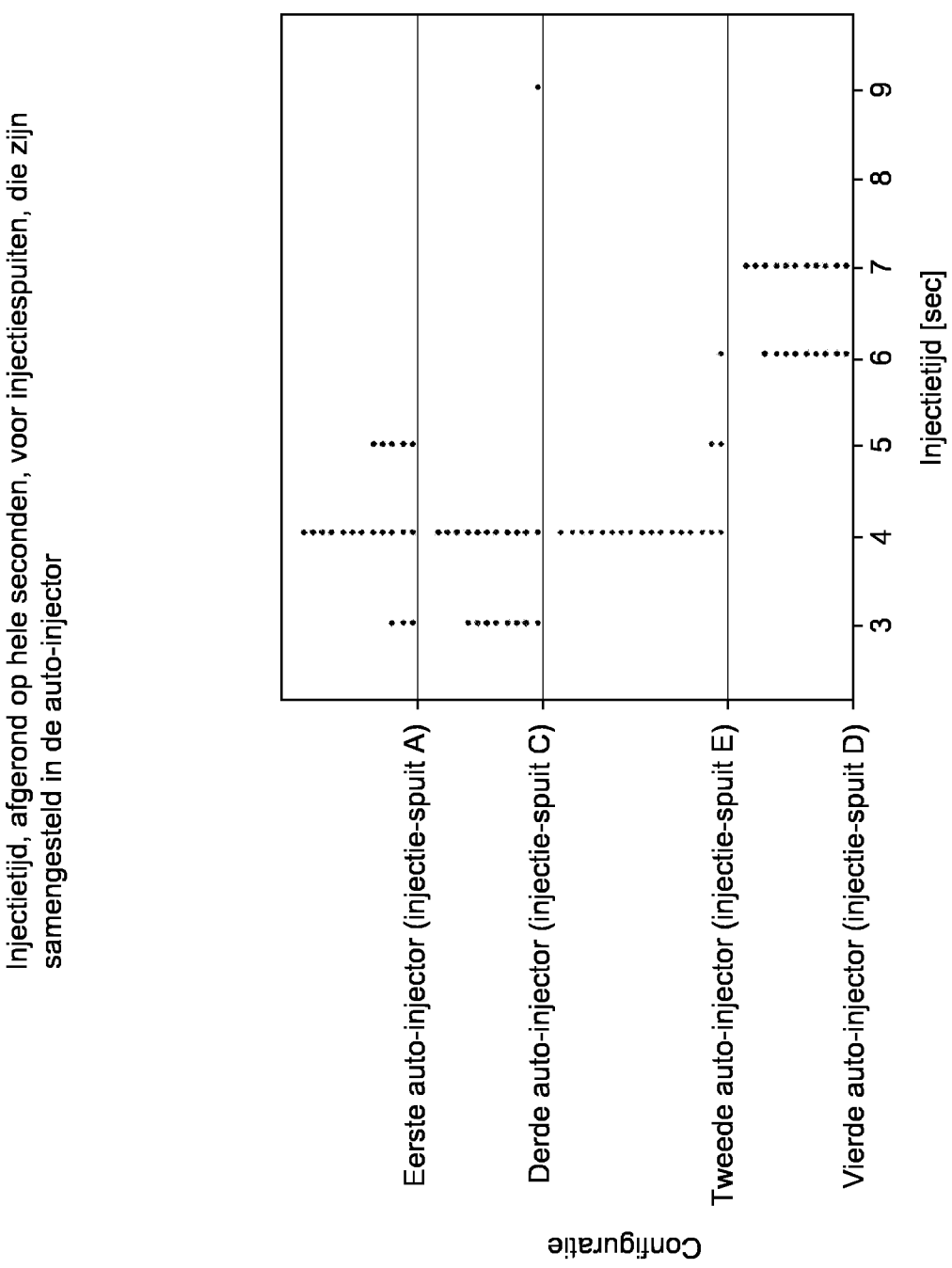
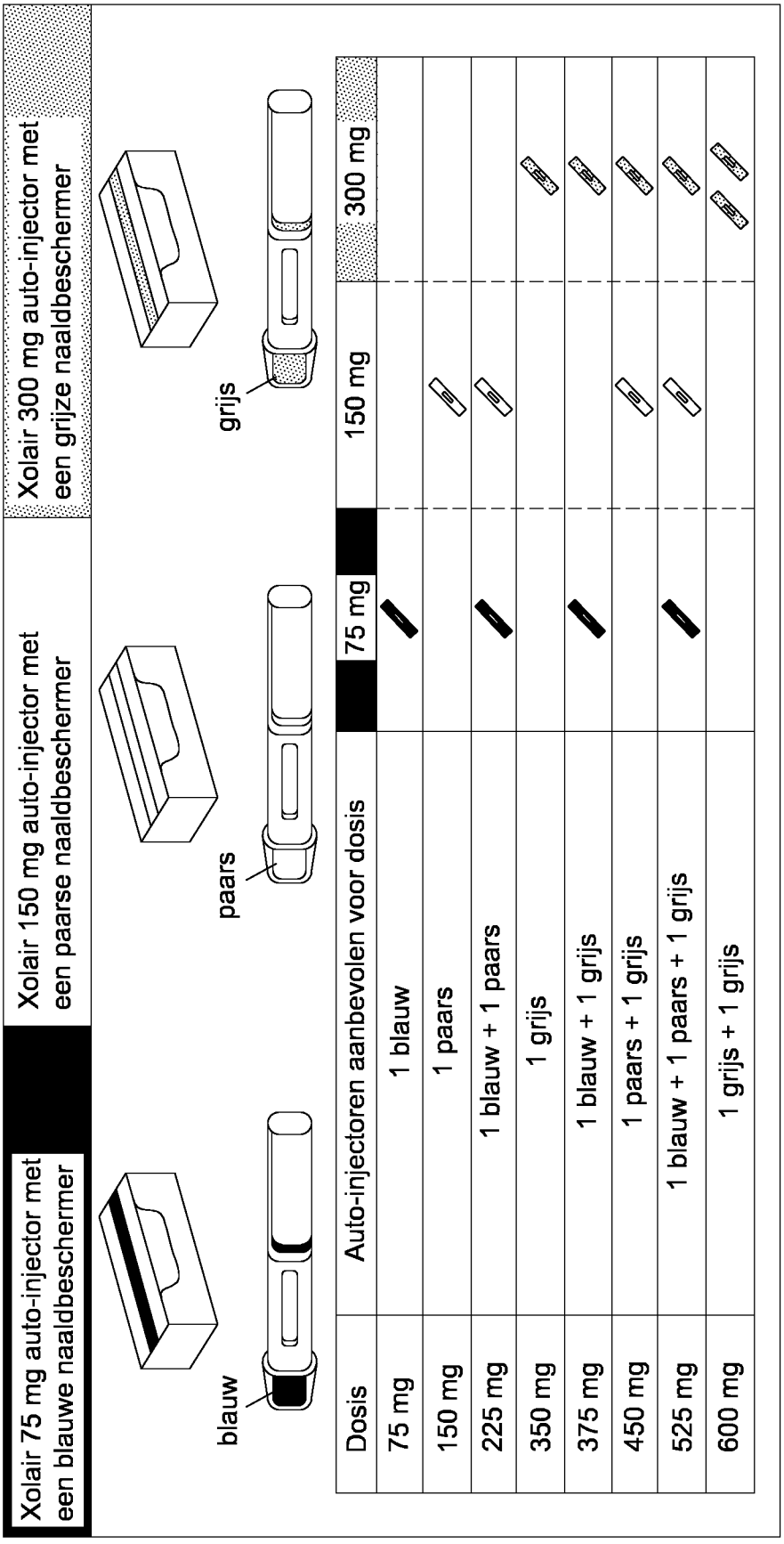

Injectietijd, afgerond op hele seconden, voor injectiespuiten, die zijn samengesteld in de auto-injector
Configuratie
Eerste auto-injector (injectie-spuit A)
Derde auto-injector (injectie-spuit C)
Tweede auto-injector (injectie-spuit E)
Vierde auto-injector (injectie-spuit D)
3
4
5
6
7
8
9
Injectietijd [sec]

Fig. 17



Dosis	Auto-injectoren aanbevolen voor dosis
75 mg	1 blauw
150 mg	1 paars
225 mg	1 blauw + 1 paars
350 mg	1 grijs
375 mg	1 blauw + 1 grijs
450 mg	1 paars + 1 grijs
525 mg	1 blauw + 1 paars + 1 grijs
600 mg	1 grijs + 1 grijs

SAMENWERKINGSVERDRAG INZAKE OCTROOIEN

VERSLAG BETREFFENDE HET ONDERZOEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE OPGESTELD KRACHTENS ARTIKEL XI.23., §10 VAN HET BELGISCH WETBOEK VAN ECONOMISCH RECHT

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF GEMACHTIGDE
	P62036215BE
Belgische nationale aanvrage nr. 202405298	Datum van indiening 23-05-2024
	Ingeroepen voorrangsdatum 28-07-2023
Aanvrager (Naam) NOVARTIS AG, et al	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type 13-07-2024	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN86670

I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)

Volgens de internationale octrooiclassificatie (CIB), of tezelfdertijd volgens de nationale classificatie en de CIB

Zie onderzoeksrapport

II. ONDERZOCHTE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie

Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
IPC	Zie onderzoeksrapport

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

III. ☐ **MEN IS VAN OORDEEL DAT BEPAALDE CONCLUSIES NIET HET ONDERWERP KONDEN UITMAKEN VAN EEN ONDERZOEK** (opmerkingen op aanvullingsblad)

IV. ☐ **GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING EN/OF VASTSTELLING BETREFFENDE DE OMVANG VAN HET ONDERZOEK** (opmerkingen op aanvullingsblad)

ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar de stand van de techniek
BE 202405298

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
INV. C07K16/42 A61K39/00 A61P37/00
ADD.

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHTE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte miminum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
C07K A61K A61P

Onderzochte andere documentatie dan de mimimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het onderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	Genentech ET AL: "XOLAIR PFS 300mg/2ml", , 11 augustus 2022 (2022-08-11), bladzijden 1-11, XP093123571, Gevonden op het Internet: URL:https://www.gene.com/download/pdf/XOLAIRPFS300mg2ml.pdf [gevonden op 2024-01-24]	1-56
Y	* sections 1 and 3 *	1-56
	----- -/--	

[X] Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

[X] Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

° Speciale categorieën van aangehaalde documenten

"A" niet tot de categorie X of Y behorende literatuur die de stand van de techniek beschrijft

"D" in de octrooiaanvrage vermeld

"E" eerdere octrooi(aanvrage), gepubliceerd op of na de indieningsdatum, waarin dezelfde uitvinding wordt beschreven

"L" om andere redenen vermelde literatuur

"O" niet-schriftelijke stand van de techniek

"P" tussen de voorrangsdatum en de indieningsdatum gepubliceerde literatuur

"T" na de indieningsdatum of de voorrangsdatum gepubliceerde literatuur die niet bezwarend is voor de octrooiaanvrage, maar wordt vermeld ter verheldering van de theorie of het principe dat ten grondslag ligt aan de uitvinding

"X" de conclusie wordt als niet nieuw of niet inventief beschouwd ten opzichte van deze literatuur

"Y" de conclusie wordt als niet inventief beschouwd ten opzichte van de combinatie van deze literatuur met andere geciteerde literatuur van dezelfde categorie, waarbij de combinatie voor de vakman voor de hand liggend wordt geacht

"&" lid van dezelfde octrooifamilie of overeenkomstige octrooipublicatie

Datum waarop het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type werd voltooid	Verzenddatum van het rapport van het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type
17 juli 2024	

Naam en adres van de instantie	De bevoegde ambtenaar
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fellows, Edward

1

ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar de stand van de techniek
BE 202405298

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	Genentech ET AL: "XOLAIR", , 1 april 2021 (2021-04-01), bladzijden 1-52, XP093123563, Gevonden op het Internet: URL:https://batavia.internal.epo.org/citenpl/prod/web/citenpl/citenpl.html [gevonden op 2024-01-24] * tabel 4 *	1-56
Y	Genentech ET AL: "HEMLIBRA", , 1 maart 2023 (2023-03-01), bladzijden 1-27, XP093123570, Gevonden op het Internet: URL:https://www.gene.com/download/pdf/hemlibra_prescribing.pdf [gevonden op 2024-01-24] * bladzijde 24; tabel page 24 *	1-56
A	EP 2 116 265 A2 (GENENTECH INC [US]; NOVARTIS AG [CH]) 11 november 2009 (2009-11-11) * voorbeeld all *	1-44

ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar de stand van de techniek

BE 202405298

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP 2116265 A2	11-11-2009	AT E442862 T2	15-10-2009
		AU 1344102 A	22-04-2002
		AU 2002213441 B2	26-10-2006
		CA 2423227 A1	18-04-2002
		CY 1110547 T1	29-04-2015
		DK 1324776 T3	18-01-2010
		EP 1324776 A2	09-07-2003
		EP 2116265 A2	11-11-2009
		ES 2332402 T3	04-02-2010
		IL 155002 A	29-09-2016
		IL 231675 A	30-11-2017
		JP 4340062 B2	07-10-2009
		JP 2004532798 A	28-10-2004
		JP 2009167190 A	30-07-2009
		PT 1324776 E	23-12-2009
		SI 1324776 T1	29-01-2010
		US 2002045571 A1	18-04-2002
		US 2005175603 A1	11-08-2005
		US 2007116700 A1	24-05-2007
		WO 0230463 A2	18-04-2002

SCHRIFTELIJKE OPINIE

Dossier Nummer	Indieningsdatum *(dag/maand/jaar)*	Voorrangsdatum *(dag/maand/jaar)*	Aanvraagnummer
SN86670	23.05.2024	28.07.2023	BE202405298

Classificatie (IPC)
INV. C07K16/42 A61K39/00 A61P37/00

Aanvrager
NOVARTIS AG, et al

Deze schriftelijke opinie bevat een toelichting en de corresponderende pagina's met betrekking tot de volgende onderdelen:

- ☒ Onderdeel I Basis van schriftelijke opinie
- ☐ Onderdeel II Voorrang
- ☐ Onderdeel III Formulering van een opinie inzake nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid niet mogelijk
- ☐ Onderdeel IV De aanvraag heeft betrekking op meer dan één uitvinding
- ☒ Onderdeel V Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid; citaten en explicaties ter ondersteuning van deze verklaring
- ☐ Onderdeel VI Bepaalde geciteerde documenten
- ☐ Onderdeel VII Gebreken in de aanvraag
- ☒ Onderdeel VIII Opmerkingen betreffende de aanvraag

De Examinator
Fellows, Edward

Aanvraagnummer

SCHRIFTELIJKE OPINIE

BE202405298

Onderdeel I Basis van de opinie

1. Deze opinie is opgesteld op basis van de conclusies ingediend voor aanvang van het onderzoek.

2. Deze motivering is opgesteld, met betrekking tot **nucleotide- en/of aminozuursequenties** die genoemd worden in de aanvraag, op basis van een sequentielijst die:

   a. ☐ is opgenomen in de aanvraag zoals deze oorspronkelijk is ingediend

   b. ☐ aangeleverd is na de indieningsdatum ten behoeve van het onderzoek

      ☐ en vergezeld ging van een verklaring dat de sequentielijst niet meer informatie bevat dan de aanvraag zoals deze oorspronkelijk is ingediend.

3. ☐ Deze motivering is opgesteld, met betrekking tot nucleotide- en/of aminozuursequenties die genoemd worden in de aanvraag, voor zover een zinvolle motivering gevormd kon worden zonder een sequentielijst die voldeed aan WIPO standaard ST.26.

4. Aanvullende opmerkingen:

Onderdeel V Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid; citaten en explicaties ter ondersteuning van deze verklaring

1. Verklaring

Nieuwheid	Ja:	Conclusies	
	Nee:	Conclusies	1-56
Inventiviteit	Ja:	Conclusies	
	Nee:	Conclusies	1-56
Industriële toepasbaarheid	Ja:	Conclusies	1-56
	Nee:	Conclusies	

2. Citaten en explicaties:

Zie apart blad

Onderdeel VIII Opmerkingen betreffende de aanvraag

Zie apart blad

1 **Re item V**

General remarks

1.1 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

D1 Genentech ET AL: "XOLAIR PFS 300mg/2ml", 11 August 2022 (2022-08-11), pages 1-11, XP093123571, Retrieved from the Internet:URL:https://www.gene.com/download/pdf XOLAIRPFS300mg2ml.pdf [retrieved on 2024-01-24]

D2 Genentech ET AL: "XOLAIR", 1 April 2021 (2021-04-01), pages 1-52, XP093123563, Retrieved from the Internet: URL:https:// batavia.internal.epo.org/citenpl/prod/web/citenpl/citenpl.html [retrieved on 2024-01-24]

D3 Genentech ET AL: "HEMLIBRA", 1 March 2023 (2023-03-01), pages 1-27, XP093123570, Retrieved from the Internet: URL:https://www.gene.com/download/pdf/hemlibra_prescribing.pdf [retrieved on 2024-01-24]

D4 EP 2 116 265 A2 (GENENTECH INC [US]; NOVARTIS AG [CH]) 11 November 2009 (2009-11-11)

1.2 The present application relates to omalizumab (XOLAIR®) dosing regimens, administered subcutaneously by a syringe, which improve the ease of use of said humanised antibody but also the patient experience. Omalizumab is used to treat allergic asthma, chronic hives and nasal polyps and is a recombinant DNA-derived humanized IgG1k monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE).

Novelty and inventive step

1.3 Document 1 (D1) teaches a single dose of XOLAIR® PFS (self-injectable with pre-filled syringe, PFS) 300 mg/2ml (150 mg/ml); cf. D1, sections 1 and 3).

XOLAIR® (omalizumab) a humanised anti-IgE monoclonal antibody for subcutaneous use developed by Genentech as a therapeutic to treat allergic asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps and chronic spontaneous urticaria (cf. D1 as a whole).

D1 teaches that each 300 mg pre-filled syringe delivers 300 mg omalizumab in 2 mL and contains arginine hydrochloride, histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, and polysorbate 20 (cf. D1 section 3, components). Without evidence to the contrary, XOLAIR® PFS 300 mg/2ml contains the at least the concentrations of components recited in present claims 14 and 17 and has a viscosity as defined in claim 29.

1.4 Without evidence to the contrary, the pre-filled syringe that comes with "XOLAIR® PFS 300 mg/2ml" innately comprises a stopper, a needle and is configured to expel the 2 ml of omalizumab contained within its reservoir through the needle when force is applied to the stopper (relevant for claims 25,26 and 27). In addition, the included PFS also innately possess the subject-matter of claims 30-37 and 41 e.g. a latex-free needle shield or cap.

1.5 Moreover, unless demonstrated otherwise, the omalizumab formulation of claims 1 and 3 has 6000 or fewer particles having a diameter of ≥10 µm in size or 600 or fewer particles having a diameter of ≥25 µm in size.

1.6 Furthermore, without proof to the contrary, said PFS comes equipped with a 27-gauge needle (relevant for claims 18 and 21) having a diameter as detailed in claim 2 allowing the formulation of said claims to be expelled under the conditions recited in claims 48-53 and 38-40. Likewise, unless otherwise shown, XOLAIR® PFS 300mg/2ml contains the charge variants recited in claims 10, 11 and 15 and has the properties detailed in claims 12 ,13 ,16 and 42-44.

1.7 It is noted that D1 although may well be a "data sheet" it is a data sheet of a "therapeutic product", i.e. Xolair® - in a - Pre-Filled-Syringe (PFS) - at a concentration of 300 mg/2ml (150 mg/ml), the use of which is for the treatment of diseases such as allergic Asthma. Without evidence to the contrary, the syringe of D1 shares the same characteristics as those recited in independent claims 1 and 3.

1.8 It is further noted that regardless of the syringe dose, the concentration of Xolair®, i.e. 150 mg/ml, was already very well known in the art at the time of filing of the application (cf. available prior-art) and thus, as already argued, without evidence to the contrary, Xolair® of the D1 has the same characteristic as those detailed in present independent claims 1 and 3.

1.9 Taken together, D1 is considered to anticipate the subject-matter of independent claims 1, 3, 45 47 and 49-53 and dependent claims 2, 4-44, 46, 48 and 54-56.

1.10 D2 teaches the subcutaneous use of XOLAIR® (Genentech) for the same indications as detailed herein above wherein 1 x or 2 x 150 mg/ml syringe injections are given, the latter injection having an overall total volume of 2 ml (cf. D2 table 4).

1.11 D3 teaches the subcutaneous use of HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh; Genentech) wherein 1 x 150 mg/ml syringe injection or 1 x 300 mg/2ml syringe injection are given (cf. D3 table page 24). D3 only administers single injections to reduce the injection sight reactions which is well knwon in the art to be the most common side effect of the drug.

1.12 D4 exemplifies formulations of rhuMAb E25 (omalizumab), a humanised anti-IgE monoclonal antibody developed by Genentech Inc. as a therapeutic to treat allergic asthma (cf. D4 examples).

D4 teaches that the formulations of the invention are for subcutaneous delivery using a syringe at concentrations, such as 150 mg/ml, wherein the formulation has less then 6000 particles per vial, the latter which are ≥10 µm in size (cf. D1, paragraphs 121 and 122).

1.13 Should the applicant over come the objection on novelty raised above, the respective subject-matter of independent claims 1, 3, 45 and 47, as presently formulated, does not contain an inventive step over the cited prior art. Moreover, in view of the prior-art document at hand, dependent claims 2, 4-44, 46, 48 and 54-56 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of inventive step since these additional features appear conventional and do not result in any unexpected technical effect.

Indeed, the concept of using a single dose of XOLAIR® within a self-injectable with pre-filled syringe (PFS) at 300 mg/2ml (150 mg/ml) is already known in the art (cf. D1 as a whole). Thus, therapeutic injections of XOLAIR® as described in D1 and their use to treat diseases such as allergic asthma are state of the art.

It is further noted that document D3, also from Genentech, further details how the correct type of syringe should be selected for the subcutaneous injections of different forms and strengths of XOLAIR®.

1.14 Therefore, at present, inventive step cannot be acknowledged for claims 1-56.

2 **Item VIII**

Clarity

2.1 Claims 1, 3, 45, 47 and 49-53 have been drafted as separate independent claims containing more than one independent claim per claim category. The Applicant is reminded that an application may not contain more than one independent claim in a particular category.

2.2 A number of claims uses the term "about" which is considered to render the scope of said claim unclear with regard to extent of its scope thus preventing the subject-matter of the claim from being unambiguously distinguishable from the prior-art. In view of this, the claim is considered is vague, undefined and thus not clear.

1 **Betreffende Item V**

Algemene opmerkingen

1.1 Er wordt verwezen naar de volgende documenten; de nummering wordt in de rest van de procedure aangehouden.

D1 Genentech ET AL: "XOLAIR PFS 300mg/2ml", 11 augustus 2022 (11-08-2022), bladzijden 1-11, XP093123571, Gevonden op het internet: URL:https://www.gene.com/download/pdf XOLAIRPFS300mg2ml.pdf [gevonden op 24-01-2024]

D2 Genentech ET AL: "XOLAIR", 1 april 2021 (01-04-2021), bladzijden 1-52, XP093123563, Gevonden op het internet: URL:https://batavia.internal.epo.org/citenpl/prod/web/citenpl/citenpl.html [gevonden op 24-01-2024]

D3 Genentech ET AL: "HEMLIBRA", 1 maart 2023 (01-03-2023), bladzijden 1-27, XP093123570, Gevonden op het internet: URL:https://www.gene.com/download/pdf/hemlibra_prescribing.pdf [gevonden op 24-01-2024]

D4 EP 2 116 265 A2 (GENENTECH INC [US]; NOVARTIS AG [CH]) 11 november 2009 (11-11-2009)

1.2 De onderhavige aanvraag betreft een omalizumab (XOLAIR®) doseringskuur, subcutaan toegediend via een injectiespuit, om niet alleen het gebruiksgemak van het genoemde gehumaniseerde antilichaam, maar ook de patiëntervaring te verbeteren. Omalizumab wordt gebruikt voor het behandelen van allergische astma, chronische galbulten en neuspoliepen en is een recombinante DNA-afgeleide gehumaniseerde IgG 1 k monoclonaal antilichaam dat zich selectief bindt aan humane immunoglobuline E (IgE).

Nieuwheid en inventiviteit

1.3 In document 1 (D1) wordt één dosis van XOLAIR® PFS (zelf-injecteerbaar met een vooraf gevulde injectiespuit, PFS) 300 mg / 2 ml (150 mg/ml) vermeld; vgl. D1, delen 1 en 3).

XOLAIR® (omalizumab) een gehumaniseerd anti-IgE monoclonaal antilichaam voor subcutaan gebruikt ontwikkeld door Genentech als een behandeling voor

het behandelen van allergische astma, chronische rinosinusitis met neuspoliep en chronische spontane urticaria (vgl. D1 als geheel).

In D1 wordt vermeld dat iedere 300 mg in een vooraf gevulde injectiespuit van 300 mg omalizumab in 2 ml levert en die arginine hydrochloride, histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat en polysorbaat 20 bevat (vgl. D1, deel 3, componenten). Zonder bewijs van het tegendeel bevat XOLAIR® PFS 300 mg / 2 ml ten minste de concentraties van componenten als genoemd in de onderhavige conclusies 14 en 17 en heeft een viscositeit zoals gedefinieerd in conclusie 29.

1.4 Zonder bewijs van het tegendeel omvat de vooraf gevulde injectiespuit die met "XOLAIR® PFS 300 mg / 2 ml" wordt geleverd altijd een stopper en een naald en wordt geconfigureerd voor het uitdrijven van de 2 ml omalizumab die het reservoir ervan bevat door de naald wanneer kracht wordt toegepast op de stopper (relevant voor de conclusies 25, 26 en 27). Daarnaast bezit de opgenomen PFS altijd de materie volgens de conclusies 30-37 en 41, bijvoorbeeld een latex-vrije naald of een dop.

1.5 Voorts, tenzij anders aangetoond, heeft de omalizumab-formulering volgens de conclusies 1 en 3, 6000 of minder deeltjes met een diameter vgl. >10 µm in grootte of 600 of minder deeltjes met een diameter van >25 µm in grootte.

1.6 Verder, zonder bewijs van het tegendeel is de genoemde PFS uitgerust met een 27-kaliber naald (relevant voor de conclusies 18 en 21) met een diameter zoals in detail beschreven in conclusie 2 waardoor de formulering volgens de genoemde conclusies kan worden uitgedreven onder de condities zoals genoemd in de conclusies 48-53 en 38-40. Evenzeer, tenzij anders getoond, bevat XOLAIR® PFS 300 mg / 2 ml de laadvarianten zoals genoemd in de conclusies 10, 11 en 15 en heeft de eigenschappen zoals in detail beschreven in de conclusies 12 ,13, 16 en 42-44.

1.7 Opgemerkt wordt dat hoewel D1 eveneens een "datasheet" kan zijn, het een datasheet is van een "therapeutisch product", i.e. Xolair® - in een - PFS (Pre-Filled-Syringe vooraf gevulde injectiespuit) - bij een concentratie van 300 mg / 2 ml (150 mg/ml), bedoeld om te gebruiken voor de handeling van ziektes zoals allergische astma. Zonder bewijs van het tegendeel deelt de injectiespuit volgens D1 dezelfde kenmerken zoals die worden genoemd in de onafhankelijke conclusies 1 en 3.

1.8 Verder wordt opgemerkt dat ongeacht de dosering van de injectiespuit, de concentratie Xolair®, i.e. 150 mg / ml, reeds terdege bekend was in het vakgebied ten tijde van indiening van de aanvraag (vgl. de bekende stand van

de techniek) en derhalve, zoals reeds aangevoerd, zonder bewijs van het tegendeel, heeft Xolair® volgens D1 dezelfde kenmerken als die zoals in detail beschreven in de onderhavige onafhankelijke conclusies 1 en 3.

1.9 Samenvattend wordt D1 geacht de materie volgens de onafhankelijke conclusies 1, 3, 45 47 en 49-53 en de afhankelijke conclusies 2, 4-44, 46, 48 en 54-56 te anticiperen.

1.10 In D2 wordt het subcutaan gebruik van XOLAIR® (Genentech) vermeld voor dezelfde indicaties zoals hierboven beschreven, waarbij injecties met injectiespuiten met 1 x of 2 x 150 mg / ml worden gegeven, waarbij de laatste injectie een totaal volume van 2 ml heeft (vgl. D2 tabel 4).

1.11 In D3 wordt het subcutaan gebruik van HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh; Genentech) vermeld, waarbij een injectie met een injectiespuit met 1 x 150 mg / ml of een injectie met een injectiespuit met 1 x 300 mg / 2 ml wordt gegeven (vgl. D3 tabel op bladzijde 24). Volgens D3 worden enkele injecties toegediend om reacties op de plaats van injectie te verminderen; binnen het vakgebied is dit de meest voorkomende bijwerking van het medicijn.

1.12 D4 verschaft voorbeelden van formuleringen van rhuMAb E25 (omalizumab), een gehumaniseerd anti-IgE monoclonaal antilichaam ontwikkeld door Genentech Inc. voor het behandelen van allergische astma (vgl. D4, voorbeelden).

In D4 wordt vermeld dat de formuleringen volgens de uitvinding bedoeld zijn voor subcutane toediening met behulp van een injectiespuit bij concentraties zoals 150 mg / ml, waarbij de formulering minder dan 6000 deeltjes per flacon heeft, waarbij deze laatste een grootte van >10 µm hebben (vgl. D1, alinea's 121 en 122).

1.13 Mocht de aanvrager het hierboven gemaakte bezwaar aangaande nieuwheid kunnen wegnemen, dan bevat de respectievelijke materie volgens de onafhankelijke conclusies 1, 3, 45 en 47, in de huidige formulering, geen inventiviteit ten opzichte van de geciteerde stand van de techniek. Voorts, gelet op het bekende document van de stand van de techniek, lijken de afhankelijke conclusies 2-8, 10, 11, 13-22 en 24-34 geen aanvullende maatregelen te bevatten die, in combinatie met de maatregelen volgens een van de conclusies waarnaar zij verwijzen, voldoen aan de eisen van inventiviteit, aangezien deze aanvullende maatregelen conventioneel lijken te zijn en niet resulteren in een onverwacht technisch gevolg.

Het concept van het gebruiken van één dosis van XOLAIR® binnen een zelf-injecteerbare vooraf gevulde injectiespuit (PFS) bij 300 mg /2 ml (150 mg / ml) is

inderdaad reeds bekend in het vakgebied (vgl. D1 als geheel). Derhalve behoren therapeutische injecties van XOLAIR® zoals beschreven in D1 en het gebruik ervan voor het behandelen van ziektes zoals allergische astma tot de stand van de techniek.

Verder wordt opgemerkt dat in document D3, eveneens van Genentech, verder wordt beschreven hoe het juiste type injectiespuit moet worden gekozen voor de subcutane injecties van verschillende vormen en sterktes van XOLAIR®.

1.14 Derhalve kan momenteel voor de conclusies 1-56 geen inventiviteit worden erkend.

2 Item VIII

Duidelijkheid

2.1 De conclusies 1, 3, 45, 47 en 49-53 zijn opgesteld als afzonderlijke onafhankelijke conclusies die meer dan één onafhankelijke conclusie per conclusiecategorie bevatten. De aanvrager wordt erop gewezen dat een aanvraag niet meer dan één onafhankelijke conclusie in een bepaalde categorie mag bevatten.

2.2 In een aantal conclusies wordt de term "ongeveer" gebruikt, wat wordt geacht het bereik volgens de genoemde conclusie onduidelijk te maken met betrekking tot de omvang van het bereik ervan. Dit voorkomt dat de materie volgens de conclusie ondubbelzinnig kan worden onderscheiden van de stand van de techniek. Gelet op het bovenstaande wordt de conclusie geacht vaag en ongedefinieerd en derhalve niet duidelijk te zijn.