(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) **CH 720 999 A2**

(51) Int. Cl.: ***A61K 39/39*** *(2006.01)*
A61P 11/02 *(2006.01)*
A61P 11/06 *(2006.01)*
A61P 17/04 *(2006.01)*
A61P 37/08 *(2006.01)*

Demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) DEMANDE DE BREVET

(21) Numéro de la demande: 000601/2024

(22) Date de dépôt: 04.06.2024

(43) Demande publiée: 14.02.2025

(30) Priorité: 28.07.2023
EP EP23188544.3
22.04.2024 EP 24171754.5

(71) Requérant:
Novartis AG, Lichtstrasse 35
4056 Basel (CH)
Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990 (US)

(72) Inventeur(s):
Mathieu Paul-Léon Rigollet, 68510 Uffheim (FR)
Maria Chaikou, 4056 Basel (CH)

(74) Mandataire:
E. Blum & Co. AG, Hofwiesenstrasse 349
8050 Zürich (CH)

(54) NOUVELLES UTILISATIONS DE L'OMALIZUMAB

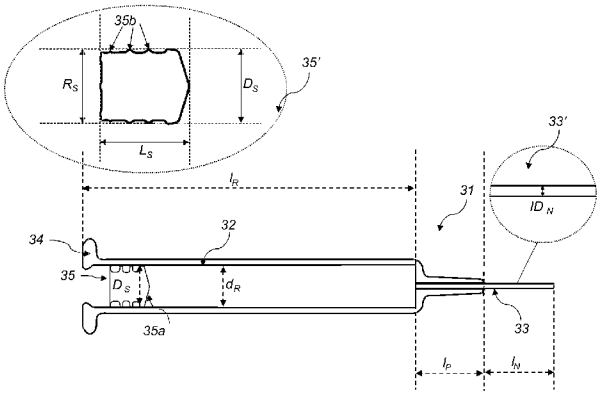
(57) L'invention concerne une seringue comprenant :

un réservoir rempli (32) de 2 ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; et laquelle seringue (31) comprend en outre:

un bouchon (35), et

une aiguille (33) de gauge 27 ; et

la seringue (31) etant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir (32) à travers l'aiguille (33) quand une force est appliquée au bouchon (35).



Description

[0001] Cette demande revendique le bénéfice des demandes de brevet européen 23188544.3 déposée le 28 juillet 2023 et 24171754.5 déposée le 22 avril 2024, dont la totalité des contenus est incorporée ici à titre de référence à toutes fins utiles.

[0002] Le présent exposé concerne des méthodes de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro a un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab au patient, laquelle formulation d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue. Le présent exposé concerne aussi une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation conformément aux méthodes décrites ici. Le présent exposé concerne aussi des seringues comprenant un réservoir rempli d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et configurées pour mettre en œuvre les méthodes décrites ici. Le présent exposé concerne aussi l'utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication d'un médicament pour l'une quelconque des méthodes de traitement divulguées ici.

Arrière-plan de l'invention

[0003] L'omalizumab est un anticorps monoclonal de type IgGlk humanisé dérivé d'ADN recombiné qui se lie sélectivement à l'immunoglobuline humaine E (IgE) et est utilisé pour traiter l'asthme allergique, les urticaires chroniques et les polypes nasaux, une allergie alimentaire médiée par l'IgE, et un urticaire spontané chronique.

[0004] Quand l'omalizumab est arrivé pour la première fois sur le marché en 2003, il était disponible uniquement sous la forme d'une poudre sèche lyophilisée (poudre lyophilisée XOLAIR®). Pour administrer le XOLAIR® au patient, il était nécessaire de reconstituer la poudre avec de l'eau stérile et ensuite d'injecter la solution résultante. Le procédé pour reconstituer la poudre lyophilisée XOLAIR® comprend l'introduction de 0,9 ou 1,4 ml d'eau pour injection dans un flacon de 75 ou 150 mg de poudre lyophilisée, respectivement, et l'agitation par tourbillonnement du flacon pendant 5 à 10 secondes environ toutes les 5 minutes pendant environ 15 à 20 minutes pour permettre à la poudre de se dissoudre complètement. Comme ce procédé est long et complexe, la poudre lyophilisée XOLAIR® ne peut être administrée que par un professionnel de la santé, ce qui limite la facilité d'utilisation et l'expérience du patient. Comme le décrit le document US2002/0045571, cette formulation reconstituée est environ 80 fois plus visqueuse que l'eau à 25°C.

[0005] Après son autorisation initiale, l'omalizumab (XOLAIR®) est devenu disponible sous la forme d'une solution à 75 mg/0,5 ml ou 150 mg/1 ml dans une seringue unidose préremplie pour délivrance par voie sous-cutanée, la seringue ayant une aiguille de gauge 26. Ceci a éliminé la nécessité d'une reconstitution immédiatement avant administration, en améliorant grandement la facilité d'utilisation, l'expérience du patient et, au final, l'acceptation par le patient et les résultats. En outre, le XOLAIR® a été approuvé pour une auto-injection, ce qui a encore amélioré la facilité d'utilisation.

[0006] L'injection sous-cutanée d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab offre des avantages (Shi et al. Subcutaneous Injection Performance in Yucatan Miniature Pigs with and without Human Hyaluronidase and Auto-injector Tolerability in Humans. AAPS PharmSciTech. Janvier 2021 ; 22 (1) : 39). Premièrement, elle offre la possibilité d'une auto-administration, ce qui limite la nécessité pour les patients de se rendre chez des prestataires de soins afin de recevoir le traitement. Deuxièmement, les injections sous-cutanées sont typiquement moins douloureuses que d'autres injections telles que les injections intraveineuses et intramusculaires. En résultat, l'injection sous-cutanée est souvent la voie préférée de délivrance des patients et aussi des professionnels de la santé.

[0007] Il y a toutefois toujours des difficultés associées aux régimes posologiques et modes d'administration actuels de l'omalizumab. Premièrement, l'omalizumab est habituellement administré à une dose de 150 mg à 375 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines, mais seulement 15 % à 20 % des patients peuvent recevoir leur traitement au XOLAIR® avec une seule injection utilisant les doses actuellement disponibles de 75 mg/0,5 ml et 150 mg/1 ml. Deuxièmement, les formulations d'omalizumab sont très visqueuses et donc une injection sous-cutanée utilisant les seringues préremplies actuellement disponibles requiert une grande force d'injection et une longue durée d'injection. En résultat, les patients et les soignants peuvent ne pas être en mesure de réaliser les injections d'omalizumab en toute confiance. Troisièmement, les injections d'omalizumab peuvent provoquer des réactions au site d'injection - d'ailleurs, chez les patients asthmatiques, les réactions au site d'injection, de toutes gravités, surviennent à une fréquence de 45 %, et les réactions sévères au site d'injection surviennent à une fréquence de 12 %. Ce problème est exacerbé par la nécessité d'administrer chaque injection à un nouveau site d'injection, et par le fait que 80 % à 85 % des patients doivent administrer les contenus de plusieurs seringues pour atteindre leur dose prescrite. Chacune de ces difficultés a un impact négatif sur l'expérience et la commodité du patient et donc un impact négatif sur l'adhésion du patient à un traitement par l'omalizumab. Dans le cas de maladies chroniques telles que celles traitées par l'omalizumab, la non-adhésion est estimée à environ 50 % (Baryakova et al. 'Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems '. Nature Reviews Drug Discovery. Mars 2023 ; volume 22, pages 387-409). On a donc besoin de résoudre les difficultés ci-dessus pour améliorer la facilité d'utilisation et l'expérience du patient et ainsi améliorer l'adhésion du patient et les résultats.

Résumé de l'invention

[0008] L'omalizumab est actuellement proposé pour une utilisation dans le traitement d'un ou plusieurs parmi :un asthme allergique ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés. L'anticorps est administré au patient par voie sous-cutanée sous la forme d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, au moyen d'une seringue ayant un réservoir rempli de 0,5 ml ou 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

[0009] Un objet de l'invention est de mettre à disposition de nouvelles utilisations de l'omalizumab, de nouvelles seringues, et de nouveaux régimes d'administration/posologie de l'omalizumab pouvant surmonter les obstacles ci-dessus afin d'améliorer la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patients, et les résultats, lors de l'utilisation d'omalizumab. En particulier, un objet de l'invention est de mettre à disposition de nouvelles utilisations qui réduisent le nombre requis d'injections individuelles par traitement, réduisent la durée et les forces d'injection requises pour délivrer la formulation d'omalizumab par voie sous-cutanée et réduisent le risque de réactions au site d'injection. Un objet de l'invention est aussi d'obtenir ces améliorations sans perte de stabilité et de pureté de l'anticorps, et tout en obtenant une bioéquivalence avec les seringues connues.

[0010] Il y a toutefois des difficultés significatives à proposer un mode d'administration d'omalizumab qui atteigne ces objets, parce que l'omalizumab est anormalement visqueux en solution, en particulier à la forte concentration requise pour une dose de 150 mg/ml. Ces difficultés sont décrites plus en détail ci-dessous.

[0011] La formulation du XOLAIR® est de 150 mg/ml d'anticorps avec 42,1 mg/ml de chlorhydrate de L-arginine, 1,37 mg/ml de L-histidine, 2,34 mg/ml de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 0,4 mg/ml de polysorbate 20 sous la forme d'une solution aqueuse (dans de l'eau stérile pour injection (USP)). Les omalizumab Xolair® à 75 mg/0,5 ml, 150 mg/1 ml et 300 mg/2 ml ont tous la même formulation, avec une concentration élevée de 150 mg/ml d'anticorps. La viscosité de l'omalizumab XOLAIR® est de 12 à 14 mPa.s à la température ambiante. Dans une expérience, la viscosité mesurée à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} était de : 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C et 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

[0012] La viscosité élevée des formulations d'omalizumab présente plusieurs difficultés dans l'obtention de l'objet de l'invention.

[0013] En général, plus la viscosité d'un fluide est élevée, et plus il faut de force et de temps pour l'injecter au moyen d'une seringue. Les patients peuvent peiner à appliquer des forces d'injection élevées aux seringues et donc peuvent échouer à pousser les bouchons jusqu'à leurs positions terminales dans la seringue pour administrer une dose complète. En outre, des forces d'injection élevées augmentent le risque de rupture de la seringue.

[0014] Des durées d'injection longues réduisent fortement l'expérience et l'observance du patient. Il est généralement accepté que les patients peuvent tenir confortablement une seringue en place pendant au maximum 20 secondes. Par conséquent, lors de l'utilisation de seringues qui injectent des médicaments pendant une durée s'approchant de 20 secondes, il y a un risque accru d'administration incomplète parce que les patients retirent prématurément la seringue du site d'injection en raison d'un inconfort.

[0015] Ces problèmes de forces élevées d'injection et de durée d'injection longue sont également exacerbés lors de l'administration de plus gros volumes d'omalizumab (> 1 ml) parce que plus le volume de fluide qui doit être injecté est important, et plus il faut de force et de temps pour l'injecter. De plus, des volumes d'administration plus importants ont aussi pour résultat des pressions plus élevées au niveau du site d'injection, ce qui conduit à une plus forte probabilité de réaction au site d'injection et d'erreurs d'injection associées.

[0016] Des lubrifiants peuvent être incorporés à l'intérieur d'une seringue (par exemple par siliconage) pour réduire la force et la durée de l'injection, mais ils peuvent engendrer une agrégation de protéines, ce qui réduit la pureté et l'efficacité de la solution d'omalizumab. De plus, une agrégation de protéines peut provoquer des blocages, en requérant ainsi davantage de force pour injecter la solution, ce qui réduit la facilité d'utilisation. Finalement, il est nécessaire de garder à l'esprit que les normes réglementaires et internationales doivent être satisfaites lors de la réalisation de quelconques améliorations aux seringues préremplies d'omalizumab actuellement disponibles.

[0017] Des études ont été effectuées pour étudier l'impact de la viscosité, du volume et du débit sur l'expérience par le patient d'une injection sous-cutanée, voir : 1) Rini et al. Enablingfaster subcutaneous delivery of larger volume, high viscosity fluids. Expert Opinion on Drug Delivery. 2022, Vol. 19, N° 9, 1165-1176, 2) Roberts et al. Novel cannula design improves large volume auto-injection rates for high viscosity solutions. Drug Delivery, 29 : 1 43-51 et 3) Berteau et al. Evaluation of the impact of viscosity, injection volume, and injection flow rate on subcutaneous injection tolerance. Medical Devices : Evidence and Research 2015 : 8 473-484. Toutefois, certaines de ces études ont été réalisées sur des solutions non biologiques et donc l'applicabilité des découvertes aux utilisations de l'omalizumab est limitée. Berteau et al. (2015) et Rini et al. (2022) font bien comprendre qu'il est difficile de prédire précisément le comportement d'un quelconque agent biologique quand il est administré par voie sous-cutanée parce que les caractéristiques uniques de chaque médicament vont avoir un impact sur son comportement. Ces caractéristiques uniques comprennent la grosseur des particules, leur forme, les caractéristiques de sédimentation/remise en suspension et le potentiel d'agrégation/agglomération ainsi que

le comportement en écoulement viscoélastique. Berteau et al. (2015) concluent que chaque dispositif de délivrance de médicament pour une injection sous-cutanée à grande vitesse d'un gros volume doit être conçu spécifiquement pour chaque médicament afin d'optimiser la facilité l'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient, et les résultats.

[0018] Les inventeurs ont surmonté les difficultés énoncées ci-dessus pour mettre à disposition de nouvelles utilisations de l'omalizumab et des méthodes de traitement qui traitent les divers problèmes en cause. Conformément à un aspect de l'invention, il est mis à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

[0019] La fourniture d'une seringue contenant 2 ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab réduit le nombre requis d'injections individuelles par traitement pour les patients auxquels est prescrite une dose supérieure à 150 mg d'omalizumab. Une fréquence d'administration réduite améliore l'adhésion et l'expérience du patient (Baryakova et al. 2023). De plus, un petit nombre d'injections conduit à un risque réduit de réaction au site d'injection, ce qui améliore encore l'adhésion et l'expérience du patient. De cette façon, la présente invention améliore la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab.

[0020] Comme cela sera démontré ci-dessous, la fourniture d'une seringue contenant une aiguille de gauge 27 réduit le temps nécessaire à la délivrance de l'omalizumab, en comparaison avec les seringues actuellement disponibles. De cette façon, la présente invention réduit la durée d'injection nécessaire à l'administration de la dose. De plus, comme la gauge de l'aiguille est supérieure à celle de la technique antérieure, l'aiguille de la présente invention a un diamètre extérieur plus petit, ce qui réduit la douleur durant l'insertion de l'aiguille. Ainsi, la présente invention améliore la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab.

[0021] Dans certains modes de réalisation, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

[0022] Des diamètres internes minimaux plus gros réduisent encore la durée d'injection requise pour administrer l'omalizumab.

[0023] Conformément à un deuxième aspect de l'invention, il est mis à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 25 à gauge 29 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, et dans laquelle une des options suivantes est satisfaite quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon,

a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes ;

b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et

c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

[0024] Des systèmes pour mesurer la durée d'injection de seringues et des méthodes de configuration desdits systèmes sont bien connus dans la technique.

[0025] L'invention réduit les forces d'injection requises, en améliorant la facilité d'utilisation et en rendant plus vraisemblable qu'une dose complète sera administrée. Ainsi, la présente invention améliore la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab.

[0026] Dans certains modes de réalisation de l'invention dans lesquels X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 8,5 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 5 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0027] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) environ 16 secondes à environ 14 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) environ 8,5 secondes à environ 6 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) environ 5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0028] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes, moins de 4,75 secondes, moins de 4,5 secondes, moins de 4,25 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0029] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3,5 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0030] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 0,5, la seringue est destinée à expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0031] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 0,5, la seringue est destinée à expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0032] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue contient :

a) au moins 76 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C ; et/ou

b) au moins 77 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois.

[0033] Dans certains modes de réalisation, le pourcentage de variant de charge principal de l'omalizumab dans la seringue, mesuré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, est réduit de 2 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois (par exemple mesurés à partir du remplissage).

[0034] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 62 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C ; et/ou

b) 62 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois.

[0035] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est réduite de 0,4 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois.

[0036] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue contient au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C.

[0037] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue contient au moins 69 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois.

[0038] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 56 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) 51 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 2,5 mois.

[0039] Dans certains modes de réalisation, la seringue contient :

a) au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) au moins 0,3 mg ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 6 mois.

[0040] Les pourcentages de variant de charge principal de l'omalizumab, le pic par chromatographie hydrophobe, et la teneur en polysorbate 20 sont des mesures de la pureté et de la stabilité de l'omalizumab. Comme cela sera démontré

ci-dessous, la présente invention préserve la pureté et la stabilité de l'omalizumab d'une manière similaire à celle d'utilisations courantes.

[0041] Dans certains modes de réalisation de l'invention, l'aiguille a une gauge parmi l'une parmi une : gauge 23, gauge 24, gauge 25, gauge 26, gauge 27, gauge 28, gauge 29, gauge 30, gauge 31, et gauge 32.

[0042] Dans certains modes de réalisation de l'invention, l'aiguille a une gauge parmi une :

a) gauge 23 définissant un diamètre interne minimal de 0,370 mm,

b) gauge 23 définissant un diamètre interne minimal de 0,317 mm,

c) gauge 24 définissant un diamètre interne minimal de 0,343 mm,

d) gauge 24 définissant un diamètre interne minimal de 0,280 mm,

e) gauge 25 définissant un diamètre interne minimal de 0,292 mm,

f) gauge 25 définissant un diamètre interne minimal de 0,232 mm,

g) gauge 26 définissant un diamètre interne minimal de 0,292 mm,

h) gauge 26 définissant un diamètre interne minimal de 0,232 mm,

i) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,277 mm,

j) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,191 mm,

k) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,184 mm,

l) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,241 mm,

m) gauge 28 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm,

n) gauge 28 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm,

o) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,265 mm,

p) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,240 mm,

q) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm,

r) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm,

s) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,240 mm,

t) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm,

u) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,165 mm,

v) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm,

w) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,176 mm,

x) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,146 mm,

y) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,125 mm,

z) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,114 mm,

aa) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,146 mm,

bb) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,125 mm,

cc) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,105 mm, et

dd) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,089 mm.

[0043] Dans certains modes de réalisation de l'invention, l'aiguille est de gauge 25 à gauge 29, de préférence de gauge 26 à gauge 28, tout spécialement de gauge 27.

[0044] Dans certains modes de réalisation, quand l'aiguille est de gauge 25, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

[0045] Dans certains modes de réalisation, quand l'aiguille est de gauge 26, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

[0046] Dans certains modes de réalisation, quand l'aiguille est de gauge 27, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

[0047] Dans certains modes de réalisation, quand l'aiguille est de gauge 28, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ; et

b) un diamètre interne minimal de 0,190 mm.

[0048] Dans certains modes de réalisation, quand l'aiguille est de gauge 29, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,265 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,190 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

de préférence l'aiguille a un diamètre interne minimal de 0,240 mm ou 0,265 mm.

[0049] Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, l'aiguille est de gauge 29. Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, l'aiguille est de gauge 29 et a un diamètre interne minimal de 0,240 mm. Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, l'aiguille est de gauge 29 et a un diamètre interne minimal de 0,265 mm.

[0050] Dans certains modes de réalisation de l'invention, le bouchon a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit ou une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE). La stratification du bouchon réduit le frottement, en réduisant les forces d'injection, en réduisant la durée de l'injection, et en rendant plus vraisemblable qu'une dose complète sera administrée. De cette façon, la présente invention améliore la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab. De plus, la stratification aide à empêcher une contamination entre le matériau du bouchon et l'omalizumab, en préservant la stabilité et la pureté de l'omalizumab.

[0051] Dans certains modes de réalisation de l'invention, le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ou est lubrifié avec une huile siliconée de 1000 cSt. Le revêtement du bouchon réduit le frottement, en réduisant les forces d'injection et en réduisant la durée de l'injection et en rendant plus vraisemblable qu'une dose complète sera administrée. De cette façon, la présente invention améliore la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab. De plus, le revêtement du bouchon aide à empêcher une contamination entre le matériau du bouchon et l'omalizumab, en préservant la stabilité et la pureté de l'omalizumab.

[0052] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue a un revêtement interne compris entre 0,3 et 1,0 mg (par exemple 0,4 ± 0,2 mg ou 0,7 ± 0,2 mg) de polydiméthylsiloxane. Le revêtement interne de la seringue réduit le frottement, en réduisant les forces d'injection, en réduisant la durée de l'injection et en rendant plus vraisemblable qu'une dose complète sera administrée. De cette façon, la présente invention améliore la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab. De plus, le revêtement interne de la seringue aide à préserver la stabilité et la pureté de l'omalizumab.

[0053] Dans certains modes de réalisation de l'invention, l'aiguille a 3 biseaux sur sa surface distale ou 5 biseaux sur sa surface distale. La surface distale biseautée réduit la douleur lors de l'insertion de l'aiguille, en améliorant l'expérience du patient et donc l'adhérence du patient et les résultats.

[0054] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la viscosité apparente de la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} est de : 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C ou 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

[0055] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue a un protecteur d'aiguille sans latex. Le protecteur d'aiguille sans latex réduit le risque de réaction au site d'injection, en améliorant l'expérience du patient et donc l'adhésion du patient et les résultats.

[0056] Dans certains modes de réalisation de l'invention la seringue a une collerette ronde au niveau d'une extrémité proximale du réservoir. Dans certains modes de réalisation de l'invention, la collerette ronde a un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm ou de 14,7 ± 0,25 mm. La collerette ronde aide la seringue à mieux supporter des forces d'injection importantes, en réduisant le risque d'une rupture de la seringue et en améliorant l'expérience du patient. Ceci est particulièrement avantageux quand la seringue de la présente invention est utilisée en combinaison avec un auto-injecteur qui retient la seringue par la collerette.

[0057] Dans certains modes de réalisation de l'invention, quand X vaut 1 ou 0,5, la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 6,35 mm ± 0,05 mm.

[0058] Dans certains modes de réalisation de l'invention, quand X vaut 1 ou 0,5, quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, il a l'un parmi :

a) un diamètre externe maximal de 6,67 mm à 7,10 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm ; et

b) un diamètre externe maximal de 6,70 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm.

[0059] Dans certains modes de réalisation de l'invention, quand X vaut 1 ou 0,5, le bouchon a au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,15 mm. Les nervures circonférentielles aident à réduire le contact entre le bouchon et la seringue, en minimisant le frottement et ainsi en réduisant la force et la durée de l'injection. De cette façon, la présente invention améliore l'expérience du patient, l'adhésion et les résultats.

[0060] Dans certains modes de réalisation de l'invention, quand X vaut 2, la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 8,65 mm ± 0,05 mm.

[0061] Dans certains modes de réalisation de l'invention, quand X vaut 2, le bouchon a un diamètre externe maximal de 9,05 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,70 ± 0,4 mm quand il n'est pas inséré dans le réservoir.

[0062] Dans certains modes de réalisation de l'invention, quand X vaut 2, le bouchon a au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur de 9,00 ± 0,15 mm. Les nervures aident à réduire le contact entre le bouchon et la seringue, en minimisant le frottement et ainsi en réduisant la force et la durée de l'injection. De cette façon, la présente invention améliore l'expérience du patient, l'adhésion et les résultats.

[0063] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la force de décollement pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage ;

b) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 3°C pendant 6 mois après remplissage.

[0064] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la force de décollement pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 3,5 N à 25°C ± 3°C après remplissage ;

b) environ 2 N à environ 4,5 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois après remplissage ;

c) environ 2,5 N à environ 5 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage ; et/ou

d) environ 2,5 N à environ 5,5 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 6 mois après remplissage.

[0065] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la force de décollement pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 3 N à environ 4,5 N après stockage à 40°C ± 3°C pendant 1,5 mois après remplissage ; et

b) environ 3 N à environ 5 N après stockage à 40°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage.

[0066] Les seringues de la présente invention nécessitent une force de décollement inférieure à celle des seringues de la technique antérieure, en réduisant la force et la durée de l'injection. De plus, les forces de décollement des seringues de la présente invention sont moins variables que pour les seringues de la technique antérieure. Il a été montré que la fiabilité des seringues est un facteur important pour réduire les erreurs d'injection (Menzella et al. Self-administration of omalizumab: why not ? A literature review and expert opinion. Expert Opinion on Biological Therapy ; Vol. 21, 2021 - 4ème publication, pages 499-507). De cette façon, la présente invention réduit le risque d'erreurs d'injection, en améliorant l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats.

[0067] La phobie des aiguilles réduit l'adhésion du patient (Baryakova et al.). Le dispositif protecteur d'aiguille de la présente invention recouvre l'aiguille pour améliorer l'expérience des patients ayant la phobie des aiguilles, en améliorant l'adhésion du patient et les résultats.

[0068] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue est fournie dans un dispositif protecteur d'aiguille comprenant un manchon d'aiguille et un piston ; et dans laquelle une force manuelle peut être appliquée au piston pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et déverrouiller le manchon d'aiguille de façon que le manchon d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille après l'injection.

[0069] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue est fabriquée par un procédé comprenant :

le remplissage aseptique du réservoir avec la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

le bouchage du réservoir avec le bouchon.

[0070] Dans certains modes de réalisation de l'invention, le remplissage aseptique est effectué au moyen d'une pompe péristaltique ou d'une pompe à piston en acier inoxydable.

[0071] Dans certains modes de réalisation de l'invention, avant le remplissage aseptique, le réservoir et l'aiguille sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux, faisceau d'électrons (faisceau-e) et/ou stérilisation à la vapeur en autoclave.

[0072] Bien que les présentes revendications concernent une méthode de traitement dans laquelle la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, on comprendra que les seringues de la présente invention peuvent être proposées seules, ou en combinaison avec un auto-injecteur, et que la présente invention englobe aussi de nouveaux régimes posologiques d'omalizumab utilisant la seringue de la présente invention. Par conséquent, des clauses additionnelles couvrant la seringue de la présente invention sont énoncées ci-dessous.

[0073] L'invention a été décrite en relation avec le traitement de : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés. Plus particulièrement, elle peut être utilisée pour un ou plusieurs parmi :

- un asthme persistant modéré à sévère chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés ;
- une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux (CRSwNP) chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus ayant une réponse inadéquate aux corticostéroïdes par voie nasale, en tant que traitement d'entretien complémentaire ;
- une allergie alimentaire médiée par une IgE chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus pour la réduction de réactions allergiques (type I), y compris une anaphylaxie, qui peuvent survenir lors d'une exposition accidentelle à un ou plusieurs aliments (et utilisable conjointement avec un évitement d'allergènes alimentaires) ; et/ou
- un urticaire spontané chronique (CSU) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement antihistaminique H1.

Brève description des dessins

[0074]

[Fig 1] La Figure 1 est un diagramme schématique d'une seringue pour délivrance sous-cutanée conformément à la technique antérieure.

[Fig 2] La Figure 2 montre les régimes posologiques actuellement utilisés pour administrer une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

[Fig 3] La Figure 3 est un diagramme schématique d'une seringue pour délivrance sous-cutanée conformément à un mode de réalisation de l'invention.

[Fig 4] La Figure 4 est un diagramme schématique d'une seringue pour délivrance sous-cutanée conformément à un mode de réalisation de l'invention.

[Fig 5] La Figure 5 est un diagramme schématique d'une seringue pour délivrance sous-cutanée conformément à un mode de réalisation de l'invention.

[Fig 6] La Figure 6 est un diagramme schématique d'une seringue pour délivrance sous-cutanée conformément à un mode de réalisation de l'invention.

[Fig 7] La Figure 7 montre les résultats expérimentaux de la durée d'injection en fonction de la force constante pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention.

[Fig 8] La Figure 8 montre les résultats expérimentaux de la force de décollement en fonction de la durée et de la température de stockage pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention.

[Fig 9] La Figure 9 montre le pourcentage de variant de charge principal de l'omalizumab, mesuré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention.

[Fig 10] La Figure 10 montre la proportion du premier pic de HIC (obtenue par chromatographie hydrophobe) pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention.

[Fig 11] La Figure 11 montre la proportion du deuxième pic de HIC pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention.

[Fig 12] La Figure 12 montre la proportion du troisième pic de HIC pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention.

[Fig 13] La Figure 13 montre la teneur en polysorbate 20 (PS20) de la seringue de la technique antérieure et des seringues de la présente invention.

[Fig 14A] Les Figures 14A et 14B montrent des diagrammes schématiques d'une seringue préremplie avec un dispositif protecteur d'aiguille.

[Fig 14B] Les Figures 14A et 14B montrent des diagrammes schématiques d'une seringue préremplie avec un dispositif protecteur d'aiguille.

[Fig 15] La Figure 15 est un diagramme schématique d'une seringue préremplie à l'intérieur d'un auto-injecteur.

[Fig 16] La Figure 16 montre le temps mesuré pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille par utilisation d'un auto-injecteur quand il est combiné à des seringues de l'invention.

[Fig 17] La Figure 17 montre de nouveaux régimes posologiques de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab conformément à la présente invention.

Description détaillée

INTRODUCTION

[0075] La présente invention met à disposition de nouvelles utilisations de l'omalizumab, de nouvelles seringues et de nouveaux régimes d'administration qui améliorent la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab. En particulier, la présente invention met à disposition de nouvelles utilisations de l'omalizumab, de nouvelles seringues et de nouveaux régimes d'administration qui réduisent le nombre requis d'injections

individuelles par traitement, réduisent la durée et les forces d'injection requises pour délivrer la formulation d'omalizumab par voie sous-cutanée et réduisent le risque de réactions au site d'injection.

[0076] Il est présenté ci-dessous une description détaillée de la présente invention et de ses avantages et améliorations par rapport aux utilisations actuelles de l'omalizumab, aux seringues actuelles et aux régimes d'administration actuels. La description détaillée de la présente invention est structurée comme suit. Premièrement, la seringue actuellement utilisée pour administrer de l'omalizumab par voie sous-cutanée est décrite en référence à la Figure 1. Le procédé de fabrication de la seringue de la Figure 1 est également décrit. Deuxièmement, sept modes de réalisation des seringues de la présente invention, conjointement avec des procédés de fabrication, sont décrits en référence aux Figures 3 à 6. Troisièmement, les résultats expérimentaux de tests effectués sur les seringues de la technique antérieure et cinq modes de réalisation de seringues de la présente invention sont décrits en référence aux Figures 7 à 13.

[0077] Comme cela sera expliqué en détail ci-dessous, les résultats expérimentaux de tests effectués sur la seringue de la technique antérieure et cinq modes de réalisation de seringues de l'invention mettent en avant les points suivants.

i) Les seringues de la présente invention expulsent l'omalizumab en moins de temps que les seringues de la technique antérieure quand des forces sont appliquées au bouchon (voir la Figure 7 et la description associée).

ii) De multiples caractéristiques des seringues de la présente invention contribuent à la durée d'injection réduite référencée au point (i), y compris, mais sans s'y limiter : la gauge de l'aiguille, le diamètre interne minimal de l'aiguille, la stratification du bouchon, le revêtement du bouchon, le nombre de biseaux sur la surface distale de l'aiguille, la collerette de la seringue, le diamètre interne maximal du bouchon et le diamètre de la nervure extérieure sur le bouchon (voir la Figure 7 et la description associée).

iii) Les seringues de la présente invention nécessitent une force de décollement inférieure à celle de la seringue de la technique antérieure (voir la Figure 8 et la description associée).

iv) Les seringues de la présente invention préservent la pureté et la stabilité de l'omalizumab et donc améliorent la biodisponibilité de l'omalizumab (voir les Figures 9 à 13 et la description associée).

[0078] En résultat, les résultats expérimentaux démontrent que les inventeurs ont mis à disposition des seringues qui réduisent la durée et les forces d'injection requises pour délivrer la formulation d'omalizumab par voie sous-cutanée et réduisent le risque de réactions au site d'injection.

[0079] En particulier, conformément à un aspect de la présente invention, il est mis à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5 et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, dans laquelle une des options suivantes est satisfaite quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon,

a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes ;

b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et

c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

[0080] Comme indiqué au point (ii) ci-dessus, de multiples caractéristiques des seringues de la présente invention contribuent à la durée d'injection réduite atteinte dans un aspect de l'invention. Toutefois, comme le démontrent les Figures 7 et 8 et la description associée, une aiguille de gauge 27 est particulièrement avantageuse pour l'obtention de la durée d'injection réduite. Par conséquent, conformément à un aspect de l'invention, la présente invention met à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 2 ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, dans laquelle la formulation d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

[0081] Comme cela sera démontré en référence aux Figures 7 et 8, pour les seringues qui administrent 0,5 ml ou 1 ml d'omalizumab, la seringue de la présente invention qui administre l'omalizumab le plus rapidement est la seringue décrite en référence à la Figure 5. Par conséquent, un mode de réalisation préféré de l'invention est une seringue selon le premier ou deuxième aspect ci-dessus, dans laquelle un ou plusieurs des suivants sont satisfaits.

a) La seringue est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab en une ou plusieurs parmi : 4,64 ± 0,22 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon, 2,54 ± 0,11 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon, et 1,39 ± 0,04 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

b) La seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane (PDMS).

c) La seringue a une aiguille de gauge 27 définissant un diamètre interne minimal ID_N de 0,277 mm.

d) Le bouchon, quand il n'est pas inséré dans le réservoir de seringue, a un diamètre externe maximal D_S de 6,70 ± 0,15 mm et une longueur L_S de 7,85 ± 0,4 mm.

e) Le bouchon a une surface distale de forme conique et au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur R_S de 6,60 ± 0,15 mm.

f) Le bouchon est formé d'un élastomère de bromobutyle et a une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE).

g) Le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV.

[0082] Finalement, comme les seringues de la présente invention atteignent une durée d'injection réduite, une force de décollement réduite en comparaison avec les seringues de la technique antérieure, tout en maintenant une pureté, une stabilité et une biodisponibilité comparables de l'omalizumab, les seringues de l'invention peuvent être utilisées pour administrer des volumes d'omalizumab plus gros que ceux des seringues de la technique antérieure, c'est-à-dire supérieurs à 0,5 ml ou 1 ml d'omalizumab à 150 mg/ml.

TERMINOLOGIE UTILISEE DANS LA DESCRIPTION DETAILLEE

[0083] Le terme „distal" se réfère à un emplacement qui est relativement plus proche d'un site d'injection, et le terme „proximal" se réfère à un emplacement qui est relativement plus éloigné du site d'injection. Le terme „environ", en relation avec une valeur numérique x, est optionnel et signifie x ± 5 %.

Volume de remplissage

[0084] Il est nécessaire de remplir les seringues afin de prendre en compte le résidu restant dans la seringue et s'assurer que la dose recommandée est expulsée hors de la seringue. Par conséquent, dans cette demande, lorsqu'il est fait référence à des seringues remplies de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, ceci devrait être compris comme

0,520 ml ± 5 %. Lorsqu'il est fait référence à des seringues remplies de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, ceci devrait être compris comme 1,020 ml ± 2,5 %. Lorsqu'il est fait référence à des seringues remplies de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, ceci devrait être compris comme 2,040 ml ± 2,75 %.

Volume extractible

[0085] Quand une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est expulsée hors d'une seringue, il va rester une certaine quantité de résidu. Dans cette demande, lorsqu'il est fait référence à des seringues expulsant 0,5 ml, ceci devrait être compris comme 0,5 ml ± 5 %. Lorsqu'il est fait référence à des seringues expulsant 1 ml, ceci devrait être compris comme 1 ml ± 5 %. Lorsqu'il est fait référence à des seringues expulsant 2 ml, ceci devrait être compris comme 2 ml ± 5 %.

Formulation d'omalizumab

[0086] Des récipients ayant une teneur nominale inférieure à 100 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab (150 mg/ml d'anticorps avec 42,1 mg/ml de chlorhydrate de L-arginine, 1,37 mg/ml de L-histidine, 2,34 mg/ml de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 0,4 mg/ml de polysorbate 20 sous la forme d'une solution aqueuse (dans de l'eau stérile pour injection (USP)) ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm. Le nombre de particules ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 25 µm peut être mesuré par un test de compte de particules avec occultation de la lumière ou un test de compte de particules microscopique comme énoncé dans la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique, chapitre 788.

[0087] Les formulations d'omalizumab utilisées conformément à l'invention peuvent contenir un tampon histidine, du chlorhydrate d'arginine, et un polysorbate (tel que le polysorbate 20). Elles peuvent avoir un pH situé dans la plage allant de 5,5 à 6,5. Une formulation utile pour de l'omalizumab à 150 mg/ml a 42,1 mg/ml de chlorhydrate d'arginine, 1,37 mg/ml d'histidine, 2,34 mg/ml de chlorhydrate d'histidine monohydraté, et 0,4 mg/ml de polysorbate 20.

UTILISATIONS ACTUELLES DE L'OMALIZUMAB

Seringue actuelle (également appelée seringue de la technique antérieure)

[0088] La Figure 1 montre un diagramme schématique d'une seringue 1 actuellement utilisée pour délivrer une solution à 150 mg/ml d'omalizumab (XOLAIR®). La seringue a un réservoir 2 ayant une longueur l_R de 54 ± 0,5 mm et un diamètre interne d_R de 6,35 ± 0,1 mm, rempli de 0,5 ml ou 1 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab (XOLAIR®). La longueur l_R de la seringue est la longueur interne maximale du réservoir de seringue. La seringue est formée de verre au borosilicate et la surface intérieure de la seringue a un revêtement interne de ≤ 1,0 mg de polydiméthylsiloxane (PDMS) ayant une viscosité cinématique d'environ 1000 cSt. L'aiguille 3 a une longueur l_N de 12,7 ± 0,2 mm s'étendant à l'extérieur de la seringue, une gauge G_N de 26 définissant un diamètre interne minimal ID_N de 0,232 mm (l'encart 3' montre une vue rapprochée du diamètre interne ID_N) et 3 biseaux sur sa surface distale. L'aiguille 3 a un revêtement interne en polydiméthylsiloxane (PDMS) ayant une viscosité cinématique d'environ 12 500 cSt. L'aiguille 3 est imperdable, ce qui signifie qu'elle est insérée dans la seringue et fixée en place avec un adhésif ; la longueur du trajet de fluide l_P entre l'extrémité distale du réservoir et l'extrémité proximale de la partie de l'aiguille 3 s'étendant à partir de la seringue est d'environ 8 mm. Une collerette 4 ayant la forme d'une collerette découpée est située au niveau de l'extrémité proximale du réservoir.

[0089] La seringue comprend aussi un bouchon 5 qui, lorsqu'il n'est pas inséré dans le réservoir de seringue 2, a un diamètre externe maximal D_S de 6,67 mm à 7,10 mm et une longueur L_S de 7,85 ± 0,4 mm. Le bouchon a une surface distale de forme conique 5a et au moins trois nervures circonférentielles 5b ayant un diamètre extérieur R_S de 6,60 ± 0,1 mm. L'encart étiqueté 5' montre une vue rapprochée du bouchon. Le bouchon est formé d'un élastomère de bromobutyle et a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit. Le bouchon est lubrifié avec l'huile siliconée DC360 Medical Fluid de 1000 cSt.

[0090] Avant utilisation, l'aiguille est enfermée par un protecteur d'aiguille en caoutchouc (non représenté) servant à maintenir la stérilité de l'aiguille. Le protecteur d'aiguille en caoutchouc est formé de caoutchouc de styrène-butadiène qui est fait d'époxypyrène, dérivé de latex de caoutchouc naturel. Le protecteur d'aiguille en caoutchouc est enfermé par un capuchon en polypropylène rigide extérieur.

[0091] La seringue 1 est une seringue pré-remplissable en verre de 1 ml BD Hypak™ avec une aiguille imperdable équipée d'un bouchon 5 qui est un bouchon BD (West) 4023/50 FluroTec®. La seringue pré-remplissable en verre de 1 ml BD Hypak™ avec une aiguille imperdable est fabriquée par Becton Dickinson. La formulation élastomère de l'élastomère de bromobutyle est 4023/50 et la résine fluorée est un revêtement en FluroTec®. Le bouchon 5 est fabriqué par West Pharmaceutical Services et fourni par Becton Dickinson. Le protecteur d'aiguille en caoutchouc est un composant en caoutchouc FM27/0 et est enfermé par un capuchon en polypropylène rigide ; le protecteur d'aiguille en caoutchouc est fabriqué par AptarGroup.

Procédé de fabrication de la seringue de la technique antérieure

[0092] Le procédé de fabrication de la seringue de la technique antérieure présenté et décrit en référence à la Figure 1 est énoncé ci-dessous.

[0093] La première étape est une décongélation et une homogénéisation d'une substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab préformulée congelée. La décongélation peut être réalisée par circulation d'un fluide de transfert thermique dans un récipient chemisé contenant la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. L'homogénéisation peut être réalisée par recirculation de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab décongelée dans une boucle de recirculation du récipient chemisé.

[0094] La deuxième étape est une filtration et un mélange de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. La filtration peut être réalisée par passage de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab à travers un filtre à membrane nominal de 0,2 µm fait en poly(fluorure de vinylidène). Le mélange peut être réalisé avec un agitateur couplé magnétiquement à l'intérieur d'un récipient de stockage chemisé contenant la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. La substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab peut éventuellement être regroupée et recongelée durant cette deuxième étape.

[0095] La troisième étape est une filtration stérile en ligne de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. La filtration en ligne peut être réalisée par passage de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab à travers un filtre à membrane nominal de 0,2 µm fait en poly(fluorure de vinylidène).

[0096] La quatrième étape est un remplissage aseptique du réservoir 2 avec l'aiguille imperdable 3 comme cela est montré et décrit en référence à la Figure 1. Le réservoir 2 est rempli de 1 ml ou 0,5 ml de formulation d'omalizumab au moyen d'une pompe à piston en acier inoxydable. La précision du dosage peut être surveillée hors ligne par la détermination du volume extractible. Avant le remplissage aseptique, les traitements suivants sont réalisés :

a) le réservoir 2 et l'aiguille imperdable 3 sont lavés avec de l'eau pour injection (WFI) et le revêtement interne de ≤ 1,0 mg de polydiméthylsiloxane (PDMS) ayant une viscosité cinématique d'environ 1000 cSt est pulvérisé sur le corps de réservoir au moyen d'une buse immergée ;

b) le protecteur d'aiguille en caoutchouc et le capuchon en polypropylène rigide extérieur sont assemblés avec le réservoir 2 et l'aiguille imperdable 3 de façon qu'ils enferment l'aiguille imperdable 3 ; et

c) le réservoir 2, l'aiguille imperdable 3, le protecteur d'aiguille en caoutchouc et le capuchon en polypropylène rigide extérieur, assemblés, subissent une stérilisation à la vapeur en autoclave.

[0097] La cinquième étape est un bouchage de la seringue, c'est-à-dire le placement du bouchon 5 dans le réservoir 2. Le bouchon peut être placé dans la position appropriée dans le réservoir 2 par une technologie de placement de bouchon à tubes. Avant le bouchage de la seringue, le bouchon 5 est stérilisé à la vapeur en autoclave.

Régimes posologiques actuels de l'omalizumab

[0098] La Figure 2 montre des régimes posologiques actuellement utilisés pour l'administration d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. La formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est administrée à des doses de 75 mg à 600 mg par injection sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines. La formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est actuellement proposée en seringues contenant 0,5 ml ou 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Par conséquent, comme le montre la Figure 2, si un patient a besoin d'une dose de 225 mg d'omalizumab, la dose doit être administrée au moyen d'une seringue contenant 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et d'une seringue contenant 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 300 mg d'omalizumab, la dose doit être administrée au moyen de deux seringues contenant chacune 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 375 mg d'omalizumab, la dose doit être administrée au moyen de trois seringues - deux seringues contenant chacune 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et une seringue contenant 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 450 mg d'omalizumab, la dose doit être administrée au moyen de trois seringues contenant chacune 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 525 mg d'omalizumab, la dose doit être administrée au moyen de quatre seringues - trois seringues contenant chacune 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et une seringue contenant 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 600 mg d'omalizumab, la dose doit être administrée au moyen de quatre seringues contenant chacune 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

Difficultés liées aux utilisations actuelles de l'omalizumab

[0099] Les difficultés liées aux utilisations actuelles de l'omalizumab ont été énoncées en détail ci-dessus. En résumé, la seringue 1 actuellement utilisée pour délivrer une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est inadaptée à une utilisation avec des volumes supérieurs à 1 ml. En raison de la viscosité élevée de la solution à 150 mg/ml d'omalizumab, des forces d'injection importantes sont requises pour injecter plus de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab en une durée d'injection acceptable pour les patients. En résultat, les patients peuvent peiner à appliquer les forces d'injection nécessaires et ainsi peuvent échouer à pousser le bouchon 5 jusqu'à sa position terminale à l'intérieur de la seringue 1 pour administrer une dose complète. En outre, même quand la seringue 1 est utilisée pour délivrer 0,5 ml ou 1 ml de

formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, il serait avantageux de réduire les forces et la durée d'injection requises, et un quelconque risque de réaction au site d'injection.

NOUVELLES UTILISATIONS DE L'OMALIZUMAB

[0100] Les Figures 3 à 6 montrent des seringues qui font partie de l'invention.

Premier et deuxième modes de réalisation de l'invention:

[0101] La Figure 3 montre une seringue 11 selon l'invention. La seringue a un réservoir 12 ayant une longueur I_R de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne d_R de 6,35 mm ± 0,05 mm et est remplie de 0,5 ml (dans un premier mode de réalisation) ou 1 ml (dans un deuxième mode de réalisation) de solution à 150 mg/ml d'omalizumab (XOLAIR®). La seringue 11 est formée de verre au borosilicate et la surface intérieure de la seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane (PDMS). La seringue a une collerette ronde 14 ayant un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm. La seringue comprend une aiguille imperdable 13 ayant une longueur I_N de 12,7 mm s'étendant à l'extérieur de la seringue, et est de gauge 27 définissant un diamètre interne minimal ID_N de 0,277 mm (l'encart 13' montre une vue rapprochée du diamètre interne ID_N). L'aiguille 13 est imperdable, ce qui signifie qu'elle est insérée dans la seringue et fixée en place avec un adhésif ; la longueur du trajet de fluide I_P entre l'extrémité distale du réservoir et l'extrémité proximale de la partie de l'aiguille 13 s'étendant à partir de la seringue est d'environ 8 mm. L'aiguille a 5 biseaux sur sa surface distale. Avant utilisation, l'aiguille 13 est enfermée par un protecteur d'aiguille en élastomère (non représenté) servant à maintenir la stérilité de l'aiguille. Le protecteur d'aiguille en élastomère peut comprendre un capuchon en polypropylène rigide extérieur. Le protecteur d'aiguille est exempt de latex.

[0102] La seringue comprend aussi un bouchon 15 qui, lorsqu'il n'est pas inséré dans le réservoir de seringue 12, a un diamètre externe maximal D_S de 6,67 mm à 7,10 mm et une longueur L_S de 7,85 ± 0,4 mm. Le bouchon a une surface distale de forme conique 15a et au moins trois nervures circonférentielles 15b ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,1 mm. L'encart étiqueté 15' montre une vue rapprochée du bouchon. Le bouchon est formé d'un élastomère de bromobutyle et a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit. Le bouchon est lubrifié avec l'huile siliconée DC360 Medical Fluid de 1000 cSt.

[0103] La seringue 11 est une seringue pré-remplissable en verre longue pour 1 ml BD Neopak™ avec une aiguille imperdable équipée d'un bouchon 15 qui est un bouchon BD (West) 4023/50 FluroTec®. La seringue pré-remplissable en verre longue pour 1 ml BD Neopak™ avec une aiguille imperdable est fabriquée par Becton Dickinson. La formulation élastomère de l'élastomère de bromobutyle est 4023/50 et la résine fluorée est un revêtement en FluroTec®. Le bouchon 15 est fabriqué par West Pharmaceutical Services et fourni par Becton Dickinson.

Troisième et quatrième modes de réalisation de l'invention

[0104] La Figure 4 montre une seringue 21 selon l'invention. La seringue 21 a un réservoir 22 ayant une longueur I_R de 54 ± 0,5 mm et un diamètre interne d_R de 6,35 mm ± 0,05 mm et est remplie de 0,5 ml (dans un troisième mode de réalisation) ou 1 ml (dans un quatrième mode de réalisation) de solution à 150 mg/ml d'omalizumab (XOLAIR®). La seringue est formée de verre au borosilicate et la surface intérieure de la seringue a un revêtement interne en huile siliconée. La seringue a une collerette ronde 24 ayant un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm. La seringue comprend une aiguille ayant une longueur I_N de 12,7 mm s'étendant à l'extérieur de la seringue, et est de gauge 27 définissant un diamètre interne minimal ID_N de 0,191 mm (l'encart 23' montre une vue rapprochée du diamètre interne ID_N). L'aiguille 23 est imperdable, ce qui signifie qu'elle est insérée dans la seringue et fixée en place avec un adhésif ; la longueur du trajet de fluide I_P entre l'extrémité distale du réservoir et l'extrémité proximale de la partie de l'aiguille 23 s'étendant à partir de la seringue est d'environ 8 mm. Avant utilisation, l'aiguille 23 est enfermée par un protecteur d'aiguille en élastomère (non représenté) servant à maintenir la stérilité de l'aiguille. Le protecteur d'aiguille en élastomère peut comprendre un capuchon en polypropylène rigide extérieur. Le protecteur d'aiguille est exempt de latex.

[0105] La seringue comprend aussi un bouchon 25 qui, lorsqu'il n'est pas inséré dans le réservoir de seringue 22, a un diamètre externe maximal D_S de 6,70 ± 0,15 mm et une longueur L_S de 7,85 ± 0,4 mm. Le bouchon a une surface distale de forme conique 25a et au moins une nervure circonférentielle 25b ayant un diamètre extérieur R_S de 6,60 ± 0,15 mm. L'encart étiqueté 25' montre une vue rapprochée du bouchon. Le bouchon est formé d'un élastomère de bromobutyle et a une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE). Le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ; il s'agit d'un revêtement dans lequel du PDMS est pulvérisé sur le bouchon, chauffé et durci aux UV sur la surface du bouchon.

[0106] La seringue 21 est une seringue pré-remplissable en verre longue pour 1 ml Nexa® avec une aiguille imperdable équipée d'un bouchon 25 qui est un bouchon West NovaPure® long pour 1 ml. La seringue pré-remplissable en verre de 1 ml Nexa® avec une aiguille imperdable est fabriquée par Ompi, une marque du groupe Stevanato. La formulation élastomère de l'élastomère de bromobutyle est 4023/50 et la stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE) est un revêtement en FluroTec®. Le bouchon 25 est fabriqué et fourni par West Pharmaceutical Services.

Cinquième et sixième modes de réalisation de l'invention

[0107] La Figure 5 montre une seringue 31 selon l'invention. La seringue a un réservoir 32 ayant une longueur I_R de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne d_R de 6,35 mm ± 0,05 mm et est remplie de 0,5 ml (dans un cinquième mode de réalisation) ou 1 ml (dans un sixième mode de réalisation) de solution à 150 mg/ml d'omalizumab (XOLAIR®). La seringue 31 est formée de verre au borosilicate et la surface intérieure de la seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane (PDMS). La seringue a une collerette ronde 34 ayant un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm. La seringue comprend une aiguille 33 ayant une longueur I_N de 12,7 mm s'étendant à l'extérieur de la seringue, et est de gauge 27 définissant un diamètre interne minimal ID_N de 0,277 mm (l'encart 33' montre une vue rapprochée du diamètre interne ID_N). L'aiguille 33 est imperdable, ce qui signifie qu'elle est insérée dans la seringue et fixée en place avec un adhésif ; la longueur du trajet de fluide I_P entre l'extrémité distale du réservoir et l'extrémité proximale de la partie de l'aiguille 33 s'étendant à partir de la seringue est d'environ 8 mm. L'aiguille a 5 biseaux sur sa surface distale. Avant utilisation, l'aiguille 33 est enfermée par un protecteur d'aiguille en élastomère (non représenté) servant à maintenir la stérilité de l'aiguille. Le protecteur d'aiguille en élastomère peut comprendre un capuchon en polypropylène rigide extérieur. Le protecteur d'aiguille est exempt de latex.

[0108] La seringue comprend aussi un bouchon 35 qui, lorsqu'il n'est pas inséré dans le réservoir de seringue 32, a un diamètre externe maximal D_S de 6,70 ± 0,15 mm et une longueur L_S de 7,85 ± 0,4 mm. Le bouchon a une surface distale de forme conique 35a et au moins une nervure circonférentielle 35b ayant un diamètre extérieur R_S de 6,60 ± 0,15 mm. L'encart étiqueté 35' montre une vue rapprochée du bouchon. Le bouchon est formé d'un élastomère de bromobutyle et a une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE). Le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ; il s'agit d'un revêtement dans lequel du PDMS est pulvérisé sur le bouchon, chauffé et durci aux UV sur la surface du bouchon.

[0109] La seringue 31 est une seringue pré-remplissable en verre longue pour 1 ml BD Neopak™ avec une aiguille imperdable équipée d'un bouchon 35 qui est un bouchon West NovaPure® long pour 1 ml. La seringue pré-remplissable en verre longue pour 1 ml BD Neopak™ avec une aiguille imperdable est fabriquée par Becton Dickinson. La formulation élastomère de l'élastomère de bromobutyle est 4023/50 et le stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE) est un revêtement en FluroTec®. Le bouchon 35 est fabriqué et fourni par West Pharmaceutical Services.

Septième mode de réalisation de l'invention

[0110] La Figure 6 montre une seringue 41 selon un septième mode de réalisation de la présente invention. La seringue a un réservoir 42 ayant une longueur I_R de 54,5 ± 0,4 mm et un diamètre interne d_R de 8,65 mm ± 0,1 mm et est remplie de 2 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab (XOLAIR®). La seringue est formée de verre au borosilicate et la surface intérieure de la seringue a un revêtement interne de 0,7 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane (PDMS). La seringue a une collerette ronde 44 ayant un diamètre maximal de 14,7 ± 0,25 mm. La seringue comprend une aiguille ayant une longueur I_N de 12,7 mm s'étendant à l'extérieur de la seringue, et est de gauge 27 définissant un diamètre interne minimal ID_N de 0,277 mm (l'encart 43' montre une vue rapprochée du diamètre interne ID_N). L'aiguille 43 est imperdable, ce qui signifie qu'elle est insérée dans la seringue et fixée en place avec un adhésif ; la longueur du trajet de fluide I_P entre l'extrémité distale du réservoir et l'extrémité proximale de la partie de l'aiguille 43 s'étendant à partir de la seringue est d'environ 8 mm. L'aiguille a 5 biseaux sur sa surface distale. Avant utilisation, l'aiguille 43 est enfermée par un protecteur d'aiguille en élastomère thermoplastique servant à maintenir la stérilité de l'aiguille. Le protecteur d'aiguille peut comprendre un capuchon en polypropylène rigide extérieur. Le protecteur d'aiguille est exempt de latex.

[0111] La seringue comprend aussi un bouchon 45 qui, lorsqu'il n'est pas inséré dans la seringue, a un diamètre externe maximal D_S de 9,05 ± 0,15 mm et une longueur L_S de 7,70 ± 0,4 mm. Le bouchon a une surface distale de forme conique 45a et comprend au moins une nervure circonférentielle 45b ayant un diamètre extérieur R_S de 9,00 ± 0,15 mm. L'encart étiqueté 45' montre une vue rapprochée du bouchon. Le bouchon est formé d'un élastomère de bromobutyle et a une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE). Le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ; il s'agit d'un revêtement dans lequel du PDMS est pulvérisé sur le bouchon, chauffé et durci aux UV sur la surface du bouchon.

[0112] La seringue 41 est une seringue pré-remplissable en verre pour 2,25 ml BD Neopak™ avec une aiguille imperdable équipée d'un bouchon 45 qui est un bouchon West NovaPure® pour 1-3 ml. La seringue pré-remplissable en verre pour 2,25 ml BD Neopak™ avec une aiguille imperdable est fabriquée par Becton Dickinson. La formulation élastomère de l'élastomère de bromobutyle est 4023/50 et le stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE) est un revêtement en FluroTec®. Le bouchon 45 est fabriqué et fourni par West Pharmaceutical Services.

[0113] Conformément à l'invention, chacune des seringues des Figures 3 à 6 peut être utilisée pour administrer par voie sous-cutanée une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

Procédés de fabrication des seringues selon la présente invention

[0114] Un procédé de fabrication des seringues selon la présente invention est énoncé ci-dessous.

[0115] La première étape est une décongélation et une homogénéisation d'une substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab préformulée congelée. La décongélation peut être réalisée par circulation d'un fluide de transfert thermique dans un récipient chemisé contenant la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. L'homogénéisation peut être réalisée par recirculation de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab décongelée dans une boucle de recirculation du récipient chemisé.

[0116] La deuxième étape est une filtration et un mélange de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. La filtration peut être réalisée par passage de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab à travers un filtre à membrane nominal de 0,2 µm fait en poly(fluorure de vinylidène). Le mélange peut être réalisé avec un agitateur couplé magnétiquement à l'intérieur d'un récipient de stockage chemisé contenant la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. La substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab peut éventuellement être regroupée et recongelée durant cette deuxième étape.

[0117] La troisième étape est une filtration stérile en ligne de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab. La filtration en ligne peut être réalisée par passage de la substance médicamenteuse à 15 % d'omalizumab à travers un filtre à membrane nominal de 0,2 µm fait en poly(fluorure de vinylidène).

[0118] La quatrième étape est un remplissage aseptique d'un réservoir 12, 22, 32, 42 avec une aiguille imperdable 13, 23, 33, 43 comme cela est montré et décrit en référence à l'une quelconque des Figures 3 à 6. Le réservoir 12, 22, 32, 42 est rempli de 0,5 ml, 1 ml ou 2 ml de formulation d'omalizumab au moyen d'une pompe péristaltique. La précision du dosage peut être surveillée par un pesage automatisé des seringues avant et après remplissage.

[0119] Un remplissage aseptique au moyen d'une pompe péristaltique a des avantages par rapport à un remplissage aseptique au moyen de pompes à piston en acier inoxydable. Premièrement, les pompes péristaltiques exercent moins de contraintes sur les protéines que les pompes à piston en acier inoxydable. Deuxièmement, contrairement aux pompes à piston en acier inoxydable, les pompes péristaltiques ne requièrent pas de nettoyage quand elles sont utilisées pour une distribution à usage unique. De cette façon, la pompe péristaltique réduit la probabilité d'une contamination croisée. Troisièmement, les pompes péristaltiques sont plus rapides à configurer et à étalonner que les pompes à piston en acier inoxydable.

[0120] Avant le remplissage aseptique, les traitements suivants sont réalisés :

a) le réservoir 12, 22, 32, 42 et l'aiguille imperdable 13, 23, 33, 43 sont lavés avec de l'eau pour injection (WFI) et le revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane (PDMS) ayant une viscosité cinématique d'environ 1000 cSt est pulvérisé sur le corps de réservoir au moyen d'une buse immergée ;

b) le protecteur d'aiguille en élastomère et le capuchon en polypropylène rigide extérieur sont assemblés avec le réservoir 12, 22, 32, 42 et l'aiguille imperdable 3 de façon qu'ils enferment l'aiguille imperdable 13, 23, 33, 43 ; et

c) le réservoir 12, 22, 32, 42, l'aiguille imperdable 13, 23, 33, 43, le protecteur d'aiguille en élastomère et le capuchon en polypropylène rigide extérieur, assemblés, sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux.

[0121] La cinquième étape est un bouchage de la seringue, c'est-à-dire le placement du bouchon 15, 25, 35, 45 dans le réservoir 12, 22, 32, 42. Le bouchon 15, 25, 35, 45 peut être placé dans la position appropriée dans le réservoir 12, 22, 32, 42 par une technologie de placement de bouchon à tubes. Avant le bouchage de la seringue, le bouchon 15, 25, 35, 45 est stérilisé. La stérilisation peut être réalisée par stérilisation à la vapeur en autoclave, faisceau d'électrons (faisceau-e) et/ou traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux.

[0122] Par conséquent, la présente invention met à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, dans laquelle la seringue est fabriquée par un procédé comprenant :

le remplissage aseptique du réservoir avec la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

le bouchage du réservoir avec le bouchon.

[0123] Dans un autre mode de réalisation, la présente invention met à disposition X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, dans lesquels le remplissage aseptique est réalisé au moyen d'une pompe péristaltique ou d'une pompe à piston en acier inoxydable.

[0124] Dans un autre mode de réalisation, la présente invention met à disposition X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, dans lesquels, avant le remplissage aseptique, le réservoir et l'aiguille sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux, faisceau d'électrons (faisceau-e) et/ou stérilisation à la vapeur en autoclave.

Nouveaux régimes posologiques de l'omalizumab

[0125] La Figure 17 montre de nouveaux régimes posologiques de la présente invention. La Figure 17 présente des régimes posologiques qui englobent l'utilisation d'un auto-injecteur doté d'une seringue de la présente invention remplie de 0,5 ml, 1 ml ou 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Toutefois, l'utilisation d'un auto-injecteur est optionnelle, et les régimes posologiques présentés peuvent aussi être mis en œuvre au moyen de seringues de l'invention quand elles ne sont pas insérées dans un dispositif et/ou quand elles sont insérées dans un dispositif protecteur d'aiguille.

[0126] Avantageusement, les seringues de la présente invention configurées pour administrer 2 ml d'omalizumab à 150 mg/ml réduisent le nombre requis d'injections en comparaison avec les régimes d'administration actuels représentés sur la Figure 2. Par exemple, comme le montre la Figure 17, si un patient a besoin d'une dose de 300 mg d'omalizumab, la dose peut être administrée au moyen d'une seule seringue de l'invention contenant 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 375 mg d'omalizumab, la dose peut être administrée au moyen de deux seringues - une seringue de l'invention remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et une seringue remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 450 mg, la dose peut être administrée au moyen de deux seringues - une seringue de l'invention remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et une seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 525 mg, la dose peut être administrée au moyen de trois seringues - une seringue de l'invention remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, une seringue remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et une seringue remplie de 1 mg de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 600 mg, la dose peut être administrée au moyen de deux seringues de l'invention remplies de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Les seringues remplies de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab peuvent être des seringues de la présente invention ou les seringues actuelles.

[0127] Les seringues peuvent être proposées seules, dans un auto-injecteur tel que l'auto-injecteur décrit en référence à la Figure 15, et/ou dans un dispositif protecteur d'aiguille tel que le dispositif protecteur d'aiguille décrit en référence aux Figures 14A et 14B. De cette façon, la présente invention améliore la commodité pour le patient et le risque de réaction au site d'injection et donc améliore l'acceptation par le patient.

[0128] Il est de plus indiqué que des volumes plus gros de médicaments très visqueux sont plus susceptibles d'être déposés plus profondément dans la couche sous-cutanée que des volumes plus petits, et donc sont moins susceptible de fuir dans la couche intradermique, ayant pour résultat une fuite du site et une réaction au site d'injection. Par conséquent, la mise à disposition d'une méthode de traitement comprenant l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab selon l'invention va avoir pour résultat moins de fuites et un risque réduit de réaction au site d'injection en comparaison avec les méthodes de traitement actuelles comprenant l'administration de 0,5 ml et 1 ml d'omalizumab à 150 mg/ml.

[0129] En outre, comme décrit précédemment, les seringues de la présente invention remplies de 0,5 ml d'omalizumab à 150 mg/ml et de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab réduisent la forces et/ou le temps requis pour l'injection en comparaison avec les seringues actuelles, en améliorant la facilité d'utilisation et en rendant plus vraisemblable qu'une dose complète sera administrée. Ainsi, la présente invention améliore la facilité d'utilisation, l'expérience du patient, l'adhésion du patient et les résultats lors de l'utilisation d'omalizumab.

[0130] Par conséquent, il est aussi mis à disposition de nouveaux régimes posologiques qui sont similaires à ceux illustrés sur la Figure 2 mais qui utilisent les seringues de la présente invention remplies de 0,5 ml d'omalizumab à 150 mg/ml et/ou de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 75 mg, la dose peut être administrée au moyen d'une seule seringue de la présente invention remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 150 mg, la dose peut être administrée au moyen d'une seule seringue de la présente invention remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab. Si un patient a besoin d'une dose de 225 mg, la dose peut être administrée au moyen d'une seringue remplie de 0,5 ml d'omalizumab à 150 mg/ml et d'une seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; parmi lesquelles l'une ou les deux des seringues sont des seringues de la présente invention. Si un patient a besoin d'une dose de 300 mg, la dose peut être administrées au moyen de deux seringues remplies de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; parmi lesquelles l'une ou les deux des seringues sont des seringues de la présente invention. Si un patient a besoin d'une dose de 375 mg, la dose peut être administrée au moyen de trois seringues - une seringue remplie de 0,5 ml d'omalizumab à 150 mg/ml et deux seringues remplies de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; parmi lesquelles au moins une des seringues est une seringue de la présente invention. Si un patient a besoin d'une dose de 450 mg, la dose peut être administrée au moyen de trois seringues, toutes les trois seringues étant remplies de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; parmi lesquelles au moins une des seringues est une seringue de la présente invention. Si un patient a besoin d'une dose de 525 mg, la dose peut être administrée au moyen de quatre seringues - une seringue remplie de 0,5 ml d'omalizumab à 150 mg/ml et trois seringues remplies de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; parmi lesquelles au moins une des seringues est une seringue de la présente invention. Si un patient a besoin d'une dose de 600 mg, la dose peut être

administrée au moyen de quatre seringues, toutes les quatre seringues étant remplies de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; parmi lesquelles au moins une des seringues est une seringue de la présente invention.

[0131] Dans les nouveaux régimes posologiques de la présente invention, les seringues peuvent être proposées seules, dans un auto-injecteur tel que l'auto-injecteur décrit en référence à la Figure 15, et/ou dans un dispositif protecteur d'aiguille tel que le dispositif protecteur d'aiguille décrit en référence aux Figures 14A et 14B.

[0132] Par conséquent, l'invention met à disposition les nouvelles méthodes de traitement suivantes.

[0133] Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 225 mg d'une formulation d'omalizumab ; laquelle méthode comprend l'une parmi :

a) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 0,5 ; et la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1 ;

b) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 0,5 ; et l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue ; et

c) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1 ; et l'administration de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue.

[0134] Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 300 mg d'une formulation d'omalizumab ; laquelle méthode comprend l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue et la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1.

[0135] Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 375 mg d'une formulation d'omalizumab ; laquelle méthode comprend l'administration de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue ; et l'une parmi :

a) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention comprenant l'administration au patient de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

b) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1 et l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue.

[0136] Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 450 mg d'une formulation d'omalizumab ; laquelle méthode comprend l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue ; et l'une parmi :

a) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention comprenant l'administration au patient de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

b) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1 et l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue.

[0137] Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien

pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 525 mg d'une formulation d'omalizumab ; laquelle méthode comprend l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue ; et l'administration de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue ; et l'une parmi :

a) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention comprenant l'administration au patient de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

b) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1 et l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue.

[0138] Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 600 mg de formulation d'omalizumab ; laquelle méthode comprend :

a) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention comprenant l'administration au patient de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et la mise en œuvre d'une méthode de l'invention comprenant l'administration au patient de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; ou

b) la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1, l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, et l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue.

[0139] Dans l'une quelconque de ces méthodes : (A) l'une des étapes requérant l'administration de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue peut comprendre la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 0,5 ; et (B) l'une des étapes requérant l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue peut comprendre la mise en œuvre d'une méthode de l'invention dans laquelle X vaut 1.

Autres modes de réalisation de l'invention

[0140] Dans certains modes de réalisation de la présente invention dans lesquels X vaut 2, la seringue peut être configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 8,5 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 5 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0141] En outre, dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 2, la seringue peut être configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) environ 16 secondes à environ 14 secondes quand une force constante de 10N est appliquée au bouchon ;

b) environ 8,5 secondes à environ 6 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) environ 5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0142] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 1, la seringue peut être configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes, moins de 4,75 secondes, moins de 4,5 secondes, moins de 4,25 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0143] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 1, la seringue peut être configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3,5 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0144] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 0,5, la seringue peut être configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0145] Dans certains modes de réalisation dans lesquels X vaut 0,5, la seringue peut être configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0146] Dans certains modes de réalisation de l'invention, l'aiguille est de gauge 25 à gauge 29, de préférence de gauge 26 à gauge 28, tout spécialement de gauge 27.

[0147] Dans certains modes de réalisation où l'aiguille est de gauge 25, l'aiguille a l'un parmi:

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

[0148] Dans certains modes de réalisation où l'aiguille est de gauge 26, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

[0149] Dans certains modes de réalisation où l'aiguille est de gauge 27, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

[0150] Dans certains modes de réalisation où l'aiguille est de gauge 28, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ; et

b) un diamètre interne minimal de 0,190 mm.

[0151] Dans certains modes de réalisation où l'aiguille est de gauge 29, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,265 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,190 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

de préférence l'aiguille a un diamètre interne minimal de 0,240 mm ou 0,265 mm.

[0152] Dans certains modes de réalisation de l'invention, l'aiguille peut comprendre 3 biseaux sur sa surface distale ou 5 biseaux sur sa surface distale.

[0153] Dans certains modes de réalisation, le bouchon peut avoir une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit ou une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE).

[0154] Dans certains modes de réalisation, le bouchon peut avoir un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ou est lubrifié avec une huile siliconée de 1000 cSt.

[0155] Dans certains modes de réalisation, la seringue peut avoir un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg ou 0,7 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

[0156] Dans certains modes de réalisation, la seringue peut avoir un protecteur d'aiguille sans latex.

[0157] Dans certains modes de réalisation, la seringue peut avoir une collerette ronde au niveau d'une extrémité proximale du réservoir ; dans d'autres modes de réalisation, la collerette ronde a un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm ou de 14,7 ± 0,25 mm.

[0158] Dans des modes de réalisation où X vaut 1 ou 0,5, la seringue peut avoir une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 6,35 mm ± 0,05 mm.

[0159] Dans des modes de réalisation où X vaut 1 ou 0,5, quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, il peut avoir l'un parmi :

a) un diamètre externe maximal de 6,67 mm à 7,10 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm ; et

b) un diamètre externe maximal de 6,70 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm.

[0160] Dans certains modes de réalisation, quand X vaut 1 ou 0,5, le bouchon peut avoir au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,15 mm.

[0161] Dans certains modes de réalisation où X vaut 2, la seringue peut avoir une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 8,65 mm ± 0,05 mm.

[0162] Dans certains modes de réalisation où X vaut 2, quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, le bouchon peut avoir un diamètre externe maximal de 9,05 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,70 ± 0,4 mm quand il n'est pas inséré dans le réservoir.

[0163] Dans certains modes de réalisation où X vaut 2, le bouchon peut avoir au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur de 9,00 ± 0,15 mm.

[0164] Dans certains modes de réalisation, la viscosité apparente de la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} est de : 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C ou 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

[0165] Bien que les aspects ci-dessus concernent une méthode de traitement comprenant l'administration au patient d'une formulation d'omalizumab, laquelle formulation d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, on comprendra que les seringues de la présente invention peuvent être proposées seules ou en combinaison avec un dispositif protecteur d'aiguille ou un auto-injecteur. Par conséquent, la présente invention met à disposition des seringues contenant une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab qui sont utilisables avec des auto-injecteurs en ce sens que les seringues de la présente invention expulsent la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab en moins de temps que les seringues de la technique antérieure quand des forces sont appliquées au bouchon.

[0166] La présente invention met à disposition une seringue comprenant :

un réservoir rempli de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab,

un bouchon, et

une aiguille ; et

qui est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

moins de 8 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

moins de 4 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0167] Dans certains modes de réalisation, la seringue est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

moins de 8 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0168] Dans certains modes de réalisation, la seringue est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 5 secondes, moins de 4,75 secondes, moins de 4,5 secondes, moins de 4,25 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon.

[0169] Dans certains modes de réalisation, la seringue est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 7,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon.

[0170] La présente invention met aussi à disposition une seringue pour injection sous-cutanée, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab,

un bouchon, et

une aiguille ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon,

laquelle seringue étant configurée pour expulser 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

moins de 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0171] Dans certains modes de réalisation, la seringue est configurée pour expulser 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0172] La présente invention met aussi à disposition une seringue pour injection sous-cutanée, la seringue comprenant un réservoir rempli de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab,
un bouchon, et

une aiguille,
la seringue étant configurée pour expulser 2 ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

[0173] Dans certains modes de réalisation, la seringue est configurée pour expulser 2 ml de formulation d'omalizumab à 150 mg/ml hors du réservoir et à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

moins de 16 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

moins de 9 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

moins de 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

[0174] Dans certains modes de réalisation, la seringue est configurée pour expulser 2 ml de formulation d'omalizumab à 150 mg/ml hors du réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

moins de 16 secondes à environ 8 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

moins de 9 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

Résultats expérimentaux

[0175] Les Figures 7 à 13 montrent des résultats expérimentaux obtenus avec la seringue de la technique antérieure (décrite en référence à la Figure 1) et cinq seringues de la présente invention (décrites en référence aux Figures 3 à 6). Le Tableau 1 résume les seringues utilisées dans les expériences.

Tableau 1 - Seringues utilisées dans les expériences

[0176]

Seringue	A	B	C	D	E	F
Décrite en référence à la	Figure 3	Figure 5	Figure 5	Figure 6	Figure 4	Figure 1
Volume de remplissage (150 mg/ml d'omalizumab)	1 ml	0,5 ml	1 ml	2 ml	1 ml	2 ml

TEMPS POUR EXPULSER UNE FORMULATION A 150 MG/ML AVEC UNE FORCE CONSTANTE (Figure 7)

[0177] Conformément à la présente invention, la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est expulsé d'une seringue en moins de temps que des seringues de la technique antérieure quand des forces sont appliquées au bouchon. La Figure 7 montre le temps mesuré pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors de seringues qui font partie de la présente invention (seringues A, C, D et E) et de la seringue de la technique antérieure (seringue F) quand une force constante de 10 N, 17 N ou 30 N est appliquée au bouchon.

[0178] Un banc d'essai motorisé fut utilisé pour appliquer une force constante à chaque seringue remplie du volume pertinent de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, et le temps pris pour déplacer le bouchon de sa position proximale à sa position distale, expulsant le contenu de la seringue dans l'air, fut mesuré. La force constante fut appliquée à un piston qui, à son tour, appliqua une force au bouchon. Dix échantillons de seringues furent testés pour chaque mesure de force constante, et la moyenne fut calculée. Ces tests furent réalisés à la température ambiante. Cette méthode de test peut être utilisée pour déterminer la performance de seringues selon l'invention.

[0179] Les échantillons de seringues furent testés immédiatement après remplissage (moment appelé point de temps 0 dans la technique).

[0180] Dans les conditions de l'expérience, la seringue de la technique antérieure (seringue F) est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en 8,53 ± 0,45 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon, 4,32 ± 0,20 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon, et 2,14 ± 0,09 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon. En d'autres termes, la seringue de la technique antérieure est configurée pour expulser une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en 0,85 ± 0,4 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

[0181] La seringue A est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en 6,73 ± 0,51 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon, 3,27 ± 0,11 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon, et 1,57 ± 0,10 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée

au bouchon. En d'autres termes, la seringue A est configurée pour expulser une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,67 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

[0182] La seringue E est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en 5,40 ± 0,23 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon, 2,84 ± 0,12 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon, et 1,67 ± 0,15 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon. En d'autres termes, la seringue E est configurée pour expulser une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,54 ± 0,2 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

[0183] La seringue C est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en 4,64 ± 0,22 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon, 2,54 ± 0,11 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon, et 1,39 ± 0,04 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon. En d'autres termes, la seringue C est configurée pour expulser une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,4 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

[0184] La seringue D est configurée pour expulser 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en 15,14 ± 0,51 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon, 8,30 ± 0,20 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon, et 4,75 ± 0,23 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon. En d'autres termes, la seringue D est configurée pour expulser une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,75 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

[0185] La Figure 7 démontre que les seringues de la présente invention (seringues A, C et E) sont configurées pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en moins de temps que la seringue de la technique antérieure (seringue F).

[0186] Par conséquent, la présente invention met à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant:

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 25 à gauge 29 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon,

dans laquelle une ou plusieurs des options suivantes sont remplies quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon,

a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes ;

b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et

c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

[0187] De plus, la Figure 7 démontre que les différents composants des seringues de la présente invention contribuent chacun à un temps d'injection plus court des seringues de la présente invention. Le bouchon 5 de la seringue F (seringue de la technique antérieure) est identique au bouchon de la seringue A, mais le réservoir 2 et l'aiguille 3 de la seringue F sont différents du réservoir 12 et de l'aiguille 13 de la seringue A. Par conséquent, comme la Figure 7 montre que la seringue A est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en moins de temps que la seringue F, les caractéristiques tant de l'aiguille 13 que du réservoir 12 de la seringue A contribuent à un temps d'injection plus court de la seringue A. De façon similaire, le réservoir 12 et l'aiguille 13 de la seringue A sont identiques au réservoir 32 et à l'aiguille 33 de la seringue C mais le bouchon 15 de la seringue A est différent du bouchon 35 de la seringue C. Par conséquent, comme la Figure 7 montre que la seringue C est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en moins de temps

que la seringue A, les caractéristiques du bouchon 35 de la seringue C contribuent au temps d'injection plus court de la seringue C. Finalement, le bouchon 35 de la seringue C est identique au bouchon 25 de la seringue E mais le réservoir 32 et l'aiguille 33 de la seringue C sont différents du réservoir 22 et de l'aiguille 23 de la Seringue E. Comme la Figure 7 montre que la seringue E est configurée pour expulser 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en moins de temps que la seringue C, les caractéristiques du réservoir 22 et de l'aiguille 23 de la seringue E contribuent au temps d'injection plus court de la seringue E.

[0188] Au vu de cela, on comprendra que les seringues de la présente invention (seringues A, B, C, D et E) ont été décrites à titre d'exemple uniquement, et que des modifications peuvent être effectuées tout en restant à l'intérieur de la portée de l'invention. Par exemple, on comprendra que le bouchon 15 peut être combiné avec le réservoir de seringue 22 et l'aiguille 33, 23 ou 13 pour former une seringue qui fait partie de l'invention. De plus, n'importe lesquelles des caractéristiques des seringues, aiguilles et bouchons de la présente invention peuvent être combinées pour former une seringue selon l'invention, y compris, mais sans s'y limiter, les gauges d'aiguille convenant pour une injection sous-cutanée (c'est-à-dire de gauge 23 à gauge 32), le diamètre interne minimal de l'aiguille, la stratification du bouchon, le revêtement du bouchon, le nombre de biseaux sur la surface distale de l'aiguille, la collerette de la seringue, le diamètre interne maximal du bouchon et le diamètre de la nervure circonférentielle extérieure sur le bouchon.

[0189] Par conséquent, la présente invention met à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 1, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 25 à gauge 29 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, dans laquelle, quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab à contenue dans le réservoir travers l'aiguille en moins de 5 secondes, moins de 4,75 secondes, moins de 4,5 secondes, moins de 4,25 secondes, ou environ 4 secondes.

[0190] En outre, la Figure 7 démontre que des aiguilles de gauge 27 sont particulièrement avantageuses en contribuant à un temps d'injection plus court des seringues de la présente invention en comparaison avec la technique antérieure parce que chacune des seringues A, C et E comprend une aiguille de gauge 27 tandis que la seringue F comprend une aiguille de gauge 26.

[0191] Par conséquent, la présente invention met à disposition une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 2 ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, dans laquelle la formulation d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

[0192] Dans certains modes de réalisation, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

[0193] Finalement, les résultats de la seringue D sur la Figure 7 démontrent que les seringues de la présente invention peuvent être utilisées pour administrer des volumes d'omalizumab plus gros que ceux des seringues de la technique antérieure, c'est-à-dire supérieurs à 0,5 ml et 1 ml de formulation d'omalizumab.

FORCE DE DECOLLEMENT (Figure 8)

[0194] Comme cela est démontré en référence à la Figure 8, les temps d'injection plus courts des seringues de la présente invention sont dus en partie au fait que les seringues de la présente invention requièrent une force de décollement inférieure à celle de la seringue de la technique antérieure. La Figure 8 montre la force de décollement mesurée requise pour déplacer le bouchon des seringues de la présente invention (seringues A, C, D et E) et de la seringue de la technique antérieure (seringue F) depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min.

[0195] Les seringues A, C, D, E et F furent remplies de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab selon les besoins et entreposées à 5°C ± 3°C, 25°C ± 3°C ou 40°C ± 3°C. La force de décollement des échantillons de seringues stockés à 5°C ± 3°C fut testée 2,5 et 6 mois après remplissage. La force de décollement des échantillons de seringues stockés à 25°C ± 3°C fut testée juste après remplissage, et 1,5, 2,5 et 6 mois après remplissage. La force de décollement des échantillons de seringues stockés à 40°C ± 3°C fut testée 1,5 et 2,5 mois après remplissage.

[0196] Un banc d'essai motorisé fut utilisé pour appliquer une force au bouchon et mesurer la force appliquée, et l'instrument fut ajusté pour déplacer le bouchon à une vitesse de 190 mm/min.

[0197] Dans les conditions de l'expérience, la force de décollement requise pour déplacer le bouchon de la seringue de la technique antérieure (seringue F) depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est l'une ou plusieurs parmi :

environ 4 N à environ 6 N après stockage à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage ;

environ 4,5 N à environ 6 N après stockage à 5°C ± 3°C pendant 6 mois après remplissage.

[0198] Dans les conditions de l'expérience, la force de décollement requise pour déplacer le bouchon de la seringue de la technique antérieure (seringue F) depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est l'une ou plusieurs parmi :

environ 4 N à environ 4,5 N à 25°C ± 3°C après remplissage ;

environ 5,5 N à environ 7 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois après remplissage ;

environ 4,5 N à environ 7,5 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage ;

et/ou

environ 7 N à environ 10 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 6 mois après remplissage.

[0199] Dans les conditions de l'expérience, la force de décollement requise pour déplacer le bouchon de la seringue de la technique antérieure (seringue F) depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est l'une ou plusieurs parmi :

environ 6 N à environ 10 N après stockage à 40°C ± 3°C pendant 1,5 mois après remplissage ; et

environ 8 N à environ 10 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage.

[0200] La Figure 8 démontre que la force de décollement requise pour déplacer le bouchon des seringues de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est bien inférieure et bien moins variable que celle pour la technique antérieure.

[0201] La force de décollement requise pour déplacer le bouchon des seringues de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est l'une ou plusieurs parmi :

environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage ;

environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 3°C pendant 6 mois après remplissage.

[0202] La force de décollement requise pour déplacer le bouchon des seringues de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est l'une ou plusieurs parmi :

environ 2 N à environ 3,5 N à 25°C ± 3°C après remplissage ;

environ 2 N à environ 4,5 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois après remplissage ;

environ 2,5 N à environ 5 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage ;

et/ou

environ 2,5 N à environ 5,5 N après stockage à 25°C ± 3°C pendant 6 mois après remplissage.

[0203] La force de décollement requise pour déplacer le bouchon des seringues de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est l'une ou plusieurs parmi :

environ 3 N à environ 4,5 N après stockage à 40°C ± 3°C pendant 1,5 mois après remplissage ; et

environ 3 N à environ 5 N après stockage à 40°C ± 3°C pendant 2,5 mois après remplissage.

PURETE & STABILITE MESUREES PAR CHROMATOGRAPHIE PAR ECHANGE D'IONS (IEC) (Figure 9)

[0204] Comme cela est démontré en référence à la Figure 9, les seringues de la présente invention préservent la pureté et la stabilité de l'omalizumab d'une manière comparable aux seringues actuelles.

[0205] La Figure 9 montre le pourcentage de variant de charge principal de l'omalizumab, mesuré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, pour la seringue de la technique antérieure (seringue F) et les seringues de la présente invention (seringues A, B, C, D et E).

[0206] Des échantillons de seringues furent remplis de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et entreposés à 5°C ± 3°C ou 25°C ± 3°C. Le pourcentage de variant de charge principal de l'omalizumab après stockage à 5°C ± 3°C fut mesuré par IEC après remplissage, après 2,5 mois de stockage et après 6 mois de stockage. Le pourcentage de variant de charge principal de l'omalizumab après stockage à 25°C ± 3°C fut mesuré par IEC après 1,5 mois de stockage et après 2,5 mois de stockage. Le Tableau 2 montre les résultats des tests.

Tableau 2 - Sous-produits et produits de dégradation par IEC, % de variant principal

[0207]

Température de stockage	Durée du stockage (mois)	Seringue A	Seringue B	Seringue C	Seringue D	Seringue E	Seringue F
5°C ± 3°C	0	76,43	76,25	76,26	76,04	76,3	75,08
	2,5	77,45	77,74	77,59	77,32	77,13	76,26
	6	77,47	77,97	78,12	77,57	77,96	77,27
25°C ± 3°C	1,5	69,28	68,99	69,18	69,26	69,28	68,87
	2,5	68,18	68,14	68,12	68,13	68,14	68,23

[0208] Comme le montrent le Tableau 2 et la Figure 9, les seringues de la présente invention (seringues A, B, C, D et E) préservent la pureté et la stabilité de l'omalizumab d'une manière similaire à la seringue de la technique antérieure (seringue F).

[0209] Les seringues de la présente invention contiennent au moins 76 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C. Ceci démontre que les seringues de la présente invention préservent la pureté de l'omalizumab d'une manière comparable à la seringue de la technique antérieure (seringue F), qui ne contenait que 75,08 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après remplissage avec 1 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C.

[0210] Les seringues de la présente invention préservent aussi la stabilité de l'omalizumab d'une manière similaire à la seringue de la technique antérieure. Les seringues de la présente invention contiennent au moins 77 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elles ont été remplies avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab puis stockées à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois, comparés à 76 % pour la seringue de la technique antérieure dans les mêmes conditions. En outre, les seringues de la présente invention contiennent au moins 69 % de variant de charge principal de l'omalizumab après qu'elles ont été remplies avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab puis stockées à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois.

PURETE & STABILITE MESUREES PAR CHROMATOGRAPHIE HYDROPHOBE (HIC) (Figures 10 à 12)

[0211] Comme cela est démontré en référence à la Figure 10, les seringues de la présente invention préservent la pureté et la stabilité de l'omalizumab d'une manière similaire aux seringues de la technique antérieure d'une manière similaire à la seringue actuelle.

[0212] La Figure 10 montre la proportion du premier pic de HIC pour la seringue de la technique antérieure (seringue F) et les seringues de la présente invention (seringues A, B, C, D et E). La Figure 11 montre la proportion du deuxième pic de HIC pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention. La Figure 12 montre la proportion du troisième pic de HIC pour la seringue de la technique antérieure et les seringues de la présente invention.

[0213] Des échantillons de seringues furent remplis de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et entreposés à 5°C ± 3°C ou 25°C ± 3°C. Les proportions des premier, deuxième et troisième pics de HIC des seringues stockées à 5°C ± 3°C furent mesurées après remplissage, après 2,5 mois de stockage et après 6 mois de stockage. Les proportions des premier, deuxième et troisième pics de HIC des seringues stockées à 25°C ± 3°C furent mesurées après 1,5 mois de stockage et après 2,5 mois de stockage. Les Tableaux 3, 4 et 5 montrent les résultats des tests.

Tableau 3 - Sous-produits et produits de dégradation par HIC, Pic 1 %

[0214]

Température de stockage	Durée du stockage (mois)	Seringue A	Seringue B	Seringue C	Seringue D	Seringue E	Seringue F
5°C ± 3°C	0	62,8	62,7	62,8	62,8	62,8	60,2
	2,5	62,3	62,4	62,3	62,3	62,4	59,7
	6	65,6	65,7	65,6	65,7	65,4	63,1
25°C ± 3°C	1,5	56,1	56,0	56,2	56,2	56,2	53,8
	2,5	51,2	51,3	51,3	51,3	51,3	49,9

Tableau 4 - Sous-produits et produits de dégradation par HIC, Pic 2 %

[0215]

Température de stockage	Durée du stockage (mois)	Seringue A	Seringue B	Seringue C	Seringue D	Seringue E	Seringue F
5°C ± 3°C	0	27,6	27,7	27,6	27,6	27,6	28,2
	2,5	27,0	27,0	26,9	26,9	27,0	27,6
	6	22,5	22,7	22,5	22,6	22,9	23,5
25°C ± 3°C	1,5	24,3	24,2	24,3	24,3	24,3	25,1
	2,5	22,6	22,5	22,5	22,5	22,6	23,3

Tableau 5 - Sous-produits et produits de dégradation par HIC, Pic 3 %

[0216]

Température de stockage	Durée du stockage (mois)	Seringue A	Seringue B	Seringue C	Seringue D	Seringue E	Seringue F
5°C ± 3°C	0	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3	7,7
	2,5	7,1	6,9	7,0	7,0	6,9	8,3
	6	8,0	7,8	7,9	7,9	7,9	9,1
25°C ± 3°C	1,5	12,1	12,1	11,9	12,0	12,1	13,1
	2,5	17,2	17,1	17,1	17,2	17,2	17,9

[0217] Comme le démontrent le Tableau 3 et la Figure 10, les seringues de la présente invention (seringues A, B, C, D et E) préservent la pureté et la stabilité de l'omalizumab d'une manière comparable à la seringue de la technique antérieure (seringue F).

[0218] La proportion du premier pic de HIC est d'au moins 62 % pour les seringues de la présente invention après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C. Ceci démontre que les seringues de la présente invention préservent la pureté de l'omalizumab d'une manière comparable à la seringue de la technique antérieure (seringue F), qui avait un premier pic de HIC de 60,2 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C.

[0219] Les seringues de la présente invention préservent aussi la stabilité de l'omalizumab. La proportion du premier pic de HIC est d'au moins 62 % pour les seringues de la présente invention après qu'elles ont été remplies avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab puis stockées à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois, comparée à 59 % pour la seringue de la technique antérieure dans les mêmes conditions. La proportion du premier pic de HIC est d'au moins56 % pour les seringues de la présente invention après qu'elles ont été remplies avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab puis stockées à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois, comparée à 53,8 % pour la seringue de la technique antérieure dans les mêmes conditions. La proportion du premier pic de HIC est d'au moins 51 % pour les seringues de la présente invention qu'elles ont été remplies avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab puis stockées à 25°C ± 3°C pendant 2,5 mois, comparée à 49,9 % pour la seringue de la technique antérieure dans les mêmes conditions.

[0220] Par conséquent, dans certains modes de réalisation de l'invention, la proportion du premier pic de la seringue, mesurée par chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 62 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C ; et/ou

b) 62 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois.

[0221] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la proportion du premier pic de la seringue, mesurée par chromatographie hydrophobe, est réduite de 0,4 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 3°C pendant 2,5 mois.

[0222] Dans certains modes de réalisation de l'invention, la proportion du premier pic de la seringue, mesurée par chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 56 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) 51 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 2,5 mois.

TENEUR EN POLYSORBATE 20 (Figure 13)

[0223] Comme cela est démontré en référence à la Figure 13, les seringues de la présente invention préservent la pureté et la stabilité de l'omalizumab d'une manière similaire aux seringues actuelles.

[0224] La Figure 13 montre la teneur en polysorbate 20 (PS20) de la seringue de la technique antérieure et de seringues de la présente invention.

[0225] Des échantillons de seringues furent remplis de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et entreposés à 5°C ± 3°C ou 25°C ± 3°C. La teneur en polysorbate 20 fut mesurée pour chaque échantillon après remplissage, après 2,5 mois de stockage et après 6 mois de stockage. Le Tableau 6 montre les résultats des tests.

Tableau 6 - Dosage d'excipient PS20 par HPLC (mg/ml)

[0226]

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

[0227] Comme le démontrent le Tableau 6 et la Figure 13, les seringues de la présente invention (seringues A, B, C, D et E) préservent la pureté et la stabilité de l'omalizumab d'une manière comparable à la seringue de la technique antérieure (seringue F).

[0228] La teneur en polysorbate 20 des seringues de la présente invention est d'au moins 0,4 mg/ml après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C. Ceci démontre que les seringues de la présente invention préservent la pureté de la solution à 150 mg/ml d'omalizumab d'une manière comparable à la seringue de la technique antérieure (seringue F), qui contient une teneur en polysorbate 20 de 0,392 mg/ml dans les mêmes conditions.

[0229] Les seringues de la présente invention préservent aussi la stabilité de l'omalizumab. La teneur en polysorbate 20 des seringues de la présente invention est d'au moins 0,4 mg/ml pour les seringues de la présente invention après qu'elles ont été remplies avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab puis stockées à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois, comparée à 0,360 mg/ml pour la seringue de la technique antérieure dans les mêmes conditions. La teneur en polysorbate 20 des seringues de la présente invention est d'au moins 0,3 mg/ml pour les seringues de la présente invention après qu'elles ont été remplies avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab puis stockées à 25°C ± 3°C pendant 6 mois, comparée à 0,289 mg/ml pour la seringue de la technique antérieure dans les mêmes conditions.

[0230] Par conséquent, dans certains modes de réalisation, la seringue contient au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 3°C.

[0231] Dans certains modes de réalisation, la seringue contient :

a) au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) au moins 0,3 mg ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 3°C pendant 6 mois.

DISPOSITIFS PROTECTEURS D'AIGUILLE

[0232] Bien que la présente demande décrite une méthode de traitement dans laquelle une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, on comprendra que les seringues de la présente invention peuvent être fournies seules, ou en combinaison avec un dispositif protecteur d'aiguille.

[0233] Les Figures 14A et 14B montrent des diagrammes schématiques d'une seringue préremplie 50 conformément à la présente invention avec un dispositif protecteur d'aiguille 60. La Figure 14A montre une configuration avant utilisation et la Figure 14B montre une configuration utilisée.

[0234] Un piston 51 est présent et comprend une tige de piston 53 et une tête de piston 52. Un utilisateur peut appliquer une force manuelle à la tête de piston 52 dans une direction distale pour expulser manuellement le fluide contenu dans le réservoir à travers l'aiguille. Quand le piston atteint la fin de son mouvement distal, il peut déverrouiller des bras de retenue de protecteur d'aiguille 54 disposés à l'intérieur du dispositif protecteur d'aiguille, en libérant un manchon d'aiguille 55. Quand le dispositif protecteur d'aiguille est retiré d'un site d'injection, le manchon d'aiguille 15 peut s'étendre sous la contrainte du ressort de protecteur d'aiguille 56 pour recouvrir l'aiguille, comme le montre la Figure 14B.

[0235] Par conséquent, dans certains modes de réalisation de la présente invention, la seringue est fournie dans un dispositif protecteur d'aiguille comprenant un manchon d'aiguille et un piston ; et dans laquelle une force manuelle peut être appliquée au piston pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et déverrouiller le manchon d'aiguille de façon que le manchon d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille après l'injection.

AUTO-INJECTEURS

[0236] Bien que la présente demande décrive une méthode de traitement dans laquelle une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, on comprendra que les seringues de la présente invention peuvent être fournies seules, ou en combinaison avec un auto-injecteur. Par conséquent, dans certains modes de réalisation de l'invention, la seringue est fournie dans un auto-injecteur.

[0237] La Figure 15 est un diagramme schématique d'une seringue préremplie 111 à l'intérieur d'un auto-injecteur 100. L'auto-injecteur comprend un boîtier 101 configuré pour contenir la seringue 111 et un mécanisme d'entraînement 102 configuré pour appliquer une force au bouchon dans une direction distale et expulser du fluide depuis la seringue à travers l'aiguille. Un mécanisme déclencheur 103 est disposé pour actionner le mécanisme d'entraînement. Dans l'exemple représenté sur la Figure 15, le déclencheur 103 est déplacé dans la direction de la flèche, en s'éloignant de la seringue préremplie.

[0238] La seringue comprend un réservoir rempli de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, un bouchon et une aiguille. Comme on l'appréciera, l'auto-injecteur 100 peut aussi être combiné avec n'importe laquelle des seringues de l'invention - davantage de détails sur les seringues de l'invention et le volume de remplissage sont décrits en référence aux Figures 3 à 6.

[0239] Le mécanisme d'entraînement 102 est configuré pour appliquer une force au bouchon pour entraîner le bouchon à travers le réservoir en direction de l'aiguille pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille.

[0240] Un mécanisme déclencheur 103 est présent et est mobile depuis une position de maintien, dans laquelle le mécanisme d'entraînement est maintenu en position de repos, à une position de libération, dans laquelle le mécanisme d'entraînement est libéré, en conséquence de quoi le mécanisme d'entraînement entraîne le bouchon à travers le réservoir en direction de l'aiguille pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 1 seconde à environ 17 secondes.

[0241] Dans le mode de réalisation représenté sur la Figure 15, le mécanisme d'entraînement est configuré pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 1 seconde à 17 secondes par l'application d'une force moyenne d'au moins 10 N au bouchon sur la période de temps pendant laquelle la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est expulsée. Dans certains modes de réalisation, le mécanisme d'entraînement est configuré pour appliquer une force moyenne d'au moins 11 N au bouchon, d'au moins 12 N, d'au moins 13 N, d'au moins 14 N, d'au moins 15 N, d'au moins 16 N, d'au moins 17 N, d'au moins 18 N, d'au moins 19 N, d'au moins 20 N, d'au moins 21 N, d'au moins 22 N, d'au moins 23 N, d'au moins 24 N, d'au moins 25 N, d'au moins 26 N, d'au moins 27 N, d'au moins 28 N, d'au moins 29 N, d'au moins 30 N, d'au moins 31 N, d'au moins 32 N, d'au moins 33 N, d'au moins 34 N, d'au moins 35 N, d'au moins 36 N, d'au moins 37 N, d'au moins 38 N, d'au moins 39 N ou d'au moins 40 N.

[0242] Dans le mode de réalisation représenté sur la Figure 15, le mécanisme d'entraînement comprend un ressort hélicoïdal configuré pour appliquer une force moyenne de 25 N au bouchon. La force moyenne peut être calculée par détermination de la force appliquée au bouchon au début de l'injection (quand le mécanisme d'entraînement est libéré) et de la force appliquée au bouchon à la fin de l'injection (quand le bouchon a été entraîné à travers le réservoir jusqu'à son engagement avec l'extrémité distale du réservoir et ne peut plus être entraîné davantage), et calcul de la moyenne des deux forces. Comme le comprendra l'homme du métier, on peut utiliser la loi de Hooke pour calculer la force appliquée par un ressort donné à une extension donnée.

[0243] Bien que le mécanisme d'entraînement de l'auto-injecteur représenté sur la Figure 15 comprenne un ressort d'entraînement hélicoïdal, l'invention n'est pas limitée à un tel mécanisme d'entraînement. On peut utiliser d'autres types de mécanisme d'entraînement pour appliquer une force moyenne d'au moins 10 N au bouchon pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps inférieure à 17 secondes conformément à la présente invention. Par exemple, on peut utiliser un mécanisme d'entraînement comprenant un ressort de torsion ou un entraînement électromécanique.

[0244] L'auto-injecteur comprend en outre un capuchon d'auto-injecteur (non représenté). Le capuchon d'auto-injecteur est configuré pour être en engagement permanent avec le protecteur d'aiguille de seringue (décrit plus en détail en référence aux Figures 3 et 6) et en engagement libérable avec le boîtier d'auto-injecteur. Quand le capuchon d'auto-injecteur est désengagé du boîtier, il retire le protecteur d'aiguille de la seringue, en permettant ainsi un accès à l'aiguille.

TEMPS POUR EXPULSER LA FORMULATION D'OMALIZUMAB AU MOYEN D'UN AUTO-INJECTEUR COMBINE A DES SERINGUES DE LA PRESENTE INVENTION (Figure 16)

[0245] La Figure 16 montre le temps mesuré pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille par utilisation d'un auto-injecteur quand il est combiné à des seringues de l'invention.

[0246] Quatre auto-injecteurs, tels que présentés et décrits en référence à la Figure 15, furent testés. Le premier auto-injecteur fut doté d'une seringue A. Le deuxième auto-injecteur fut doté d'une seringue E. Le troisième auto-injecteur fut doté d'une seringue C. Le quatrième auto-injecteur fut doté d'une seringue D. Le mécanisme déclencheur de chaque auto-injecteur fut déplacé de la position de maintien à la position de libération et le temps pour que le bouchon fût entraîné à travers le réservoir jusqu'à son engagement avec l'extrémité distale du réservoir fut mesuré. Le test fut répété 20 fois pour chaque mode de réalisation d'auto-injecteur.

[0247] Chaque auto-injecteur testé expulsa la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 1 seconde à environ 17 secondes. Le mécanisme d'entraînement de chaque auto-injecteur testé comprenait un ressort hélicoïdal configuré pour appliquer une force moyenne de 25 N au bouchon.

[0248] Le premier auto-injecteur expulsa 1 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 3 à 5 secondes.

[0249] Le deuxième auto-injecteur expulsa 1 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 4 à 6 secondes.

[0250] Le troisième auto-injecteur expulsa 1 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 3 à 4 secondes. Dans un test, le troisième auto-injecteur expulsa 1 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 9 secondes - ce résultat de test d'avère être une erreur.

[0251] Le quatrième auto-injecteur expulsa 2 ml de solution à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en environ 6 à 7 secondes.

[0252] Comme le démontre la Figure 16, la présente invention met en outre à disposition un auto-injecteur rempli de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, qui est configuré pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps inférieure à 17 secondes. Cette période de temps inférieure à 17 secondes est acceptable par les patients.

[0253] Bien que la Figure 16 ne montre que des résultats de test pour des auto-injecteurs avec des seringues remplies de 1 ml ou 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, on comprendra que des auto-injecteurs avec des seringues remplies de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab peuvent aussi être fournis conformément à l'invention. De plus, la Figure 16 ne montre pas les résultats de test d'un auto-injecteur doté de la seringue de la technique antérieure (seringue F), parce que la seringue de la technique antérieure n'est pas utilisable avec des auto-injecteurs. La seringue de la technique antérieure n'est pas utilisable avec des auto-injecteurs parce qu'elle ne peut pas supporter de façon fiable les forces d'injection élevées requises pour l'administration de l'omalizumab en une période de temps acceptable.

[0254] Par conséquent, dans un aspect, il est décrit un auto-injecteur comprenant :

une seringue selon l'invention, par exemple une seringue comprenant un réservoir rempli de 0,5 ml,

1 ml ou 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, un bouchon, et une aiguille ;

un mécanisme d'entraînement configuré pour appliquer une force au bouchon pour entraîner le bouchon à travers le réservoir en direction de l'aiguille pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille ;

un boîtier configuré pour contenir la seringue et le mécanisme d'entraînement ; et un mécanisme déclencheur mobile depuis une position de maintien, dans laquelle le mécanisme d'entraînement est maintenu en position de repos dans laquelle il n'applique pas de force au bouchon, à une position de libération, dans laquelle le mécanisme d'entraînement est libéré, en conséquence de quoi le mécanisme d'entraînement applique une force au bouchon pour entraîner le bouchon à travers le réservoir en direction de l'aiguille pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps inférieure à 17 secondes.

[0255] La seringue peut être remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, auquel cas le mécanisme d'entraînement est configuré pour expulser le 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 1 seconde à environ 17 secondes, d'environ 1 seconde à environ 16 secondes, d'environ 1 seconde à environ 15 secondes, d'environ 1 seconde à environ 14 secondes, d'environ 1 seconde à environ 13 secondes, d'environ 1 seconde à environ 12 secondes, d'environ 1 seconde à environ 11 secondes, d'environ 1 seconde à environ 10 secondes, d'environ 1 seconde à environ 9 secondes, d'environ 1 seconde à environ 8 secondes, d'environ 1 seconde à environ 7 secondes, d'environ 1 seconde à environ 6 secondes, d'environ 1 seconde à environ 5 secondes, d'environ 1 seconde à environ 4 secondes, d'environ 1 seconde à environ 2 secondes ; ou d'environ 1 seconde.

[0256] La seringue peut être remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, et le mécanisme d'entraînement est configuré pour expulser le 1 ml de formulation à 150 mg/ml hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 3 secondes à environ 17 secondes, d'environ 3 secondes à environ 16 secondes, d'environ 3 secondes à environ 15 secondes, d'environ 3 secondes à environ 14 secondes, d'environ 3 secondes à environ 13 secondes, d'environ 3 secondes à environ 12 secondes, d'environ 3 secondes à environ 11 secondes, d'environ 3 secondes à environ 10 secondes, d'environ 3 secondes à environ 9 secondes, d'environ 3 secondes à environ 8 secondes, d'environ 3 secondes à environ 7 secondes, d'environ 3 secondes à environ 6 secondes, d'environ 3 secondes à environ 5 secondes, d'environ 3 secondes à environ 4 secondes ; ou d'environ 3 secondes.

[0257] La seringue peut être remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, et le mécanisme d'entraînement est configuré pour expulser les 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 6 secondes à 17 secondes, d'environ 6 secondes à environ 16 secondes, d'environ 6 secondes à environ 15 secondes, d'environ 6 secondes à environ 14 secondes, d'environ 6 secondes à environ 13 secondes, d'environ 6 secondes à environ 12 secondes, d'environ 6 secondes à environ 11 secondes, d'environ 6 secondes à environ 10 secondes, d'environ 6 secondes à environ 9 secondes, d'environ 6 secondes à environ 8 secondes, d'environ 6 secondes à environ 7 secondes, ou d'environ 6 secondes.

[0258] Le mécanisme d'entraînement peut être configuré pour appliquer une force moyenne d'au moins 10 N au bouchon sur la période de temps pendant laquelle la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est expulsée. Il peut être configuré pour appliquer une force moyenne au bouchon sur la période de temps pendant laquelle la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est expulsée d'au moins 11 N, d'au moins 12 N, d'au moins 13 N, d'au moins 14 N, d'au moins 15 N, d'au moins 16 N, d'au moins 17 N, d'au moins 18 N, d'au moins 19 N, d'au moins 20 N, d'au moins 21 N, d'au moins 22 N, d'au moins 23 N, d'au moins 24 N, d'au moins 25 N, d'au moins 26 N, d'au moins 27 N, d'au moins 28 N, d'au moins 29 N, d'au moins 30 N, d'au moins 31 N, d'au moins 32 N, d'au moins 33 N, d'au moins 34 N, d'au moins 35 N, d'au moins 36 N, d'au moins 37 N, d'au moins 38 N, d'au moins 39 N ou d'au moins 40 N.

[0259] Le mécanisme d'entraînement peut comprendre un ressort hélicoïdal, un ressort de torsion et/ou un entraînement électromécanique.

[0260] Dans certains aspects, la seringue est remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et l'entraînement est configuré pour expulser le 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 1 seconde à environ 17 secondes, d'environ 1 seconde à environ 16 secondes, d'environ 1 seconde à environ 15 secondes, d'environ 1 seconde à environ 14 secondes, d'environ 1 seconde à environ 13 secondes, d'environ 1 seconde à environ 12 secondes, d'environ 1 seconde à environ 11 secondes, d'environ 1 seconde à environ 10 secondes, d'environ 1 seconde à environ 9 secondes, d'environ 1 seconde à environ 8 secondes, d'environ 1 seconde à environ 7 secondes, d'environ 1 seconde à environ 6 secondes, d'environ 1 seconde à environ 5 secondes, d'environ 1 seconde à environ 4 secondes, d'environ 1 seconde à environ 2 secondes ; ou d'environ 1 seconde.

[0261] Dans certains aspects, la seringue est remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, et l'entraînement est configuré pour expulser le 1 ml de formulation à 150 mg/ml hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 3 secondes à environ 17 secondes, d'environ 3 secondes à environ 16 secondes, d'environ 3 secondes à environ 15 secondes, d'environ 3 secondes à environ 14 secondes, d'environ 3 secondes à environ 13 secondes, d'environ 3 secondes à environ 12 secondes, d'environ 3 secondes à environ 11 secondes, d'environ 3 secondes à environ 10 secondes, d'environ 3 secondes à environ 9 secondes, d'environ 3 secondes à environ 8 secondes, d'environ 3 secondes à environ 7 secondes, d'environ 3 secondes à environ 6 secondes, d'environ 3 secondes à environ 5 secondes, d'environ 3 secondes à environ 4 secondes ; ou d'environ 3 secondes.

[0262] Dans certains aspects, la seringue est remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, et l'entraînement est configuré pour expulser les 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 6 secondes à 17 secondes, d'environ 6 secondes à environ 16 secondes ; laquelle période de temps est éventuellement l'une parmi : environ 6 secondes à environ 15 secondes, environ 6 secondes à environ 14 secondes, environ 6 secondes à environ 13 secondes, environ 6 secondes à environ 12 secondes, environ 6 secondes à environ 11 secondes, environ 6 secondes à environ 10 secondes, environ 6 secondes à environ 9 secondes, environ 6 secondes à environ 8 secondes, environ 6 secondes à environ 7 secondes, ou environ 6 secondes.

[0263] Il est également mis à disposition une trousse comprenant une seringue selon la présente invention et éventuellement : un auto-injecteur, un dispositif protecteur d'aiguille, et/ou des instructions pour l'administration.

[0264] Dans un aspect de l'invention, il est mis à disposition pour la première fois l'injection d'une formulation fortement visqueuse à 150 mg/ml d'omalizumab au moyen d'un auto-injecteur. En particulier, un aspect permet l'injection d'une formulation fortement visqueuse à 150 mg/ml d'omalizumab en une période de temps de 1 seconde à 17 secondes - cette période de temps est acceptable par les patients et ainsi améliore la facilité d'utilisation et l'acceptation par les patients.

[0265] En outre, comme le montre la Figure 16, les auto-injecteurs comprennent une seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et comprenant un mécanisme d'entraînement configuré pour expulser le 1 ml de formulation à 150 mg/ml hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 3 secondes à 6 secondes. Ce temps d'injection est bien plus court que le temps d'injection de formulations d'anticorps auto-administrées comparables

telles que l'auto-injecteur Fasenra 30 mg/1 ml (benzalizumab) (période de temps d'injection allant jusqu'à 15 secondes) et l'auto-injecteur Nucala 100 mg/1 ml (mépolizumab) (période de temps d'injection allant jusqu'à 15 secondes).

[0266] Ce temps d'injection plus court facilite l'injection de fortes doses d'omalizumab qui n'étaient pas encore disponibles pour les patients, telles que 2 ml de formulation à 300 mg/2 ml d'omalizumab, en une seule seringue. Comme le montre la Figure 16, la présente invention met à disposition un auto-injecteur comprenant une seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et comprenant un mécanisme d'entraînement configuré pour expulser les 2 ml de formulation à 150 mg/ml hors du réservoir et à travers l'aiguille en une période de temps d'environ 6 secondes à 7 secondes. Ce temps d'injection est bien plus court que le temps d'injection de formulations d'anticorps comparables et de volume similaire ; par exemple l'auto-injecteur Dupixent 300 mg/ml (dupilumab) (temps d'injection allant jusqu'à 20 secondes).

[0267] Comme cela est démontré en référence à la Figure 7, les temps d'injection plus courts des auto-injecteurs de la présente invention sont dus en partie au fait que les seringues de la présente invention expulsent la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab plus rapidement que les seringues de la technique antérieure quand des forces constantes sont appliquées au bouchon. En outre, comme cela est démontré en référence à la Figure 8, les temps d'injection plus courts des auto-injecteurs de la présente invention sont dus en partie au fait que les seringues de la présente invention requièrent une force de décollement inférieure à celle de la seringue de la technique antérieure.

[0268] De façon surprenante, comme cela est démontré en référence aux Figures 9 à 13, les seringues de la présente invention préservent mieux la pureté et la stabilité de l'omalizumab. La pureté et la stabilité mieux préservées de l'omalizumab contribuent aussi au temps d'injection plus court des seringues et auto-injecteurs de la présente invention parce qu'elles réduisent l'agrégation et ainsi limitent les augmentations de viscosité du fluide.

DONNEES DE BIOEQUIVALENCE

[0269] Il a été démontré que de nouvelles méthodes de traitement comprenant l'administration d'omalizumab, décrites dans cette demande, sont bioéquivalentes aux méthodes de traitement comprenant l'administration d'omalizumab antérieurement approuvées, voir Sangana et al. Bioequialvence between a new omalizumab prefilled syringe with an autoinjector or with a needle safety device compared with the current prefilled syringe: a randomized controlled trial in healthy volunteers, Clinical Pharmacology. 2024, 0 (0) 1-10.

[0270] Sangana et al. ont démontré la bioéquivalence d'omalizumab entre :

(1) la nouvelle seringue préremplie à 300 mg/2 ml dans un auto-injecteur (PFS-AI nouveau), c'est-à-dire l'auto-injecteur 100 décrit en référence à la Figure 15 doté de la seringue D décrite en référence à la Figure 6 et deux des seringues préremplies à 150 mg/1 ml actuelles dans un dispositif protecteur d'aiguille (PFS-NSD actuel), c'est-à-dire le dispositif protecteur d'aiguille 60 décrit en référence aux Figures 14A et 14B doté de la seringue F décrite en référence à la Figure 1 ;

(2) la nouvelle seringue préremplie à 300 mg/2 ml dans un dispositif protecteur d'aiguille (PFS-NSD nouveau), c'est-à-dire le dispositif protecteur d'aiguille 60 décrit en référence aux Figures 14A et 14B doté de la seringue D décrite en référence à la Figure 6 et deux des seringues préremplies à 150 mg/1 ml actuelles dans un dispositif protecteur d'aiguille (PFS-NSD actuel), c'est-à-dire le dispositif protecteur d'aiguille 60 décrit en référence aux Figures 14A et 14B doté de la seringue F décrite en référence à la Figure 1 ; et

(3) la nouvelle seringue préremplie à 300 mg/2 ml dans un auto-injecteur (PFS-AI nouveau), c'està-dire l'auto-injecteur 100 décrit en référence à la Figure 15 doté de la seringue D décrite en référence à la Figure 6 et la nouvelle seringue préremplie à 300 mg/2 ml dans un dispositif protecteur d'aiguille (PFS-NSD nouveau), c'est-à-dire le dispositif protecteur d'aiguille 60 décrit en référence aux Figures 14A et 14B doté de la seringue D décrite en référence à la Figure 6.

[0271] Pour la comparaison de bioéquivalence, des paramètres pharmacocinétiques transformés en logarithme naturel (C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}) furent analysés par une analyse de modèle de covariance (ANCOVA) avec strates de groupe de traitement, zone corporelle d'injection et de poids corporel en tant qu'effets fixes, et IgE au début de l'étude en tant que covariable. C_{max} est la concentration sérique observée maximale, AUC_{last} est la zone sous la courbe de concentration sérique-temps calculée au dernier point de concentration quantifiable, et AUC_{inf} est la zone sous la courbe de concentration sérique-temps extrapolée à l'infini. Sur la base du modèle ANCOVA, les estimations ponctuelles et les limites de confiance à 95 % et 90 % correspondantes furent calculées pour la différence entre chaque configuration d'omalizumab nouvelle (PSF-AI nouveau, PFS-NSD nouveau) et l'intervention témoin (PFS-NSD actuel). Ces estimations ponctuelles et limites de confiance furent exponentialisées pour que fussent obtenues les estimations ponctuelles avec des intervalles de confiance à 95 % et 90 % (Cis) pour les proportions des moyennes géométriques sur l'échelle originale. Des allégations de bioéquivalence furent réalisées pour chaque comparaison si et seulement si C_{max}, AUC_{last} et AUC_{inf} étaient déclarées équivalentes (c'est-à-dire que les Cis pour toutes les proportions étaient contenus entre 80 % et 125 %). sur la base de la méthode de Bonferroni-Holm progressive pour comparaisons multiples.

[0272] Les comparaisons statistiques des valeurs des paramètres pharmacocinétiques sériques de l'omalizumab pour le PFS-AI nouveau, le PFS-NSD nouveau et le PFS-NSD actuel sont résumées ci-dessous.

Paramètre	(1) PSF-AI nouveau contre PFS-NSD actuel	(2) PFS-NSD nouveau contre PFS-NSD actuel	(3) PFS-AI nouveau contre PFS-NSD nouveau
	GMR (%) [IC 95 %]a	GMR (%) [IC 95 %]b	GMR (%) [IC 90 %]c
Cmax (µg/ml)	108,5 [99,6-118,1]	100,6 [92,3-109,6]	107,8 [100,4-115,8]
AUClast (µg*h/ml)	109,3 [99,7-119,9]	101,6 [92,5-111,6]	107,6 [99,6-116,3]
AUCinf (µg*h/ml)	110,0 [100,1-120,9]	102,7 [93,3-113,0]	107,2 [99,0-116,0]

[a] Dans la comparaison de chaque configuration nouvelle avec la configuration actuelle, la bioéquivalence fut établie sur la base du Cis à 95 % conformément à la procédure de Bonferroni-Holm

b Dans la comparaison des configurations nouvelles entre elles, une autre bioéquivalence fut établie sur la base du Cis à 90 %.

[0273] AUCinf, zone sous la courbe du temps 0 à l'infini ; AUClast, zone sous la courbe du temps 0 au dernier temps d'échantillonnage de concentration mesurable ; CI, intervalle de confiance ; Cmax, concentration de médicament observée maximale (de pic) après l'administration d'une seule dose ; GMR, rapport géométrique moyen ; PFS-AI, seringue préremplie assemblée avec un auto-injecteur ; PFS-NSD, seringue préremplie avec un dispositif de sécurité d'aiguille.

[0274] Une bioéquivalence formelle fut établie entre : (1) le PFS-AI nouveau et le PFS-NSD actuel (CI 95 % ou CI 90 %, sur la base de la procédure de Bonferroni-Holm) ; (2) le PFS-NSD nouveau et le PFS-NSD actuel (CI 95 % ou CI 90 %, sur la base de la procédure de Bonferroni-Holm) ; et (3) le PFS-AI nouveau et le PFS-NSD nouveau (CI 90 %) ; le CI pour chaque contraste de traitement étant contenu dans la plage allant de 80 % à 125 % pour C_{max}, AUC_{last} et AUC_{inf} après une seule dose d'omalizumab.

[0275] Autres clauses selon l'invention.

1. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation dans une méthode de traitement d'un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, où X vaut 2, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

   un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

      un bouchon, et

      une aiguille,

      la seringue étant configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

2. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation dans une méthode de traitement d'un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, où X vaut 2, 1 ou 0,5, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

   un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

3. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon la clause 2, dans lesquels l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

4. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation dans une méthode de traitement d'un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, où X vaut 2, 1 ou 0,5, et lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon,

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,8 seconde par ml par N de force constante appliquée au bouchon.

5. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 4, dans lesquels X vaut 2, dans lesquels la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 0,75 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

6. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 5, dans lesquels X vaut 2, dans lesquels la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 16 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 8,5 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 5 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

7. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon la clause 6, dans lesquels la seringue est configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) environ 16 secondes à environ 14 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) environ 8,5 secondes à environ 6 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) environ 5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

8. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 2 à 4, dans lesquels X vaut 1 ou 0,5, dans lesquels la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,67 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée, éventuellement moins de 0,54 ± 0,2 seconde par ml et par N de force constante appliquée, encore éventuellement moins de 0,4 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

9. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 2 à 4 et 8, dans lesquels X vaut 1, et dans lesquels la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

   a) moins de 7,5 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

   b) moins de 3 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

   c) moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

10. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon la clause 9, dans lesquels la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

   a) moins de 7,5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

   b) moins de 3,5 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

   c) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

11. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 2 à 4 et 8, dans lesquels X vaut 0,5, et dans lesquels la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi:

   a) moins de 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

   b) moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

   c) moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

12. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon la clause 11, dans lesquels la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

   a) moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

   b) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

   c) moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

13. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 12, dans lesquels la seringue contient :

   a) au moins 76 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

   b) au moins 77 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

14. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 12, dans lesquels le pourcentage de variant de charge principal d'omalizumab dans la seringue, me-

suré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, est réduit de 2 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

15. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 14, dans lesquels la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 62 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

b) 62 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

16. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 15, dans lesquels la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est réduite de 0,4 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

17. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 16, dans lesquels la seringue contient au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C.

18. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 12, dans lesquels la seringue contient au moins 69 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois.

19. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 12 et 18, dans lesquels la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 56 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) 51 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

20. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 12, 18 et 19, dans lesquels la seringue contient :

a) au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) au moins 0,3 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 6 mois.

21. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 4 et 20 quand elles ne dépendent pas de la clause 2 ou de la clause 3, dans lesquels l'aiguille est de l'une parmi une : gauge 23, gauge 24, gauge 25, gauge 26, gauge 27, gauge 28, gauge 29, gauge 30, gauge 31, et gauge 32.

22. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 4 et 20 quand elles ne dépendent pas de la clause 2 ou de la clause 3, dans lesquels l'aiguille est de l'une parmi une :

a) gauge 23 définissant un diamètre interne minimal de 0,370 mm ;

b) gauge 23 définissant un diamètre interne minimal de 0,317 mm ;

c) gauge 24 définissant un diamètre interne minimal de 0,343 mm ;

d) gauge 24 définissant un diamètre interne minimal de 0,280 mm ;

e) gauge 25 définissant un diamètre interne minimal de 0,292 mm ;

f) gauge 25 définissant un diamètre interne minimal de 0,232 mm ;

g) gauge 26 définissant un diamètre interne minimal de 0,292 mm ;

h) gauge 26 définissant un diamètre interne minimal de 0,232 mm ;

i) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

j) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

k) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,184 mm ;

l) gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,241 mm ;

m) gauge 28 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

n) gauge 28 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm ;

o) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,265 mm ;

p) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

q) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm ;

r) gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

s) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

t) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm ;

u) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,165 mm ;

v) gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

w) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,176 mm ;

x) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,146 mm ;

y) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,125 mm ;

z) gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,114 mm ;

aa) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,146 mm ;

bb) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,125 mm ;

cc) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,105 mm ; et

dd) gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,089 mm.

23. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 22, dans lesquels le bouchon a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit ou une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE).

24. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 23, dans lesquels le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ou est lubrifié avec une huile siliconée de 1000 cSt.

25. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 24, dans lesquels la seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

26. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 25, dans lesquels l'aiguille a 3 biseaux sur sa surface distale ou 5 biseaux sur sa surface distale.

27. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 25, dans lesquels la viscosité apparente de la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} est de : 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C ou 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

28. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 27, dans lesquels la seringue a un protecteur d'aiguille sans latex.

29. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 28, dans lesquels la seringue a une collerette ronde ; éventuellement dans lesquels la collerette ronde a un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm ou de 14,7 ± 0,25 mm.

30. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 2 à 4 et 8 à 29 quand X vaut 1 ou 0,5, dans lesquels la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 6,35 mm ± 0,05 mm.

31. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 2 à 4 et 8 à 30 quand X vaut 1 ou 0,5, dans lesquels, quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, il a l'un parmi :

    a) un diamètre externe maximal de 6,67 mm à 7,10 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm ; et

    b) un diamètre externe maximal de 6,70 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm.

32. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 2 à 4 et 8 à 31 quand X vaut 1 ou 0,5, dans lesquels le bouchon a au moins une nervure ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,15 mm.

33. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 7 et 13 à 29 quand X vaut 2, dans lesquels la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 8,65 mm ± 0,05 mm.

34. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 7, 13 à 29, et 33 quand X vaut 2, dans lesquels le bouchon a un diamètre externe maximal de 9,05 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,70 ± 0,4 mm quand il n'est pas inséré dans le réservoir.

35. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 7, 13 à 29, 33 et 34 quand X vaut 2, dans lesquels le bouchon a au moins une nervure ayant un diamètre extérieur de 9,00 ± 0,15 mm.

36. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 17 et 21 à 35 quand elles ne dépendent pas des clauses 18 à 20, dans lesquels la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

    a) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois ;

    b) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 6 mois.

37. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 12 et 18 à 35 quand elles ne dépendent pas des clauses 12 à 17, dans lesquels la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

    a) environ 2 N à environ 3,5 N à 25°C ± 1°C après remplissage ;

    b) environ 2 N à environ 4,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ;

    c) environ 2,5 N à environ 5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois ; et/ou

    d) environ 2,5 N à environ 5,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 6 mois.

38. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 12 et 21 à 35 quand elles ne dépendent pas des clauses 13 à 20, dans lesquels la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

    a) environ 3 N à environ 4,5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et

    b) environ 3 N à environ 5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

39. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 38, dans lesquels la seringue est fournie dans un dispositif protecteur d'aiguille comprenant un manchon d'aiguille et un piston ; et dans lesquels une force manuelle peut être appliquée au piston pour expul-

ser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et déverrouiller le manchon d'aiguille de façon que le manchon d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille après l'injection.

40. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon l'une quelconque des clauses 1 à 39, dans lesquels la seringue est fabriquée par un procédé comprenant :

le remplissage aseptique du réservoir avec la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

le bouchage du réservoir avec le bouchon.

41. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon la clause 40, dans lesquels le remplissage aseptique est effectué au moyen d'une pompe péristaltique ou d'une pompe à piston en acier inoxydable.

42. X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour une utilisation selon la clause 40 ou 41, dans lesquels, avant le remplissage aseptique, le réservoir et l'aiguille sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux, faisceau-e et/ou stérilisation à la vapeur en autoclave.

43. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille,

la seringue étant configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

44. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

45. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; où X vaut 2 ; et la seringue comprenant en

outre :

un bouchon, et

une aiguille,

la seringue étant configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

46. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; où X vaut 0,5, 1 ou 2 ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

47. La seringue de la clause 46, dans laquelle l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

48. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; où X vaut 0,5, 1 ou 2 ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon,

la seringue étant configurée pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,8 seconde par ml par N de force constante appliquée au bouchon.

49. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 48, dans laquelle X vaut 2, laquelle seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 0,75 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

50. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 49, dans laquelle X vaut 2, laquelle seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 16 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 8,5 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 5 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

51. La seringue selon la clause 50, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) environ 16 secondes à environ 14 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) environ 8,5 secondes à environ 6 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) environ 5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

52. La seringue selon l'une quelconque des clauses 46 à 48, dans laquelle X vaut 1 ou 0,5, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 0,67 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée, éventuellement moins de 0,54 ± 0,2 seconde par ml et par N de force constante appliquée, encore éventuellement moins de 0,4 ± 0,5 seconde par ml et par N de force constante appliquée.

53. La seringue selon l'une quelconque des clauses 46 à 48 et 52, dans laquelle X vaut 1, laquelle seringue est destinée à expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 7,5 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

54. La seringue selon la clause 53, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 7,5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3,5 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

55. La seringue selon l'une quelconque des clauses 46 à 48 et 52, dans laquelle X vaut 0,5, laquelle seringue est destinée à expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

56. La seringue selon la clause 55, laquelle seringue est destinée à expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

57. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 56, laquelle seringue contient :

a) au moins 76 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

b) au moins 77 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

58. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 56, dans laquelle le pourcentage de variant de charge principal d'omalizumab dans la seringue, mesuré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, est réduit de 2 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

59. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 58, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 62 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

b) 62 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

60. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 59, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est réduite de 0,4 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

61. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 60, laquelle seringue contient au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C.

62. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 56, laquelle seringue contient au moins 69 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois.

63. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 56 et 62, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 56 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) 51 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

64. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 56, 62 et 63, laquelle seringue contient :

a) au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) au moins 0,3 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 6 mois.

65. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 et 48 à 64 quand elles ne dépendent pas de la clause 2 ou de la clause 3, laquelle aiguille a l'une parmi : la gauge 23, la gauge 24, la gauge 25, la gauge 26, la gauge 27, la gauge 28, la gauge 29, la gauge 30, la gauge 31, et la gauge 32.

66. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 et 48 à 64 quand elles ne dépendent pas de la clause 2 ou de la clause 3, laquelle aiguille a l'une parmi :

a) la gauge 23 définissant un diamètre interne minimal de 0,370 mm ;

b) la gauge 23 définissant un diamètre interne minimal de 0,317 mm ;

c) la gauge 24 définissant un diamètre interne minimal de 0,343 mm ;

d) la gauge 24 définissant un diamètre interne minimal de 0,280 mm ;

e) la gauge 25 définissant un diamètre interne minimal de 0,292 mm ;

f) la gauge 25 définissant un diamètre interne minimal de 0,232 mm ;

g) la gauge 26 définissant un diamètre interne minimal de 0,292 mm ;

h) la gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,232 mm ;

i) la gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

j) la gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

k) la gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,184 mm ;

l) la gauge 27 définissant un diamètre interne minimal de 0,241 mm ;

m) la gauge 28 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

n) la gauge 28 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm ;

o) la gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,265 mm ;

p) la gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

q) la gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm ;

r) la gauge 29 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

s) la gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

t) la gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,190 mm ;

u) la gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,165 mm ;

v) la gauge 30 définissant un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

w) la gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,176 mm ;

x) la gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,146 mm ;

y) la gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,125 mm ;

z) la gauge 31 définissant un diamètre interne minimal de 0,114 mm ;

aa) la gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,146 mm ;

bb) la gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,125 mm ;

cc) la gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,105 mm ; et

dd) la gauge 32 définissant un diamètre interne minimal de 0,089 mm.

67. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 66, dans laquelle le bouchon a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit ou une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE).

68. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 67, dans laquelle le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ou est lubrifié avec une huile siliconée de 1000 cSt.

69. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 68, laquelle seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

70. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 69, dans laquelle l'aiguille a 3 biseaux sur sa surface distale ou 5 biseaux sur sa surface distale.

71. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 70, dans laquelle la viscosité apparente de la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} est de : 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C ou 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

72. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 71, laquelle seringue a un protecteur d'aiguille sans latex.

73. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 72, laquelle seringue a une collerette ronde ; éventuellement dans lesquels la collerette ronde a un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm ou de 14,7 ± 0,25 mm.

74. La seringue selon l'une quelconque des clauses 46 à 48 et 52 à 73 quand X vaut 1 ou 0,5, laquelle seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 6,35 mm ± 0,05 mm.

75. La seringue selon l'une quelconque des clauses 46 à 48 et 52 à 74 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle, quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, il a l'un parmi :

a) un diamètre externe maximal de 6,67 mm à 7,10 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm ; et

b) un diamètre externe maximal de 6,70 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm.

76. La seringue selon l'une quelconque des clauses 46 à 48 et 52 à 74 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,15 mm.

77. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 51 et 57 à 73 quand X vaut 2, laquelle seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 8,65 mm ± 0,05 mm.

78. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 51, 57 à 73 et 77 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a un diamètre externe maximal de 9,05 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,70 ± 0,4 mm quand il n'est pas inséré dans le réservoir.

79. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 51, 57 à 73, 77 et 78 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure ayant un diamètre extérieur de 9,00 ± 0,15 mm.

80. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 61 et 65 à 79 quand elles ne dépendent pas des clauses 62 à 64, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois ;

b) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 6 mois.

81. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 56 et 62 à 79 quand elles ne dépendent pas des clauses 52 à 61, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 3,5 N à 25°C ± 1°C après remplissage ;

b) environ 2 N à environ 4,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ;

c) environ 2,5 N à environ 5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois ; et/ou

d) environ 2,5 N à environ 5,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 6 mois.

82. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 56 et 65 à 79 quand elles ne dépendent pas des clauses 57 à 64, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 3 N à environ 4,5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et

b) environ 3 N à environ 5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

83. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 82, laquelle seringue est fournie dans un dispositif protecteur d'aiguille comprenant un manchon d'aiguille et un piston ; et dans laquelle une force manuelle peut être appliquée au piston pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et déverrouiller le manchon d'aiguille de façon que le manchon d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille après l'injection.

84. La seringue selon l'une quelconque des clauses 45 à 83, laquelle seringue est fabriquée par un procédé comprenant :

le remplissage aseptique du réservoir avec la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

le bouchage du réservoir avec le bouchon.

85. La seringue selon la clause 84, dans laquelle le remplissage aseptique est effectué au moyen d'une pompe péristaltique ou d'une pompe à piston en acier inoxydable.

86. La seringue selon la clause 84 ou 85, dans laquelle, avant le remplissage aseptique, le réservoir et l'aiguille sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux, faisceau-e et/ou stérilisation à la vapeur en autoclave.

87. La seringue selon les clauses 45 à 86, qui est utilisable avec un auto-injecteur.

88. Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, dans laquelle la formulation d'omalizumab est administrée par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de 2 ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

89. La méthode selon la clause 88, dans laquelle l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

90. Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5, et dans laquelle les X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab sont administrés par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, la seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 25 à gauge 29 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, dans laquelle l'une des options suivantes est satisfaite quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon,

a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes ;

b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et

c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

91. La méthode de la clause 88 ou 90, dans laquelle X vaut 2, dans laquelle la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 8,5 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 5 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

92. La méthode de la clause 91, dans laquelle la seringue est configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) environ 16 secondes à environ 14 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) environ 8,5 secondes à environ 6 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) environ 5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

93. La méthode de la clause 90, dans laquelle X vaut 1, et dans laquelle la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes, moins de 4,75 secondes, moins de 4,5 secondes, moins de 4,25 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

94. La méthode de la clause 93, dans laquelle la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3,5 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

95. La méthode de la clause 90, dans laquelle X vaut 0,5, et dans laquelle la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

96. La méthode de la clause 95, dans laquelle la seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

97. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue contient :

a) au moins 76 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

b) au moins 77 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

98. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle le pourcentage de variant de charge principal d'omalizumab dans la seringue, mesuré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, est réduit de 2 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois mesurés à partir du remplissage.

99. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 62 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

b) 62 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

100. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est réduite de 0,4 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

101. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue contient au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C.

102. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue contient au moins 69 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions,

après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois.

103. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 56 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) 51 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

104. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue contient :

a) au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) au moins 0,3 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 6 mois.

105. La méthode de la clause 90, dans laquelle l'aiguille a une gauge de gauge 26 à gauge 29, tout spécialement de gauge 27.

106. La méthode de la clause 105, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 25, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

107. La méthode de la clause 105, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 26, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

108. La méthode de la clause 105, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 27, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

109. La méthode de la clause 105, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 28, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ; et

b) un diamètre interne minimal de 0,190 mm.

110. La méthode de la clause 105, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 29, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,265 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,190 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

de préférence l'aiguille a un diamètre interne minimal de 0,240 mm ou 0,265 mm.

111. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle le bouchon a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit ou une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE).

112. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ou est lubrifié avec une huile siliconée de 1000 cSt.

113. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90 quand X vaut 2, dans laquelle la seringue a un revêtement interne de 0,7 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

114. La méthode de la clause 90, quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle la seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

115. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle l'aiguille a 3 biseaux sur sa surface distale ou 5 biseaux sur sa surface distale.

116. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la viscosité apparente de la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est de 12 à 14 mPa.s ou, quand elle est mesurée à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} est de : 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C ou 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

117. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue a un protecteur d'aiguille sans latex.

118. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue a une collerette ronde au niveau d'une extrémité proximale du réservoir ; éventuellement dans laquelle la collerette ronde a un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm ou de 14,7 ± 0,25 mm.

119. La méthode de la clause 90 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 6,35 mm ± 0,05 mm.

120. La méthode de la clause 90 dans laquelle, quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, il a l'un parmi :

a) un diamètre externe maximal de 6,67 mm à 7,10 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm ; et

b) un diamètre externe maximal de 6,70 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm.

121. La méthode de la clause 90 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,15 mm.

122. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90 quand X vaut 2, dans laquelle la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 8,65 mm ± 0,05 mm.

123. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a un diamètre externe maximal de 9,05 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,70 ± 0,4 mm quand il n'est pas inséré dans le réservoir.

124. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure ayant un diamètre extérieur de 9,00 ± 0,15 mm.

125. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage ;

b) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 6 mois après remplissage.

126. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 3,5 N à 25°C ± 1°C après remplissage ;

b) environ 2 N à environ 4,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois après remplissage ;

c) environ 2,5 N à environ 5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage ; et/ou

d) environ 2,5 N à environ 5,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 6 mois après remplissage.

127. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 3 N à environ 4,5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 1,5 mois après remplissage ; et

b) environ 3 N à environ 5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage.

128. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue est fournie dans un dispositif protecteur d'aiguille comprenant un manchon d'aiguille et un piston ; et dans laquelle une force manuelle peut être appliquée au piston pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et déverrouiller le manchon d'aiguille de façon que le manchon d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille après l'injection.

129. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, dans laquelle la seringue est fabriquée par un procédé comprenant :

le remplissage aseptique du réservoir avec la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

le bouchage du réservoir avec le bouchon.

130. La méthode de la clause 129, dans laquelle le remplissage aseptique est effectué au moyen d'une pompe péristaltique ou d'une pompe à piston en acier inoxydable.

131. La méthode de la clause 129, dans laquelle, avant le remplissage aseptique, le réservoir et l'aiguille sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux, faisceau d'électrons et/ou stérilisation à la vapeur en autoclave.

132. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5,

lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 25 à gauge 29,

la seringue étant configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, dans laquelle l'une des options suivantes est satisfaite quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon :

a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes ;

b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et

c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

133. La seringue de la clause 132, dans laquelle X vaut 1, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes, quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon.

134. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

135. La méthode de la clause 88 ou de la clause 90, ou la seringue selon la clause 132 ou 134, dans laquelle la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab consiste en 150 mg/ml d'anticorps avec 42,1 mg/ml de chlorhydrate de L-arginine, 1,37 mg/ml de L-histidine, 2,34 mg/ml de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 0,4 mg/ml de polysorbate 20 sous la forme d'une solution aqueuse.

136. Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 300 mg d'une formulation d'omalizumab, laquelle méthode comprend l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

137. Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 375 mg d'une formulation d'omalizumab, laquelle méthode comprend : l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et l'administration de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

138. Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 450 mg d'une formulation d'omalizumab, laquelle méthode comprend : l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

139. Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 525 mg d'une formulation d'omalizumab, laquelle méthode comprend :

l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ;

l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et l'administration de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

140. Une méthode de traitement d'un patient ayant un ou plusieurs parmi : un asthme allergique ; une allergie alimentaire ; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; un urticaire spontané chronique ; des polypes nasaux ; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, la méthode comprenant l'administration au patient de 600 mg d'une formulation d'omalizumab, laquelle méthode comprend : l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab

par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

141. La méthode de l'une quelconque des clauses 136 à 140, dans laquelle l'une quelconque des étapes requérant l'administration de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab comprend la mise en œuvre de la méthode de la clause 88 ou de la clause 90 dans laquelle X vaut 2.

142. La méthode de l'une quelconque des clauses 137 et 139, dans laquelle l'une quelconque des étapes requérant l'administration de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab comprend la mise en œuvre de la méthode de la clause 90 dans laquelle X vaut 0,5.

143. La méthode de l'une quelconque des clauses 138 et 139, dans laquelle l'une quelconque des étapes requérant l'administration de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seule seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab comprend la mise en œuvre de la méthode de la clause 90 dans laquelle X vaut 1.

144. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de 2 ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, lesquels 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm ; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 27 ; et

la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

145. La seringue de la clause 144, dans laquelle l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

146. Une seringue comprenant :

un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5,

lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25 µm; et la seringue comprenant en outre :

un bouchon, et

une aiguille de gauge 25 à gauge 29 ; et

laquelle seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, dans laquelle l'une des options suivantes est satisfaite quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon,

a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes ;

b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et

c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

147. La seringue de la clause 144 ou 3, dans laquelle X vaut 2, laquelle seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 8,5 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 5 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

148. La seringue de la clause 147, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) environ 16 secondes à environ 14 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) environ 8,5 secondes à environ 6 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) environ 5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

149. La seringue de la clause 146, dans laquelle X vaut 1, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes, moins de 4,75 secondes, moins de 4,5 secondes, moins de 4,25 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

150. La seringue de la clause 149, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 3,5 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

151. La seringue de la clause 146, dans laquelle X vaut 0,5, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

b) moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

152. La seringue de la clause 151, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;

b) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et

c) moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

153. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue contient:

a) au moins 76 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

b) au moins 77 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

154. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle le pourcentage de variant de charge principal d'omalizumab dans la seringue, mesuré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, est réduit de 2 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois mesurés à partir du remplissage.

155. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 62 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou

b) 62 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

156. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est réduite de 0,4 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

157. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue contient au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C.

158. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue contient au moins 69 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois.

159. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :

a) 56 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) 51 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

160. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue contient:

a) au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois ; et/ou

b) au moins 0,3 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 6 mois.

161. La seringue de la clause 146, dans laquelle l'aiguille a une gauge de gauge 26 à gauge 29, de préférence de gauge 27.

162. La seringue de la clause 161, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 25, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

163. La seringue de la clause 161, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 26, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et

b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

164. La seringue de la clause 161, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 27, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

165. La seringue de la clause 161, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 28, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ; et

b) un diamètre interne minimal de 0,190 mm.

166. La seringue de la clause 161, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 29, l'aiguille a l'un parmi :

a) un diamètre interne minimal de 0,265 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;

c) un diamètre interne minimal de 0,190 mm ; et

d) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;

de préférence l'aiguille a un diamètre interne minimal de 0,240 mm ou 0,265 mm.

167. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle le bouchon a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit ou une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE).

168. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ou est lubrifié avec une huile siliconée de 1000 cSt.

169. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146 quand X vaut 2, dans laquelle la seringue a un revêtement interne de 0,7 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

170. La seringue de la clause 146, quand X vaut 1 ou 0,5, laquelle seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

171. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle l'aiguille a 3 biseaux sur sa surface distale ou 5 biseaux sur sa surface distale.

172. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la viscosité apparente de la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est de 12 à 14 mPa.s ou, quand elle est mesurée à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} est de : 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C ou 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

173. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue a un protecteur d'aiguille sans latex.

174. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue a une collerette ronde au niveau d'une extrémité proximale du réservoir ; éventuellement dans laquelle la collerette ronde a un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm ou de 14,7 ± 0,25 mm.

175. La seringue de la clause 146 quand X vaut 1 ou 0,5, laquelle seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 6,35 mm ± 0,05 mm.

176. La seringue de la clause 146, dans laquelle, quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, il a l'un parmi :

a) un diamètre externe maximal de 6,67 mm à 7,10 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm ; et

b) un diamètre externe maximal de 6,70 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm.

177. La seringue de la clause 146 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,15 mm.

178. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146 quand X vaut 2, laquelle seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 8,65 mm ± 0,05 mm.

179. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a un diamètre externe maximal de 9,05 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,70 ± 0,4 mm quand il n'est pas inséré dans le réservoir.

180. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure ayant un diamètre extérieur de 9,00 ± 0,15 mm.

181. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage ;

b) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 6 mois après remplissage.

182. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 2 N à environ 3,5 N à 25°C ± 1°C après remplissage ;

b) environ 2 N à environ 4,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois après remplissage ;

c) environ 2,5 N à environ 5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage ; et/ou

d) environ 2,5 N à environ 5,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 6 mois après remplissage.

183. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :

a) environ 3 N à environ 4,5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 1,5 mois après remplissage ; et

b) environ 3 N à environ 5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage.

184. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue est fournie dans un dispositif protecteur d'aiguille comprenant un manchon d'aiguille et un piston ; et dans laquelle une force manuelle peut être appliquée au piston pour expulser la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et déverrouiller le manchon d'aiguille de façon que le manchon d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille après l'injection.

185. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, laquelle seringue est fabriquée par un procédé comprenant :

le remplissage aseptique du réservoir avec la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ; et

le bouchage du réservoir avec le bouchon.

186. La seringue de la clause 185, dans laquelle le remplissage aseptique est effectué au moyen d'une pompe péristaltique ou d'une pompe à piston en acier inoxydable.

187. La seringue de la clause 185, dans laquelle, avant le remplissage aseptique, le réservoir et l'aiguille sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux, faisceau d'électrons et/ou stérilisation à la vapeur en autoclave.

188. La seringue de la clause 146, dans laquelle X vaut 1, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes, quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon.

189. La seringue de la clause 144 ou de la clause 146, dans laquelle la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab consiste en 150 mg/ml d'anticorps avec 42,1 mg/ml de chlorhydrate de L-arginine, 1,37 mg/ml de L-histidine, 2,34 mg/ml de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 0,4 mg/ml de polysorbate 20 sous la forme d'une solution aqueuse.

Revendications

1. Une utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication de X ml d'un médicament destiné au traitement d'un ou plusieurs parmi: un asthme allergique; une allergie alimentaire; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; un urticaire spontané chronique; des polypes nasaux; un asthme persistant modéré à sévère chez

les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés,
dans laquelle
le traitement comprend l'administration de X ml de médicament par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, et dans laquelle
X vaut 2; et
les 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25µm; et
la seringue comprend:
• un réservoir rempli desdits 2 ml de médicament;
• un bouchon, et
• une aiguille de gauge 27; et
est configurée pour expulser le médicament contenu dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

2. L'utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'aiguille a l'un parmi :
a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm;
b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm;
c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm; et
d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

3. Une utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication de X ml d'un médicament destiné au traitement d'un ou plusieurs parmi: un asthme allergique; une allergie alimentaire; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; un urticaire spontané chronique; des polypes nasaux; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés,
dans laquelle
le traitement comprend l'administration de X ml de médicament par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue, et dans laquelle
X vaut 2, 1 ou 0.5; et
les X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre > 25µm; et
la seringue comprend:
• un réservoir rempli desdits X ml de médicament;
• un bouchon, et
• une aiguille de gauge 25 à gauge 29; et
est configurée pour expulser le médicament contenu dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, et dans laquelle une des options suivantes est satisfaite quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon,
a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser le médicament contenu dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes;
b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser le médicament contenu dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et
c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser le médicament contenu dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

4. L'utilisation selon la revendication 1 ou 3, dans laquelle X vaut 2, et la seringue est configurée à expulser le médicament contenu dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :
a) moins de 8,5 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et
b) moins de 5 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

5. L'utilisation selon la revendication 4, dans laquelle la seringue est configurée à expulser les X ml du médicament contenu dans le réservoir à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :
a) environ 16 secondes à environ 14 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon;
b) environ 8,5 secondes à environ 6 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et
c) environ 5 secondes à environ 4 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

6. L'utilisation selon la revendication 3, dans laquelle X vaut 1, et dans laquelle la seringue est configurée à expulser les X ml du médicament à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :
a) moins de 5 secondes, moins de 4,75 secondes, moins de 4,5 secondes, moins de 4,25 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;
b) moins de 3 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et
c) moins de 2 secondes quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

7. L'utilisation selon la revendication 6, dans laquelle la seringue est configurée à expulser les X ml du médicament à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :

a) moins de 5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou environ 4 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;
b) moins de 3,5 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et
c) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

8. L'utilisation selon la revendication 3, dans laquelle X vaut 0,5, et dans laquelle la seringue est configurée à expulser les X ml du médicament à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :
a) moins de 2 secondes quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et
b) moins de 1 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

9. L'utilisation selon la revendication 8, dans laquelle la seringue est configurée à expulser les X ml du médicament à travers l'aiguille en une ou plusieurs parmi :
a) moins de 4 secondes à environ 2 secondes quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon ;
b) moins de 2 secondes à environ 1 seconde quand une force constante de 17 N est appliquée au bouchon ; et
c) moins de 1 seconde à environ 0,5 seconde quand une force constante de 30 N est appliquée au bouchon.

10. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue contient :
a) au moins 76 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou
b) au moins 77 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

11. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle le pourcentage de variant de charge principal d'omalizumab dans la seringue, mesuré au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, est réduit de 2 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage.

12. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :
a) 62 % après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C ; et/ou
b) 62 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

13. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est réduite de 0,4 % ou moins après que la seringue a été stockée à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

14. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue contient au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après remplissage avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab stockée à 5°C ± 1°C.

15. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue contient au moins 69 % de variant de charge principal de l'omalizumab, mesurés au moyen d'une chromatographie par échange d'ions, après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois.

16. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la proportion du premier pic de la seringue, mesurée au moyen d'une chromatographie hydrophobe, est d'au moins :
a) 56 % pour la seringue après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois; et/ou
b) 51 % après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois.

17. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue contient :
a) au moins 0,4 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois; et/ou
b) au moins 0,3 mg/ml de polysorbate 20 après qu'elle a été remplie avec une solution à 150 mg/ml d'omalizumab et ensuite stockée à 25°C ± 1°C pendant 6 mois.

18. L'utilisation selon la revendication 3, dans laquelle l'aiguille a une gauge de gauge 26 à gauge 29, tout spécialement de gauge 27.

19. L'utilisation selon la revendication 18, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 25, l'aiguille a l'un parmi :
a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et
b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

20. L'utilisation selon la revendication 18, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 26, l'aiguille a l'un parmi :
a) un diamètre interne minimal de 0,292 mm, et
b) un diamètre interne minimal de 0,232 mm.

21. L'utilisation selon la revendication 18, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 27, l'aiguille a l'un parmi :
a) un diamètre interne minimal de 0,277 mm ;

b) un diamètre interne minimal de 0,191 mm;
c) un diamètre interne minimal de 0,184 mm; et
d) un diamètre interne minimal de 0,241 mm.

22. L'utilisation selon la revendication 18, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 28, l'aiguille a l'un parmi :
a) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ; et
b) un diamètre interne minimal de 0,190 mm.

23. L'utilisation selon la revendication 18, dans laquelle, quand l'aiguille est de gauge 29, l'aiguille a l'un parmi :
a) un diamètre interne minimal de 0,265 mm ;
b) un diamètre interne minimal de 0,240 mm ;
c) un diamètre interne minimal de 0,190 mm ; et
d) un diamètre interne minimal de 0,133 mm ;
de préférence l'aiguille a un diamètre interne minimal de 0,240 mm ou 0,265 mm.

24. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle le bouchon a une résine fluorée sur le côté venant au contact du produit ou une stratification de film barrière en éthylène-tétrafluoroéthylène (ETFE).

25. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle le bouchon a un revêtement de lubrification en B2-40 durci aux UV ou est lubrifié avec une huile siliconée de 1000 cSt.

26. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3 quand X vaut 2, dans laquelle la seringue a un revêtement interne de 0,7 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

27. L'utilisation selon la revendication 3 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle la seringue a un revêtement interne de 0,4 ± 0,2 mg de polydiméthylsiloxane.

28. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle l'aiguille a 3 biseaux sur sa surface distale ou 5 biseaux sur sa surface distale.

29. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la viscosité apparente de la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est de 12 à 14 mPa.s ou, quand elle est mesurée à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} est: de 24,7 ± 0,5 mPa.s à 5,0 ± 0,2°C, 15,3 ± 0,5 mPa.s à 15,0 ± 0,2°C, 11,4 ± 0,5 mPa.s à 25,0 ± 0,2°C ou 7,2 ± 1,2 mPa.s à 40,0 ± 0,2°C.

30. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue a un protecteur d'aiguille sans latex.

31. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue a une collerette ronde au niveau d'une extrémité proximale du réservoir; éventuellement dans laquelle la collerette ronde a un diamètre maximal de 11 ± 0,25 mm ou de 14,7 ± 0,25 mm.

32. L'utilisation selon la revendication 3 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 6,35 mm ± 0,05 mm.

33. L'utilisation selon la revendication 3, dans laquelle quand le bouchon n'est pas inséré dans le réservoir, il a l'un parmi :
a) un diamètre externe maximal de 6,67 mm à 7,10 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm ; et
b) un diamètre externe maximal de 6,70 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,85 ± 0,4 mm.

34. L'utilisation selon la revendication 3 quand X vaut 1 ou 0,5, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure circonférentielle ayant un diamètre extérieur de 6,60 ± 0,15 mm.

35. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3 quand X vaut 2, dans laquelle la seringue a une longueur de 54,0 ± 0,5 mm et un diamètre interne de 8,65 mm ± 0,05 mm.

36. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a un diamètre externe maximal de 9,05 ± 0,15 mm et/ou une longueur de 7,70 ± 0,4 mm quand il n'est pas inséré dans le réservoir.

37. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3 quand X vaut 2, dans laquelle le bouchon a au moins une nervure ayant un diamètre extérieur de 9,00 ± 0,15 mm.

38. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :
a) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage ;
b) environ 2 N à environ 4 N après stockage à 5°C ± 1°C pendant 6 mois après remplissage.

39. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :
a) environ 2 N à environ 3,5 N à 25°C ± 1°C après remplissage ;
b) environ 2 N à environ 4,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 1,5 mois après remplissage ;
c) environ 2,5 N à environ 5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage ; et/ou

d) environ 2,5 N à environ 5,5 N après stockage à 25°C ± 1°C pendant 6 mois après remplissage.

40. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la force de décollement configurée pour déplacer le bouchon de la présente invention depuis un point fixe initial à une vitesse de 190 mm/min est une ou plusieurs parmi :
a) environ 3 N à environ 4,5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 1,5 mois après remplissage ; et
b) environ 3 N à environ 5 N après stockage à 40°C ± 1°C pendant 2,5 mois après remplissage.

41. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue est fournie dans un dispositif protecteur d'aiguille comprenant un manchon d'aiguille et un piston ; et dans laquelle une force manuelle peut être appliquée au piston pour expulser la formulation de médicament et déverrouiller le manchon d'aiguille de façon que le manchon d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille après l'injection.

42. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, dans laquelle la seringue est fabriquée par un procédé comprenant :
le remplissage aseptique du réservoir avec la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab; et
le bouchage du réservoir avec le bouchon.

43. L'utilisation selon la revendication 42, dans laquelle le remplissage aseptique est effectué au moyen d'une pompe péristaltique ou d'une pompe à piston en acier inoxydable.

44. L'utilisation selon la revendication 42, dans laquelle, avant le remplissage aseptique, le réservoir et l'aiguille sont stérilisés par traitement à l'oxyde d'éthylène gazeux, faisceau d'électrons et/ou stérilisation à la vapeur en autoclave.

45. Une seringue comprenant :
un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, 1 ou 0,5, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; et la seringue comprend en outre :
un bouchon, et
une aiguille de gauge 25 à gauge 29,
la seringue est configurée pour expulser X ml de la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon, dans laquelle l'une des options suivantes est satisfaite quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon :
a) quand X vaut 2, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 16 secondes ;
b) quand X vaut 1, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 5 secondes ; et
c) quand X vaut 0,5, la seringue est configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille en moins de 4 secondes.

46. La seringue selon la revendication 45, dans laquelle X vaut 1, laquelle seringue est configurée pour expulser X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab à travers l'aiguille en moins de 5 secondes à environ 4 secondes, en moins de 4,75 secondes à environ 4 secondes, en moins de 4,5 secondes à environ 4 secondes, en moins de 4,25 secondes à environ 4 secondes, ou en environ 4 secondes, quand une force constante de 10 N est appliquée au bouchon.

47. Une seringue comprenant :
un réservoir rempli de X ml d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, où X vaut 2, lesquels X ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab ont 6000 particules ou moins ayant un diamètre > 10 µm et/ou 600 particules ou moins ayant un diamètre ≥ 25 µm ; et la seringue comprend en outre :
un bouchon, et
une aiguille de gauge 27 ; et
la seringue étant configurée pour expulser la formulation d'omalizumab contenue dans le réservoir à travers l'aiguille quand une force est appliquée au bouchon.

48. L'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 3, ou la seringue selon la revendication 45 ou 47, dans laquelle la formulation à 150 mg/ml d'omalizumab consiste en 150 mg/ml d'anticorps avec 42,1 mg/ml de chlorhydrate de L-arginine, 1,37 mg/ml de L-histidine, 2,34 mg/ml de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 0,4 mg/ml de polysorbate 20 sous la forme d'une solution aqueuse.

49. Une utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un ou plusieurs parmi: un asthme allergique; une allergie alimentaire; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; un urticaire spontané chronique; des polypes nasaux; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, dans laquelle le traitement comprend l'administration de 300mg d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

50. Une utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un ou plusieurs parmi: un asthme allergique; une allergie alimentaire; une rhinosinusite chronique avec polypes

nasaux; un urticaire spontané chronique; des polypes nasaux; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, dans laquelle le traitement comprend l'administration de 375mg d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et d'une seringue remplie de 0.5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

51. Une utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un ou plusieurs parmi: un asthme allergique; une allergie alimentaire; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; un urticaire spontané chronique; des polypes nasaux; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, dans laquelle le traitement comprend l'administration de 450mg d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et d'une seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

52. Une utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un ou plusieurs parmi: un asthme allergique; une allergie alimentaire; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; un urticaire spontané chronique; des polypes nasaux; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, dans laquelle le traitement comprend l'administration de 525mg d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab, d'une seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et d'une seringue remplie de 0.5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

53. Une utilisation d'une formulation à 150 mg/ml d'omalizumab pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'un ou plusieurs parmi: un asthme allergique; une allergie alimentaire; une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux; un urticaire spontané chronique; des polypes nasaux; un asthme persistant modéré à sévère chez les patients présentant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un allergène aérien pérenne et des symptômes qui sont inadéquatement contrôlés par des corticostéroïdes inhalés, dans laquelle le traitement comprend l'administration de 600 mg d'omalizumab par voie sous-cutanée au moyen d'une seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab et d'une seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab.

54. L'utilisation selon une quelconque des revendications 49 à 53, dans laquelle la seringue remplie de 2 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est une seringue selon une quelconque des revendications 45 à 47 quand X vaut 2.

55. L'utilisation selon une quelconque des revendications 50 et 52, dans laquelle la seringue remplie de 0,5 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est une seringue selon une quelconque des revendications 45 et 47 quand X vaut 0.5.

56. L'utilisation selon une quelconque des revendications 51 et 52, dans laquelle la seringue remplie de 1 ml de formulation à 150 mg/ml d'omalizumab est une seringue selon une quelconque des revendications 45 et 46 quand X vaut 1.

FIG. 1

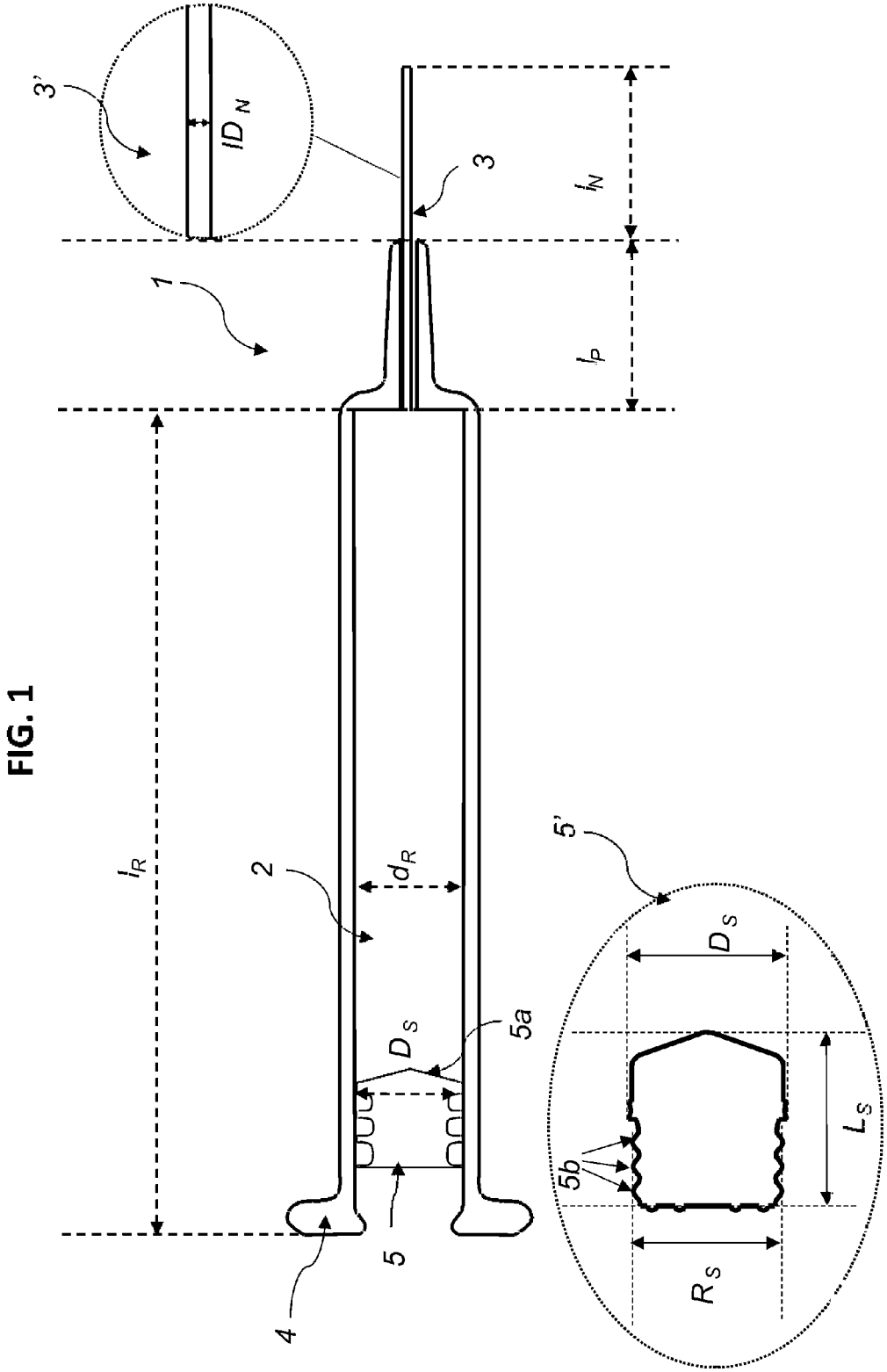
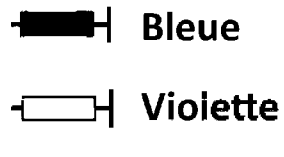


FIG. 2

Dose	Seringues nécessaires pour la dose			
75 mg	1 bleue (75 mg)			
150 mg			1 violette (150 mg)	
225 mg	1 bleue (75 mg)	+	1 violette (150 mg)	
300 mg			2 violettes (150 mg)	
375 mg	1 bleue (75 mg)	+	2 violettes (150 mg)	
450 mg			3 violettes (150 mg)	
525 mg	1 bleue (75 mg)	+	3 violettes (150 mg)	
600 mg			4 violettes (150 mg)	



CH 720 999 A2

FIG. 3

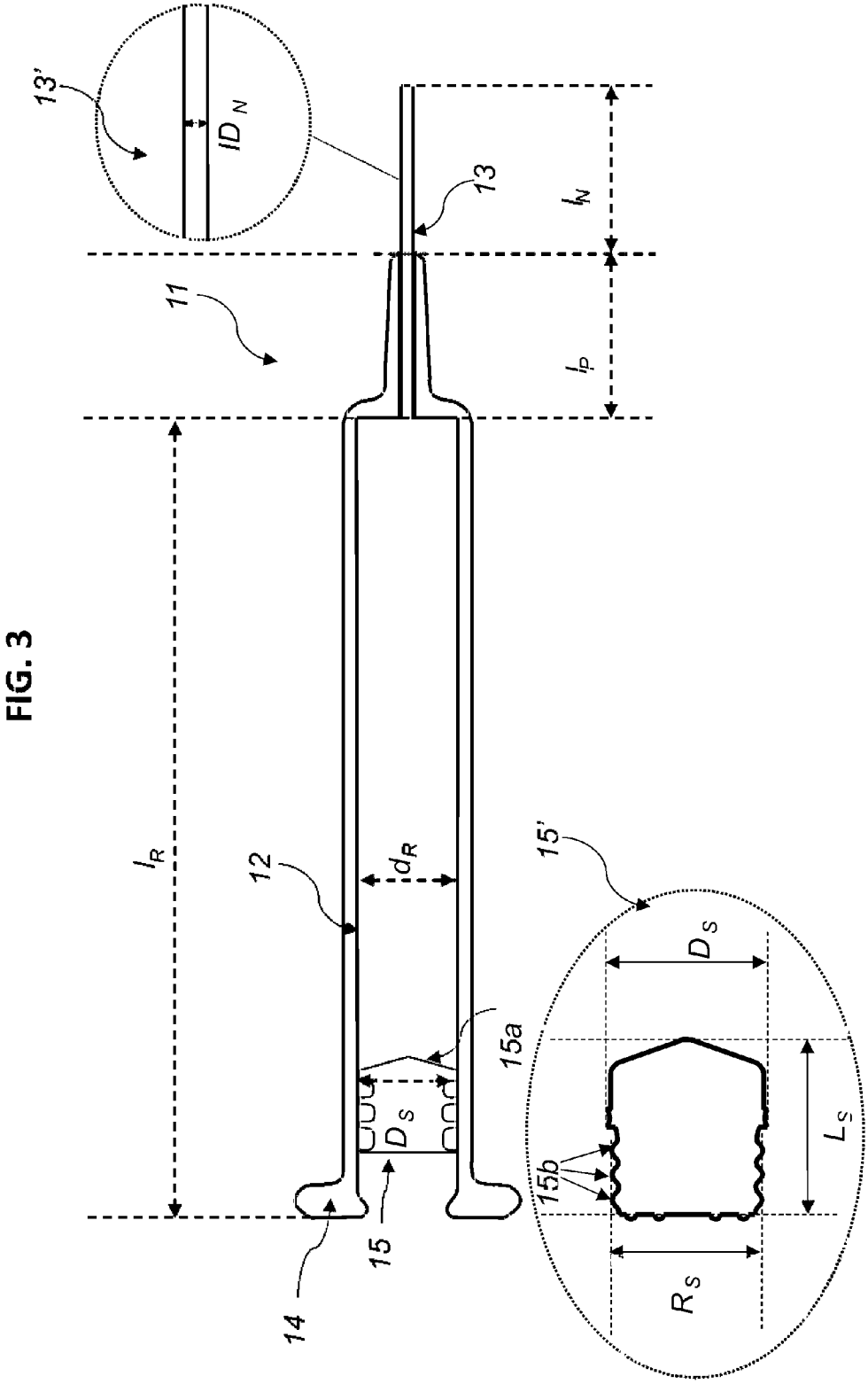


FIG. 4

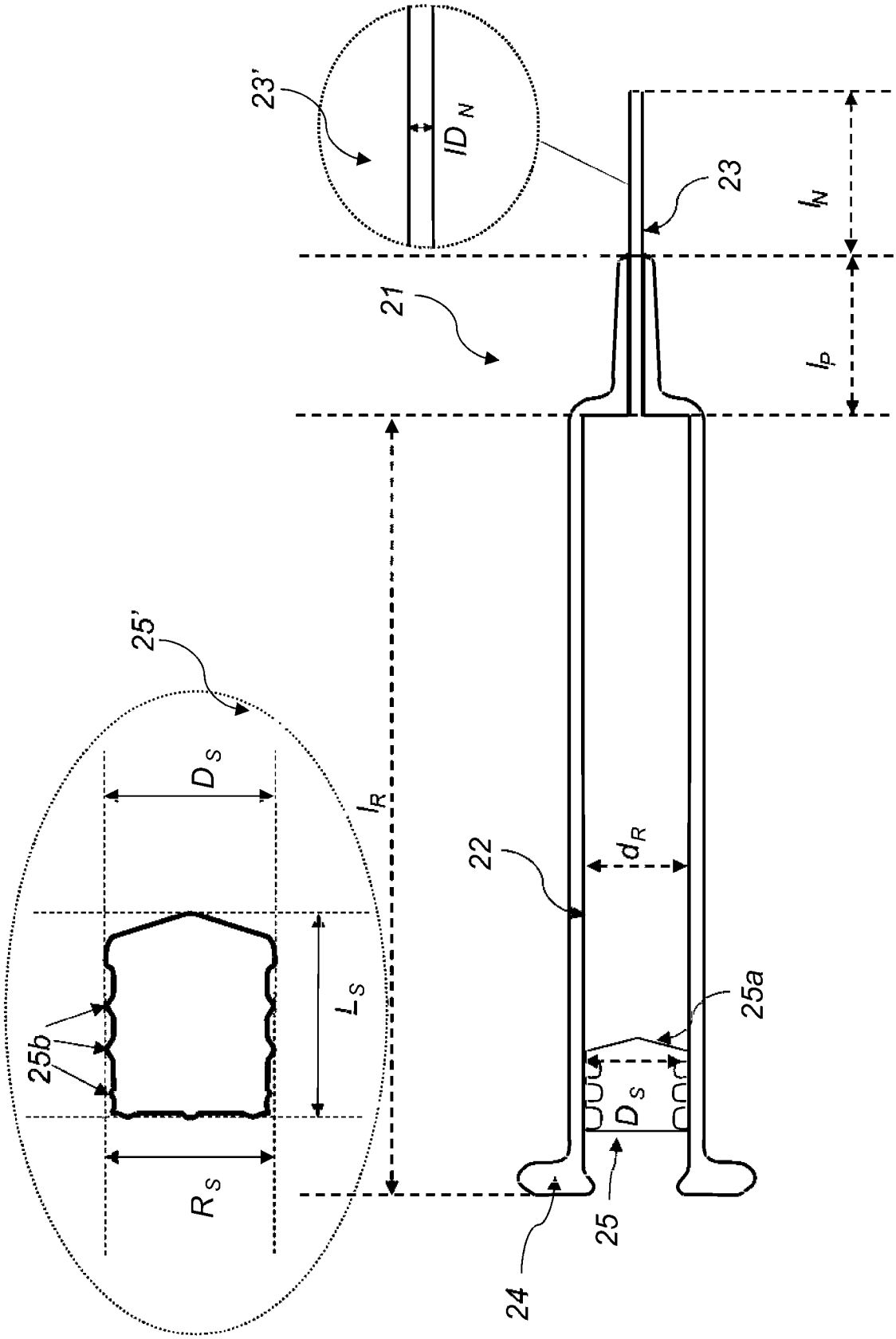


FIG. 5

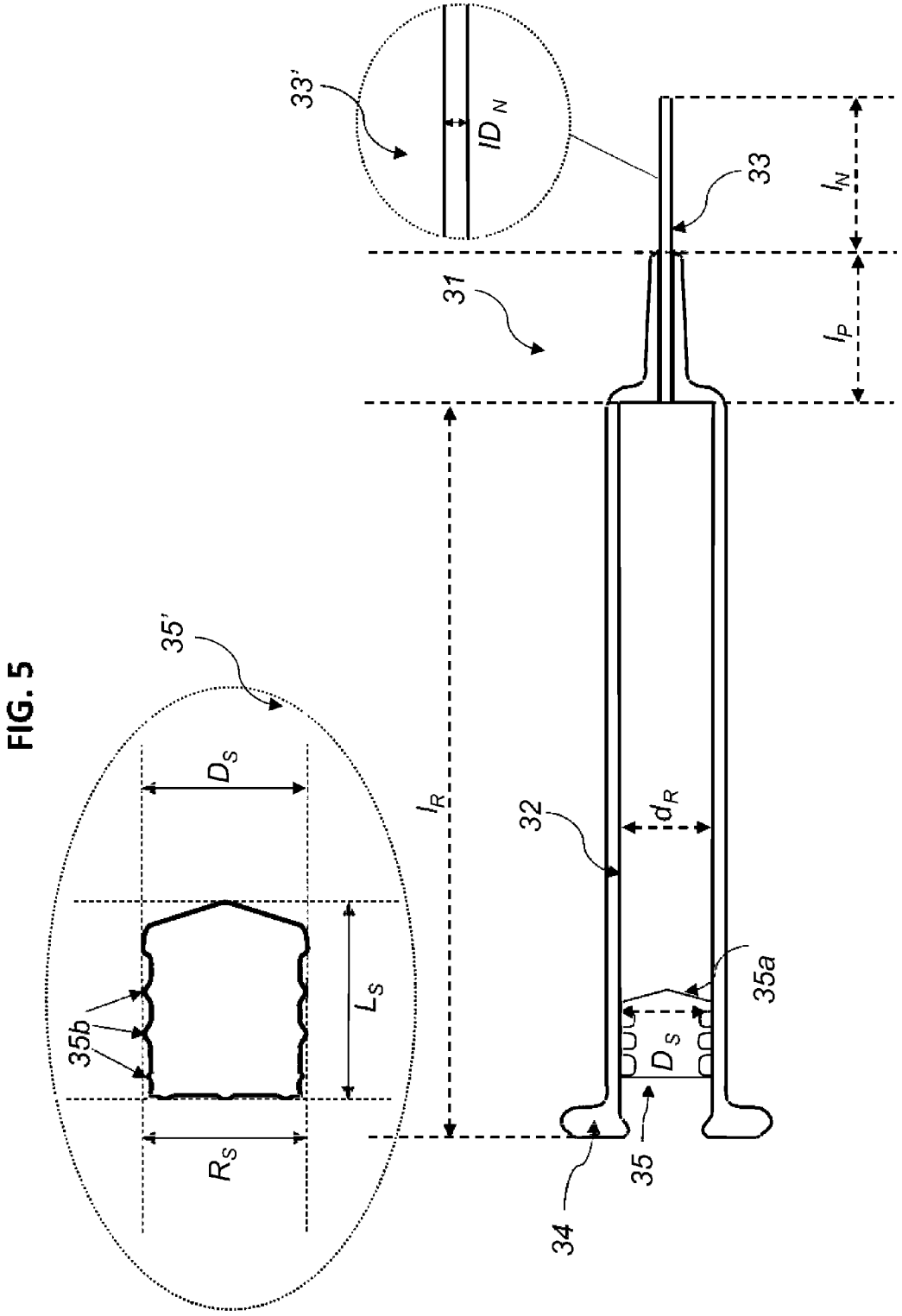


FIG. 6

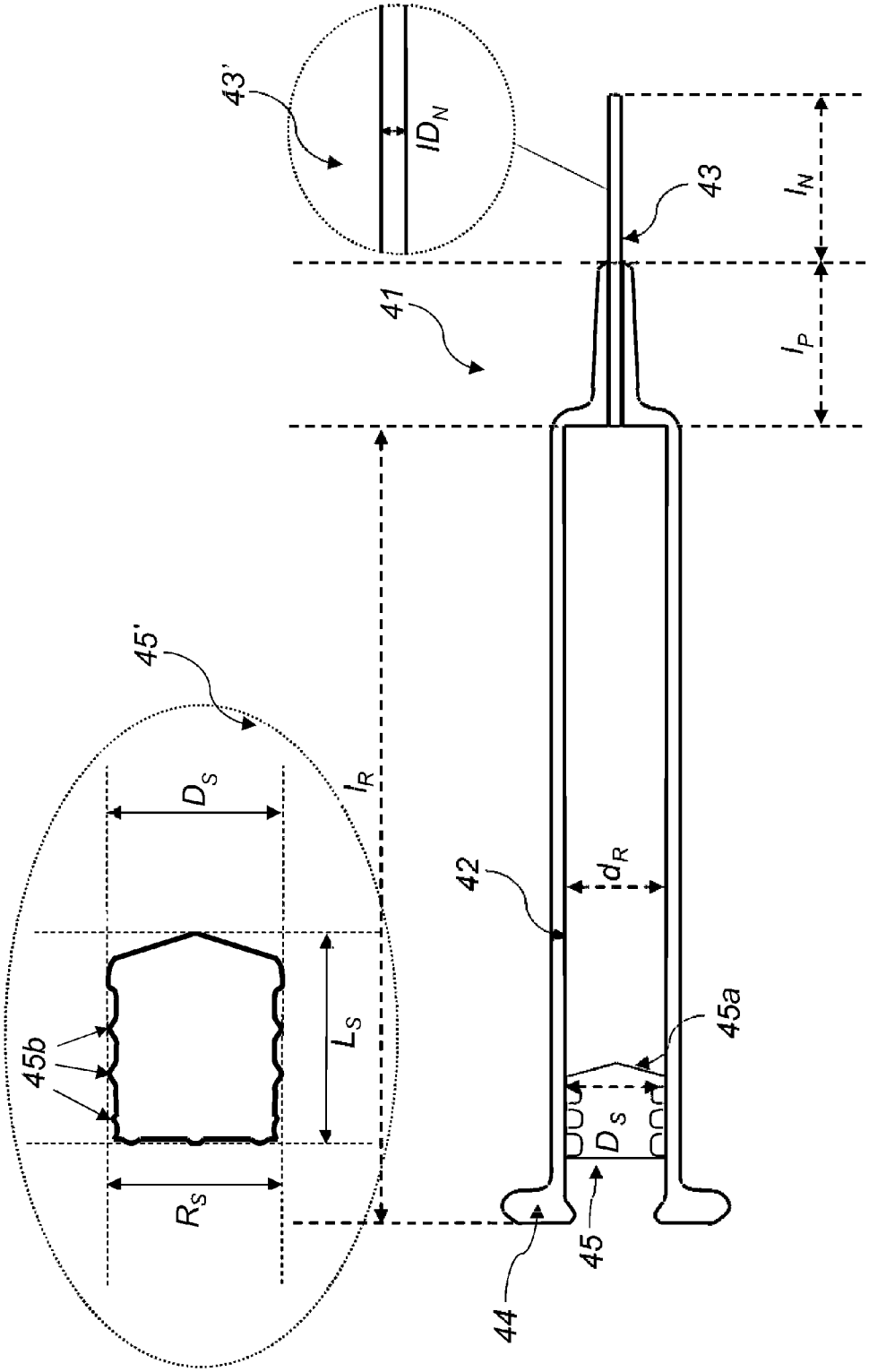


FIG. 7

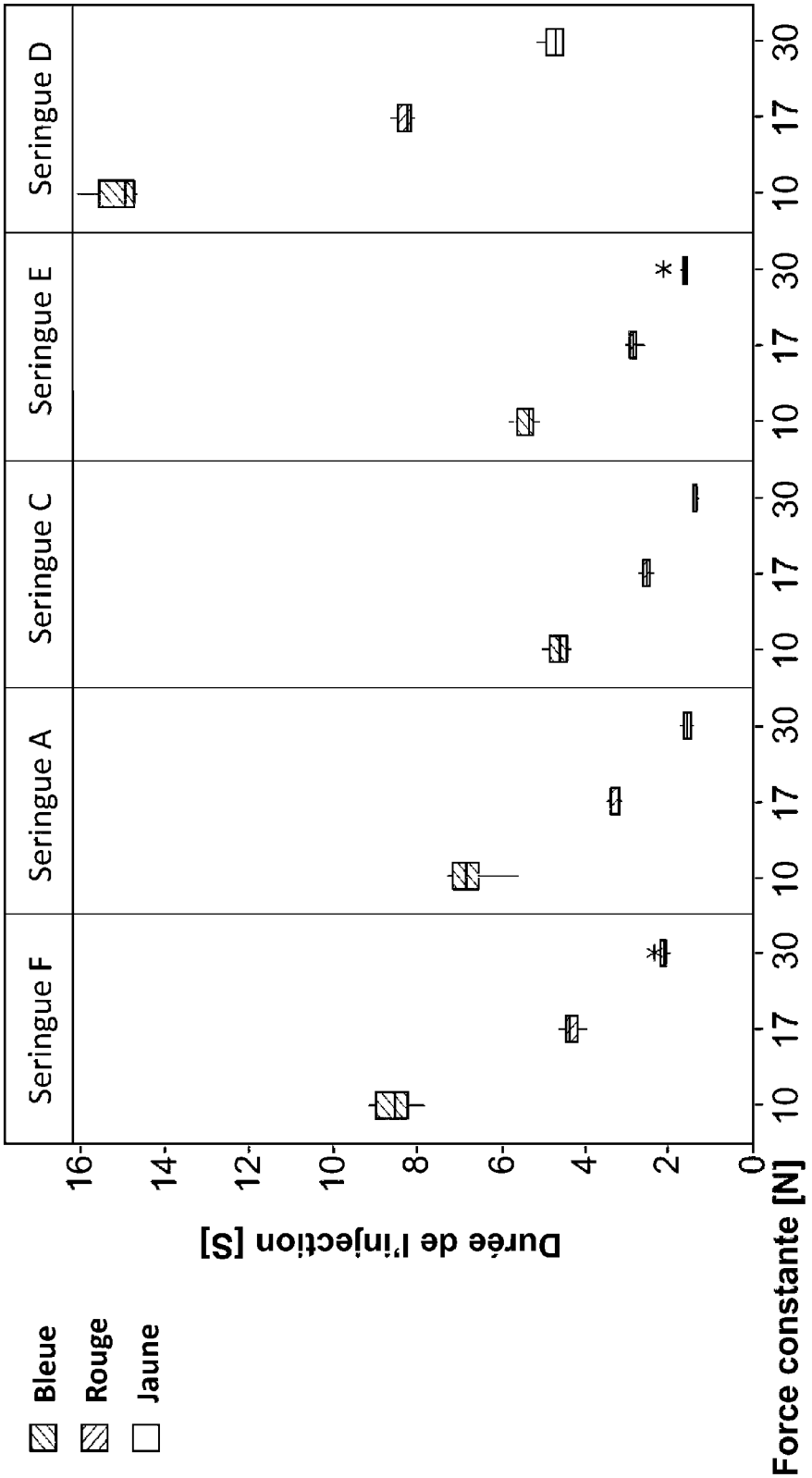

Seringue F
Seringue A
Seringue C
Seringue E
Seringue D
Durée de l'injection [S]
Force constante [N]
Bleue
Rouge
Jaune

FIG. 8

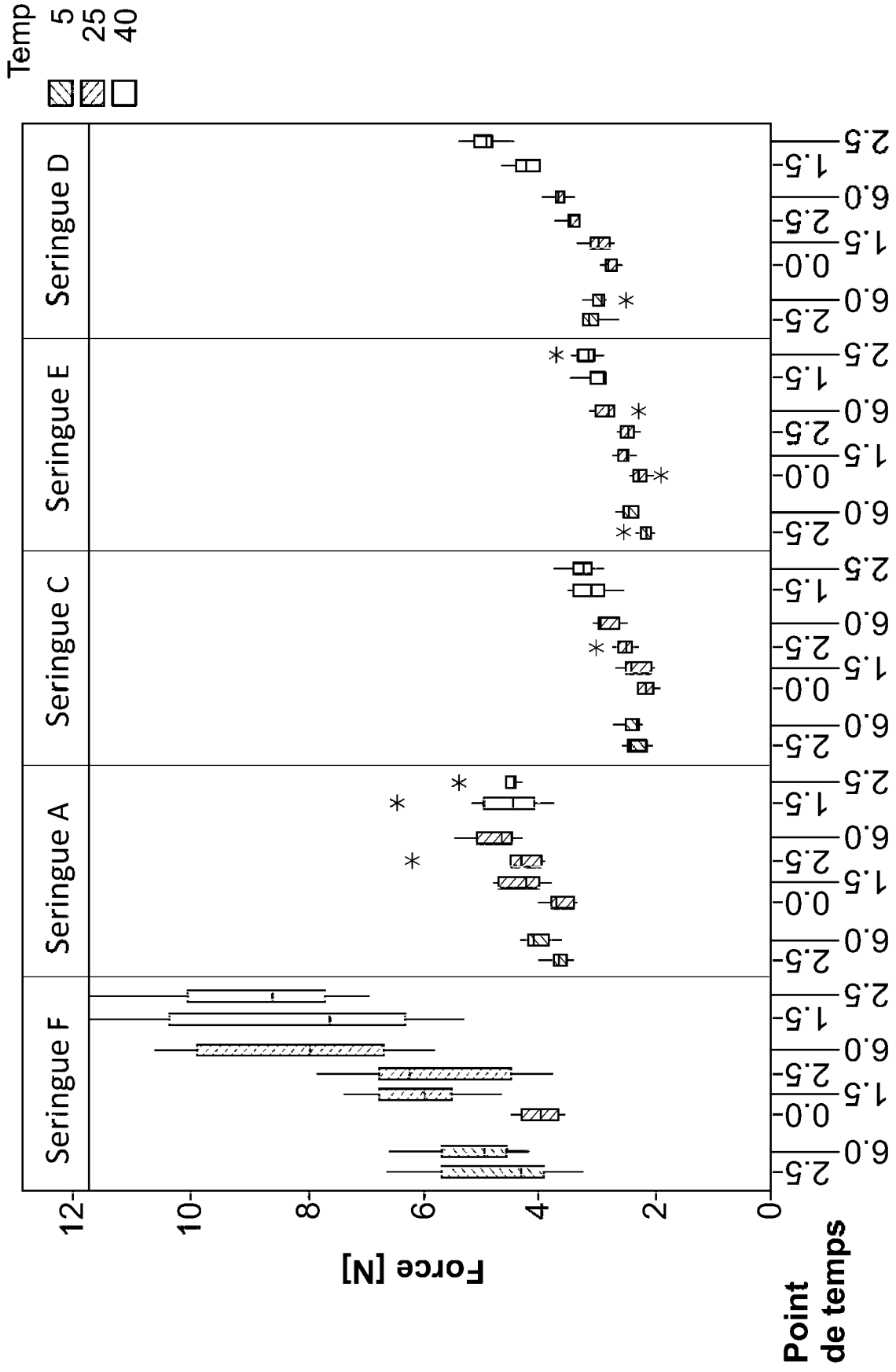

Temp
5
25
40
Seringue F
Seringue A
Seringue C
Seringue E
Seringue D
Force [N]
Point de temps

FIG. 9

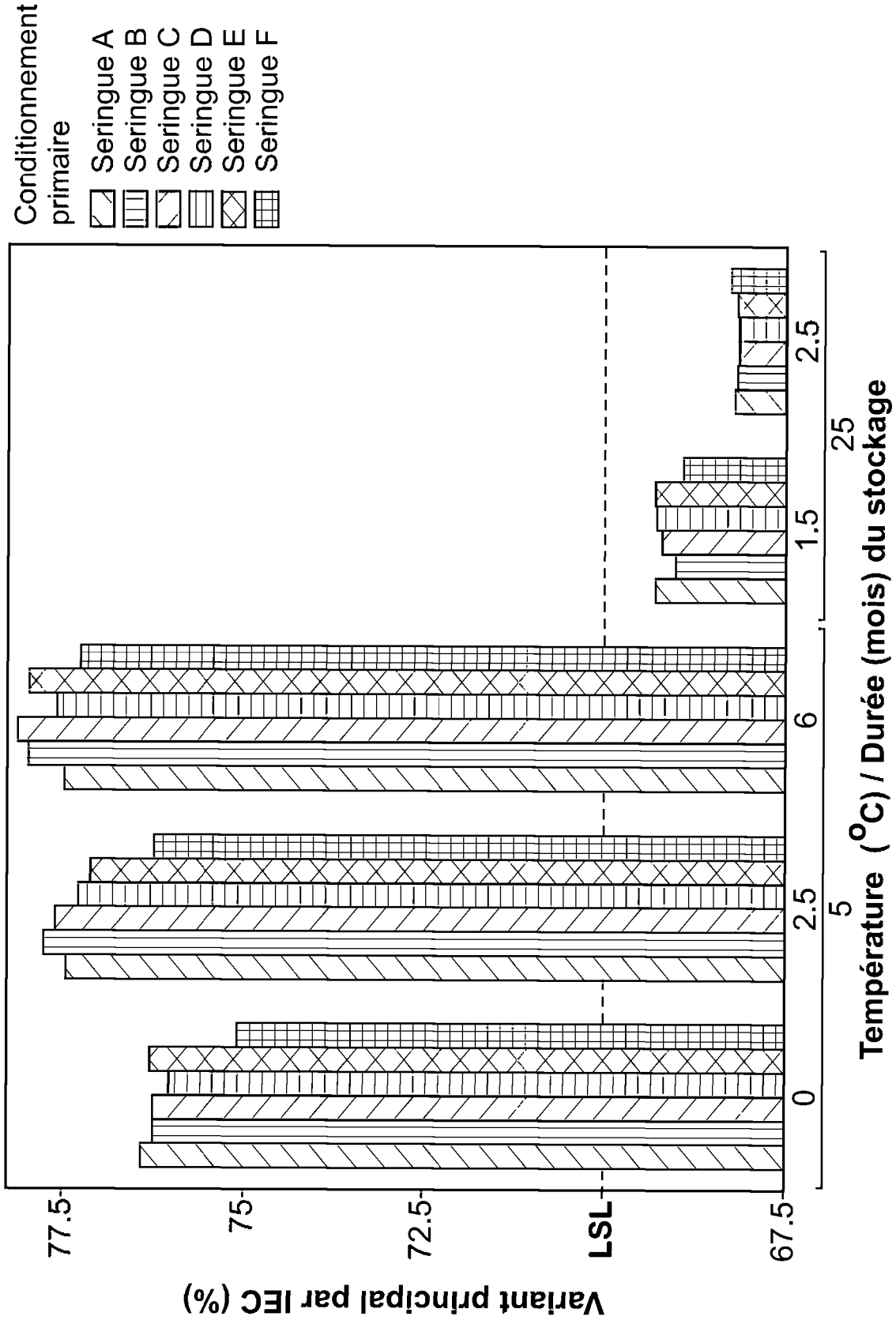

Conditionnement primaire
Seringue A
Seringue B
Seringue C
Seringue D
Seringue E
Seringue F
Variant principal par IEC (%)
77.5
75
72.5
LSL
67.5
0
2.5
5
6
1.5
2.5
25
Température (°C) / Durée (mois) du stockage

FIG. 10

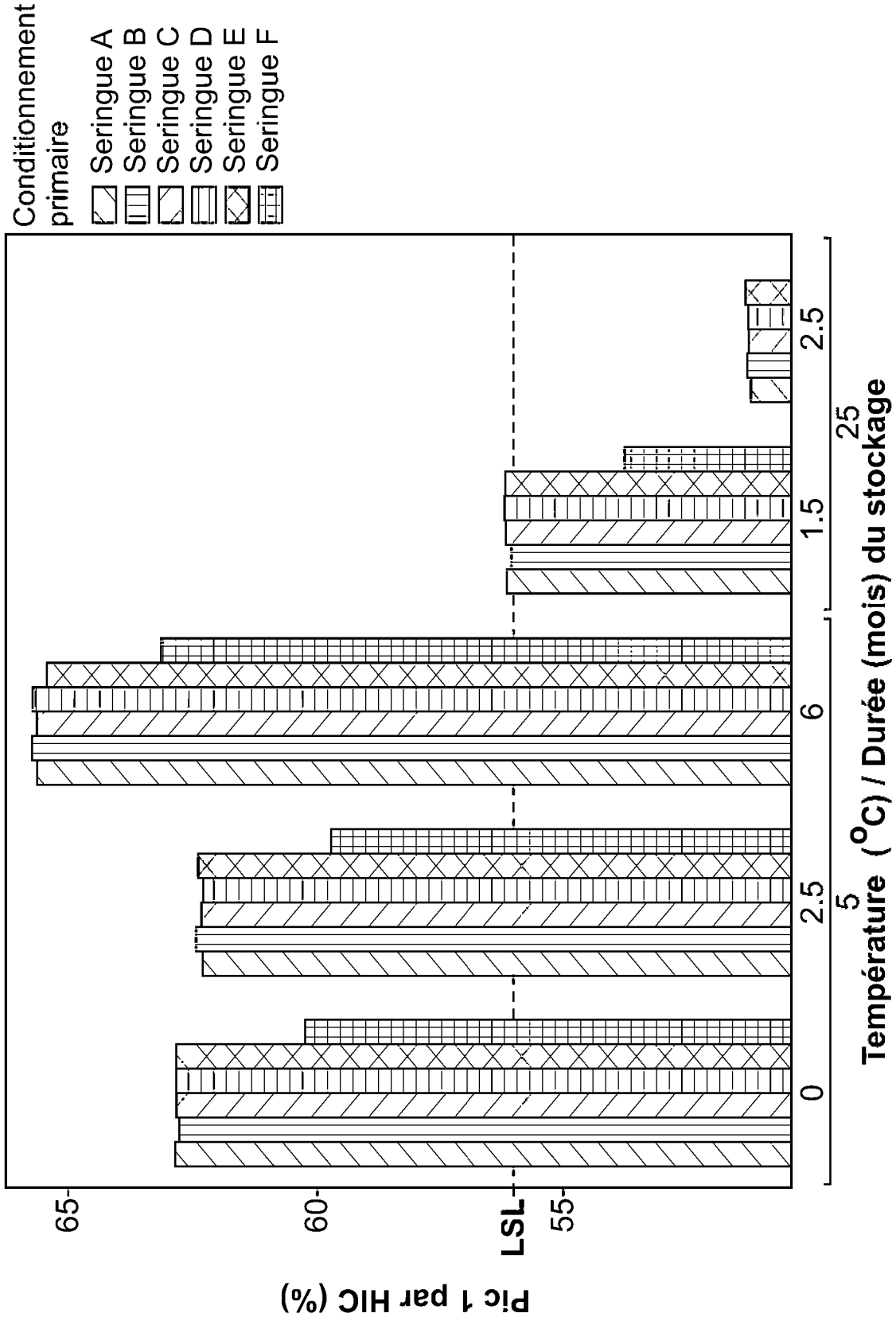

Conditionnement primaire
Seringue A
Seringue B
Seringue C
Seringue D
Seringue E
Seringue F
Pic 1 par HIC (%)
65
60
LSL
55
0
2.5
5
6
1.5
2.5
25
Température (°C) / Durée (mois) du stockage

FIG. 11

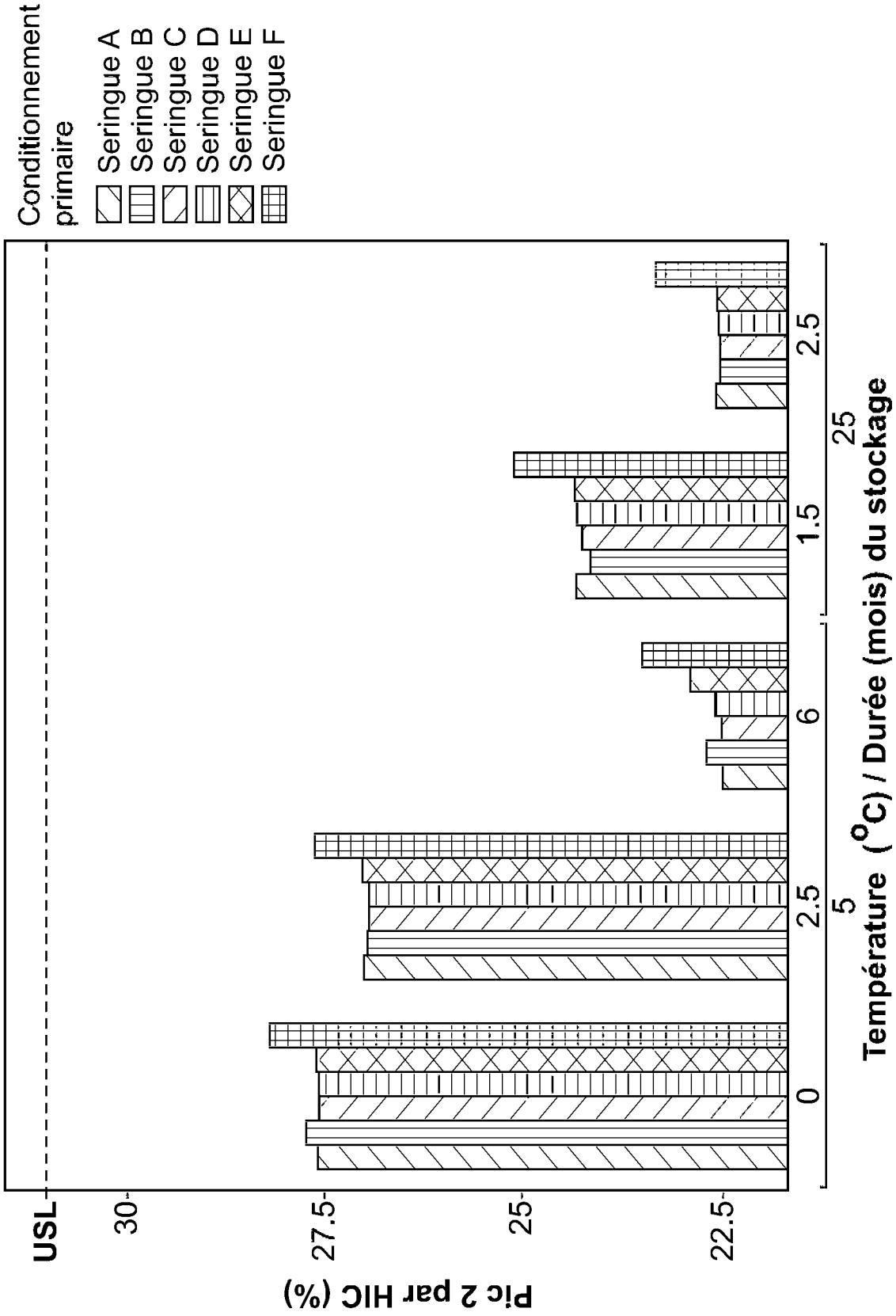

Conditionnement primaire
Seringue A
Seringue B
Seringue C
Seringue D
Seringue E
Seringue F
USL
30
27.5
25
22.5
Pic 2 par HIC (%)
0
2.5
5
6
1.5
2.5
25
Température (°C) / Durée (mois) du stockage

FIG. 12

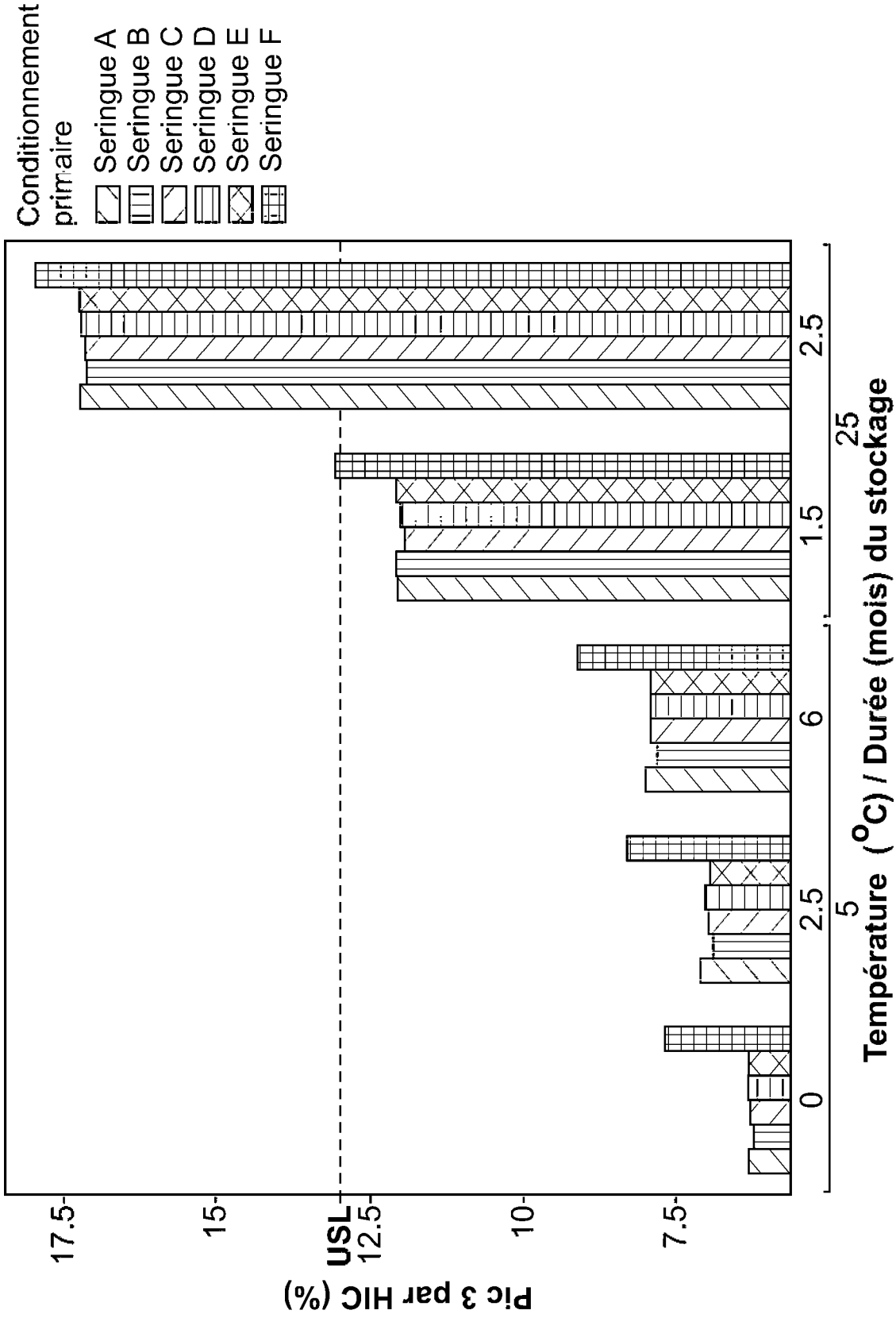
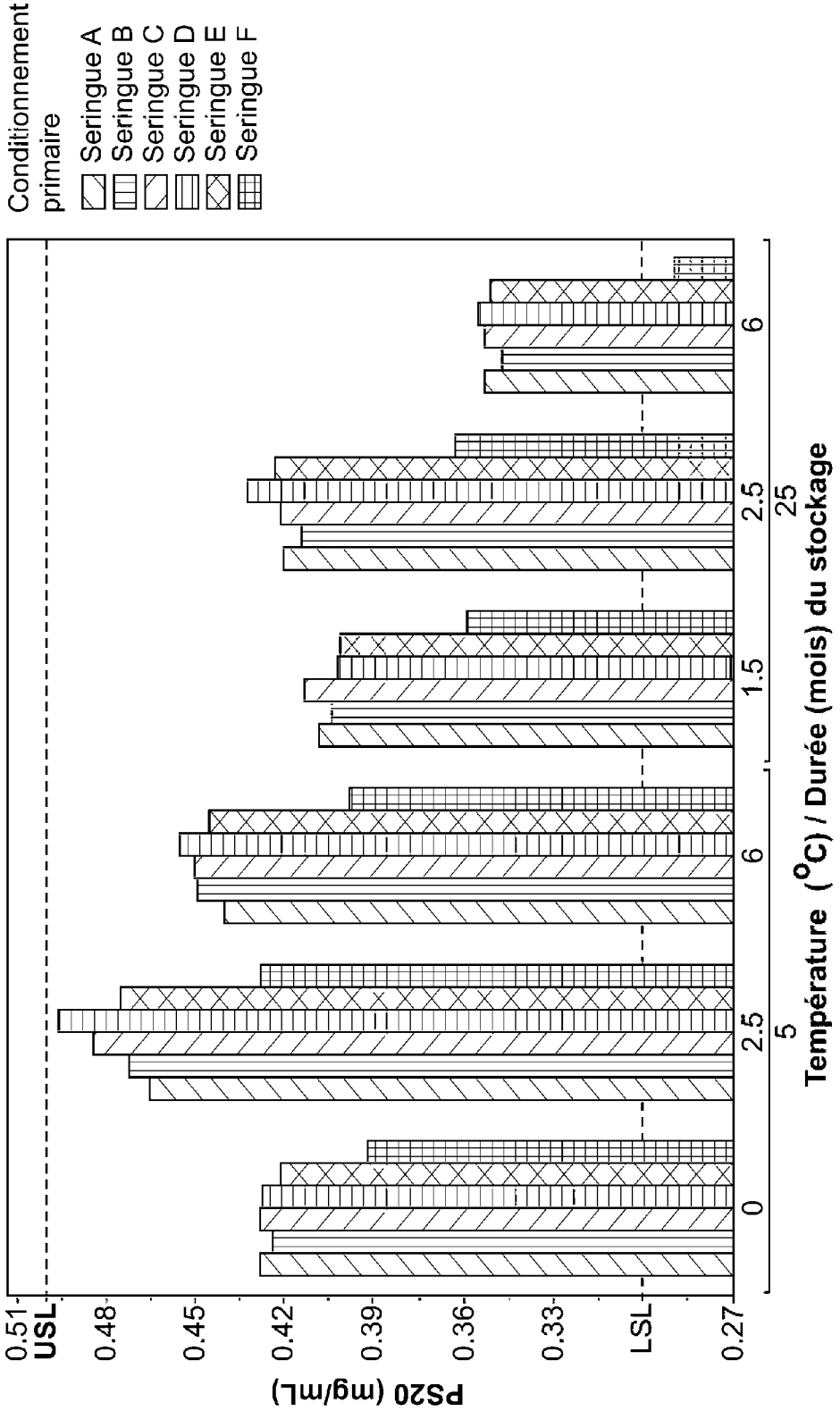

Conditionnement primaire
Seringue A
Seringue B
Seringue C
Seringue D
Seringue E
Seringue F
Pic 3 par HIC (%)
17.5
15
USL
12.5
10
7.5
0
2.5
5
6
1.5
2.5
25
Température (°C) / Durée (mois) du stockage

FIG. 13


Conditionnement primaire
Seringue A
Seringue B
Seringue C
Seringue D
Seringue E
Seringue F
0.51
USL
0.48
0.45
0.42
0.39
0.36
0.33
LSL
0.27
PS20 (mg/mL)
0
2.5
5
6
1.5
2.5
6
Température (°C) / Durée (mois) du stockage
25

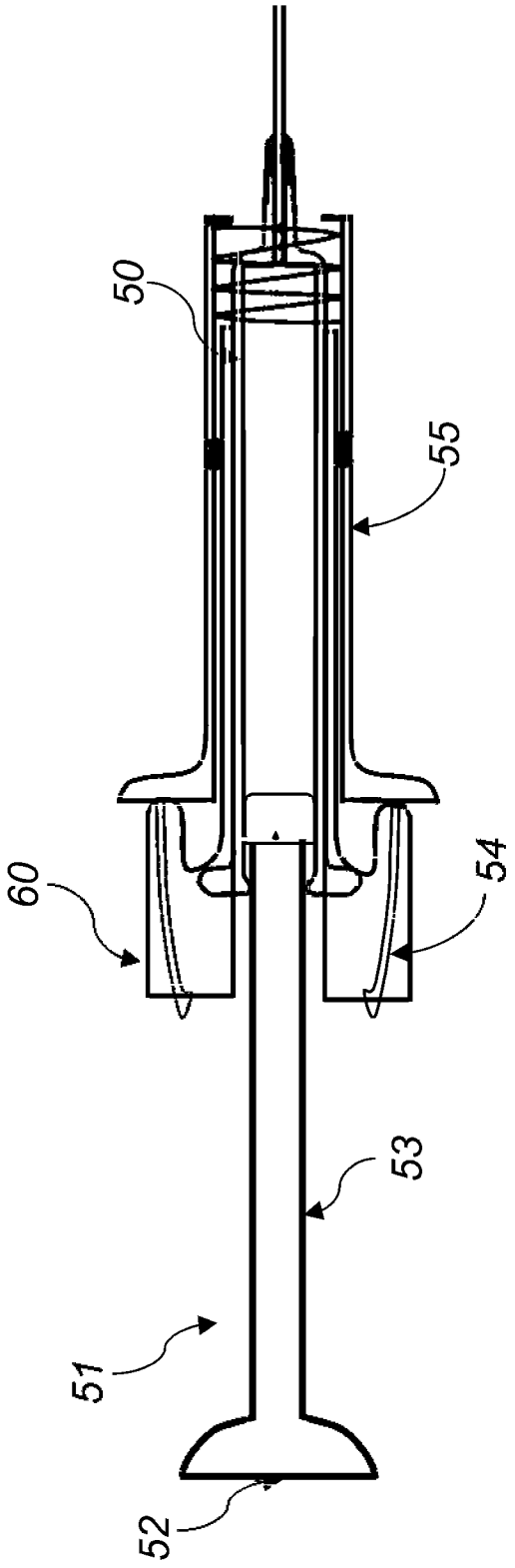


FIG. 14A

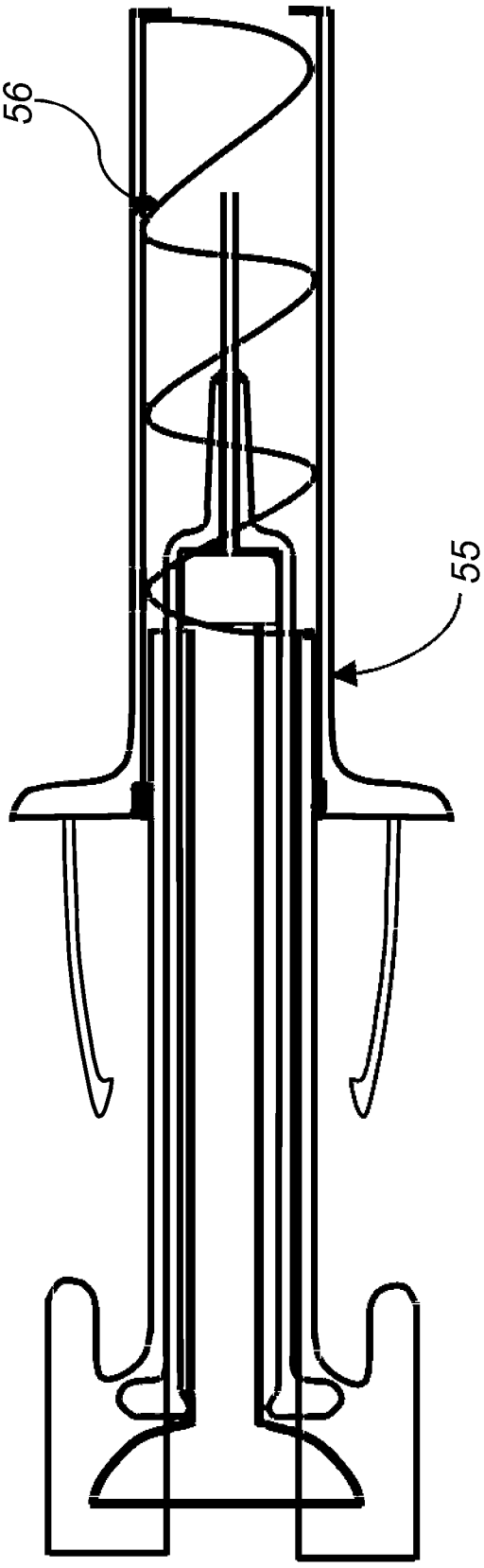


FIG. 14B

FIG. 15

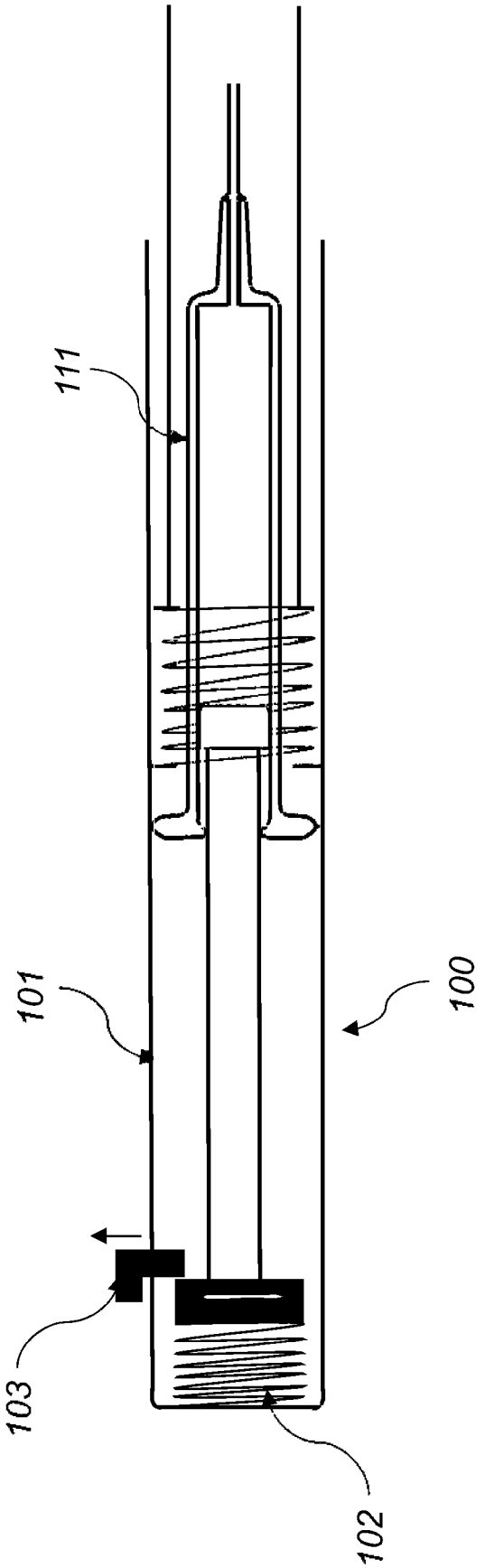


FIG. 16

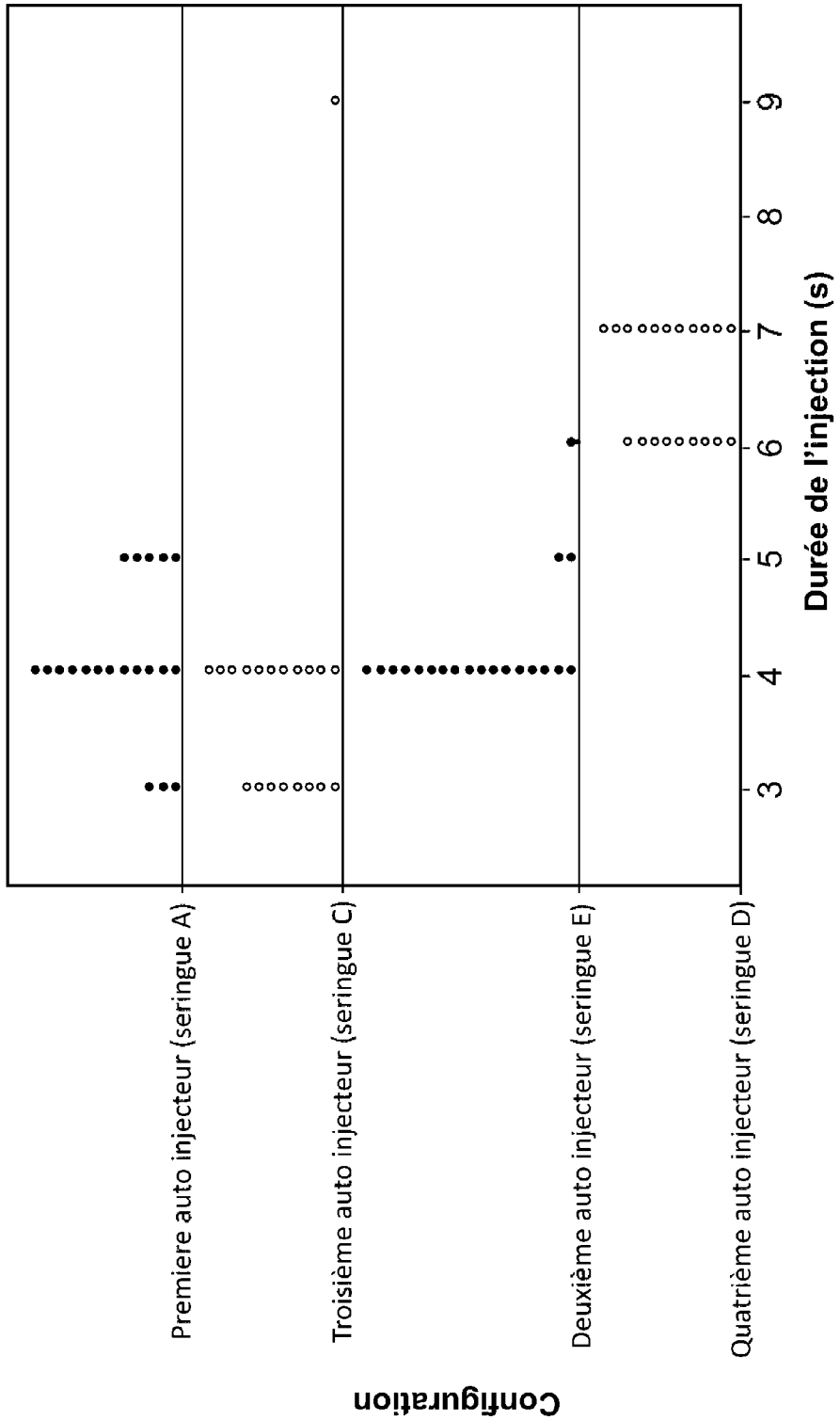
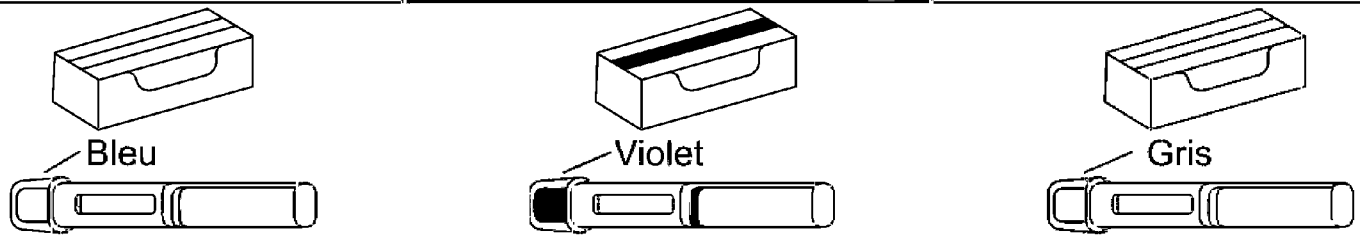

Premiere auto injecteur (seringue A)
Troisième auto injecteur (seringue C)
Deuxième auto injecteur (seringue E)
Quatrième auto injecteur (seringue D)
Configuration
3
4
5
6
7
8
9
Durée de l'injection (s)

FIG. 17

Auto-injecteur Xolair 75 mg avec un protecteur d'aiguille bleu	Auto-injecteur Xolair 150 mg avec un protecteur d'aiguille violet	Auto-injecteur Xolair 300 mg avec un protecteur d'aiguille gris



Dose	Auto-injecteurs recommandés	75mg	150mg	300mg
75 mg	1 Bleu			
150 mg	1 Violet			
225 mg	1 Bleu + 1 Violet			
300 mg	1 Gris			
375 mg	1 Bleu + 1 Gris			
450 mg	1 Violet + 1 Gris			
525 mg	1 Bleu + 1 Violet + 1 Gris			
600 mg	1 Gris + 1 Gris			