

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 198**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61M 5/28** (2006.01)  
**A61M 5/31** (2006.01)  
**A61M 5/315** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 20198921 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.02.2022 EP 3777834**

54 Título: **Jeringa**

30 Prioridad:

**01.06.2012 EP 12170628**

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

**01.06.2022**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRYANT, ANDREW;  
BUETTGEN, HEINRICH;  
PAPST, WOLFGANG y  
PICCI, MARIE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 913 198 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Jeringa

5 Campo de la invención

La presente invención hace referencia a una jeringa, especialmente a una jeringa de volumen pequeño adecuada para inyecciones oftálmicas. La invención también incluye un método para ensamblar dicha jeringa.

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

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

25 El documento WO2011/006877 divulga métodos y sistemas para la esterilización terminal y la descontaminación superficial de recipientes llenados previamente (p. ej., jeringas) que contienen productos farmacológicos delicados, tales como proteínas (p. ej., ranibizumab) que pueden ser sensibles a la temperatura o la radiación y, por tanto, no son adecuados para una esterilización terminal mediante métodos clásicos que conllevan vapor o rayos gamma. Los métodos incluyen una esterilización terminal mediante exposición de los recipientes llenados previamente en envases secundarios a radiación beta sintonizable, o a peróxido de hidrógeno vaporizado controlable.

30 El documento WO2007/035621 divulga un dispositivo para utilizar en la administración intravítrea de agentes oculares. El dispositivo comprende: una jeringa que comprende un cilindro que tiene unos extremos proximal y distal y un volumen de 1 mL o menor, adaptada para contener una solución de inyección, donde dicha solución contiene un número de partículas no visibles menor de 50 partículas por mL cuando está contenida en el cilindro; una punta de tipo luer lock fijada al extremo distal del cilindro; una aguja que tiene un calibre de 27 o menor, que comprende una cánula fijada a una boca de conexión de tipo luer lock para la fijación a la punta de tipo luer lock, donde la aguja requiere una fuerza de penetración de menos de 100 g para perforar el tejido escleral; un tapón de la punta de la jeringa fijada a la punta de tipo luer lock para sellar una solución contenida en el cilindro; y una protección de la punta de la aguja adaptada para que se fije a la boca de conexión de tipo luer lock y rodee la aguja.

35 El documento US2006/0293270 divulga un método para tratar un trastorno ocular (tal como la degeneración macular) en un paciente que comprende administrar menos de 0.3 mg del aptámero anti-VEGF Macugen™, por ejemplo, mediante inyección intravítrea de 90 µL de solución de aptámero.

40 La presente invención proporciona una jeringa esterilizada terminalmente, comprendiendo la jeringa un cuerpo, un tope y un émbolo, comprendiendo el cuerpo una salida en un extremo de salida y disponiéndose el tope dentro del cuerpo, de modo que una superficie frontal del tope y el cuerpo definan una cámara de volumen variable desde la cual se puede expulsar fluido a través de la salida, comprendiendo el émbolo una superficie de contacto del émbolo en un primer extremo y un vástago que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo y una parte posterior, donde la superficie de contacto del émbolo se dispone para estar en contacto con el tope pero no acoplada a este, de modo que el émbolo se pueda utilizar para forzar el paso del tope hacia el extremo de salida del cuerpo, lo que reduce el volumen de la cámara de volumen variable, pero no alejar el tope del extremo de salida.

45 Proporcionar un émbolo que no se acopla al tope reduce las probabilidades de una manipulación incorrecta de la jeringa, ya que el émbolo se puede extraer de la jeringa sin que el tope se aleje del extremo de salida. Esto impide que un usuario mueva de manera accidental el émbolo (y por lo tanto un tope conectado a este) y provoque que el aire no estéril (u otro fluido) se introduzca en la jeringa, o haga que el tope se mueva a un área no estéril. Se ha descubierto además que crear una conexión entre un émbolo y un tope durante el ensamblaje, utilizando, por ejemplo, una acción de atornillar o una acción de ajuste a presión, puede deformar el tope de una manera impredecible, lo que puede comprometer el sellado y/o la esterilidad del producto final, o puede aumentar la presión en la cámara de volumen variable, lo que podría provocar una pérdida de fluido desde el extremo de salida.

50 El cuerpo de la jeringa puede ser una carcasa sustancialmente cilíndrica o puede incluir un agujero sustancialmente cilíndrico con una forma exterior no circular. El extremo de salida del cuerpo incluye una salida a través del cual el fluido

alojado en la cámara de volumen variable se puede expulsar según se reduce el volumen de dicha cámara. La salida puede comprender una proyección desde el extremo de salida a través de la cual se extiende un canal que tiene un diámetro más pequeño que el de la cámara de volumen variable. La salida se puede adaptar, por ejemplo, mediante una conexión de tipo luer lock, para conectarse con una aguja u otro accesorio tal como un dispositivo de sellado que es capaz de sellar la cámara de volumen variable, pero que se puede operar, o eliminar, para romper el sellado de la cámara variable y permitir la conexión de la jeringa a otro accesorio, tal como una aguja. Una conexión de este tipo se puede realizar directamente entre la jeringa y el accesorio o mediante el dispositivo de sellado. El cuerpo se prolonga a lo largo de un primer eje desde el extremo de salida hasta un extremo posterior.

El cuerpo puede estar hecho a partir de un material plástico o de vidrio, o a partir de cualquier otro material adecuado y puede incluir indicaciones en su superficie para actuar como una guía de la inyección.

El tope puede estar hecho con caucho, silicona u otro material deformable resiliente adecuado. El tope proporciona una función de sellado al definir la parte posterior de la cámara de volumen variable con un sello hermético al fluido que también proporciona un sello estéril. El tope puede ser sustancialmente cilíndrico y el tope puede incluir una o más nervaduras circunferenciales alrededor de una superficie exterior del tope, estando dimensionados el tope y las nervaduras de modo que las nervaduras formen un sello sustancialmente hermético al fluido con una superficie interna del cuerpo de la jeringa. La superficie frontal del tope puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo, sustancialmente plana o sustancialmente cónica. El tope puede ser sustancialmente sólido o puede incluir alojamientos. La superficie posterior del tope puede incluir un alojamiento sustancialmente central que puede tener cualquier forma siempre que no se comprometa la función de sellado del tope. Dicho alojamiento central puede tener una forma sustancialmente cilíndrica o dicho alojamiento central puede incluir un agujero inicial que tiene un primer diámetro, conduciendo el agujero inicial desde la superficie posterior hasta el tope a un alojamiento interior que tiene un segundo diámetro, siendo el segundo diámetro mayor que el primer diámetro. Un alojamiento central de este tipo se puede utilizar para conectar un émbolo al tope utilizando una característica de ajuste a presión de una manera conocida. Un diseño de este tipo permite utilizar un diseño de tope sustancialmente estándar y esto puede reducir el coste de las piezas para la jeringa. Además, cabe destacar que eliminar material de la parte central del tope, donde no es necesario para que el tope trabaje según se requiere, reduce el peso del tope y reduce la cantidad de material necesaria para fabricar el tope. El tope puede ser sustancialmente simétrico desde un punto de vista rotacional alrededor de un eje a través del tope.

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

La superficie de contacto del émbolo está adaptada para entrar en contacto con la superficie posterior del tope, aunque no para acoplarse a esta. La superficie de contacto del émbolo puede ser sustancialmente plana y puede tener una forma sustancialmente circular. La superficie de contacto del émbolo puede ser sustancialmente circular con un diámetro exterior menor que el diámetro interno del cuerpo. El diámetro de la superficie de contacto del émbolo puede ser sustancialmente igual al diámetro de la superficie posterior del tope con la que entra en contacto. La superficie de contacto del émbolo puede estar adaptada para presentar una superficie sustancialmente simétrica desde un punto de vista rotacional a la superficie posterior del tope, ya que esto ayuda a la hora de proporcionar una fuerza repetible y distribuida de manera uniforme sobre el tope, durante la utilización, que puede ayudar a impedir deformaciones. La superficie de contacto del émbolo puede no ser plana y puede comprender una superficie de contacto anular para que el tope esté en contacto en, o adyacente a, su borde exterior. La superficie de contacto del émbolo puede comprender una pluralidad de brazos que se extienden desde el vástago del émbolo para entrar en contacto con el tope. La superficie de contacto del émbolo puede ser sustancialmente simétrica desde el punto de vista rotacional en cualquiera de las realizaciones anteriores, o en otras.

El vástago puede tener una sección transversal redondeada o con forma de cruz. Se puede formar una sección transversal con forma de cruz a partir de las nervaduras que se extienden a lo largo de al menos una parte del vástago. Las nervaduras se pueden extender sustancialmente paralelas al eje a lo largo del cual se extiende el vástago. La sección transversal con forma de cruz proporciona rigidez al vástago sin aumentar de manera significativa la complejidad de fabricación.

El vástago se puede fabricar a partir de cualquier material, o combinación de materiales, adecuados, y en una realización está hecho a partir de un material plástico. El vástago puede ser sustancialmente rígido en las condiciones de utilización esperadas. Aunque es inevitable cierta flexión de los materiales en el émbolo en un producto fabricado en masa, es ventajoso que el vástago no se pueda flexionar de manera significativa durante la utilización, en particular para inyecciones precisas de volumen bajo, ya que cualquier flexión podría conducir a resultados de dosificación impredecibles.

La jeringa puede incluir un tope de retención dispuesto en una parte posterior del cuerpo. El tope de retención se puede desmontar de la jeringa. Si el cuerpo de la jeringa incluye rebordes terminales en el extremo opuesto al extremo de salida,

el tope de retención se puede configurar para atrapar sustancialmente los rebordes terminales del cuerpo, ya que esto impide el movimiento del tope de retención en una dirección paralela al primer eje.

5 El vástago puede comprender al menos un apoyo del vástago dirigido en sentido opuesto al extremo de salida, y el tope de retención puede incluir un apoyo del tope de retención dirigido hacia el extremo de salida para cooperar con el apoyo del vástago, con el fin de evitar sustancialmente que el vástago se aleje del extremo de salida cuando el apoyo del tope de retención y el apoyo del vástago están en contacto. La restricción al alejamiento del vástago del extremo de salida puede ayudar a mantener la esterilidad durante las operaciones de esterilización terminales, u otras operaciones en las cuales la presión dentro de la cámara de volumen variable o fuera de la cámara puede variar. Durante las operaciones de este tipo, cualquier gas atrapado dentro de la cámara de volumen variable, o las burbujas que se pueden formar en un líquido en su interior, pueden experimentar cambios de volumen y, por lo tanto, hacer que el tope se mueva. El alejamiento del tope de la salida podría dar como resultado que se ponga en peligro la zona de esterilidad creada por el tope. Esto es especialmente importante para jeringas de volumen pequeño donde las tolerancias en los tamaños de los componentes son mucho menores y hay menos flexibilidad en el tope. La expresión zona de esterilidad tal como se utiliza en la presente se usa para hacer referencia al área dentro de la jeringa que está sellada por el tope en lo que se refiere al acceso desde cualquier extremo de la jeringa. Esta puede ser el área entre un sello del tope, por ejemplo, un saliente circunferencial, que sea el más cercano a la salida y un sello del tope, por ejemplo, un saliente circunferencial, que sea el más alejado de la salida. La distancia entre estos dos sellos define la zona de esterilidad del tope, ya que el tope se instala en el cilindro interior de la jeringa en un entorno estéril.

20 Un proceso de esterilización terminal utilizado para esterilizar el artículo completo puede utilizar un proceso conocido tal como un proceso de esterilización con óxido de etileno o peróxido de hidrógeno.

25 La inclusión de una o más nervaduras circunferenciales en el tope puede alterar la fuerza necesaria para provocar que el tope se mueva desde una posición estacionaria, y también puede alterar las propiedades de sellado del tope. Para ayudar aún más a mantener la esterilidad durante las operaciones mencionadas anteriormente, el tope puede comprender al menos una nervadura circunferencial frontal y una nervadura circunferencial posterior, y esas nervaduras pueden estar separadas en una dirección a lo largo del primer eje en al menos 3 mm, en al menos 3.5 mm, en al menos 3.75 mm o en al menos 4 mm o más. Se pueden disponer una o más nervaduras adicionales (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5 nervaduras adicionales, o entre 1-10, 2-8, 3-6 o 4-5 nervaduras adicionales) entre las nervaduras frontal y posterior. En una realización, existen un total de tres nervaduras circunferenciales.

35 Un tope con una zona de esterilidad mejorada de este tipo también puede proporcionar protección para el medicamento inyectable durante un proceso de esterilización terminal. Algunos medicamentos, por ejemplo, un medicamento biológico, podrían dañarse por exposición al óxido de etileno. Más nervaduras en el tope, o una distancia mayor entre las nervaduras frontal y posterior, pueden reducir la exposición potencial del medicamento al agente esterilizante.

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

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

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

55 La jeringa se dimensiona de modo que tenga un volumen de llenado máximo nominal del volumen de entre aproximadamente 0.25 mL y 0.75 mL, o de entre 0.4 mL y 0.6 mL. La longitud del cuerpo de la jeringa puede ser menor de 70 mm, menor de 60 mm o menor de 50 mm. En una realización, la longitud del cuerpo de la jeringa está entre 45 mm y 50 mm, el diámetro interno está entre 4 mm y 5 mm, y el volumen de llenado está entre 0.1 mL y 0.3 mL de líquido.

60 La jeringa es adecuada para inyecciones oftálmicas, y por lo tanto tiene, convenientemente, un volumen pequeño. La jeringa puede estar adaptada para inyecciones oftálmicas. La jeringa también puede estar exenta de silicona, o sustancialmente exenta de silicona, o puede comprender un nivel bajo de silicona como lubricante. En una realización, la jeringa puede cumplir USP789.

65 La cámara de volumen variable de la jeringa se llena con un medicamento inyectable que comprende un principio activo adecuado para el tratamiento de un trastorno ocular. Algunos ejemplos de dichos trastornos oculares incluyen la

neovascularización coroidal, degeneración macular asociada a la edad (tanto la forma húmeda como seca), edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana (RVO, por sus siglas en inglés) incluidas tanto la RVO de rama (bRVO) como la RVO central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a la miopía patológica (PM, por sus siglas en inglés), edema macular diabético (DME, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética y retinopatía proliferativa. En una realización, el medicamento comprende un principio activo biológico. El principio activo biológico puede ser un anticuerpo (o un fragmento de este) o un anticuerpo no proteínico. En una realización, el medicamento comprende un antagonista de VEGF. Algunos antagonistas de VEGF incluyen ranibizumab (Lucentis™), bevacizumab (Avastin™), aflibercept (Eylea™, también conocido como VEGF-Trap Eye), conbercept (KH902 de Chengdu Kanghong Biotechnologies Co. Ltd, descrito como FP3 en WO2005/121176) y la glicofoma relacionada KH906 o pazopanib (de GlaxoSmithKline).

En una realización, la jeringa se llena con entre aproximadamente 0.01 mL y aproximadamente 2 mL (por ejemplo, entre aproximadamente 0.05 mL y aproximadamente 1 mL, entre aproximadamente 0.1 mL y aproximadamente 0.5 mL) de un medicamento inyectable. Obviamente, de manera habitual una jeringa se llena con más de la dosis deseada que se debe administrar al paciente, para tener en cuenta las pérdidas debido al "espacio muerto" dentro de la jeringa y la aguja. Por tanto, en una realización, la jeringa se llena con un volumen posológico (es decir, el volumen del medicamento previsto para suministrar al paciente) de entre aproximadamente 0.01 mL y aproximadamente 2 mL (p. ej., de entre aproximadamente 0.05 mL y aproximadamente 1 mL, de entre aproximadamente 0.1 mL y aproximadamente 0.5 mL) de un medicamento inyectable. Por ejemplo, para Lucentis, el volumen posológico es de 0.05 mL o 0.03 mL (0.5 mg o 0.3 mg) de una solución de medicamento inyectable de 10mg/mL; para Eylea, el volumen posológico es de 0.05 mL de una solución de medicamento inyectable de 40 mg/mL.

Tal como se ha señalado anteriormente, cuando la jeringa contiene una solución de medicamento, la salida se puede sellar de manera reversible para mantener la esterilidad del medicamento. Este sellado se puede conseguir utilizando un dispositivo de sellado tal como existe constancia en la técnica. Por ejemplo, el sistema OVS™ que se puede adquirir de Vetter Pharma International GmbH. El sellado de la salida debería ser tal, que la esterilidad de los contenidos de la cámara de volumen variable se pueda mantener hasta el momento en el que se mueva el tope para romper el sello de esterilidad o se despreinte la salida. Al proporcionar un émbolo que no se acopla con el tope, esto hace posible un nuevo método de ensamblaje, comprendiendo el método los pasos de:

i) proporcionar un cuerpo y un tope, comprendiendo el cuerpo una salida en un extremo de salida y estando dispuesto el tope dentro del cuerpo, de modo que una superficie frontal del tope y el cuerpo definan una cámara de volumen variable desde la cual se puede expulsar un fluido a través de la salida, estando sellada la salida de manera liberable y conteniendo la cámara de volumen variable un medicamento; y

ii) proporcionar un émbolo que comprende una superficie de contacto del émbolo en un primer extremo y un vástago que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo y una parte posterior, y disponer la superficie de contacto del émbolo y al menos parte del émbolo dentro del cuerpo sin acoplar el émbolo al tope.

El método puede comprender además un paso adicional, paso iii), de llenar la cámara de volumen variable de la jeringa, que se puede llenar con cualquier medicamento inyectable adecuado. En una realización, la cámara de volumen variable se llena con un medicamento inyectable adecuado para el tratamiento de un trastorno ocular. Algunos ejemplos de dichos trastornos oculares incluyen la neovascularización coroidal, degeneración macular asociada a la edad (tanto la forma húmeda como seca), edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana (RVO, por sus siglas en inglés) incluidas tanto la RVO de rama (bRVO) como la RVO central (cRVO), neovascularización coroidal secundaria a la miopía patológica (PM, por sus siglas en inglés), edema macular diabético (DME, por sus siglas en inglés), retinopatía diabética y retinopatía proliferativa. En una realización, el medicamento comprende un principio activo biológico. El principio activo biológico puede ser un anticuerpo (o un fragmento de este) o un anticuerpo no proteínico. En una realización, el medicamento comprende un antagonista de VEGF. Algunos antagonistas de VEGF incluyen ranibizumab (Lucentis™), bevacizumab (Avastin™), aflibercept (Eylea™, también conocido como VEGF-Trap Eye), conbercept (KH902 de Chengdu Kanghong Biotechnologies Co. Ltd, descrito como FP3 en WO2005/121176) y la glicofoma relacionada KH906 o pazopanib (de GlaxoSmithKline).

Se debería señalar que los pasos ii) y iii) anteriores se pueden llevar a cabo en cualquier orden. Por tanto, el método puede comprender, de manera secuencial, los pasos i), ii), iii), o los pasos i), iii), ii), o los pasos iii), i), ii).

El método puede comprender además un paso iv) de envasar la jeringa ensamblada en un envase sustancialmente sellado. El método puede comprender además un paso de esterilización terminal, paso v), tras el envasado. El paso de esterilización terminal puede comprender técnicas conocidas, tales como la esterilización con óxido de etileno o la esterilización con peróxido de hidrógeno.

La invención también incluye un envase sellado que contiene una jeringa estéril llenada con anterioridad, sustancialmente tal como la que se describe en la presente.

El tope de retención se puede acoplar al cuerpo de la jeringa una vez que el émbolo se haya dispuesto en el cuerpo y el apoyo del vástago se disponga entre el extremo de salida y el apoyo del tope de retención. Al garantizar que el apoyo del

vástago se dispone entre el extremo de salida y el apoyo del tope de retención, cuando el tope de retención está acoplado al dispositivo, se evita un mecanismo complejo para facilitar el movimiento del apoyo del vástago pasado el apoyo del tope de retención, después de acoplar el tope de retención a la jeringa.

5 En una realización, los pasos i) y iii) se llevan a cabo en un entorno estéril o sustancialmente estéril. En algún momento entre el paso de llenado y el sellado del conjunto final en un envase, la jeringa se retira del entorno estéril o sustancialmente estéril. Entonces se puede realizar un paso de esterilización terminal en el producto envasado.

10 En una realización del método, el vástago del émbolo se deja caer en el cuerpo de la jeringa. Esta es una operación simple y hace uso de la gravedad en lugar de cualesquiera equipos automatizados de ensamblaje. Esto es posible debido a que no es necesario manipular o forzar el vástago para acoplarlo con el tope.

La invención también proporciona un émbolo adecuado para utilizar en la jeringa o el método descrito anteriormente.

15 Se debe sobreentender que en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen a continuación, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión del entero o paso o el grupo de enteros o pasos citados. El término "que comprende" abarca «que incluye» así como también «constituido por», p. ej., una composición «que comprende» X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, p. ej., X + Y. También se debería sobreentender que, a menos que  
20 no sea físicamente posible, las características descritas en relación con una realización se pueden utilizar por sí solas, o en combinación con una o más características descritas en relación con la misma realización o una o más realizaciones diferentes. El término «aproximadamente» en relación con un valor numérico x es opcional y significa, por ejemplo, x +/- 10 %.

25 La invención se describirá ahora con más detalle, únicamente a modo de ejemplo, haciendo referencia a los siguientes dibujos, en los que:

la figura 1 muestra una vista lateral de una jeringa;

30 la figura 2 muestra una sección transversal de una vista cenital de una jeringa;

la figura 3 muestra una vista de un émbolo;

35 la figura 4 muestra una sección transversal a través de un émbolo;

la figura 5 muestra un tope; y

la figura 6 muestra un diagrama de flujo del proceso de ensamblaje.

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

La figura 2 muestra una sección transversal a través de la jeringa 1 de la figura 1 desde arriba. La jeringa 1 es adecuada para utilizar en una inyección oftálmica. La jeringa 1 comprende un cuerpo 2, un tope 10 y un émbolo 4. La jeringa 1 se  
45 extiende a lo largo de un primer eje A. El cuerpo 2 comprende una salida 12 en un extremo de salida 14 y el tope 10 se dispone dentro del cuerpo 2, de modo que una superficie frontal 16 del tope 10 y el cuerpo 2 definan una cámara de volumen variable 18. La cámara de volumen variable 18 contiene un medicamento inyectable 20 que comprende ranibizumab. El fluido inyectable 20 se puede expulsar a través de la salida 12 mediante el movimiento del tope 10 hacia el extremo de salida 14, lo que reduce de ese modo el volumen de la cámara de volumen variable 18. El émbolo 4  
50 comprende una superficie de contacto del émbolo 22 en un primer extremo 24 y un vástago 26 que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo 22 y una parte posterior 25. La superficie de contacto del émbolo 22 se dispone para estar en contacto con el tope 10 aunque no acoplada a este, de modo que el émbolo 4 se pueda utilizar para mover el tope 10 hacia el extremo de salida 14 del cuerpo 2. Un movimiento de este tipo reduce el volumen de la cámara de volumen variable 18 y hace que el fluido en su interior sea expulsado a través de la salida.

55 No obstante, como el émbolo 4 no está acoplado al tope 10 no es posible utilizar el émbolo 4 para alejar el tope 10 del extremo de salida 14.

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

65 El cuerpo 2 define un agujero sustancialmente cilíndrico 36 que tiene un radio del agujero. El vástago 26 comprende un apoyo del vástago 32 dirigido en sentido opuesto al extremo de salida 14. El apoyo del vástago 32 se extiende hasta un

- radio del apoyo del vástago desde el primer eje A, el cual es tal que es ligeramente menor que el radio del agujero, de modo que el apoyo se ajuste dentro del agujero 36. El tope de retención 6 comprende un apoyo del tope de retención 34 dirigido hacia el extremo de salida 14. Los apoyos 32, 34 se configuran para que cooperen con el fin de impedir sustancialmente el alejamiento del vástago 26 del extremo de salida 14, cuando el apoyo del tope de retención 34 y el apoyo del vástago 32 están en contacto. El apoyo del tope de retención 34 se extiende desde el exterior del radio del agujero hasta un radio menor al radio del apoyo del vástago, de modo que el apoyo del vástago 32 no pueda pasar del apoyo del tope de retención 34 al moverse a lo largo del primer eje A. En este caso, el apoyo del vástago 32 tiene una forma sustancialmente de disco, o anillo, y el apoyo del tope de retención 34 incluye un arco alrededor de un extremo posterior 38 del cuerpo 2.
- El tope de retención 6 también incluye dos proyecciones de tipo apéndice 40 que se extienden en direcciones opuestas alejándose del cuerpo 2, sustancialmente perpendiculares al primer eje A para facilitar la manipulación manual de la jeringa 1 durante la utilización.
- En este ejemplo, la jeringa comprende un cuerpo 2 de 0.5 mL, que es un cuerpo con un volumen de llenado máximo teórico de aproximadamente 0.5 mL, llenado con entre aproximadamente 0.1 y 0.3 mL de un medicamento inyectable 20 que comprende una solución inyectable de 10 mg/mL que comprende ranibizumab. El cuerpo de la jeringa 2 tiene un diámetro interno de aproximadamente entre aproximadamente 4.5 mm y 4.8 mm, una longitud de entre aproximadamente 45 mm y 50 mm.
- El émbolo 4 y el tope 10 se describirán más detalladamente haciendo referencia a figuras posteriores.
- La figura 3 muestra una vista en perspectiva del émbolo 4 de la figura 1 que muestra la superficie de contacto del émbolo 22 en el primer extremo 24 del émbolo 4. El vástago 26 se extiende desde el primer extremo 24 hasta la parte posterior 25. La parte posterior 25 incluye un reborde con forma de disco 42 para facilitar la manipulación del dispositivo por parte del usuario. El reborde 42 proporciona un área superficial más grande para el contacto por el usuario que un extremo desnudo del vástago 26.
- El vástago 26 comprende unas nervaduras 44 que se extienden a lo largo del vástago 26, formando las nervaduras una sección transversal con forma de cruz para el vástago 26, tal como se muestra con más detalle en figuras posteriores. El vástago 26 comprende una parte con forma de disco 46, extendiéndose radialmente la parte con forma de disco 46 pasadas las nervaduras 44 y formando además el apoyo del vástago 32.
- Las nervaduras 44 pueden ser sustancialmente sólidas o pueden incluir unos huecos 48. La parte de disco 46 puede ser sólida o puede incluir unos huecos 50. Los huecos 48, 50 se pueden utilizar para facilitar el flujo de gases dentro del cuerpo 2, si esto es necesario para la esterilización o con otros fines.
- La figura 4 muestra una sección transversal a través de un cuerpo 2 y vástago 26 de la jeringa. El vástago 26 incluye cuatro nervaduras longitudinales 44 y el ángulo entre las nervaduras es de 90°.
- La figura 5 muestra una vista detallada de un tope 10 que muestra una superficie frontal con forma cónica 16 y tres nervaduras circunferenciales 52, 54, 56 alrededor de un cuerpo sustancialmente cilíndrico 58. El hueco axial entre la primera nervadura 52 y la última nervadura 56 es de aproximadamente 3 mm. La superficie posterior 60 del tope 10 incluye un alojamiento sustancialmente central 62. El alojamiento central 62 incluye un agujero inicial 64 que tiene un primer diámetro. El agujero inicial 64 conduce desde la superficie posterior 60 en el tope 10 hasta un alojamiento interno 66 que tiene un segundo diámetro, siendo el segundo diámetro más grande que el primer diámetro.
- La figura 6 muestra un diagrama de flujo para el ensamblaje de una jeringa 1. En el paso 1 se proporciona un cuerpo 2 llenado previamente. El cuerpo llenado previamente comprende un cuerpo 2 que se llena con un medicamento inyectable 20 que comprende ranibizumab, aunque se podrían utilizar otros medicamentos además de este o en su lugar, o se podría utilizar una solución placebo. Se dispone un tope 10 en el cuerpo 2 para formar una cámara de volumen variable 18 y la salida 12 se sella con un dispositivo de sellado 8.
- En el paso 2 se dispone un émbolo 4 en el cuerpo 2. En una realización, el émbolo 4 se deja caer en el cuerpo 2. Esto se puede hacer mediante la gravedad únicamente, o el émbolo se puede colocar en el cuerpo 2 utilizando una máquina o una persona, y a continuación orientar el cuerpo de modo que el émbolo 4 caiga en el cuerpo 2 hasta que la superficie de contacto del émbolo 22 entre en contacto con el tope 10.
- En el paso 3 se acopla un tope de retención al reborde terminal 28 del cuerpo. Estando dispuestos el tope de retención 6 y el vástago de modo que el apoyo del vástago 32 esté situado entre el extremo de salida del cuerpo y el apoyo del tope de retención 34.
- En el paso 4, la jeringa se sella en un envase y en el paso 5 el envase y sus contenidos se esterilizan en un proceso de esterilización terminal. El proceso de esterilización terminal puede utilizar un proceso conocido, tal como un proceso de esterilización con óxido de etileno o peróxido de hidrógeno.

Se debería sobreentender que la invención se ha descrito anteriormente únicamente a modo de ejemplo y que se pueden realizar modificaciones en detalle sin desviarse del alcance de las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Una jeringa oftálmica esterilizada terminalmente, comprendiendo la jeringa un cuerpo (2), un tope (10) y un émbolo (4), comprendiendo el cuerpo una salida (12) en un extremo de salida (14) y estando dispuesto el tope (10) dentro del cuerpo (2), de modo que una superficie frontal (16) del tope (10) y el cuerpo (2) definan una cámara de volumen variable (18) desde la cual se pueda expulsar un fluido a través de la salida (12), comprendiendo el émbolo (4) una superficie de contacto del émbolo (22) en un primer extremo (24) y un vástago (26) que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo (22) y una parte posterior (25);
- 5      2.      donde la cámara de volumen variable (18) se llena con un medicamento inyectable que comprende un principio activo adecuado para el tratamiento de un trastorno ocular;
- caracterizada por que**
- 15      3.      la superficie de contacto del émbolo (22) se dispone para estar en contacto con el tope (10) pero no acoplada a este, de modo que se pueda utilizar el émbolo (4) para forzar al tope (10) hacia el extremo de salida (14) del cuerpo (2), lo que reduce el volumen de la cámara de volumen variable (18), aunque no aleja el tope (10) del extremo de salida (14); y
- 20      4.      la jeringa se dimensiona de modo que tenga un volumen de llenado máximo nominal de entre 0.25 mL y 0.75 mL, o de entre 0.4 mL y 0.6 mL.
- 25      5.      La jeringa de la reivindicación 1, donde la salida (12) está sellada de manera reversible.
- 30      6.      La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde el vástago (26) comprende al menos un apoyo del vástago (32) dirigido en sentido opuesto al extremo de salida (14) y la jeringa incluye un tope de retención dispuesto en una parte posterior (25) del cuerpo (2), incluyendo el tope de retención un apoyo del tope de retención (34) dirigido hacia el extremo de salida (14) para cooperar con el apoyo del vástago (32), con el fin de impedir sustancialmente que el vástago (26) del émbolo se aleje del extremo de salida (14) cuando el apoyo del tope de retención (34) y el apoyo del vástago (32) están en contacto.
- 35      7.      La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde (a) el apoyo del vástago (32) se dispone dentro del diámetro externo del vástago (26); y/o (b) el apoyo del vástago (32) comprende una parte con forma sustancialmente de disco (46) en el vástago (26), donde la parte con forma de disco (46) incluye de manera opcional unos huecos (50).
- 40      8.      La jeringa de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, donde el tope de retención se puede desmontar de la jeringa; y de manera opcional donde el tope de retención está configurado sustancialmente para tener intercalados los rebordes terminales (28) del cuerpo.
- 45      9.      La jeringa de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, donde, cuando se dispone con la superficie de contacto del émbolo (22) en contacto con el tope (10) y la cámara de volumen variable (18) tiene su volumen máximo previsto, existe un espacio de no más de 2 mm entre el apoyo del vástago (32) y el apoyo del tope de retención (34).
- 50      10.      La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde: (a) la cámara de volumen variable (18) tiene un diámetro interno de entre 3 mm y 6 mm; (b) la jeringa se dimensiona de modo que tenga un volumen de llenado máximo nominal de entre 0.4 mL y 0.6 mL; y/o (c) la longitud del cuerpo (2) de la jeringa es menor de 70 mm, por ejemplo, menor de 60 mm o menor de 50 mm.
- 55      11.      La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde la longitud del cuerpo (2) de la jeringa está entre 45 mm y 50 mm, el diámetro interno está entre 4 mm y 5 mm, y el volumen de llenado está entre 0.1 mL y 0.3 mL de líquido.
- 60      12.      La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde: (a) el tope (10) proporciona una función de sellado al definir la parte posterior de la cámara de volumen variable (18) con un sello hermético al fluido, que también proporciona un sello de esterilidad; y/o (b) el tope (10) contiene una o más nervaduras circunferenciales, p. ej., tres nervaduras circunferenciales (52, 54, 56).
- 65      13.      La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde el tope (10) contiene al menos una nervadura circunferencial frontal (52) y una nervadura circunferencial posterior (56) que están separadas en una dirección a lo largo de un eje (A), desde el extremo de salida (14) hasta el extremo posterior (38), al menos 3 mm.
- 70      14.      La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde el émbolo (4) que no se acopla al tope (10) impide que un usuario mueva de manera accidental el émbolo (4) y un tope (10) conectado a este y provoque que el aire no estéril u otro fluido sea succionado al interior de la jeringa, o provoque el movimiento del tope (10) hasta un área no estéril.

12. La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde: (a) el movimiento del vástago (26) alejándose del extremo de salida (14) está restringido; y/o (b) la superficie de contacto del émbolo (22) es un disco sustancialmente plano, y la superficie de contacto del émbolo (22) está en contacto con una superficie posterior del tope (10).
- 5 13. La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde (a) el cuerpo (2) está fabricado con un material plástico o vidrio y/o (b) el vástago (26) está fabricado a partir de un material plástico.
14. La jeringa de cualquier reivindicación anterior, donde la jeringa está exenta de silicona o sustancialmente exenta de silicona.
- 10 15. La jeringa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el medicamento comprende un principio activo biológico que es un anticuerpo (o un fragmento de este) o un anticuerpo no proteínico.
16. La jeringa de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el medicamento comprende un antagonista de VEGF.
- 15 17. La jeringa de la reivindicación 16, donde el antagonista de VEGF es bevacizumab.
18. Un paquete de jeringa que comprende un envase sellado y una jeringa estéril tal como se define en cualquier reivindicación anterior.
- 20 19. Un método de ensamblaje de una jeringa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, comprendiendo el método los pasos de:
- (i) proporcionar un cuerpo (2) y un tope (10), comprendiendo el cuerpo una salida (12) en un extremo de salida (14) y estando dispuesto el tope (10) dentro del cuerpo (2), de modo que una superficie frontal del tope (10) y el cuerpo (2) definan una cámara de volumen variable (18) desde la cual se puede expulsar un fluido a través de la salida (12), estando sellada la salida de manera liberable y conteniendo la cámara de volumen variable (18) el medicamento inyectable; y
- 25 (ii) proporcionar un émbolo (4) que comprende una superficie de contacto del émbolo (22) en un primer extremo (24) y un vástago (26) que se extiende entre la superficie de contacto del émbolo (22) y una parte posterior, y disponer la superficie de contacto del émbolo (22) y al menos parte del émbolo (4) dentro del cuerpo (2) sin acoplar el émbolo (4) al tope (10).
- 30 20. El método de la reivindicación 19, que comprende además el paso (iii) llenar la cámara de volumen variable de la jeringa con el medicamento inyectable, donde los pasos (ii) y (iii) se pueden llevar a cabo en cualquier orden; y, de manera opcional, donde los pasos (i) y (iii) se llevan a cabo en un entorno estéril o sustancialmente estéril.
- 35 21. El método de la reivindicación 20, que comprende además el paso (iv) envasar la jeringa ensamblada en un envase sustancialmente sellado; y, de manera opcional, donde, en algún momento entre los pasos (iii) y (iv), la jeringa se retira del entorno estéril o sustancialmente estéril.
- 40 22. El método de la reivindicación 21, que comprende además el paso (v) de esterilización terminal tras el envasado; por ejemplo, donde el paso de esterilización terminal comprende una esterilización con óxido de etileno o una esterilización con peróxido de hidrógeno.
- 45

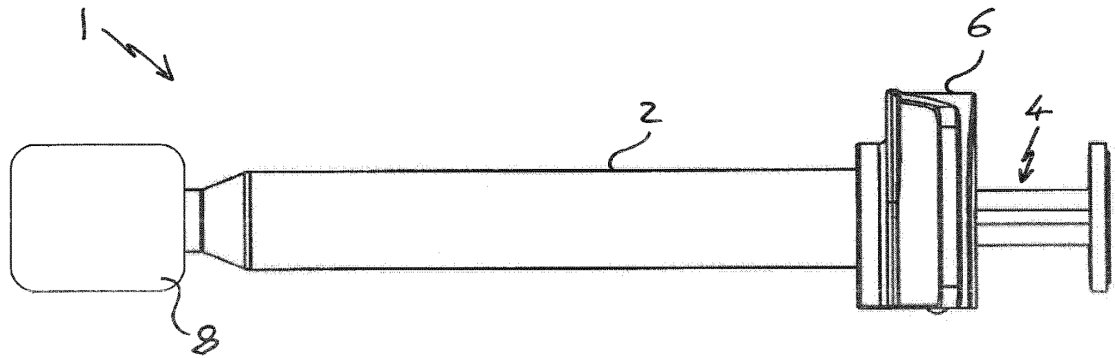


Fig 1

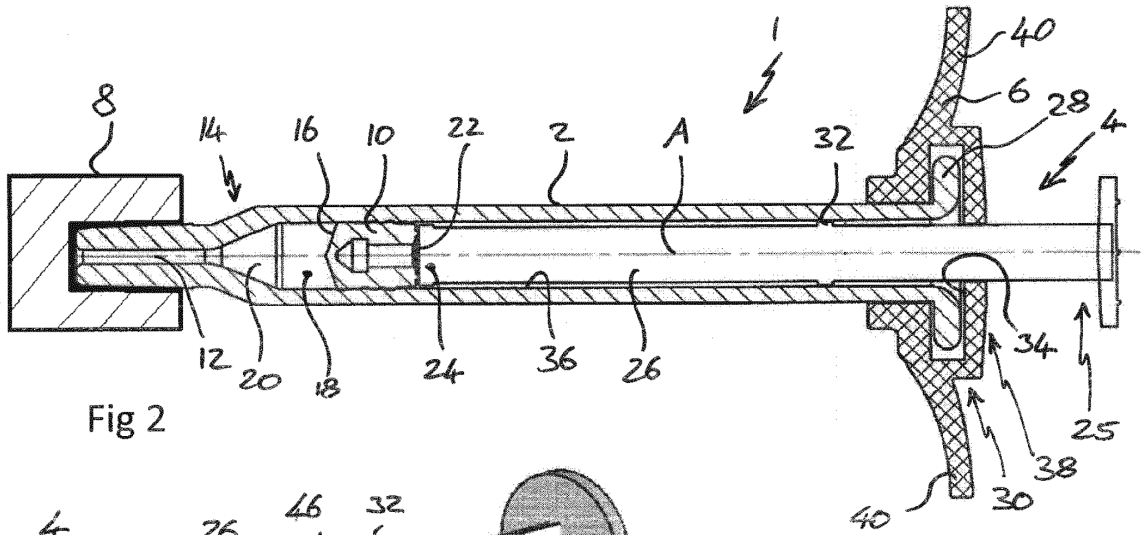


Fig 2

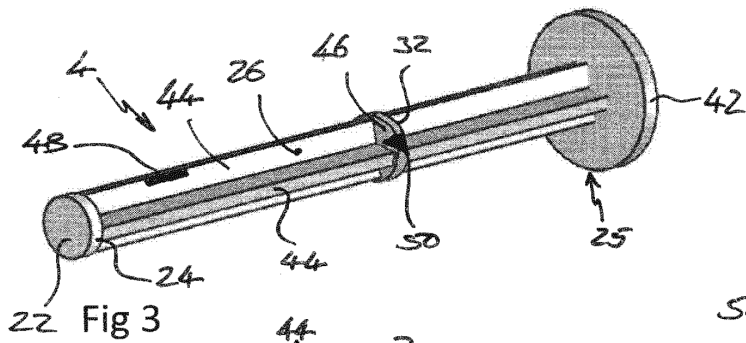


Fig 3

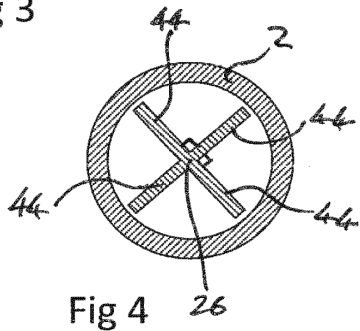


Fig 4

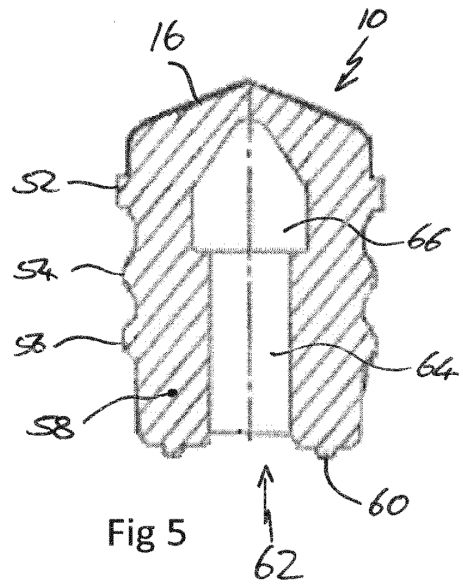


Fig 5

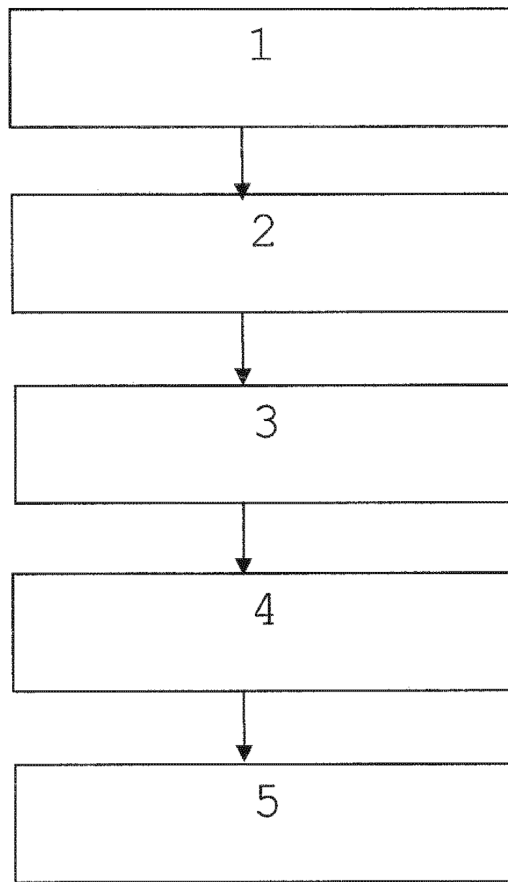


Fig 6