



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112014032990-7 B1**



**(22) Data do Depósito: 25/01/2013**

**(45) Data de Concessão: 04/01/2022**

---

**(54) Título:** SERINGA PREENCHIDA ESTERILIZADA TERMINALMENTE PARA INJEÇÃO INTRAVÍTEA

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/00; A61M 5/28; A61M 5/31; A61M 5/315.

**(30) Prioridade Unionista:** 03/07/2012 EP 12174860.2; 03/12/2012 EP 12195360.8; 16/11/2012 DE 20 2012 011 016.0; 16/11/2012 AU 2012101677; 16/11/2012 AU 2012101678; (...).

**(73) Titular(es):** NOVARTIS AG.

**(72) Inventor(es):** MARIE PICCI; JÜRGEN SIGG; CHRISTOPHER ROYER; ANDREW MARK BRYANT; HEINRICH MARTIN BUETTGEN.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2013051491 de 25/01/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/005728 de 09/01/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 30/12/2014

**(57) Resumo:** SERINGA. A presente invenção refere-se a uma seringa, particularmente a uma seringa de volume pequeno tal como uma seringa adequada para injeções oftálmicas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SERINGA PREENCHIDA ESTERILIZADA TERMINALMENTE PARA INJEÇÃO INTRAVÍTREA**".

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção refere-se a uma seringa, particularmente a uma seringa de volume pequeno tal como uma seringa adequada para injeções oftálmicas.

TÉCNICA ANTECEDENTE

[002] Muitos medicamentos são administrados a um paciente em uma seringa a partir da qual o usuário pode distribuir o medicamento. Se o medicamento for administrado a um paciente em uma seringa, é frequentemente permitido ao paciente, ou um cuidador, injetar o medicamento. É importante para a segurança do paciente e integridade do medicamento que a seringa e os conteúdos daquela seringa sejam suficientemente estéreis para evitar infecção ou outros riscos para os pacientes. A esterilização pode ser conseguida pela esterilização terminal na qual o produto montado, tipicamente já em sua embalagem associada, é esterilizado usando calor ou um gás de esterilização.

[003] Para seringas de volume pequeno, por exemplo, aquelas para injeções no olho em que se pretende que cerca de 0,1 ml ou menos de líquido seja injetado, a esterilização pode causar dificuldades que não estão necessariamente associadas com seringas maiores. Mudanças na pressão, interna ou externa, da seringa, podem fazer com que partes da seringa se movam de forma imprevisível, que pode alterar as características de vedação, e potencialmente comprometer a esterilidade. Manuseio incorreto da seringa também pode causar riscos à esterilidade do produto.

[004] Além disso, certos terapêuticos tais como moléculas biológicas são particularmente sensíveis à esterilização, quer seja esterilização de gás frio, esterilização térmica ou irradiação. Assim, uma

ação de equilíbrio cuidadoso é requerida para garantir que enquanto um nível adequado de esterilização é realizado, a seringa permanece adequadamente selada, de modo que o produto terapêutico não é comprometido. Com certeza, a seringa também deve permanecer fácil de usar, em que a força requerida para pressionar o êmbolo para administrar medicamento não deve ser muito alta.

[005] Portanto, há uma necessidade para um novo construto de seringa que provê uma vedação robusta para seu conteúdo, mas que mantém facilidade de uso.

#### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[006] A presente invenção provê uma seringa preenchida, a seringa compreendendo um corpo, uma tampa e um êmbolo, o corpo compreendendo uma saída em uma extremidade de saída e a tampa sendo disposta dentro do corpo de modo que uma superfície frontal da tampa e o corpo definem uma câmara de volume variável da qual um fluido pode ser expulso pela saída, o êmbolo compreendendo uma superfície de contato do êmbolo em uma primeira extremidade e uma haste se estendendo entre a superfície de contato do êmbolo e uma porção traseira, a superfície de contato do êmbolo disposta para entrar em contato com a tampa, de modo que o êmbolo pode ser usado para forçar a tampa em direção à extremidade da saída do corpo, reduzindo o volume da câmara de volume variável, caracterizada em que o fluido compreende uma solução oftálmica. Em uma modalidade, a solução oftálmica compreende um antagonista de VEGF.

[007] Em uma modalidade, a seringa é adequada para injeções oftálmicas, mais particularmente injeções intravítreas, e como tal um volume adequadamente pequeno. A seringa também pode ser livre de óleo de silicone, ou substancialmente livre de óleo de silicone, ou pode compreender um nível baixo de óleo de silicone como lubrificante. Em uma modalidade, apesar do baixo nível de óleo de silicone, a tampa se

solta e a força de deslizamento é menor que 20N.

[008] Para injeções oftálmicas, é particularmente importante para a solução oftálmica ter conteúdo de partícula particularmente baixo. Em uma modalidade, a seringa atende à Farmacopeia norte-americana padrão 789 (USP789).

### SERINGA

[009] O corpo da seringa pode ser uma concha substancialmente cilíndrica ou pode incluir uma perfuração substancialmente cilíndrica com um formato externo não circular. A extremidade de saída do corpo inclui uma saída através da qual um fluido alojado dentro da câmara de volume variável pode ser expulso conforme o volume da dita câmara é reduzido. A saída pode compreender uma projeção da extremidade de saída através da qual se estende um canal que tem um diâmetro menor que aquele da câmara de volume variável. A saída pode ser adaptada, por exemplo, através de uma conexão tipo bloqueio de luer, para conectar a uma agulha ou outro acessório tal como um dispositivo de vedação que é capaz de vedar a câmara de volume variável, mas pode ser operado, ou removido para quebrar o lacre da câmara de volume variável e permitir conexão da seringa para outro acessório, tal como uma agulha. Tal conexão pode ser feita diretamente entre a seringa e o acessório, ou através do dispositivo de vedação. O corpo se estende ao longo de um primeiro eixo a partir da extremidade de saída para uma extremidade traseira.

[0010] O corpo pode ser feito de um material plástico (por exemplo, um polímero de olefina cíclica) ou de vidro e pode incluir indícios em uma superfície do mesmo para agir como um guia de injeção. Em uma modalidade, o corpo pode compreender uma marca de escorva. Isso permite que o médico alinhe uma parte predeterminada da tampa (tal como a ponta da superfície frontal ou uma das nervuras circunferenciais, discutidas mais tarde) ou êmbolo com a marca, expulsando assim o

excesso de solução oftálmica e quaisquer bolhas de ar da seringa. O processo de iniciação garante que uma dosagem exata, predeterminada seja administrada ao paciente.

[0011] A tampa pode ser feita de borracha, silicone ou outro material elasticamente deformável adequado. A tampa pode ser substancialmente cilíndrica e a tampa pode incluir uma ou mais nervuras circunferenciais em torno de uma superfície externa da tampa, a tampa e as nervuras sendo dimensionadas de modo que as nervuras formam uma vedação hermética substancialmente fluida com uma superfície interna do corpo da seringa. A superfície frontal da tampa pode ser qualquer formato adequado, por exemplo, substancialmente planar, substancialmente cônico ou de um formato de cúpula. A superfície traseira da tampa pode incluir um recesso substancialmente central. Tal recesso central poderia ser usado para conectar um êmbolo à tampa usando um aspecto de ajuste na pressão ou conexão com fio em uma maneira conhecida. A tampa pode ser substancialmente rotacionalmente simétrica sobre um eixo através da tampa.

[0012] O êmbolo compreende uma superfície de contato do êmbolo e se estende a partir de uma haste da superfície de contato do êmbolo para uma porção traseira. A porção traseira pode incluir uma porção de contato do usuário adaptada para estar em contato por um usuário durante um evento de injeção. A porção de contato do usuário pode compreender uma porção substancialmente em formato de disco, o raio do disco se estendendo substancialmente perpendicular ao eixo ao longo do qual a haste se estende. A porção de contato do usuário poderia ser de qualquer formato adequado. O eixo ao longo do qual a haste se estende pode ser o primeiro eixo, ou pode ser substancialmente paralelo com o primeiro eixo.

[0013] A seringa pode incluir um batente disposto em uma porção traseira do corpo. O batente pode ser removível da seringa. Se o corpo

da seringa inclui flanges terminais na extremidade oposta da extremidade de saída, o batente pode ser configurado para substancialmente imprensar os flanges terminais do corpo já que isso previne o movimento do batente em uma direção paralela ao primeiro eixo.

[0014] A haste pode compreender pelo menos uma aba da haste direcionada longe da extremidade de saída e o batente pode incluir uma aba do batente direcionada longe da extremidade de saída para cooperar com a aba da haste para prevenir substancialmente o movimento da haste longe da extremidade de saída quando a aba do batente e aba da haste estão em contato. A restrição do movimento da haste longe da extremidade de saída pode ajudar a manter a esterilidade durante as operações de esterilização terminal, ou outras operações nas quais a pressão dentro da câmara de volume variável ou do lado de fora da câmara pode mudar. Durante tais operações, qualquer gás preso dentro da câmara de volume variável, ou bolhas que podem formar em um líquido aqui, pode mudar no volume e assim fazer com que a tampa se mova. O movimento da tampa longe da saída poderia resultar no rompimento de uma zona de esterilidade criada pela tampa. Isso é particularmente importante para seringas de baixo volume onde há tolerâncias muito menores nos tamanhos de componente e menos flexibilidade na tampa. O termo zona de esterilidade conforme usado aqui é usado para se referir à área dentro da seringa que é vedado pela tampa do acesso da extremidade da seringa. Isso pode ser a área entre uma vedação da tampa, por exemplo, uma nervura circunferencial, perto da saída e uma vedação da tampa, por exemplo, uma nervura circunferencial, mas afastado da saída. A distância entre essas duas vedações define a zona de esterilidade da tampa uma vez que a tampa é instalada dentro do cano da seringa em um ambiente estéril.

[0015] Para também auxiliar na manutenção da esterilidade durante as operações notadas acima, a tampa pode compreender em uma nervura circunferencial frontal e uma nervura circunferencial traseira e aquelas nervuras podem ser separadas em uma direção ao longo do primeiro eixo por pelo menos 3 mm, por pelo menos 3,5 mm, por pelo menos 3,75 mm ou por 4 mm ou mais. Uma ou mais nervuras adicionais (por exemplo, 2, 3, 4 ou 5 nervuras adicionais, ou entre 1-10, 2-8, 3-6 ou 4-5 nervuras adicionais) podem estar dispostas entre as nervuras frontal e traseira. Em uma modalidade, há um total de três nervuras circunferenciais.

[0016] Uma tampa com tal zona de esterilidade melhorada também pode prover proteção para o medicamento injetável durante um processo de esterilização terminal. Mais nervuras na tampa, ou uma distância maior entre as nervuras frontal e traseira podem reduzir a exposição potencial do medicamento para o agente de esterilização. Entretanto, aumentar o número de nervuras pode aumentar a fricção entre a tampa e o corpo da seringa, reduzindo a facilidade de uso. Enquanto isso pode ser superado pelo aumento da siliconização da seringa, tal aumento nos níveis de óleo de silicone é particularmente indesejável para seringas para uso oftálmico.

[0017] A aba da haste pode estar disposta dentro do diâmetro externo da haste, ou pode ser disposta do lado de fora do diâmetro externo da haste. Ao prover uma aba que se estende além do diâmetro externo da haste, mas ainda se ajusta dentro do corpo, a aba pode ajudar para estabilizar o movimento da haste dentro do corpo pela redução do movimento da haste perpendicular para o primeiro eixo. A aba da haste pode compreender qualquer aba adequada que forma elementos na haste, mas em uma modalidade, a aba da haste compreende uma porção substancialmente em formato de disco na haste.

[0018] Em uma modalidade da seringa, quando disposta com a superfície de contato do êmbolo em contato com a tampa e a câmara de volume variável está em seu volume máximo pretendido, há uma distância de não mais que cerca de 2 mm entre a aba da haste e aba do batente. Em algumas modalidades, há uma distância de menos que cerca de 1,5 mm e em algumas menos que cerca de 1mm. Essa distância é selecionada para substancialmente limitar ou prevenir movimento de recuo excessivo (longe da extremidade de saída) da tampa.

[0019] Em uma modalidade, a câmara de volume variável tem um diâmetro interno maior que 5 mm ou 6 mm, ou menor que 3 mm ou 4 mm. O diâmetro interno pode estar entre 3 mm e 6 mm, ou entre 4 mm e 5 mm.

[0020] Em outra modalidade, a seringa é dimensionada de modo a ter um volume de enchimento máximo nominal entre cerca de 0,1 ml e cerca de 1,5 ml. Em certas modalidades, o volume de enchimento máximo nominal está entre cerca de 0,5 ml e cerca de 1 ml. Em certas modalidades, o volume de enchimento máximo nominal é cerca de 0,5 ml ou cerca de 1 ml, ou cerca de 1,5 ml.

[0021] O comprimento do corpo da seringa pode ser menor que 70 mm, menor que 60 mm ou menor que 50 mm. Em uma modalidade, o comprimento do corpo da seringa está entre 45 mm e 50 mm.

[0022] Em uma modalidade, a seringa é preenchida com entre cerca de 0,01 ml e cerca de 1,5 ml (por exemplo, entre cerca de 0,05 ml e cerca de 1 ml, entre cerca de 0,1 ml e cerca de 0,5 ml, entre cerca de 0,15 ml e cerca de 0,175 ml) de uma solução de antagonista de VEGF. Em uma modalidade, a seringa é preenchida com 0,165 ml de uma solução de antagonista de VEGF. Com certeza, tipicamente uma seringa é preenchida com mais do que a dose desejada para ser administrada ao paciente, para levar em consideração desperdício

devido ao “espaço morto” dentro da seringa e agulha. Também pode haver uma certa quantidade de desperdício quando a seringa é preparada pelo médico, de modo que esteja pronta para injetar no paciente.

[0023] Assim, em uma modalidade, a seringa é preenchida com um volume de dosagem (isto é, o volume de medicamento pretendido para distribuir ao paciente) entre cerca de 0,01 ml e cerca de 1,5 ml (por exemplo, entre cerca de 0,05 ml e cerca de 1 ml, entre cerca de 0,1 ml e cerca de 0,5 ml) de uma solução de antagonista de VEGF. Em uma modalidade, o volume de dosagem está entre cerca de 0,03 ml e cerca de 0,05 ml. Por exemplo, para Lucentis, o volume de dosagem é de 0,05 ml ou 0,03 ml (0,5 mg ou 0,3 mg) de uma solução de medicamento injetável de 10 mg/ml; para Eylea, o volume de dosagem é de 0,05ml de uma solução de medicamento injetável de 40 mg/ml. Embora não aprovado para indicações oftálmicas, bevacizumab é usado sem indicação em tais indicações oftálmicas em uma concentração de 25mg/ml; tipicamente em um volume de dosagem de 0,05 ml (1,25 mg). Em uma modalidade, o volume extraível da seringa (que é a quantidade do produto obtível da seringa seguindo o preenchimento, levando em consideração a perda devido ao espaço morto na seringa e agulha) é de cerca de 0,09 ml.

[0024] Em uma modalidade, o comprimento do corpo da seringa está entre cerca de 45 mm e cerca de 50 mm, o diâmetro interno está entre cerca de 4mm e cerca de 5mm, o volume de preenchimento está entre cerca de 0,12 e cerca de 0,3 ml e o volume de dosagem está entre cerca de 0,03 ml e cerca de 0,05 ml.

[0025] Como a seringa contém uma solução do medicamento, a saída pode ser reversivelmente vedada para manter a esterilidade do medicamento. Essa vedação pode ser alcançada através do uso de um dispositivo de vedação como é conhecido na técnica. Por exemplo, o

sistema OVS<sup>®</sup> que é disponível de Vetter Pharma International GmbH.

[0026] É típico siliconizar a seringa a fim de permitir facilidade de uso, isto é, aplicar óleo de silicone dentro do cano, que diminui a força exigida para mover a tampa. Entretanto, para uso oftálmico, é desejável diminuir a probabilidade das gotículas de óleo de silicone de serem injetadas no olho. Com múltiplas injeções, a quantidade de gotículas de silicone pode de acumular no olho, causando efeitos adversos potenciais, incluindo “flutuadores” e um aumento na pressão intraocular. Além disso, o óleo de silicone pode fazer com que as proteínas se agreguem. Uma seringa típica de 1 ml compreende de 100 a 800 µg de óleo de silicone no cano, embora uma pesquisa de fabricantes relatou que de 500 a 1000 µg foram tipicamente usados nas seringas preenchidas (Badkar *et al.* 2011, AAPS PharmaSciTech, 12(2):564-572). Assim, em uma modalidade, uma seringa de acordo com a invenção compreender menos que cerca de 800 µg (isto é, cerca de menos que cerca de 500 µg, menos que cerca de 300 µg, menos que cerca de 200 µg, menos que cerca de 100 µg, menos que cerca de 75 µg, menos que cerca de 50 µg, menos que cerca de 25 µg, menos que cerca de 15 µg, menos que cerca de 10 µg) óleo de silicone no cano. Se a seringa compreende um baixo nível de óleo de silicone, isso pode ser mais que cerca de 1 µg, mais que cerca de 3 µg, mais que cerca de 5µg, mais que cerca de 7 µg ou mais que cerca de 10 µg óleo de silicone no cano. Assim, em uma modalidade, a seringa pode compreender cerca de 1 µg, cerca de 500 µg, cerca de 3 µg, cerca de 200 µg, cerca de 5µg, cerca de 100 µg ou cerca de 10 µg, cerca de 50 µg de óleo de silicone no cano. Métodos para medir a quantidade de óleo de silicone em tal cano da seringa são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, métodos de pesagem diferenciais e quantificação por espectroscopia infravermelha do óleo diluído em um solvente adequado. Vários tipos de óleo de silicone estão disponíveis, mas

tipicamente quer DC360 (Dow Corning®; com uma viscosidade de 1000cP) ou emulsão DC365 (Dow Corning®; DC360 óleo com uma viscosidade de 350cP) são usados para siliconização da seringa. Em uma modalidade, a seringa preenchida da invenção compreende emulsão DC365.

[0027] Durante o teste, foi surpreendentemente descoberto que, para seringas que têm dimensões pequenas, tais como aquelas discutidas acima, e particularmente aquelas descritas em conjunto das figuras abaixo, as forças de liberação e deslizante para a tampa dentro da seringa são substancialmente não afetadas pela redução dos níveis de siliconização muito abaixo do padrão atual para os níveis discutidos aqui. Isso está em contraste com pensamento convencional que sugeriria que se o nível de óleo de silicone é diminuído, as forças exigidas aumentariam (vide, por exemplo, Schoenknecht, AAPS National Biotechnology Conference 2007 – Abstract no. NBC07-000488, que indica que enquanto 400 µg de óleo de silicone são aceitáveis, usabilidade melhora quando aumenta para 800 µg). Ter uma força muito grande necessária para mover a tampa pode causar problemas durante o uso para alguns usuários, por exemplo, ajuste preciso da dose ou administração suave da dose pode ser feita mais difícil se resistência significativa é exigida para mover, e/ou manter em movimento, a tampa. A administração suave é particularmente importante em tecidos sensíveis tais como o olho, onde o movimento da seringa durante a administração poderia provocar dano ao tecido local. Liberação e forças deslizantes para seringas preenchidas conhecidas na técnica estão tipicamente na região de menos de 20N, mas onde as seringas preenchidas contêm cerca de 100 µg a cerca de 800µg de óleo de silicone. Em uma modalidade, a força de deslizamento/deslizante para a tampa dentro da seringa preenchida é menor que cerca de 11N ou menor que 9N, menor que 7N, menor que 5N ou entre cerca de 3N a

5N. Em uma modalidade, a força de liberação é menor que cerca de 11N ou menor que 9N, menor que 7N, menor que 5N ou entre cerca de 2N a 5N. Note que tais medições são para uma seringa preenchida, em vez de uma seringa vazia. As forças são tipicamente medidas em uma velocidade de viagem da tampa de 190 mm/min. Em uma modalidade, as forças são medidas com uma agulha de calibre 30 x 0,5 polegada anexada à seringa. Em uma modalidade, a seringa tem um volume de enchimento máximo nominal entre cerca de 0,5 ml e 1 ml, contém menos que cerca de 100 µg de óleo de silicone e tem uma força de liberação entre cerca de 2N a 5N.

[0028] Em uma modalidade, o cano da seringa tem um revestimento interno de óleo de silicone que tem uma espessura média de cerca de 450 nm ou menos (isto é, 400 nm ou menos, 350 nm ou menos, 300 nm ou menos, 200 nm ou menos, 100 nm ou menos, 50 nm ou menos, 20 nm ou menos). Métodos para medir a espessura do óleo de silicone em uma seringa são conhecidos na técnica e incluem rap.ID Layer Explorer® Application, que também pode ser usado para medir a massa de óleo de silicone dentro de um cano da seringa.

[0029] Em uma modalidade, a seringa é livre de óleo de silicone, ou substancialmente livre de óleo de silicone. Tais níveis baixos de óleo de silicone podem ser alcançados pelo uso de canos de seringa não revestidos e/ou ao evitar o uso de óleo de silicone como um lubrificante para produto contendo partes de máquina ou bombas na montagem da seringa e linha de preenchimento. Um caminho adicional para reduzir o óleo de silicone e níveis de sílica inorgânica em uma seringa preenchida é evitar o uso de tubulação de silicone nas linhas de preenchimento, por exemplo, entre tanques de armazenamento e bombas.

[0030] A seringa de acordo com a invenção também pode atender certas exigências para conteúdo particulado. Em uma modalidade, a solução oftálmica compreende não mais que 2 partículas  $\geq 50\mu\text{m}$  de

diâmetro por ml. Em uma modalidade, a solução oftálmica compreende não mais que 5 partículas  $\geq 25 \mu\text{m}$  de diâmetro por ml. Em uma modalidade, a solução oftálmica compreende não mais que 50 partículas  $\geq 10 \mu\text{m}$  de diâmetro por ml. Em uma modalidade, a solução oftálmica compreende não mais que 2 partículas  $\geq 50 \mu\text{m}$  de diâmetro por ml, não mais que 5 partículas  $\geq 25 \mu\text{m}$  de diâmetro por ml e não mais que 50 partículas  $\geq 10 \mu\text{m}$  de diâmetro por ml. Em uma modalidade, uma seringa de acordo com a invenção cumpre o documento USP789 (Farmacopeia norte-americana: Matéria Particulada em Soluções Oftálmicas). Em uma modalidade, a seringa tem baixos níveis de óleo de silicone suficiente para a seringa cumprir o documento USP789.

### **Antagonistas de VEGF**

#### **Antagonistas de VEGF de anticorpo**

[0031] VEGF é uma proteína de sinal bem caracterizada que estimula angiogênese. Dois antagonistas de VEGF de anticorpo foram aprovados para uso humano, chamados ranibizumab (Lucentis®) e bevacizumab (Avastin®).

#### **Antagonistas de VEGF de não anticorpo**

[0032] Em um aspecto da invenção, o antagonista de VEGF não anticorpo é uma imunoadesina. Uma tal imunoadesina é aflibercept (Eylea®), que foi recentemente aprovada para uso humano e também é conhecida como VEGF-trap (Holash *et al.* (2002) *PNAS USA* 99:11393-98; Riely & Miller (2007) *Clin Cancer Res* 13:4623-7s). Aflibercept é o antagonista de VEGF não anticorpo preferido para uso com a invenção. Aflibercept é uma proteína de fusão de receptor de VEGF solúvel humano recombinante consistindo em porções de receptores de VEGF humanos 1 e 2 de domínios extracelulares fundidos para a porção de Fc de IgG1 humana. Isso é uma glicoproteína dimérica com um peso molecular de proteína de 97 quilodáltons (kDa) e contém glicosilação, constituindo 15% adicionais da massa molecular total,

resultando em um peso molecular total de 115 kDa. Isso é convenientemente produzido como uma glicoproteína pela expressão em células CHO K1 recombinantes. Cada monômero pode ter a seguinte sequência de aminoácido (SEQ ID NO: 1):

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLI  
 PDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTN  
 TIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHK  
 KLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKK  
 NSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE  
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
 PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL  
 DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS  
 PG

[0033] e pontes de dissulfeto podem ser formadas entre resíduos 30-79, 124-185, 246-306 e 352-410 dentro de cada monômero e entre resíduos 211-211 e 214-214 entre os monômeros.

[0034] Outra imunoadesina de antagonista de VEGF não anticorpo atualmente em desenvolvimento pré-clínico é uma proteína de fusão de receptor de VEGF solúvel humano recombinante similar aos domínios 3 e 4 de ligação de ligante extracelular contendo laço de VEGF de VEGFR2/KDR, e domínio 2 de VEGFR1/Flt-1; esses domínios são fundidos para um fragmento de proteína de Fc de IgG humana (Li et al., 2011 *Molecular Vision* 17:797-803). Esse antagonista se liga nas isoformas VEGF-A, VEGF-B e VEGF-C. A molécula é preparada usando dois processos de produção diferentes resultando em diferentes padrões de glicosilação nas proteínas finais. As duas glicofórmulas são referidas como KH902 (conbercept) e KH906. A proteína de fusão pode ter a seguinte sequência de aminoácido (SEQ ID NO:2):

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRE

LVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLL  
 TCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTA  
 RTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTID  
 GVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVE  
 ATVGERVRLPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVS  
 ERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPE  
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK  
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP  
 SDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
 NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0035] e, como laço de VEGF, pode estar presente como um dímero. Essa proteína de fusão e moléculas relacionadas são também caracterizadas em EP1767546.

[0036] Outros antagonistas de VEGF não anticorpo incluem anticorpos miméticos (*por exemplo*, moléculas Affibody®, afitinas, afitinas, anticalinas, avímeros, peptídeos de domínio de Kunitz, e monocorpos) com atividade de antagonista de VEGF. Isso inclui proteínas de ligação recombinante compreendendo um domínio de repetição de anquirina que liga VEGF-A e previne que ele se ligue ao VEGFR-2. Um exemplo de tal molécula é DARPin® MP0112. O domínio de ligação de anquirina pode ter a seguinte sequência de aminoácido (SEQ ID NO: 3):

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRLMANGADVNTADSTGWTPHLHLPV  
 WGHLEIVEVLLKYGADVNAKDFQGWTPHLHAAAIGHQEIVEVLLKNG  
 ADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

[0037] As proteínas de ligação recombinantes compreendendo um domínio de repetição de anquirina que liga VEGF-A e previne o mesmo de se ligar ao VEGFR-2 são descritas em mais detalhes nos documentos WO2010/060748 e WO2011/135067.

[0038] Além disso, os miméticos de anticorpo específicos com atividade de antagonista de VEGF são o PRS-050 anticalina peguilado de 40 kD e o angiocept do monocorpo (CT-322).

[0039] O antagonista de VEGF não anticorpo mencionado acima pode ser modificado para também melhorar suas propriedades farmacocinéticas ou biodisponibilidade. Por exemplo, um antagonista de VEGF não anticorpo pode ser quimicamente modificado (por exemplo, peguilado) para estender sua meia vida *in vivo*. Alternativamente ou, além disso, ele pode ser modificado por glicosilação ou a adição de outros locais de glicosilação não presente na sequência de proteína da proteína natural da qual o antagonista de VEGF era derivado.

[0040] Variantes dos antagonistas de VEGF especificados acima que melhoraram as características para a aplicação desejada pode ser produzida pela adição ou exclusão dos aminoácidos. Normalmente, essas variantes da sequência de aminoácido terão uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 60% de identidade de sequência de aminoácido com as sequências de aminoácido de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 or SEQ ID NO: 3, preferencialmente pelo menos 80%, mais preferencialmente pelo menos 85%, mais preferencialmente pelo menos 90%, e mais preferencialmente pelo menos 95%, incluindo por exemplo, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, e 100%. Identidade ou homologia com respeito a essa sequência é definida como a porcentagem de resíduos de aminoácido na sequência candidate que são idênticos com SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 3, após alinhar as sequências e introduzir lacunas, se necessários, para alcançar a identidade de sequência percentual máxima, e não considerando quaisquer substituições conservadoras da identidade de sequência.

[0041] A identidade de sequência pode ser determinada pelos

métodos padrão que são comumente usados para comparar a similaridade na posição dos aminoácidos de dois polipeptídeos. Usar um programa de computador tal como BLAST ou FASTA, dois polipeptídeos são alinhados para combinação ideal de seus respectivos aminoácidos (ao longo do comprimento total de uma ou ambas as sequências ou ao longo de uma porção predeterminada de uma ou ambas as sequências). Os programas proveem uma penalidade de abertura padrão e uma penalidade de lacuna padrão, e uma matriz de pontuação tal como PAM 250 [uma matriz de pontuação padrão; vide Dayhoff et al., em Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3 (1978)] pode ser usada em conjunto com o programa de computador. Por exemplo, a identidade percentual pode então ser calculada como: o número total de combinações idênticas multiplicadas por 100 e então dividido pela soma do comprimento da sequência mais longa dentro do espaço correspondendo e o número de lacunas introduzido nas sequências mais longas a fim de alinhar as duas sequências.

[0042] Preferencialmente, o antagonista de VEGF não anticorpo da invenção se liga ao VEGF através de um ou mais domínio(s) de proteína que não são derivados do domínio de ligação de antígeno de um anticorpo. O antagonista de VEGF não anticorpo da invenção é preferencialmente proteico, mas pode incluir modificações que são não proteicas (por exemplo, peguilação, glicosilação).

#### TERAPIA

[0043] A seringa da invenção pode ser usada para tratar uma doença ocular, incluindo, entre outros neovascularização coroide, degeneração macular relacionada à idade (ambas nas formas seca e úmida), edema macular secundário para oclusão da veia retiniana (RVO) incluindo RVO ramificada (bRVO) e RVO central (cRVO), neovascularização coroide secundário para miopia patológica (PM), diabético edema macular (DME), retinopatia diabética, e retinopatia

proliferativa.

[0044] Assim, a invenção provê um método de tratamento de uma paciente que sofre de uma doença ocular selecionada de neovascularização coroide, degeneração macular relacionada à idade, edema macular secundário para oclusão da veia retiniana (RVO) incluindo RVO ramificada (bRVO) e RVO central (cRVO), neovascularização coroide secundária para miopia patológica (PM), diabético edema macular (DME), retinopatia diabética, e retinopatia proliferativa, compreendendo a etapa de administração de uma solução oftálmica para o paciente usando uma seringa preenchida da invenção. Esse método preferencialmente ainda compreende uma etapa de escorva inicial em que o médico pressiona o êmbolo da seringa preenchida para alinhar a parte predeterminada da tampa com a marca de escorva.

[0045] Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de uma doença ocular selecionada de neovascularização coroide, degeneração macular relacionada à idade, edema macular secundário para oclusão da veia retiniana (RVO) incluindo RVO ramificada (bRVO) e RVO central (cRVO), neovascularização coroide secundária para miopia patológica (PM), edema macular diabético (DME), retinopatia diabética, e retinopatia proliferativa, compreendendo administrar um antagonista de VEGF não anticorpo com uma seringa preenchida da invenção, em que o paciente recebeu previamente tratamento com um antagonista de VEGF de anticorpo.

#### KITS

[0046] Também são providos kits compreendendo as seringas preenchidas da invenção. Em uma modalidade, tal kit compreende uma seringa preenchida da invenção em uma embalagem de bolhas. A embalagem de bolhas pode em si ser estéril do lado de dentro. Em uma modalidade, as seringas de acordo com a invenção podem ser

colocadas do lado de dentro de tal embalagem de bolhas antes de sofrer esterilização, por exemplo, esterilização terminal.

[0047] Tal kit pode ainda compreender uma agulha para administração do antagonista de VEGF. Se o antagonista de VEGF deve ser administrado intravitalmente, ele é típico para usar uma agulha de calibre 30 x ½ polegada, embora agulhas de calibre 31 e calibre 32 podem ser usadas. Para administração intravítrea, as agulhas de calibre 33 e calibre 34 poderiam ser alternativamente usados. Tais kits podem ainda compreender instruções para uso. Em uma modalidade, a invenção provê um cartão contendo uma seringa preenchida de acordo com a invenção contida dentro de uma embalagem de bolhas, uma agulha e opcionalmente instruções para administração.

### ESTERILIZAÇÃO

[0048] Conforme indicado acima, um processo de esterilização terminal pode ser usado para esterilizar a seringa e tal processo pode usar um processo conhecido tal como um processo de esterilização de óxido de etileno (EtO) ou um peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). As agulhas a serem usadas com a seringa podem ser esterilizadas pelo mesmo método, como podem os kits de acordo com a invenção.

[0049] A embalagem é exposta ao gás de esterilização até o lado de fora da seringa ficar estéril. Seguindo tal processo, a superfície externa da seringa pode permanecer estéril (enquanto em sua embalagem de bolhas) por até 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses ou mais. Assim, em uma modalidade, uma seringa de acordo com a invenção (enquanto em sua embalagem de bolhas) pode ter uma vida de prateleira de até 6 meses, 9 meses, 12 meses, 15 meses, 18 meses, 24 meses ou mais. Em uma modalidade, menos de uma seringa em um milhão detectou a presença microbiana do lado de fora da seringa após 18 meses de armazenamento. Em uma

modalidade, a seringa preenchida foi esterilizada usando EtO com um Nível de Garantia de Esterilidade de pelo menos  $10^{-6}$ . Em uma modalidade, a seringa preenchida foi esterilizada usando peróxido de hidrogênio com um Nível de Garantia de Esterilidade de pelo menos  $10^{-6}$ . Com certeza, é uma exigência que as quantidades significativas do gás de esterilização não devem entrar na câmara de volume variável da seringa. O termo “quantidades significativas” conforme usado aqui se refere a uma quantidade de gás que causaria modificação inaceitável da solução oftálmica dentro da câmara de volume variável. Em uma modalidade, o processo de esterilização process causa  $\leq 10\%$  (preferencialmente  $\leq 5\%$ ,  $\leq 3\%$ ,  $\leq 1\%$ ) de alquilação do antagonista de VEGF. Em uma modalidade, a seringa preenchida foi esterilizada usando EtO, mas a superfície externa da seringa tem  $\leq 1$ ppm, preferencialmente  $\leq 0,2$  ppm de resíduo de EtO. Em uma modalidade, a seringa preenchida foi esterilizada usando peróxido de hidrogênio, mas a superfície externa da seringa tem  $\leq 1$ ppm, preferencialmente  $\leq 0,2$  ppm de resíduo de peróxido de hidrogênio. Em outra modalidade, a seringa preenchida foi esterilizada usando EtO, e o resíduo total de EtO encontrado do lado de fora da seringa e do lado de dentro da embalagem de bolhas é  $\leq 0,1$  mg. Em outra modalidade, a seringa preenchida foi esterilizada usando peróxido de hidrogênio, e o resíduo total de peróxido de hidrogênio encontrado do lado de fora da seringa e do lado de dentro da embalagem de bolhas é  $\leq 0,1$  mg.

#### GERAL

[0050] O termo “compreendendo” significa “incluindo” bem como “consistindo”, *por exemplo*, uma composição “compreendendo” X pode consistir exclusivamente de X ou pode incluir alguma coisa adicional, *por exemplo*, X + Y.

[0051] O termo “cerca de” em relação a um valor numérico x significa, *por exemplo*,  $x \pm 10\%$ .

[0052] Referências a uma porcentagem da identidade de sequência entre duas sequências de aminoácido significam que, quando alinhadas, aquela porcentagem de aminoácidos é a mesma em comparação às duas sequências. Esse alinhamento e homologia percentual ou identidade de sequência podem ser determinadas usando os programas de software conhecidos na técnica, por exemplo, aqueles descritos na seção 7.7.18 de *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30. Um alinhamento preferido é determinado pelo algoritmo de pesquisa de homologia Smith-Waterman usando uma pesquisa de lacuna afim com uma penalidade de abertura de lacuna de 12 e uma penalidade de extensão de lacuna de 2, matriz BLOSUM de 62. O algoritmo de pesquisa de homologia Smith-Waterman é divulgado em Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0053] A figura 1 mostra uma vista lateral de uma seringa.

[0054] A figura 2 mostra uma seção cruzada de uma vista de cima para baixo de uma seringa.

[0055] A figura 3 mostra uma vista de um êmbolo.

[0056] A figura 4 mostra uma seção cruzada através de um êmbolo.

[0057] A figura 5 mostra uma tampa.

#### MODOS PARA REALIZAR A INVENÇÃO

[0058] A invenção será agora descrita novamente, a título de exemplo apenas, com referência aos desenhos.

[0059] A figura 1 mostra uma vista de um lado de uma seringa 1 compreendendo um corpo 2, êmbolo 4, batente 6 e um dispositivo de vedação 8.

[0060] A figura 2 mostra uma seção cruzada através da seringa 1 da Figura 1 acima. A seringa 1 é adequada para uso em uma injeção oftálmica. A seringa 1 compreende um corpo 2, uma tampa 10 e um

êmbolo 4. A seringa 1 se estende ao longo do primeiro eixo A. O corpo 2 compreende uma saída 12 em uma extremidade de saída 14 e a tampa 10 está disposta dentro do corpo 2 de modo que a superfície frontal 16 da tampa 10 e o corpo 2 definem uma câmara de volume variável 18. A câmara de volume variável 18 contém um medicamento injetável 20 compreendendo uma solução oftálmica compreendendo um antagonista deVEGF tal como ranibizumab. O fluido injetável 20 pode ser expelido através da saída 12 pelo movimento da tampa 10 em direção à extremidade de saída 14 reduzindo assim o volume da câmara de volume variável 18. O êmbolo 4 compreende uma superfície de contato do êmbolo 22 em uma primeira extremidade 24 e a haste 26 estende-se entre a superfície de contato do êmbolo 22 e uma porção traseira 25. A superfície de contato do êmbolo 22 está disposta para entrar em contato com tampa 10, de modo que êmbolo 4 pode ser usado para mover a tampa 10 em direção à extremidade de saída 14 do corpo 2. Tal movimento reduz o volume da câmara de volume variável 18 e faz com que o fluido nele seja expelido através da saída.

[0061] O patente 6 é anexado ao corpo 2 pelo acoplamento a um flange terminal 28 do corpo 2. O patente 6 inclui porção em sanduíche 30 que é adaptada para substancialmente imprensar pelo menos algum do flange terminal 28 do corpo 2. O patente 6 é adaptado para ser acoplado ao corpo 2 do lado ao deixar um lado do patente 6 aberto de modo que o patente 6 pode ser ajustado à seringa 2.

[0062] O corpo 2 define um furo substancialmente cilíndrico 36 que tem um raio de furo. A haste 26 compreende uma aba da haste 32 direcionada longe da extremidade de saída 14. A aba da haste 32 se estende de um raio da aba da haste do primeiro eixo A, isto é, de modo que seja ligeiramente menor que o raio do furo de modo que a aba se ajuste dentro do furo 36. O patente 6 inclui uma aba de patente 34 direcionada para a extremidade de saída 14. As abas 32, 34 são

configuradas para cooperar para substancialmente prevenir o movimento da haste 26 para longe da extremidade de saída 14 quando a aba do batente 34 e a aba da haste 32 estão em contato. A aba do batente 34 sse estende do lado de fora do raio de furo para um raio menor que o raio da aba da haste de modo que a aba da haste 32 não passe a aba de batente 34 pelo movimento ao longo do primeiro eixo A. Nesse caso, a aba da haste 32 é substancialmente disco, ou anel, formado e a aba do batente 34 inclui um arco em volta de uma extremidade traseira 38 do corpo 2.

[0063] O batente 6 também inclui duas projeções de dedo 40 que se estendem em direções opostas longe do corpo 2 substancialmente perpendicular ao primeiro eixo A para facilitar o manuseio manual da seringa 1 durante o uso.

[0064] Nesse exemplo, a seringa compreende um corpo 2 de 0,5 ml preenchido com entre cerca de 0,1 e 0,3 ml de um medicamento injetável 20 compreendendo uma solução injetável de 10 mg/ml compreendendo ranibizumab. O corpo 2 da seringa tem um diâmetro interno de cerca de entre cerca de 4,5 mm e 4,8 mm, um comprimento entre cerca de 45 mm e 50 mm.

[0065] O êmbolo 4 e a tampa 10 serão descritos em mais detalhe com referência às figuras mais tarde.

[0066] A figura 3 mostra uma vista em perspectiva do êmbolo 4 da Figura 1 mostrando a superfície de contato do êmbolo 22 na primeira extremidade 24 do êmbolo 4. A haste 26 se estende da primeira extremidade 24 para a porção traseira 25. A porção traseira 25 inclui um flange em formato de disco 42 para facilitar o manuseio do dispositivo pelo usuário. O flange 42 provê uma área de superfície mais larga para contato pelo usuário do que uma extremidade desencapada 26.

[0067] A figura 4 mostra uma seção cruzada através de um corpo 2 da seringa e haste 26. A haste 26 inclui quatro nervuras longitudinais 44

e o ângulo entre as nervuras é de 90°.

[0068] A figura 5 mostra uma vista detalhada de uma tampa 10 mostrando uma superfície frontal em formato cônico 16 e três nervuras circunferenciais 52,54,56 em torno de um corpo substancialmente cilíndrico 58. A lacuna axial entre a primeira nervura 52 e a última nervura 56 é cerca de 3 mm. A superfície traseira 60 da tampa 10 inclui um recesso substancialmente central 62. O recesso central 62 inclui um furo inicial 64 tendo um primeiro diâmetro. O furo inicial 64 levando da superfície traseira 60 para dentro da tampa 10 para um recesso interno 66 tendo um segundo diâmetro, o segundo diâmetro sendo maior que o primeiro diâmetro.

#### FORÇAS DE MOVIMENTO DA TAMPA

[0069] Seringas de 0,5 ml siliconadas com <100 µg de óleo de silicone, preenchidas com Lucentis, compreendendo um de dois projetos de tampa diferentes foram testadas para força de deslizamento e liberação máxima e média. Antes do teste, as agulhas de calibre 30G x 0,5" foram anexadas às seringas. O teste foi realizado em uma velocidade de tampa de 190 mm/min sobre um comprimento de viagem de 10,9 mm. O projeto da tampa 2 tinha um aumento de 45% na distância entre a nervura circunferencial frontal e a nervura circunferencial traseira.

		Projeto da tampa 1			Projeto da tampa 2	
		Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E
Força de liberação das seringas	Média de 10 seringas	2,2N	2,3N	1,9N	2,1N	2,5N
	Valor máximo individual	2,5N	2,5N	2,3N	2,6N	2,7N
Força de deslizamento	Média de 10 seringas	3,1N	3,2N	3,1N	4,1N	4,6N
	Valor máximo individual	3,5N	3,5N	3,6N	4,7N	4,8N

[0070] Para ambos os projetos de tampa, a força de liberação média

e máxima permaneceu abaixo de 3N. Para ambos os projetos da tampa, a força de deslizamento média e máxima permaneceu abaixo de 5N.

[0071] Será entendido que a invenção foi descrita a título de exemplo apenas e modificações podem ser feitas enquanto permanecer dentro do escopo e espírito da invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Seringa preenchida esterilizada terminalmente para injeção intravítrea, a seringa compreendendo um corpo (2) formando um cano, uma tampa (10) e um êmbolo (4), o corpo (2) compreendendo uma saída (12) em uma extremidade de saída (14) e a tampa (10) estando disposta dentro do corpo (2) de modo que uma superfície frontal (16) da tampa (10) e do corpo (2) defina uma câmara de volume variável (18) da qual um fluido (20) pode ser expulso através da saída (12), o êmbolo (4) compreendendo uma superfície de contato do êmbolo (22) em uma primeira extremidade (24) e uma haste (26) que se estende entre a superfície de contato do êmbolo (22) e uma porção traseira (25), a superfície de contato do êmbolo (22) disposta para colocar em contato a tampa (10), de modo que o êmbolo (4) pode ser usado para forçar a tampa (10) em direção à extremidade de saída (14) do corpo (2), reduzindo o volume da câmara de volume variável (18), em que o fluido (20) é uma solução oftálmica que compreende ranibizumab, caracterizada pelo fato de que,

(a) a seringa tem um volume de enchimento máximo nominal entre 0,5 ml e 1 ml,

(b) a seringa é preenchida com um volume de dosagem entre 0,03 ml e 0,05 ml da solução oftálmica,

(c) o cano da seringa compreende menos que 100 µg de óleo de silicone,

(d) a seringa tem uma força de liberação da tampa (10) menor que 5N medida usando uma seringa preenchida, em uma velocidade de viagem da tampa de 190 mm/min sobre um comprimento de viagem de 10,9 mm com uma agulha 30G x 12,7 mm (30G x 0,5 polegada) anexada à seringa, e

(e) a haste (26) compreende pelo menos uma aba (32) de haste direcionada para longe da extremidade da saída (14) e a seringa

inclui uma aba de batente (34) direcionado para a extremidade da saída (14) para cooperar com a aba de haste (32) para evitar o movimento da haste (26) para longe da extremidade da saída (14) quando a aba do batente (34) e a aba da haste (32) estão em contato.

2. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a tampa (10) compreende nervuras circunferenciais (52, 54, 56).

3. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que uma nervura circunferencial frontal (52) e uma nervura circunferencial traseira (56) são separadas por pelo menos 3 mm em uma direção ao longo do eixo do corpo (2) que se estende da extremidade de saída (14) a uma extremidade traseira (38).

4. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a tampa (10) compreende pelo menos 3 nervuras circunferenciais (52, 54, 56).

5. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o cano da seringa tem um revestimento interno de óleo de silicone que tem uma espessura média de 450 nm ou menos.

6. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a seringa tem uma força de liberação da tampa entre 2N a 5N medida usando uma seringa cheia.

7. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a seringa tem uma força de deslizamento da tampa de menos que 5N.

8. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o óleo de silicone tem uma viscosidade de 350 cP e a solução oftálmica compreende ainda um ou mais de (i) não mais do que 5 partículas  $\geq 25 \mu\text{m}$  de diâmetro por ml, e (ii) não mais do que 50 partículas  $\geq 10 \mu\text{m}$  de diâmetro por ml.

9. Seringa preenchida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o batente (6) inclui duas projeções de dedo (40) que se estendem em direções opostas para longe do corpo (2) perpendicular a um primeiro eixo (A).

10. Seringa preenchida, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que contém uma solução oftálmica para uso no tratamento de uma paciente sofrendo de uma doença ocular selecionada de neovascularização coroide, degeneração macular relacionada à idade, edema macular secundário para oclusão da veia retiniana (RVO) incluindo ambos RVO ramificado (bRVO) e RVO central (cRVO), neovascularização coroide secundário para miopia patológica (PM), edema macular diabético (DME), retinopatia diabética e retinopatia proliferativa.

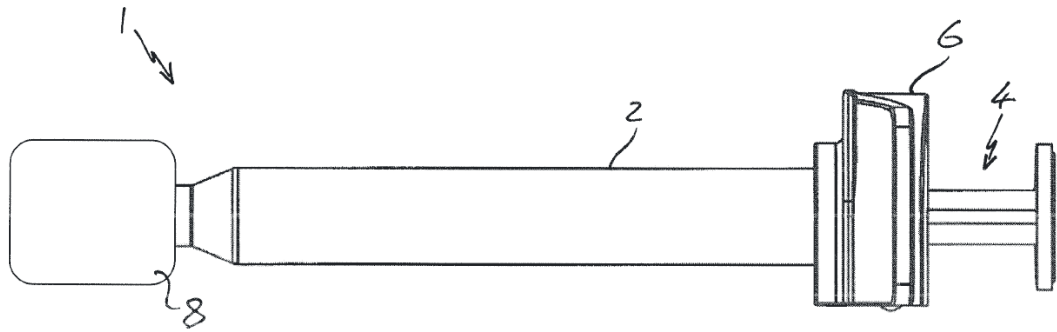


Fig 1

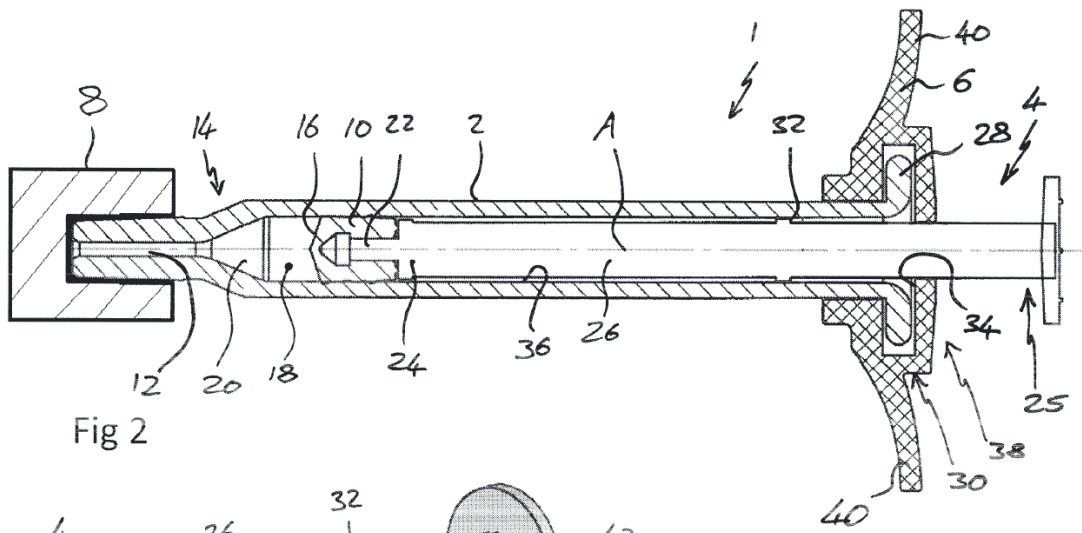


Fig 2

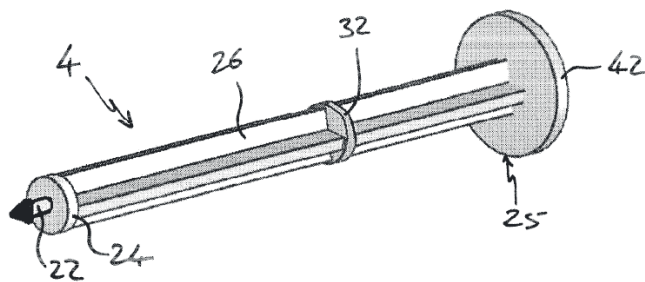


Fig 3

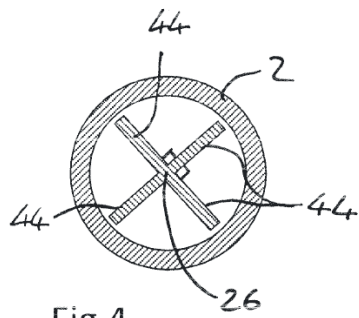


Fig 4

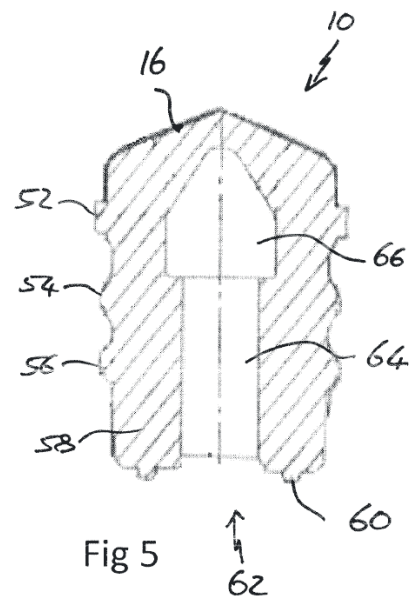


Fig 5