(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 998 138**

(21) Número de solicitud: 202430372

(51) Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61M 5/20 (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A2

(22) Fecha de presentación:

10.05.2024

(30) Prioridad:

28.07.2023 EP 23188544
22.04.2024 EP 24171754

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

19.02.2025

(71) Solicitantes:

NOVARTIS AG (50.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel CH y
GENENTECH, INC (50.00%)

(72) Inventor/es:

CHAIKOU, Maria y
RIGOLLET, Mathieu Paul-léon

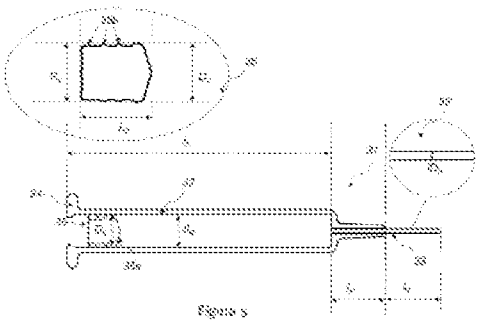
(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

(54) Título: **NUEVOS USOS DEL OMALIZUMAB**

(57) Resumen:

Un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; alergia a la comida; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas controlados inadecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método administrar una formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que el omalizumab se administra por vía subcutánea con una jeringa.



ES 2 998 138 A2

DESCRIPCIÓN

NUEVOS USOS DE OMALIZUMAB

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente europea 23188544.3 presentada el 28 de julio de 2023 y 24171754.5 presentada el 22 de abril de 2024, cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia para todos los fines.

La presente divulgación se refiere a métodos para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método la administración de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, en donde la formulación de omalizumab se administra por vía subcutánea mediante una jeringa. La presente divulgación también se refiere a una formulación de omalizumab de 150 mg/ml para su uso según los métodos descritos en el presente documento. La presente divulgación también se refiere a jeringas que comprenden un depósito lleno con una formulación de omalizumab de 150 mg/ml y configuradas para realizar los métodos descritos en el presente documento. La presente divulgación también se relaciona con el uso de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml para la fabricación de un medicamento para cualquiera de los métodos de tratamiento divulgados en la presente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado derivado de ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E (IgE) humana y se usa para tratar el asma alérgica, la urticaria crónica y los pólipos nasales, la alergia alimentaria mediada por IgE y la urticaria crónica espontánea.

Cuando omalizumab entró al mercado por primera vez en 2003, estaba disponible sólo como polvo liofilizado seco (polvo liofilizado XOLAIR®). Para administrar XOLAIR® a un paciente, fue necesario reconstituir el polvo con agua esterilizada y luego inyectar la solución resultante. El proceso para reconstituir el polvo liofilizado XOLAIR® comprende introducir 0,9 o 1,4 ml de agua para inyección en un vial de 75 o 150 mg de polvo liofilizado, respectivamente, y agitar el vial durante 5 a 10 segundos aproximadamente cada 5 minutos durante aproximadamente 15 a 20 minutos para permitir que el polvo se disuelva por completo. Como este proceso es largo y complejo, el polvo liofilizado XOLAIR® solo puede ser administrado por un profesional de la salud, lo que limita la facilidad de uso y la experiencia del paciente. Como se describe en el documento

US2002/0045571, esta formulación reconstituida es aproximadamente 80 veces más viscosa que el agua a 25 °C.

Después de la autorización inicial, omalizumab (XOLAIR®) estuvo disponible como solución de 75 mg/0,5 ml y 150 mg/1 ml en una jeringa precargada de dosis única para administración subcutánea, y la jeringa tenía una aguja de calibre 26. Esto eliminó la necesidad de reconstitución inmediatamente antes de la administración, mejorando enormemente la facilidad de uso, la experiencia del paciente y, en última instancia, el cumplimiento y los resultados del paciente. Además, XOLAIR® fue aprobado para autoinyección, lo que mejora aún más la facilidad de uso.

La inyección subcutánea de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml ofrece ventajas (Shi et al. *Subcaternity injection performance in Yucatan Miniature Pigs with and without Human Hyaluronidase and Auto-injector Tolerability in Humans.* AAPS PharmSciTech. Enero de 2021; 22(1): 39). En primer lugar, ofrece la posibilidad de autoadministración, lo que limita la necesidad de que los pacientes visiten a los proveedores de atención médica para recibir tratamiento. En segundo lugar, las inyecciones subcutáneas suelen ser menos dolorosas que otras inyecciones, como las intravenosas e intramusculares. Como resultado, la inyección subcutánea suele ser la vía de administración preferida tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios.

Sin embargo, todavía existen dificultades asociadas con los regímenes posológicos y modos de administración actuales de omalizumab. En primer lugar, omalizumab generalmente se administra en dosis de 150 mg a 375 mg por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas, pero solo entre el 15 % y el 20 % de los pacientes pueden recibir su tratamiento con XOLAIR® con una sola inyección utilizando las dosis actualmente disponibles de 75 mg/0,5 ml y 150 mg/1 ml. En segundo lugar, las formulaciones de omalizumab son muy viscosas y, por lo tanto, la inyección subcutánea utilizando las jeringas precargadas actualmente disponibles requiere fuerzas de inyección elevadas y tiempos de inyección prolongados. Como resultado, los pacientes y sus cuidadores pueden carecer de la capacidad de completar las inyecciones de omalizumab con confianza. En tercer lugar, las inyecciones de omalizumab pueden causar reacciones en el lugar de la inyección; de hecho, en pacientes con asma, las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier gravedad ocurren a una tasa del 45 % y las reacciones graves en el lugar de la inyección ocurren a una tasa del 12 %. Este problema se ve exacerbado por el requisito de administrar cada inyección en un nuevo lugar de inyección y que entre el 80 % y el 85 % de los pacientes deben administrar el contenido de varias jeringas para alcanzar la dosis prescrita. Cada una de estas dificultades afecta negativamente la experiencia y la conveniencia del paciente y, por lo tanto, afecta negativamente la adherencia del paciente al tratamiento con omalizumab. En

enfermedades crónicas como las tratadas con omalizumab, la falta de adherencia se estima en alrededor del 50 % (Baryakova et al. '*Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems'.* Nature Reviews Drug Discovery. Marzo de 2023; volumen 22, páginas 387–409). Por lo tanto, es necesario abordar las dificultades anteriores para mejorar la facilidad de uso y la experiencia del paciente y así mejorar la adherencia y los resultados del paciente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Actualmente, omalizumab se proporciona para su uso en el tratamiento de uno o más de: asma alérgica; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados. El anticuerpo se administra por vía subcutánea como una formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, mediante una jeringa que tiene un depósito lleno con 0,5 ml o 1 ml de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml.

Un objeto de la invención es proporcionar nuevos usos de omalizumab, nuevas jeringas y nuevos regímenes de administración/dosificación de omalizumab que puedan superar los obstáculos anteriores para mejorar la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados usando omalizumab. En particular, un objeto de la invención es proporcionar nuevos usos que reduzcan el número de inyecciones individuales requeridas por tratamiento, reduzcan el tiempo y las fuerzas de inyección requeridas para administrar la formulación de omalizumab por vía subcutánea y reduzcan el riesgo de reacciones en el lugar de la inyección. También es un objeto de la invención lograr estas mejoras sin pérdida de estabilidad y pureza del anticuerpo, y al mismo tiempo lograr la bioequivalencia con las jeringas conocidas.

Sin embargo, existen dificultades significativas para proporcionar un modo de administración de omalizumab que logre estos objetivos porque omalizumab es inusualmente viscoso en solución, particularmente en la alta concentración que se requiere para una dosis de 150 mg/ml. Estas dificultades se describen con más detalle a continuación.

La formulación de XOLAIR® es 150 mg/ml de anticuerpo con 42,1 mg/ml de clorhidrato de L-arginina, 1,37 mg/ml de L-histidina, 2,34 mg/ml de clorhidrato de L-histidina monohidrato, 0,4 mg/ml de polisorbato 20 como una solución acuosa (en agua estéril para inyección (USP)). Omalizumab XOLAIR® 75 mg/0,5 ml, 150 mg/1 ml y 300 mg/2 ml tienen la misma formulación, con una alta concentración de anticuerpos de 150 mg/ml. La viscosidad de omalizumab XOLAIR®

es de 12 a 14 mPa·s a temperatura ambiente. En un experimento, La viscosidad medida a una velocidad de corte de 200 s^{-1} fue: 24,7 ± 0,5 mPa·s a 5,0 ± 0,2 °C, 15,3 ± 0,5 mPa·s a 15,0 ± 0,2 °C, 11,4 ± 0,5 mPa·s a 25,0 ± 0,2 °C y 7,2 ± 1,2 mPa·s a 40,0 ± 0,2 °C.

La alta viscosidad de las formulaciones de omalizumab presenta varias dificultades para lograr el objeto de la invención.

En general, cuanto mayor es la viscosidad de un fluido, más fuerza y tiempo se requiere para inyectarlo mediante una jeringa. Los pacientes pueden tener dificultades para aplicar altas fuerzas de inyección a las jeringas y, por lo tanto, pueden no empujar los tapones de las jeringas hasta sus posiciones terminales dentro de la jeringa para administrar una dosis completa. Además, las fuerzas de inyección elevadas aumentan el riesgo de rotura de la jeringa.

Los tiempos de inyección prolongados reducen en gran medida la experiencia y el cumplimiento del paciente. En general, se acepta que los pacientes puedan sostener cómodamente una jeringa en su lugar durante un máximo de 20 segundos. Por lo tanto, cuando se utilizan jeringas que inyectan fármacos en un tiempo cercano a los 20 segundos, existe un mayor riesgo de dosificación incompleta porque los pacientes retiran prematuramente la jeringa del lugar de la inyección debido a la incomodidad.

Estos problemas de fuerzas de inyección elevadas y tiempos de inyección prolongados también se exacerban cuando se administran volúmenes más grandes de omalizumab (>1 ml) porque cuanto mayor es el volumen de líquido que se debe inyectar, más fuerza y tiempo se requieren para inyectarlo. Además, volúmenes de dosificación más altos también dan como resultado presiones más altas en el lugar de la inyección, lo que genera mayores posibilidades de reacción en el lugar de la inyección y errores de inyección asociados.

Se pueden incluir lubricantes dentro de una jeringa (*p. ej.,* siliconación) para reducir la fuerza y los tiempos de inyección, pero pueden provocar agregación de proteínas, lo que reduce la pureza y eficacia de la solución de omalizumab. Además, la agregación de proteínas puede provocar obstrucciones, por lo que se requiere más fuerza para inyectar la solución, lo que reduce la facilidad de uso. Finalmente, es necesario tener en cuenta que se deben cumplir estándares regulatorios e internacionales al realizar cualquier mejora en las jeringas precargadas de omalizumab actualmente disponibles.

Se han realizado estudios para investigar el impacto de la viscosidad, el volumen y el caudal en la experiencia del paciente con la inyección subcutánea, ver: 1) Rini et al. *Enabling faster subcutaneous delivery of larger volume, high viscosity fluids*. Expert Opinion on Drug Delivery. 2022, vol. 19, núm. 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 y 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. Sin embargo, algunos de estos estudios se han realizado con soluciones no biológicas, por lo que la aplicabilidad de los hallazgos a los usos de omalizumab es limitada. Berteau et al. (2015) y Rini et al. (2022) aclaran que es difícil predecir con precisión el comportamiento de cualquier producto biológico cuando se administra por vía subcutánea porque las características únicas de cada fármaco tendrán un impacto en su comportamiento. Estas características únicas incluyen el tamaño de las partículas, la forma, las características de sedimentación/resuspensión y el potencial de agregación/aglomeración y el comportamiento de flujo viscoelástico. Berteau et al. (2015) concluye que cada dispositivo de administración de fármacos para inyección subcutánea de gran volumen y alta velocidad debe diseñarse *específicamente* para cada fármaco a fin de optimizar la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados.

Los inventores han superado las dificultades expuestas anteriormente para proporcionar nuevos usos de omalizumab y métodos de tratamiento que abordan los diversos problemas en cuestión. Según un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, el método comprende administrar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, en el que X es 2 y en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 27; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

Proporcionar una jeringa que contiene 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml reduce la cantidad de inyecciones individuales necesarias por tratamiento para los pacientes a los que se les prescribe una dosis superior a 150 mg de omalizumab. La frecuencia de dosificación reducida mejora la adherencia y la experiencia del paciente (Baryakova et al. 2023). Además, un menor número de inyecciones reduce el riesgo de reacción en el lugar de la inyección, lo que mejora aún más la adherencia y la experiencia del paciente. De esta manera, la presente invención mejora la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados al usar omalizumab.

Como se demostrará a continuación, proporcionar una jeringa que contenga una aguja de calibre 27 reduce el tiempo necesario para administrar omalizumab en comparación con las jeringas disponibles actualmente. De esta manera, la presente invención reduce el tiempo de inyección requerido para administrar la dosis. Además, dado que el calibre de la aguja es mayor que en la técnica anterior, la aguja de la presente invención tiene un diámetro exterior más pequeño, lo que reduce el dolor durante la inserción de la aguja. Por lo tanto, la presente invención mejora la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados usando omalizumab.

En algunas formas de realización de la invención, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;
b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y
d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

Los diámetros internos mínimos más grandes reducen aún más el tiempo de inyección necesario para administrar omalizumab.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, el método comprende administrar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, en el que

X es 2, 1 o 0,5 y en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 25 a 29; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón, en donde una de las siguientes opciones se cumple cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón,

a) cuando X es 2, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 16 segundos;

b) cuando X es 1, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 5 segundos; y

c) cuando X es 0,5, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 4 segundos.

Los sistemas para medir el tiempo de inyección de jeringas y los métodos para configurar dichos sistemas son bien conocidos en la técnica.

La invención reduce las fuerzas de inyección requeridas, mejorando la facilidad de uso y haciendo más probable que se administre una dosis completa. Por lo tanto, la presente invención mejora la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados usando omalizumab.

En algunas formas de realización de la invención en las que X es 2, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 8,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

b) menos de 5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la invención en las que X es 2, la jeringa está configurada para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:

a) aproximadamente 16 segundos a aproximadamente 14 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
b) aproximadamente 8,5 segundos a aproximadamente 6 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
c) aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la invención en las que X es 1, la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 5 segundos, menos de 4,75 segundos, menos de 4,5 segundos, menos de 4,25 segundos o aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
b) menos de 3 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
c) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la invención en las que X es 1, la jeringa está configurada para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 5 segundos a aproximadamente 4 segundos, menos de 4,75 segundos a aproximadamente 4 segundos, menos de 4,5 segundos a aproximadamente 4 segundos, menos de 4,25 segundos a aproximadamente 4 segundos, o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
b) menos de 3,5 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
c) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la invención en las que X es 0,5, la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
b) menos de 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la invención en las que X es 0,5, la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
b) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
c) menos de 1 segundo a aproximadamente 0,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa contiene:

a) al menos el 76 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 °C ± 3 °C; y/o
b) al menos un 77 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses.

En algunas formas de realización de la invención, el porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab en la jeringa medida mediante cromatografía de intercambio iónico se reduce en un 2 % o menos después de que la jeringa se almacene a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses (p. ej., medida desde el llenado).

En algunas formas de realización de la invención, la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:

a) 62 % después del llenado con solución de omalizumab de 150 mg/ml, almacenada a 5 °C ± 3 °C; y/o
b) 62 % después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses.

En algunas formas de realización de la invención, la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba se reduce en un 0,4 % o menos después de que la jeringa se almacena a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa contiene al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarla con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 °C ± 3 °C.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa contiene al menos un 69 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab y luego almacenarse a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses.

En algunas formas de realización de la invención, la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:

a) 56 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses; y/o
b) 51 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 °C ± 3 °C durante 2,5 meses.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa contiene:

a) al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses; y/o
b) al menos 0,3 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 °C ± 3 °C durante 6 meses.

El porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab, el pico de cromatografía de interacción hidrofóbica y el contenido de polisorbato 20 son medidas de pureza y estabilidad de omalizumab. Como se demostrará a continuación, la presente invención preserva la pureza y estabilidad de omalizumab de manera similar a los usos actuales.

En algunas formas de realización de la invención, la aguja tiene uno de: calibre 23, calibre 24, calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, calibre 30, calibre 31 y calibre 32.

En algunas formas de realización de la invención, la aguja tiene uno de:

a) calibre 23 que define un diámetro interno mínimo de 0,370 mm,
b) calibre 23 que define un diámetro interno mínimo de 0,317 mm,
c) calibre 24 que define un diámetro interno mínimo de 0,343 mm,
d) calibre 24 que define un diámetro interno mínimo de 0,280 mm,
e) calibre 25 que define un diámetro interno mínimo de 0,292 mm,
f) calibre 25 que define un diámetro interno mínimo de 0,232 mm,
g) calibre 26 que define un diámetro interno mínimo de 0,292 mm,
h) calibre 26 que define un diámetro interno mínimo de 0,232 mm,
i) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;

j) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
k) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,184 mm;
l) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,241 mm;
m) calibre 28 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
n) calibre 28 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
o) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,265 mm,
p) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,240 mm,
q) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
r) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
s) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,240 mm,
t) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
u) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,165 mm,
v) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
w) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,176 mm,
x) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,146 mm,
y) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,125 mm,
z) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,114 mm,
aa) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,146 mm,
bb) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,125 mm,
cc) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,105 mm, y
dd) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,089 mm.

En algunas formas de realización de la invención, la aguja tiene un calibre de 25 a 29, preferiblemente de 26 a 28, lo más preferiblemente de 27.

En algunas formas de realización, cuando la aguja tiene un calibre de 25, la aguja tiene uno de:
a) un diámetro interno mínimo de 0,292 mm, y
b) un diámetro interno mínimo de 0,232 mm.

En algunas formas de realización, cuando la aguja tiene un calibre de 26, la aguja tiene uno de:
a) un diámetro interno mínimo de 0,292 mm; y
b) un diámetro interno mínimo de 0,232 mm.

En algunas formas de realización, cuando la aguja tiene un calibre de 27, la aguja tiene uno de:
a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;
b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;

c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y

d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

En algunas formas de realización, cuando la aguja tiene un calibre de 28, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,133 mm; y

b) un diámetro interno mínimo de 0,190 mm.

En algunas formas de realización, cuando la aguja tiene un calibre de 29, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,265 mm;

b) un diámetro interno mínimo de 0,240 mm;

c) un diámetro interno mínimo de 0,190 mm; y

d) un diámetro interno mínimo de 0,133 mm;

preferiblemente en el que la aguja tiene un diámetro interno mínimo de 0,240 mm o 0,265 mm.

En otra forma de realización preferida de la invención, la aguja tiene un calibre de 29. En otra forma de realización preferida de la invención, la aguja tiene un calibre de 29 y un diámetro interno mínimo de 0,240 mm. En otra forma de realización preferida de la invención, la aguja tiene un calibre de 29 y un diámetro interno mínimo de 0,265 mm.

En algunas formas de realización de la invención, el tapón tiene una resina fluorada en el lado de contacto con el producto o una laminación de película de barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE). La laminación del tapón reduce la fricción, lo que reduce las fuerzas de inyección, reduce el tiempo de inyección y aumenta la probabilidad de que se administre una dosis completa. De esta manera, la presente invención mejora la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados al usar omalizumab. Además, la laminación ayuda a prevenir la contaminación entre el material del tapón y omalizumab, preservando la estabilidad y pureza del omalizumab.

En algunas formas de realización de la invención, el tapón tiene un revestimiento de lubricación curado por UV B2-40 o está lubricado con aceite de silicona de 1000 cSt. El recubrimiento del tapón reduce la fricción, reduciendo las fuerzas de inyección y reduciendo el tiempo de inyección y haciendo más probable que se administre una dosis completa. De esta manera, la presente invención mejora la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados al usar omalizumab. Además, el recubrimiento del tapón ayuda a prevenir la

contaminación entre el material del tapón y omalizumab, preservando la estabilidad y pureza del omalizumab.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa tiene un recubrimiento interno de entre 0,3-1,0 mg (p. ej., 0,4 ± 0,2 mg o 0,7 ± 0,2 mg) de polidimetilsiloxano. El revestimiento interno de la jeringa reduce la fricción, lo que reduce las fuerzas de inyección, reduce el tiempo de inyección y aumenta la probabilidad de administrar una dosis completa. De esta manera, la presente invención mejora la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados al usar omalizumab. Además, el revestimiento interno de la jeringa ayuda a preservar la estabilidad y pureza del omalizumab.

En algunas formas de realización de la invención, la aguja tiene 3 biseles en su superficie distal o 5 biseles en su superficie distal. La superficie distal biselada reduce el dolor al insertar la aguja, lo que mejora la experiencia del paciente y, por tanto, su adherencia y resultados.

En algunas formas de realización de la invención, la viscosidad aparente de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml a una velocidad de corte de 200 s^{-1} es: 24,7 ± 0,5 mPa·s a 5,0 ± 0,2 °C, 15,3 ± 0,5 mPa·s a 15,0 ± 0,2 °C, 11,4 ± 0,5 mPa·s a 25,0 ± 0,2 °C, o 7,2 ± 1,2 mPa·s a 40,0 ± 0,2 °C.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa tiene un protector de aguja sin látex. El protector de la aguja sin látex reduce el riesgo de reacción en el lugar de la inyección, lo que mejora la experiencia del paciente y, por tanto, el cumplimiento y los resultados del mismo.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa tiene una brida redonda en un extremo proximal del depósito. En algunas formas de realización de la invención, la brida redonda tiene un diámetro máximo de 11 ± 0,25 mm o 14,7 ± 0,25 mm. La brida redonda ayuda a que la jeringa resista mejor las fuerzas de inyección elevadas, lo que reduce el riesgo de rotura de la jeringa y mejora la experiencia del paciente. Esto es particularmente ventajoso cuando la jeringa de la presente invención se usa en combinación con un autoinyector que sujeta la jeringa por la brida.

En algunas formas de realización de la invención, cuando X es 1 o 0,5, la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 6,35 mm ± 0,05 mm.

En algunas formas de realización de la invención, cuando X es 1 o 0,5, cuando el tapón no está insertado en el depósito, tiene uno de:

a) un diámetro externo máximo de 6,67 mm a 7,10 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm; y

b) un diámetro externo máximo de 6,70 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm.

En algunas formas de realización de la invención, cuando X es 1 o 0,5, el tapón tiene al menos una nervadura circunferencial de diámetro exterior de 6,60 ± 0,15 mm. Las nervaduras circunferenciales ayudan a reducir el contacto entre el tapón y la jeringa, minimizando la fricción y reduciendo así la fuerza y el tiempo de inyección. De esta manera, la presente invención mejora la experiencia, la adherencia y los resultados del paciente.

En algunas formas de realización de la invención, cuando X es 2, la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 8,65 mm ± 0,05 mm.

En algunas formas de realización de la invención, cuando X es 2, el tapón tiene un diámetro externo máximo de 9,05 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,70 ± 0,4 mm cuando no está insertado en el depósito.

En algunas formas de realización de la invención, cuando X es 2, el tapón tiene al menos una nervadura circunferencial de diámetro exterior de 9,00 ± 0,15 mm. Las nervaduras ayudan a reducir el contacto entre el tapón y la jeringa, minimizando la fricción y reduciendo así la fuerza y el tiempo de inyección. De esta manera, la presente invención mejora la experiencia, la adherencia y los resultados del paciente.

En algunas formas de realización de la invención, una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado;

b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 °C ± 3 °C durante 6 meses después del llenado.

En algunas formas de realización de la invención, una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 3,5 N a 25 °C ± 3 °C después del llenado;
b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses después del llenado;
c) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado; y/o
d) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5,5 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 6 meses después del llenado.

En algunas formas de realización de la invención, una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

a) aproximadamente 3 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 40 °C ± 3 °C durante 1,5 meses después del llenado; y
b) aproximadamente 3 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 40 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado.

Las jeringas de la presente invención requieren una fuerza de liberación menor que las jeringas de la técnica anterior, lo que reduce la fuerza y el tiempo de inyección. Además, las fuerzas de liberación de las jeringas de la presente invención son menos variables que en las jeringas de la técnica anterior. Se ha demostrado que la confiabilidad de las jeringas es un factor importante para reducir los errores de inyección (Menzella et al. *Self-administration of omalizumab: why not? A literature review and expert opinion*. Expert Opinion on Biological Therapy; Vol. 21, 2021 – Edición 4, págs. 499-507). De esta manera, la presente invención reduce el riesgo de errores de inyección, mejorando la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados.

La fobia de las agujas reduce la adherencia del paciente (Baryakova et al.). El dispositivo protector de aguja de la presente invención cubre la aguja para mejorar la experiencia de los pacientes con fobia a las agujas, mejorando la adherencia y los resultados del paciente. En algunas formas de realización de la invención, la jeringa se proporciona en un dispositivo protector de aguja que comprende un manguito de aguja y un émbolo; y donde

se puede aplicar una fuerza manual al émbolo para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml y desbloquear la funda de la aguja para que la funda de la aguja pueda cubrir la aguja después de la inyección.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa se fabrica mediante un método que comprende:

llenado aséptico del depósito con la formulación de omalizumab de 150 mg/ml;
y tapar el depósito con el tapón.

En algunas formas de realización de la invención, el llenado aséptico se realiza mediante una bomba peristáltica o una bomba de pistón de acero inoxidable.

En algunas formas de realización de la invención, antes del llenado aséptico, el depósito y la aguja se esterilizan mediante tratamiento con gas óxido de etileno, haz de electrones (haz de electrones) y/o esterilización con vapor mediante autoclave.

Si bien las reivindicaciones del presente documento se refieren a un método de tratamiento, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, se entenderá que las jeringas de la presente invención se pueden proporcionar solas o en combinación con un autoinyector y que la presente invención también abarca nuevos regímenes de dosificación de omalizumab utilizando la jeringa de la presente invención. Por consiguiente, a continuación, se exponen cláusulas adicionales que cubren la jeringa de la presente invención.

La invención se ha descrito en relación con el tratamiento de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados. Más particularmente, puede usarse para uno o más de:

- Asma persistente de moderada a grave en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados;
- Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) en pacientes adultos de 18 años de edad y mayores con respuesta inadecuada a los corticosteroides nasales, como tratamiento de mantenimiento complementario;
- Alergia alimentaria mediada por IgE en pacientes adultos y pediátricos de 1 año o más para la reducción de reacciones alérgicas (Tipo I), incluida la anafilaxia, que pueden ocurrir con la exposición accidental a uno o más alimentos (y se puede usar junto con evitación de alérgenos alimentarios); y/o
- Urticaria crónica espontánea (UCE) en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antihistamínico H1.

FIGURAS

La Figura 1 es un diagrama esquemático de una jeringa para administración subcutánea según la técnica anterior.

La Figura 2 muestra los regímenes de dosificación que se utilizan actualmente para administrar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml.

La Figura 3 es un diagrama esquemático de una jeringa para administración subcutánea según una forma de realización de la invención.

La Figura 4 es un diagrama esquemático de una jeringa para administración subcutánea según una forma de realización de la invención.

La Figura 5 es un diagrama esquemático de una jeringa para administración subcutánea según una forma de realización de la invención.

La Figura 6 es un diagrama esquemático de una jeringa para administración subcutánea según una forma de realización de la invención.

La Figura 7 muestra resultados experimentales del tiempo de inyección versus fuerza constante para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención.

La Figura 8 muestra resultados experimentales de la fuerza de liberación versus la duración y la temperatura de almacenamiento para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención.

La Figura 9 muestra el porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención.

La Figura 10 muestra la proporción del primer pico de CIH (Cromatografía de Interacción Hidrofóbica) para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención.

La Figura 11 muestra la proporción del segundo pico de CIH para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención.

La Figura 12 muestra la proporción del tercer pico de CIH para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención.

La Figura 13 muestra el contenido de polisorbato 20 (PS20) de la jeringa de la técnica anterior y de las jeringas de la presente invención.

Las Figuras 14A y 14B muestran diagramas esquemáticos de una jeringa precargada con un dispositivo protector de aguja.

La Figura 15 es un diagrama esquemático de una jeringa precargada dentro de un autoinyector.

La Figura 16 muestra el tiempo medido para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja usando un autoinyector cuando se combina con jeringas de la invención.

La Figura 17 muestra nuevos regímenes de dosificación de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

INTRODUCCIÓN

La presente invención proporciona nuevos usos de omalizumab, nuevas jeringas y nuevos regímenes de administración que mejoran la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados al usar omalizumab. En particular, la presente invención proporciona nuevos usos de omalizumab, nuevas jeringas y nuevos regímenes de administración que reducen el número de inyecciones individuales requeridas por tratamiento reducen el tiempo y las fuerzas de inyección requeridas para administrar la formulación de omalizumab por vía subcutánea y reducen el riesgo de reacciones en el lugar de la inyección.

A continuación, se muestra una descripción detallada de la presente invención y sus ventajas y mejoras con respecto a los usos actuales de omalizumab, las jeringas actuales y los regímenes de administración actuales. La descripción detallada de la presente invención se estructura de la siguiente manera. En primer lugar, se describe la jeringa utilizada actualmente para administrar omalizumab por vía subcutánea con referencia a la Figura 1. También se describe el método de fabricación de la jeringa de la Figura 1. En segundo lugar, se describen siete formas de realización de las jeringas de la presente invención, junto con métodos de fabricación, con referencia a las Figuras 3 a 6. En tercer lugar, se describen los resultados experimentales de las pruebas realizadas en las jeringas de la técnica anterior y cinco formas de realización de jeringas de la presente invención están descritas con referencia a las Figuras 7 a 13.

Como se explicará en detalle a continuación, los resultados experimentales de las pruebas realizadas en la jeringa de la técnica anterior y cinco formas de realización de jeringas de la invención demuestran los siguientes puntos.

i) Las jeringas de la presente invención expulsan omalizumab en menos tiempo que las jeringas de la técnica anterior cuando se aplican fuerzas al tapón (ver Figura 7 y descripción relacionada).

ii) Múltiples características de las jeringas de la presente invención contribuyen al tiempo de inyección reducido al que se hace referencia en el punto (i), que incluyen, entre otras: calibre de la aguja, diámetro interno mínimo de la aguja, laminación del tapón, revestimiento del tapón, número de biseles en la superficie distal de la aguja, brida de la

jeringa, diámetro interno máximo del tapón y diámetro de la nervadura exterior del tapón (consulte la Figura 7 y la descripción relacionada).

iii) Las jeringas de la presente invención requieren una fuerza de liberación menor que la jeringa de la técnica anterior (ver Figura 8 y descripción relacionada).

iv) Las jeringas de la presente invención preservan la pureza y estabilidad de omalizumab y así mejoran la biodisponibilidad de omalizumab (véanse las Figuras 9 a 13 y la descripción relacionada).

Como resultado, los resultados experimentales demuestran que los inventores han proporcionado jeringas que reducen el tiempo y las fuerzas de inyección necesarias para administrar la formulación de omalizumab por vía subcutánea y reducen el riesgo de reacciones en el lugar de la inyección.

En particular, según un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, el método comprende administrar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, en el que X es 2, 1 o 0,5 y en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón, en donde una de las siguientes opciones se cumple cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón,

a) cuando X es 2, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 16 segundos;

b) cuando X es 1, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 5 segundos; y

c) cuando X es 0,5, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 4 segundos.

Como se indica en el punto (ii) anterior, múltiples características de las jeringas de la presente invención contribuyen a reducir el tiempo de inyección logrado en un aspecto de la invención. Sin embargo, como se demuestra en las Figuras 7 y 8 y la descripción adjunta, un calibre de aguja de 27 es particularmente ventajoso para lograr un tiempo de inyección reducido. Por lo tanto, según un aspecto de la invención, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, el método comprende administrar 2 ml de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, donde la formulación de omalizumab se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 27; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

Como se demostrará con respecto a las Figuras 7 y 8, para jeringas que administran 0,5 ml o 1 ml de omalizumab, la jeringa de la presente invención que administra omalizumab más rápido es la jeringa descrita con referencia a la Figura 5. Por consiguiente, una forma de realización preferida de la invención es una jeringa según el primer o segundo aspecto anterior, en la que se proporciona uno o más de los siguientes.

a) La jeringa está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml en uno o más de: 4,64 ± 0,22 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón, 2,54 ± 0,11 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón, y 1,39 ± 0,04 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

b) La jeringa tiene un recubrimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano (PDMS).

c) La jeringa tiene una aguja de calibre 27 definiendo un diámetro interno mínimo ID_N de 0,277 mm.

d) El tapón, cuando no está insertado en el depósito de la jeringa, tiene un diámetro externo máximo D_S 6,70 ± 0,15 mm y longitud L_S 7,85 ± 0,4 mm.

e) El tapón tiene una superficie distal de forma cónica y al menos un nervio circunferencial de diámetro exterior R_S 6,60 ± 0,15 mm.

f) El tapón está formado a partir de elastómero de bromobutilo y tiene una laminación de película de barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE).

g) El tapón tiene una capa de lubricación curada con UV B2-40.

Finalmente, dado que las jeringas de la presente invención logran un tiempo de inyección reducido, una fuerza de liberación reducida en comparación con las jeringas de la técnica anterior, manteniendo al mismo tiempo una pureza, estabilidad y biodisponibilidad comparables de omalizumab, las jeringas de la invención se pueden usar para administrar volúmenes mayores de omalizumab que las jeringas de la técnica anterior, es decir, más grandes que 0,5 ml o 1 ml de 150 mg/ml de omalizumab.

TERMINOLOGÍA UTILIZADA EN LA DESCRIPCIÓN DETALLADA

El término "distal" se refiere a una ubicación que está relativamente más cerca de un sitio de inyección, y el término "proximal" se refiere a una ubicación que está relativamente más lejos del sitio de inyección. El término 'aproximadamente' en relación con un valor numérico *x* es opcional y significa *x* ± 5 %.

Volumen de llenado

Es necesario llenar las jeringas para tener en cuenta los residuos que quedan en ellas y garantizar que se expulse la dosis recomendada de la jeringa. En consecuencia, en esta solicitud, donde se hace referencia a que las jeringas están llenas con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, esto debe entenderse como 0,520 ml ± 5 %. Cuando se dice que las jeringas están llenas con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, esto debe entenderse como 1,020 ml ± 2,5 %. Cuando en esta solicitud se hace referencia a que las jeringas están llenas con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, esto debe entenderse como 2,040 ml ± 2,75 %.

Volumen extraíble

Cuando se expulsa la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de una jeringa, quedarán algunos residuos. En esta aplicación, donde se hace referencia a que las jeringas expulsan 0,5 ml, esto debe entenderse como 0,5 ml ± 5 %. Cuando se hace referencia a que las jeringas

expulsan 1 ml, esto debe entenderse como 1 ml ± 5 %. Cuando se hace referencia a que las jeringas expulsan 2 ml, esto debe entenderse como 2 ml ± 5 %.

Formulación de omalizumab

Envases con un contenido nominal inferior a 100 ml de formulación de omalizumab 150 mg/ml (anticuerpo 150 mg/ml con clorhidrato de L-arginina 42,1 mg/ml, L-histidina 1,37 mg/ml, clorhidrato de L-histidina monohidrato 2,34 mg/ml, 0,4 mg/ml de polisorbato 20 como solución acuosa (en agua estéril para inyección (USP)) tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm. El número de partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 25 µm se pueden medir mediante una prueba de recuento de partículas de oscurecimiento de la luz o una prueba de recuento de partículas microscópicas como se establece en la Farmacopea de los Estados Unidos, Capítulo 788.

Las formulaciones de omalizumab utilizadas según la invención pueden incluir un tampón de histidina, clorhidrato de arginina y un polisorbato (tal como polisorbato 20). Pueden tener un pH en el rango de 5,5 a 6,5. Una formulación útil para 150 mg/ml de omalizumab tiene 42,1 mg/ml de clorhidrato de arginina, 1,37 mg/ml de histidina, 2,34 mg/ml de clorhidrato de histidina monohidrato y 0,4 mg/mlde polisorbato 20.

USOS ACTUALES DE OMALIZUMAB

Jeringa actual (también denominada jeringa de la técnica anterior)

La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de una jeringa 1 utilizada actualmente para proporcionar una solución de omalizumab (XOLAIR®) de 150 mg/ml. La jeringa tiene un depósito de 2 longitud l_R 54 ± 0,5 mm y un diámetro interno d_R de 6,35 ± 0,1 mm llenos de 0,5 ml o 1 ml de solución de omalizumab (XOLAIR®) de 150 mg/ml. La longitud l_R de la jeringa es la longitud interna máxima del depósito de la jeringa. La jeringa está hecha de vidrio de borosilicato y la superficie interna de la jeringa tiene un recubrimiento interno de ≤ 1,0 mg de polidimetilsiloxano (PDMS) con una viscosidad cinemática de aproximadamente 1000 cSt. Una aguja 3 tiene una longitud l_N de 12,7 ± 0,2 mm que se extiende fuera de la jeringa, un calibre G_N de 26 definiendo un diámetro interno mínimo ID_N de 0,232 mm (el recuadro 3' muestra una vista cercana del diámetro interno ID_N) y 3 biseles en su superficie distal. La aguja 3 tiene un revestimiento interno de polidimetilsiloxano (PDMS) con una viscosidad cinemática de aproximadamente 12500 cSt. La aguja 3 está clavada, lo que significa que se inserta en la jeringa y se fija en su lugar con adhesivo; la longitud del recorrido de fluido l_P entre el extremo distal del depósito y el extremo proximal de la parte de la aguja 3 que se extiende desde la jeringa es de aproximadamente 8 mm. En un extremo proximal del depósito hay una pestaña 4 en forma de pestaña cortada.

La jeringa también comprende un tapón 5 que, cuando no está insertado en el depósito de jeringa 2, tiene un diámetro externo máximo D_S de 6,67 mm a 7,10 mm y longitud L_S de 7,85 ± 0,4 mm. El tapón tiene una superficie distal 5a de forma cónica y al menos tres nervaduras circunferenciales 5b de diámetro exterior R_S 6,60 ± 0,1 mm. En el recuadro se muestra un primer plano del tapón, etiquetado como 5'. El tapón está formado a partir de elastómero de bromobutilo y tiene una resina fluorada en el lado de contacto con el producto. El tapón está lubricado con aceite de silicona DC360 Medical Fluid 1000cSt.

Antes de su uso, la aguja está rodeada por un protector de goma (no mostrado) para mantener la esterilidad de la aguja. El protector de goma de la aguja está formado por caucho de estireno butadieno, que está fabricado con epoxipireno, derivado del látex de caucho natural. El protector de goma de la aguja está rodeado por una tapa exterior rígida de polipropileno.

La jeringa 1 es una jeringa precargable de vidrio BD Hypak™ de 1 ml con una aguja fija provista de un tapón 5 que es un tapón BD (West) 4023/50 FluroTec®. La jeringa precargable de vidrio BD Hypak™ de 1 ml con aguja fija es fabricada por Becton Dickinson. La formulación elastomérica del elastómero de bromobutilo es 4023/50 y la resina fluorada es un recubrimiento FluroTec®. El tapón 5 es fabricado por West Pharmaceutical Services y suministrado por Becton Dickinson. El protector de goma de la aguja es un componente de goma FM27/0 y está rodeado por una tapa exterior rígida de polipropileno; el protector de goma de la aguja es fabricado por AptarGroup.

Método de fabricación de la jeringa de la técnica anterior.

El método de fabricación de la jeringa de la técnica anterior mostrada y descrita con referencia a la Figura 1 se expone a continuación.

El primer paso es descongelar y homogeneizar el fármaco omalizumab al 15 % preformulado congelado. La descongelación se puede lograr haciendo circular fluido de transferencia de calor a través de un recipiente con camisa que contiene el fármaco omalizumab al 15 %. La homogeneización se puede lograr recirculando el fármaco omalizumab al 15 % descongelado a través de un circuito de recirculación del vaso encamisado.

El segundo paso es filtrar y mezclar el fármaco omalizumab al 15 %. El filtrado se puede lograr pasando el fármaco omalizumab al 15 % a través de un filtro de membrana de 0,2 µm fabricado con fluoruro de polivinilideno. La mezcla se puede lograr con un agitador acoplado

magnéticamente dentro de un recipiente de almacenamiento con camisa que contiene el fármaco omalizumab al 15 %. Opcionalmente, el fármaco omalizumab al 15 % se puede combinar y volver a congelar durante este segundo paso.

El tercer paso es la filtración estéril en línea del fármaco omalizumab al 15 %. La filtración en línea se puede lograr pasando el fármaco omalizumab al 15 % a través de un filtro de membrana de 0,2 µm fabricado con fluoruro de polivinilideno.

El cuarto paso es el llenado aséptico de un depósito 2 con una aguja clavada 3 como se muestra y se describe con referencia a la Figura 1. El depósito 2 se llena con 1 ml o 0,5 ml de formulación de omalizumab mediante una bomba de pistón de acero inoxidable. La precisión de la dosificación se puede controlar fuera de línea mediante la determinación del volumen extraíble. Previo al llenado aséptico se llevan a cabo los siguientes procesos:

a) el depósito 2 y la aguja estacada 3 se lavan con agua para inyección (WFI) y el recubrimiento interno de ≤ 1,0 mg de polidimetilsiloxano (PDMS) con una viscosidad cinemática de aproximadamente 1000 cSt se pulveriza sobre el cuerpo del depósito con una boquilla de buceo;
b) el protector de goma de la aguja y la tapa exterior rígida de polipropileno están ensamblados con el depósito 2 y la aguja clavada 3 de modo que encierren la aguja clavada 3; y
c) el depósito ensamblado 2, la aguja estacada 3, el protector de goma de la aguja y la tapa exterior rígida de polipropileno se someten a esterilización con vapor en autoclave.

El quinto paso es tapar la jeringa, es decir, colocar el tapón 5 en el depósito 2. El tapón 5 se puede colocar en la posición apropiada en el depósito 2 mediante tecnología de tubo de colocación de tapón. Antes de tapar la jeringa, el tapón 5 se esteriliza con vapor en una autoclave.

Regímenes de dosificación actuales de omalizumab

La Figura 2 muestra los regímenes de dosificación que se utilizan actualmente para administrar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml. La formulación de omalizumab de 150 mg/ml se administra en dosis de 75 mg a 600 mg mediante inyección subcutánea cada 2 o 4 semanas. Actualmente, la formulación de omalizumab de 150 mg/ml se proporciona en jeringas que contienen 0,5 ml o 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Por lo tanto, como se muestra en la Figura 2, si un paciente requiere una dosis de 225 mg de omalizumab, la dosis debe administrarse usando una jeringa que contenga 1 ml de formulación de omalizumab de

150 mg/ml y una jeringa que contenga 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 300 mg de omalizumab, la dosis debe administrarse con dos jeringas, cada una de las cuales contiene 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 375 mg de omalizumab, la dosis debe administrarse usando tres jeringas: dos jeringas que contienen cada una, 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y una jeringa que contiene 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 450 mg de omalizumab, la dosis debe administrarse utilizando tres jeringas, cada una de las cuales contiene 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 525 mg de omalizumab, la dosis debe administrarse usando cuatro jeringas: tres jeringas que contienen cada una, 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y una jeringa que contiene 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 600 mg de omalizumab, la dosis debe administrarse utilizando cuatro jeringas, cada una de las cuales contiene 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml.

Dificultades con los usos actuales de omalizumab

Las dificultades con los usos actuales de omalizumab se detallaron anteriormente. En resumen, la jeringa 1 que se utiliza actualmente para proporcionar una formulación de omalizumab de 150 mg/ml no es adecuada para su uso con volúmenes superiores a 1 ml. Debido a la alta viscosidad de la solución de omalizumab de 150 mg/ml, se requieren fuerzas de inyección elevadas para inyectar más de 1 ml de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml en un tiempo de inyección que sea aceptable para los pacientes. Como resultado, los pacientes pueden tener dificultades para aplicar las fuerzas de inyección necesarias y, por tanto, no pueden empujar el tapón 5 hasta su posición terminal dentro de la jeringa 1 para administrar una dosis completa. Además, incluso cuando se usa la jeringa 1 para proporcionar 0,5 ml o 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, sería ventajoso reducir las fuerzas de inyección y el tiempo requerido, y cualquier riesgo de reacción en el lugar de la inyección.

NUEVOS USOS DE OMALZIUMAB

Las figuras 3 a 6 muestran jeringas que forman parte de la invención.

Formas de realización primera y segunda de la invención:

La figura 3 muestra una jeringa 11 según la invención. La jeringa tiene un depósito 12 de longitud l_R de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno d_R de 6,35 mm ± 0,05 mm llenos con 0,5 ml (en una primera forma de realización) o 1 ml (en una segunda forma de realización) de solución de omalizumab (XOLAIR®) de 150 mg/ml. La jeringa 11 está formada de vidrio de borosilicato y la superficie interior de la jeringa tiene un revestimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg de

polidimetilsiloxano (PDMS). La jeringa tiene una brida redonda 14 de diámetro máximo 11 ± 0,25 mm. La jeringa comprende una aguja clavada 13 que tiene una longitud l_N 12,7 mm que se extiende fuera de la jeringa y un calibre 27 definiendo un diámetro interno mínimo ID_N de 0,277 mm (el recuadro 13' muestra una vista de cerca del diámetro interno ID_N). La aguja 13 está clavada, lo que significa que se inserta en la jeringa y se fija en su lugar con adhesivo; la longitud del recorrido de fluido l_P entre el extremo distal del depósito y el extremo proximal de la parte de la aguja 13 que se extiende desde la jeringa es de aproximadamente 8 mm. La aguja tiene 5 biseles en su superficie distal. Antes de su uso, la aguja 13 está rodeada por un protector de aguja de elastómero para mantener la esterilidad de la aguja (no mostrado). El protector de aguja de elastómero puede comprender una tapa exterior rígida de polipropileno. El protector de la aguja no contiene látex.

La jeringa también comprende un tapón 15 que, cuando no está insertado en el depósito de jeringa 12, tiene un diámetro externo máximo D_S 6,67 mm a 7,10 mm y una longitud L_S 7,85 ± 0,4 mm. El tapón tiene una superficie distal 15a de forma cónica y al menos un nervio circunferencial 15b de un diámetro exterior de 6,60 ± 0,1 mm. En el recuadro se muestra un primer plano del tapón, etiquetado como 15'. El tapón está formado a partir de elastómero de bromobutilo y tiene una resina fluorada en el lado de contacto con el producto. El tapón está lubricado con aceite de silicona DC360 Medical Fluid 1000cSt.

La jeringa 11 es una jeringa precargable de vidrio BD Neopak™ de 1 ml de largo con una aguja fija provista de un tapón 15 que es un tapón FluroTec® BD (West) 4023/50. Becton Dickinson fabrica la jeringa precargable de vidrio de 1 ml de largo BD Neopak™ con aguja fija. La formulación elastomérica del elastómero de bromobutilo es 4023/50 y la resina fluorada es un recubrimiento FluroTec®. El tapón 15 es fabricado por West Pharmaceutical Services y suministrado por Becton Dickinson.

Formas de realización tercera y cuarta de la invención:

La figura 4 muestra una jeringa 21 según la invención. La jeringa 21 tiene un depósito 22 de longitud l_R de 54 ± 0,5 mm y un diámetro interno d_R de 6,35 mm ± 0,05 mm lleno con 0,5 ml (en una tercera forma de realización) o 1 ml (en una cuarta forma de realización) de solución de omalizumab (XOLAIR®) de 150 mg/ml. La jeringa está hecha de vidrio de borosilicato y la superficie interior de la jeringa tiene un revestimiento interno de aceite de silicona. La jeringa tiene una brida redonda 24 de diámetro máximo 11 ± 0,25 mm. La jeringa comprende una aguja que tiene una longitud l_N 12,7 mm que se extiende fuera de la jeringa y un calibre 27 definiendo un diámetro interno mínimo ID_N de 0,191 mm (el recuadro 23' muestra una vista de cerca del

diámetro interno ID_N). La aguja 23 está clavada, lo que significa que se inserta en la jeringa y se fija en su lugar con adhesivo; la longitud del recorrido de fluido l_P *entre* el extremo distal del depósito y el extremo proximal de la parte de la aguja 23 que se extiende desde la jeringa es de aproximadamente 8 mm. Antes de su uso, la aguja 23 está rodeada por un protector de aguja de elastómero para mantener la esterilidad de la aguja (no mostrado). El protector de aguja de elastómero puede comprender una tapa exterior rígida de polipropileno. El protector de la aguja no contiene látex.

La jeringa también comprende un tapón 25 que, cuando no está insertado en el depósito de jeringa 22, tiene un diámetro externo máximo D_S 6,70 ± 0,15 mm y una longitud L_S 7,85 ± 0,4 mm. El tapón tiene una superficie distal 25a de forma cónica y al menos un nervio circunferencial 25b de diámetro exterior R_S 6,60 ± 0,15 mm. En el recuadro se muestra un primer plano del tapón, etiquetado como 25'. El tapón está formado a partir de elastómero de bromobutilo y tiene una laminación de película de barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE). El tapón tiene una capa de lubricación curada con UV B2-40; se trata de un recubrimiento en el que se pulveriza PDMS sobre el tapón, se calienta y se cura con luz ultravioleta en la superficie del tapón.

La jeringa 21 es una jeringa precargable de vidrio de 1 ml de largo Nexa® con una aguja fija provista de un tapón 25 que es un tapón largo West NovaPure® de 1 ml. La jeringa precargable de vidrio Nexa® de 1 ml con aguja fija es fabricada por Ompi, una marca del Grupo Stevanato. La formulación elastomérica del elastómero de bromobutilo es 4023/50 y la laminación de la película barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE) es un recubrimiento FluroTec®. El tapón 25 es fabricado y suministrado por West Pharmaceutical Services.

Formas de realización quinta y sexta de la invención:

La figura 5 muestra una jeringa 31 según la invención. La jeringa tiene un depósito 32 de longitud l_R de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno d_R de 6,35 mm ± 0,05 mm llenos con 0,5 ml (en una quinta forma de realización) o 1 ml (en una sexta forma de realización) de solución de omalizumab (XOLAIR®) de 150 mg/ml. La jeringa 31 está formada de vidrio de borosilicato y la superficie interior de la jeringa tiene un revestimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano (PDMS). La jeringa tiene una brida redonda 34 de diámetro máximo 11 ± 0,25 mm. La jeringa comprende una aguja 33 que tiene una longitud l_N 12,7 mm que se extiende fuera de la jeringa y un calibre 27 definiendo un diámetro interno mínimo ID_N de 0,277 mm (el recuadro 33' muestra una vista de cerca del diámetro interno ID_N). La aguja 33 está clavada, lo que significa que se inserta en la jeringa y se fija en su lugar con adhesivo; la longitud del recorrido de fluido l_P *entre* el extremo distal del depósito y el extremo proximal de la parte de la

aguja 33 que se extiende desde la jeringa es de aproximadamente 8 mm. La aguja tiene 5 biseles en su superficie distal. Antes de su uso, la aguja 33 está rodeada por un protector de aguja de elastómero para mantener la esterilidad de la aguja (no mostrado). El protector de aguja de elastómero puede comprender una tapa exterior rígida de polipropileno. El protector de la aguja no contiene látex.

La jeringa también comprende un tapón 35 que, cuando no está insertado en el depósito 32 de la jeringa, tiene un diámetro externo máximo D_S 6,70 ± 0,15 mm y longitud L_S 7,85 ± 0,4 mm. El tapón tiene una superficie distal 35a de forma cónica y al menos un nervio circunferencial 35b de diámetro exterior R_S 6,60 ± 0,15 mm. En el recuadro se muestra un primer plano del tapón, etiquetado como 35'. El tapón está formado a partir de elastómero de bromobutilo y tiene una laminación de película de barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE). El tapón tiene una capa de lubricación curada con UV B2-40; se trata de un recubrimiento en el que se pulveriza PDMS sobre el tapón, se calienta y se cura con luz ultravioleta en la superficie del tapón.

La jeringa 31 es una jeringa precargable de vidrio BD Neopak™ de 1 ml de largo con una aguja fija provista de un tapón 35 que es un Tapón largo West NovaPure® de 1 ml. Becton Dickinson fabrica la jeringa precargable de vidrio de 1 ml de largo BD Neopak™ con aguja fija. La formulación elastomérica del elastómero de bromobutilo es 4023/50 y la laminación de la película barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE) es un recubrimiento FluroTec®. El tapón 35 es fabricado y suministrado por West Pharmaceutical Services.

Séptima forma de realización de la invención:

La Figura 6 muestra una jeringa 41 según una séptima forma de realización de la presente invención. La jeringa tiene un depósito 42 de longitud l_R de 54,5 ± 0,4 mm y un diámetro interno d_R de 8,65 mm ± 0,1 mm lleno con 2 ml de solución de omalizumab (XOLAIR®) de 150 mg/ml. La jeringa está hecha de vidrio de borosilicato y la superficie interna de la jeringa tiene un recubrimiento interno de 0,7 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano (PDMS). La jeringa tiene una brida redonda 44 de diámetro máximo 14,7 ± 0,25 mm. La jeringa comprende una aguja que tiene una longitud l_N 12,7 mm que se extiende fuera de la jeringa y un calibre 27 definiendo un diámetro interno mínimo ID_N de 0,277 mm (el recuadro 43' muestra una vista de cerca del diámetro interno ID_N). La aguja 43 está clavada, lo que significa que se inserta en la jeringa y se fija en su lugar con adhesivo; la longitud del recorrido de fluido l_P *entre* el extremo distal del depósito y el extremo proximal de la parte de la aguja 43 que se extiende desde la jeringa es de aproximadamente 8 mm. La aguja tiene 5 biseles en su superficie distal. Antes de su uso, la aguja 43 está rodeada por un protector de aguja de elastómero termoplástico para mantener la esterilidad de la aguja.

El protector de la aguja puede comprender una tapa exterior rígida de polipropileno. El protector de la aguja no contiene látex.

La jeringa también comprende un tapón 45 que, cuando no está insertado en la jeringa, tiene un diámetro externo máximo D_S 9,05 ± 0,15 mm y una longitud L_S 7,70 ± 0,4 mm. El tapón tiene una superficie distal 45a de forma cónica y comprende al menos un nervio circunferencial 45b de diámetro exterior R_S 9,00 ± 0,15 mm. En el recuadro se muestra un primer plano del tapón, etiquetado como 45'. El tapón está formado a partir de elastómero de bromobutilo y tiene una laminación de película de barrera de etileno tetrafluoroetileno. El tapón tiene una capa de lubricación curada con UV B2-40; se trata de un recubrimiento en el que se pulveriza PDMS sobre el tapón, se calienta y se cura con luz ultravioleta en la superficie del tapón.

La jeringa 41 es una jeringa precargable de vidrio BD Neopak™ de 2,25 ml con una aguja fija provista de un tapón 45 que es un tapón West NovaPure® de 1-3 ml. La jeringa precargable de vidrio BD Neopak™ de 2,25 ml con aguja fija es fabricada por Becton Dickinson. La formulación elastomérica del elastómero de bromobutilo es 4023/50 y la laminación de la película barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE) es un recubrimiento FluroTec®. El tapón 45 es fabricado y suministrado por West Pharmaceutical Services.

Según la invención, cada una de las jeringas de las Figuras 3 a 6 se puede usar para administrar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea.

Métodos de fabricación de las jeringas según la presente invención.

A continuación, se expone un método para fabricar las jeringas según la presente invención.

El primer paso es descongelar y homogeneizar el fármaco omalizumab preformulado al 15 % congelado. La descongelación se puede lograr haciendo circular fluido de transferencia de calor a través de un recipiente con camisa que contiene el fármaco omalizumab al 15 %. La homogeneización se puede lograr recirculando el fármaco omalizumab al 15 % descongelado a través de un circuito de recirculación del vaso encamisado.

El segundo paso es filtrar y mezclar el fármaco omalizumab al 15 %. El filtrado se puede lograr pasando el fármaco omalizumab al 15 % a través de un filtro de membrana de 0,2 µm fabricado con fluoruro de polivinilideno. La mezcla se puede lograr con un agitador acoplado magnéticamente dentro de un recipiente de almacenamiento con camisa que contiene el fármaco omalizumab al 15 %. Opcionalmente, el fármaco omalizumab al 15 % se puede combinar y volver a congelar durante este segundo paso.

El tercer paso es la filtración estéril en línea del fármaco omalizumab al 15 %. La filtración en línea se puede lograr pasando el fármaco omalizumab al 15 % a través de un filtro de membrana de 0,2 µm fabricado con fluoruro de polivinilideno.

El cuarto paso es el llenado aséptico de un depósito 12, 22, 32, 42 con una aguja estacada 13, 23, 33, 43 como se muestra y se describe con referencia a cualquiera de las Figuras 3 a 6. El depósito 12, 22, 32, 42 se llena con una formulación de omalizumab de 0,5 ml, 1 ml o 2 ml mediante una bomba peristáltica. La precisión de la dosificación se puede controlar pesando automáticamente las jeringas antes y después de llenarlas.

El llenado aséptico mediante bomba peristáltica tiene ventajas sobre el llenado aséptico mediante bombas de pistón de acero inoxidable. En primer lugar, las bombas peristálticas ejercen menos tensión sobre las proteínas que las bombas de pistón de acero inoxidable. En segundo lugar, a diferencia de las bombas de pistón de acero inoxidable, las bombas peristálticas no requieren limpieza cuando se utilizan para dispensación de un solo uso. De esta forma, la bomba peristáltica reduce la posibilidad de contaminación cruzada. En tercer lugar, las bombas peristálticas son más rápidas de configurar y calibrar que las bombas de pistón de acero inoxidable.

Previo al llenado aséptico se llevan a cabo los siguientes procesos:

a) el depósito 12, 22, 32, 42 y la aguja estacada 13, 23, 33, 43 se lavan con agua para inyección (WFI) y el recubrimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano (PDMS) con una viscosidad cinemática de aproximadamente 1000cSt se rociado sobre el cuerpo del depósito con una boquilla de buceo;
b) el protector de aguja de elastómero y la tapa exterior de polipropileno rígido se ensamblan con el depósito 12, 22, 32, 42 y la aguja estacada 3 de modo que encierren la aguja estacada 13, 23, 33, 43; y
c) el depósito ensamblado 12, 22, 32, 42, la aguja estacada 13, 23, 33, 43, el protector de aguja de elastómero y la tapa exterior rígida de polipropileno se esterilizan mediante tratamiento con gas de óxido de etileno.

El quinto paso es tapar la jeringa, es decir, colocar el tapón 15, 25, 35, 45 en el depósito 12, 22, 32, 42. El tapón 15, 25, 35, 45 se puede colocar en la posición apropiada en el depósito 12, 22, 32, 42 mediante tecnología de tubo de colocación de tapones. Antes de tapar la jeringa, se esteriliza el tapón 15, 25, 35, 45. Esta esterilización se puede lograr mediante esterilización con

vapor mediante autoclave, haz de electrones (haz de electrones) y/o tratamiento con gas óxido de etileno.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, que comprende administrar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, en la que X es 2, 1 o 0,5 y en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa según la presente invención, en el que la jeringa se fabrica mediante un método que comprende:

llenado aséptico del depósito con la formulación de omalizumab de 150 mg/ml;
y tapar el depósito con el tapón.

En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona X ml de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en la que el llenado aséptico se realiza mediante una bomba peristáltica o una bomba de pistón de acero inoxidable.

En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona X ml de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml en la que, antes del llenado aséptico, el depósito y la aguja se esterilizan mediante tratamiento con gas óxido de etileno, haz de electrones (haz de electrones) y/o esterilización con vapor mediante autoclave.

<u>*Nuevos regímenes posológicos de omalizumab*</u>

La Figura 17 muestra nuevos regímenes de dosificación de la presente invención. La Figura 17 representa regímenes de dosificación que incluyen el uso de un autoinyector equipado con una jeringa de la presente invención llena con 0,5 ml, 1 ml o 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Sin embargo, el uso de un autoinyector es opcional y los regímenes de dosificación representados también se pueden realizar usando jeringas de la invención cuando no están instaladas en un dispositivo y/o cuando están instaladas en un dispositivo protector de aguja.

Ventajosamente, las jeringas de la presente invención configuradas para administrar 2 ml de 150 mg/ml de omalziumab reducen el número de inyecciones necesarias en comparación con los regímenes de dosificación actuales mostrados en la Figura 2. Por ejemplo, como se muestra en las Figuras 17, si un paciente requiere una dosis de 300 mg de omalizumab, la dosis se puede

administrar usando solo una jeringa de la invención que contiene 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 375 mg de omalizumab, la dosis se puede administrar usando dos jeringas: una jeringa de la invención llena con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y una jeringa llena con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 450 mg, la dosis se puede administrar usando dos jeringas: una jeringa de la invención llena con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y una jeringa llena con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 525 mg, la dosis se puede administrar usando tres jeringas: una jeringa de la invención llena con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, una jeringa llena con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y una jeringa llena con 1 ml de 150 mg/ml de formulación de omalizumab. Si un paciente requiere una dosis de 600 mg, la dosis se puede administrar usando dos jeringas de la invención llenas con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Las jeringas llenas con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml pueden ser jeringas de la presente invención o las jeringas actuales.

Las jeringas pueden proporcionarse solas, en un autoinyector tal como el autoinyector descrito con referencia a la Figura 15 y/o en un dispositivo protector de aguja tal como el dispositivo protector de aguja descrito con referencia a las Figuras 14A y 14B. De esta manera, la presente invención mejora comodidad del paciente y riesgo de reacción en el lugar de la inyección y, por lo tanto, mejora el cumplimiento del paciente.

Además, se indica que es más probable que volúmenes mayores de fármacos altamente viscosos se depositen más profundamente en la capa subcutánea que volúmenes más pequeños y, por lo tanto, es menos probable que se filtren a la capa intradérmica, lo que resulta en una fuga en el sitio y una reacción en el lugar de la inyección. Por lo tanto, la provisión de un método de tratamiento que comprende administrar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml según la invención dará como resultado menos fugas en el sitio y un menor riesgo de reacción en el lugar de la inyección que los métodos de tratamiento actuales que comprenden administrar 0,5 ml y 1 ml de 150 mg/ml de omalizumab.

Además, como se describió anteriormente, las jeringas de la presente invención llenas con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml reducen las fuerzas de inyección y/o el tiempo requerido en comparación con las jeringas actuales, mejorando la facilidad de uso y haciéndola más probable que se administre una dosis

completa. Por lo tanto, la presente invención mejora la facilidad de uso, la experiencia del paciente, la adherencia del paciente y los resultados usando omalizumab.

En consecuencia, también se proporcionan nuevos regímenes de dosificación que son similares a los ilustrados en la Figura 2 pero que utilizan las jeringas de la presente invención llenas con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y/o 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 75 mg, la dosis se puede administrar usando una jeringa de la presente invención llena con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 150 mg, la dosis se puede administrar usando una jeringa de la presente invención llena con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Si un paciente requiere una dosis de 225 mg, la dosis se puede administrar usando una jeringa llena con 0,5 ml de 150 mg/ml de omalizumab y una jeringa llena con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml; en donde una o ambas jeringas es una jeringa de la presente invención. Si un paciente requiere una dosis de 300 mg, la dosis se puede administrar usando dos jeringas llenas con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml; en donde una o ambas jeringas es una jeringa de la presente invención. Si un paciente requiere una dosis de 375 mg, la dosis se puede administrar con tres jeringas: una jeringa llena con 0,5 ml de 150 mg/ml de omalizumab y dos jeringas llenas de 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml; en donde al menos una de las jeringas es una jeringa de la presente invención. Si un paciente requiere una dosis de 450 mg, la dosis se puede administrar usando tres jeringas, las tres jeringas llenas con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml; en donde al menos una de las jeringas es una jeringa de la presente invención. Si un paciente requiere una dosis de 525 mg, la dosis se puede administrar usando cuatro jeringas: una jeringa llena con 0,5 ml de 150 mg/ml de omalizumab y tres jeringas llenas de 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml; en donde al menos una de las jeringas es una jeringa de la presente invención. Si un paciente requiere una dosis de 600 mg, la dosis se puede administrar usando cuatro jeringas, las cuatro jeringas llenas con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml; en donde al menos una de las jeringas es una jeringa de la presente invención.

En los nuevos regímenes de dosificación de la presente invención, las jeringas pueden proporcionarse solas, en un autoinyector tal como el autoinyector descrito con referencia a la Figura 15 y/o en un dispositivo protector de aguja tal como el dispositivo protector de aguja descrito con referencia a la Figura 14A y 14B.

En consecuencia, la invención proporciona los siguientes nuevos métodos de tratamiento.

Un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método administrar la formulación de omalizumab de 225 mg al paciente; en donde el método comprende uno de:

a) realizar un método de la invención en el que X es 0,5; y realizar un método de la invención en el que X es 1;

b) realizar un método de la invención en el que X es 0,5; y administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa; y

c) realizar un método de la invención en el que X es 1; y administrar 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa.

Un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método administrar la formulación de omalizumab de 300 mg al paciente; en el que el método comprende administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea mediante una jeringa y realizar un método de la invención en el que X es 1.

Un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método administrar la formulación de omalizumab de 375 mg al paciente; en el que el método comprende administrar 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea mediante una jeringa; y uno de:

a) realizar un método de la invención que comprende administrar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente; y

b) realizar un método de la invención en el que X es 1 y administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa.

Un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma

persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método administrar la formulación de omalizumab de 450 mg al paciente; en el que el método comprende administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa; y uno de:

a) realizar un método de la invención que comprende administrar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente; y

b) realizar un método de la invención en el que X es 1 y administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa.

Un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método administrar la formulación de omalizumab de 525 mg al paciente; en el que el método comprende administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa y administrar 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa; y uno de:

a) realizar un método de la invención que comprende administrar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente; y

b) realizar un método de la invención en el que X es 1 y administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea con una jeringa.

Un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, comprendiendo el método administrar la formulación de omalizumab de 600 mg al paciente; en donde el método comprende:

a) realizar un método de la invención que comprende administrar 2 ml de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente y realizar un método de la invención que comprende administrar 2 ml de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente; o

b) realizar un método de la invención en el que X es 1, administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea mediante una jeringa, administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea mediante una jeringa y administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea mediante una jeringa.

En cualquiera de estos métodos: (A) uno de los pasos que requiere administrar 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea mediante una jeringa puede comprender realizar un método de la invención en el que X es 0,5; y/o (B) uno de los pasos que requiere administrar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml por vía subcutánea mediante una jeringa puede comprender realizar un método de la invención en el que X es 1.

Otras formas de realización de la invención

En algunas formas de realización de la presente invención en las que X es 2, la jeringa puede configurarse para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 8,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

b) menos de 5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

Además, en algunas formas de realización de la presente invención en las que X es 2, la jeringa puede configurarse para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:

a) aproximadamente 16 segundos a aproximadamente 14 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

b) aproximadamente 8,5 segundos a aproximadamente 6 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la presente invención en las que X es 1, la jeringa puede configurarse para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

menos de 5 segundos, menos de 4,75 segundos, menos de 4,5 segundos, menos de 4,25 segundos o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

a) menos de 3 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

b) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la presente invención en las que X es 1, la jeringa puede configurarse para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 5 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,75 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,5 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,25 segundos a aproximadamente 4 segundos o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de se aplica 10 N al tapón;

b) menos de 3,5 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la presente invención en las que X es 0,5, la jeringa puede configurarse para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

b) menos de 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la presente invención en las que X es 0,5, la jeringa puede configurarse para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

b) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) menos de 1 segundo a aproximadamente 0,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización de la invención, la aguja tiene un calibre de 25 a 29, preferiblemente de 26 a 28, lo más preferiblemente de 27.

En algunas formas de realización en las que la aguja tiene un calibre de 25, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,292 mm, y

b) un diámetro interno mínimo de 0,232 mm.

En algunas formas de realización en las que la aguja tiene un calibre de 26, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,292 mm; y

b) un diámetro interno mínimo de 0,232 mm.

En algunas formas de realización en las que la aguja tiene un calibre de 27, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;

b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;

c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y

d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

En algunas formas de realización en las que la aguja tiene un calibre de 28, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,133 mm; y

b) un diámetro interno mínimo de 0,190 mm.

En algunas formas de realización en las que la aguja tiene un calibre de 29, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,265 mm;

b) un diámetro interno mínimo de 0,240 mm;

c) un diámetro interno mínimo de 0,190 mm; y

d) un diámetro interno mínimo de 0,133 mm, preferiblemente en el que la aguja tiene un diámetro interno mínimo de 0,240 mm o 0,265 mm.

En algunas formas de realización, la aguja puede comprender 3 biseles en su superficie distal o 5 biseles en su superficie distal.

En algunas formas de realización, el tapón puede ser una resina fluorada en el lado de contacto con el producto o una laminación de película barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE).

En algunas formas de realización, el tapón puede tener un revestimiento de lubricación curado por UV B2-40 o está lubricado con aceite de silicona de 1000 cSt.

En algunas formas de realización, la jeringa puede tener un recubrimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg o 0,7 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano.

En algunas formas de realización, la jeringa puede tener un protector de aguja sin látex.

En algunas formas de realización, la jeringa puede tener una brida redonda en un extremo proximal del depósito; En formas de realización adicionales, la brida redonda tiene un diámetro máximo de 11 ± 0,25 mm o 14,7 ± 0,25 mm.

En formas de realización en las que X es 1 o 0,5, la jeringa puede tener una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 6,35 mm ± 0,05 mm.

En formas de realización donde X es 1 o 0,5, cuando el tapón no está insertado en el depósito, puede tener uno de:

a) un diámetro externo máximo de 6,67 mm a 7,10 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm; y

b) un diámetro externo máximo de 6,70 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm.

En algunas formas de realización, cuando X es 1 o 0,5, el tapón tiene al menos una nervadura circunferencial de diámetro exterior de 6,60 ± 0,15 mm.

En algunas formas de realización donde X es 2, la jeringa puede tener una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 8,65 mm ± 0,05 mm.

En algunas formas de realización donde X es 2, cuando el tapón no está insertado en el depósito, el tapón puede tener un diámetro externo máximo de 9,05 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,70 ± 0,4 mm cuando no está insertado en el depósito.

En algunas formas de realización donde X es 2, el tapón puede tener al menos una nervadura circunferencial de diámetro exterior de 9,00 ± 0,15 mm.

En algunas formas de realización, la viscosidad aparente de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml a una velocidad de corte de 200 s^{-1} es: 24,7 ± 0,5 mPa·s a 5,0 ± 0,2 ºC, 15,3 ± 0,5 mPa·s a 15,0 ± 0,2 ºC, 11,4 ± 0,5 mPa·s a 25,0 ± 0,2 ºC, o 7,2 ± 1,2 mPa·s a 40,0 ± 0,2 ºC.

Si bien los aspectos anteriores se relacionan con un método de tratamiento que comprende administrar la formulación de omalizumab al paciente, en donde la formulación de omalizumab se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, se entenderá que las jeringas de la presente invención se pueden proporcionar solas o en combinación con un protector de aguja.

dispositivo o autoinyector. Por consiguiente, la presente invención proporciona jeringas que contienen una formulación de omalizumab de 150 mg/ml que son adecuadas para usarse con autoinyectores porque las jeringas de la presente invención expulsan una formulación de omalizumab de 150 mg/ml en menos tiempo que las jeringas de la técnica anterior cuando se aplican fuerzas al tapón.

La presente invención proporciona una jeringa que comprende:

un depósito lleno con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml,

un tapón, y

una aguja; y

que está configurado para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

menos de 8 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

menos de 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización, la jeringa está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

menos de 8 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización, la jeringa está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en menos de 5 segundos, menos de 4,75 segundos, menos de 4,5 segundos, menos de 4,25 segundos o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante. Se aplica una fuerza de 10N al tapón.

En algunas formas de realización, la jeringa está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en menos de 7,5 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 5 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,75 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,5 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,25 segundos a aproximadamente 4 segundos o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón.

La presente invención también proporciona una jeringa para inyección subcutánea, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml,

un tapón, y

una aguja; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón,

estando configurada la jeringa para expulsar 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

menos de 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

menos de 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización, la jeringa está configurada para expulsar 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

menos de 1 segundo a aproximadamente 0,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

La presente invención también proporciona una jeringa para inyección subcutánea, comprendiendo la jeringa un depósito lleno con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml.

un tapón, y

una aguja,

estando configurada la jeringa para expulsar 2 ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

En algunas formas de realización, la jeringa está configurada para expulsar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en uno o más de:

menos de 16 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

menos de 9 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

menos de 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

En algunas formas de realización, la jeringa está configurada para expulsar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito a través de la aguja en uno o más de:

menos de 16 segundos a aproximadamente 8 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

menos de 9 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Las Figuras 7 a 13 muestran resultados experimentales llevados a cabo con la jeringa de la técnica anterior (descrita con referencia a la Figura 1) y cinco jeringas de la presente invención (descritas con referencia a las Figuras 3 a 6). La Tabla 1 resume las jeringas utilizadas en los experimentos.

Jeringuilla	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**
Descrita con referencia a	Figura 3	Figura 5	Figura 5	Figura 6	Figura 4	Figura 1
Volumen de llenado (omalizumab 150 mg/ml)	1 ml	0,5 ml	1 ml	2 ml	1 ml	1 ml

Tabla 1 – Jeringas utilizadas en los experimentos.

TIEMPO PARA EXPULSAR LA FORMULACIÓN DE 150 MG/ML CON FUERZA CONSTANTE (Figura 7)

Según la presente invención, la formulación de omalizumab de 150 mg/ml se expulsa de una jeringa en menos tiempo que con las jeringas de la técnica anterior cuando se aplican fuerzas al tapón. La Figura 7 muestra el tiempo medido para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de las jeringas que forman parte de la presente invención (Jeringas A, C, D y E) y la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) cuando se aplica una fuerza constante de 10 N, 17 N o 30N se aplica al tapón.

Se utilizó un banco de pruebas motorizado para aplicar una fuerza constante a cada jeringa llena con el volumen relevante de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y el tiempo necesario para mover el tapón desde su posición proximal a su posición distal, expulsando el contenido de

la jeringa al aire fue medido. La fuerza constante se aplicó a un émbolo que, a su vez, aplicó fuerza al tapón. Se analizaron diez muestras de jeringa para cada medición de fuerza constante y se calculó la media. Estas pruebas se realizaron a temperatura ambiente. Este método de prueba se puede utilizar para determinar el rendimiento de las jeringas según la invención.

Las muestras de jeringas se analizaron inmediatamente después del llenado (conocido como punto de tiempo 0 en la técnica).

En las condiciones del experimento, la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en 8,53 ± 0,45 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón, 4,32 ± 0,20 segundos. cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón y 2,14 ± 0,09 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón. En otras palabras, la jeringa de la técnica anterior está configurada para expulsar 150 mg/ml de formulación de omalizumab a través de la aguja en 0,85 ± 0,4 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

La jeringa A está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en 6,73 ± 0,51 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón, 3,27 ± 0,11 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón y 1,57 ± 0,10 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón. En otras palabras, la jeringa A está configurada para expulsar 150 mg/ml de formulación de omalizumab a través de la aguja en menos de 0,67 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

La jeringa E está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en 5,40 ± 0,23 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón, 2,84 ± 0,12 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón y 1,67 ± 0,15 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón. En otras palabras, la jeringa E está configurada para expulsar 150 mg/ml de formulación de omalizumab a través de la aguja en menos de 0,54 ± 0,2 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

La jeringa C está configurada para expulsar 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en 4,64 ± 0,22 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón, 2,54 ± 0,11 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón y 1,39 ± 0,04 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón. En otras palabras, la jeringa C está configurada para expulsar 150 mg/ml de formulación de omalizumab a través de la aguja en menos de 0,4 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

La jeringa D está configurada para expulsar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en 15,14 ± 0,51 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón, 8,30 ± 0,20 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón y 4,75 ± 0,23 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón. En otras palabras, la jeringa D está configurada para expulsar 150 mg/ml de formulación de omalizumab a través de la aguja en menos de 0,75 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

La Figura 7 demuestra que las jeringas de la presente invención (Jeringas A, C y E) están configuradas para expulsar 1 ml de formación de 150 ml/ml de omalizumab fuera del depósito y a través de la aguja en menos tiempo que la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F).

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, el método comprende administrar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, en el que X es 2, 1 o 0,5 y en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 25 a 29; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón,

en el que se cumple una o más de las siguientes opciones cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón,

a) cuando X es 2, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 16 segundos;
b) cuando X es 1, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 5 segundos; y
c) cuando X es 0,5, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 4 segundos.

Además, la Figura 7 demuestra que diferentes componentes de las jeringas de la presente invención contribuyen cada uno a un tiempo de inyección más rápido de las jeringas de la presente invención. El tapón 5 de la jeringa F (Jeringa de la técnica anterior) es el mismo que el tapón de la jeringa A, pero el depósito 2 y la aguja 3 de la jeringa F son diferentes al depósito 12 y la aguja 13 de la jeringa A. Por lo tanto, dado que la Figura 7 muestra que la jeringa A está configurada para expulsar 1 ml de formación de 150 ml/ml de omalizumab fuera del depósito y a través de la aguja en menos tiempo que la jeringa F; las características de la aguja 13 y el depósito 12 de la jeringa A contribuyen al tiempo de inyección más rápido de la jeringa A. De manera similar, el depósito 12 y la aguja 13 de la jeringa A son los mismos que el depósito 32 y la aguja 33 de la jeringa C, pero el tapón 15 de la jeringa A es diferente al tapón 35 de la jeringa C. Por lo tanto, dado que la Figura 7 muestra que la jeringa C está configurado para expulsar 1 ml de formación de 150 ml/ml de omalizumab fuera del depósito y a través de la aguja en menos tiempo que la jeringa A, las características del tapón 35 de la jeringa C contribuyen al tiempo de inyección más rápido de la jeringa C. Finalmente, el tapón 35 de La jeringa C es igual que el tapón 25 en la jeringa E, pero el depósito 32 y la aguja 33 de la jeringa C son diferentes al depósito 22 y la aguja 23 de la jeringa E. Dado que la Figura 7 muestra que la jeringa E está configurada para expulsar 1 ml 150 ml/ml La formación de omalizumab fuera del depósito y a través de la aguja en menos tiempo que la jeringa C, las características del depósito 22 y la aguja 23 de la jeringa E contribuyen al tiempo de inyección más rápido de la jeringa E.

En vista de esto, se entenderá que las jeringas de la presente invención (jeringas A, B, C, D y E) se han descrito sólo a modo de ejemplo y se pueden realizar modificaciones mientras se mantenga dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, se entenderá que el tapón 15 se puede combinar con el depósito de jeringa 22 y la aguja 33, 23 o 13 para proporcionar una jeringa que forma parte de la invención. Además, cualquiera de las características de las jeringas, agujas y tapones de la presente invención se puede combinar para proporcionar una jeringa según la invención, incluyendo, entre otros, calibres de aguja adecuados para inyección subcutánea (es decir, calibre 23 a 32), diámetro interno mínimo de aguja, laminación del tapón, número de biseles del revestimiento del tapón en la superficie distal de la aguja, brida de la jeringa, diámetro interno máximo del tapón y diámetro de la nervadura circunferencial exterior del tapón.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no

se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, el método comprende administrar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente, en el que X es 1 y en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 25 a 29; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón, en donde cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 5 segundos, menos de 4,75 segundos, menos de 4,5 segundos, menos de 4,25 segundos o en aproximadamente 4 segundos.

Además, la Figura 7 demuestra que las agujas de calibre 27 son particularmente ventajosas al contribuir al tiempo de inyección más rápido de las jeringas de la presente invención en comparación con la técnica anterior porque cada una de las Jeringas A, C y E comprende una aguja de calibre 27, mientras que la jeringa F comprende una aguja de calibre 26.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, el método que comprende administrar 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml al paciente en el que se administra la formulación de omalizumab administrado por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 27; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

En algunas formas de realización, la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;
b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y
d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

Finalmente, los resultados de la jeringa D en la Figura 7 demuestran que las jeringas de la presente invención se pueden usar para administrar volúmenes mayores de omalizumab que las jeringas de la técnica anterior, es decir, mayores que la formulación de omalizumab de 0,5 ml y 1 ml.

FUERZA DE AFLOJAMIENTO (Figura 8)

Como se demuestra con respecto a la Figura 8, los tiempos de inyección más rápidos de las jeringas de la presente invención se deben, en parte, a que las jeringas de la presente invención requieren una fuerza de liberación menor que la jeringa de la técnica anterior. La Figura 8 muestra la fuerza de liberación medida necesaria para mover el tapón de las jeringas de la presente invención (Jeringas A, C, D y E) y la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min.

Las jeringas A, C, D, E y F se llenaron con una formulación de omalizumab de 150 mg/ml según fuera necesario y se almacenaron a 5 °C ± 3 °C, 25 °C ± 3 °C o 40 °C ± 3 °C. La fuerza de rotura de las muestras de jeringas almacenadas a 5 °C ± 3 °C se probó a los 2,5 y 6 meses después del llenado. La fuerza de rotura de las muestras de jeringas almacenadas a 25 °C ± 3 °C se probó en momentos posteriores al llenado y 1,5, 2,5 y 6 meses después del llenado. La fuerza de rotura de las muestras de jeringas almacenadas a 40 °C ± 3 °C se probó 1,5 y 2,5 meses después del llenado.

Se usó un banco de pruebas motorizado para aplicar fuerza al tapón y medir la fuerza aplicada y el instrumento se ajustó para mover el tapón a una velocidad de 190 mm/min.

Bajo las condiciones del experimento, la fuerza de liberación requerida para mover el tapón de la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

aproximadamente 4 N a aproximadamente 6 N después del almacenamiento a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado;

aproximadamente 4,5 N a aproximadamente 6 N después del almacenamiento a 5 °C ± 3 °C durante 6 meses después del llenado.

Bajo las condiciones del experimento, la fuerza de liberación requerida para mover el tapón de la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

aproximadamente 4 N a aproximadamente 4,5 N a 25 °C ± 3 °C después del llenado;

aproximadamente 5,5 N a aproximadamente 7 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses después del llenado;

aproximadamente 4,5 N a aproximadamente 7,5 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado; y/o

aproximadamente 7 N a aproximadamente 10 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 6 meses después del llenado.

Bajo las condiciones del experimento, la fuerza de liberación requerida para mover el tapón de la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

aproximadamente 6 N a aproximadamente 10 N después del almacenamiento a 40 °C ± 3 °C durante 1,5 meses después del llenado; y

aproximadamente 8 N a aproximadamente 10 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado.

La Figura 8 demuestra que la fuerza de liberación necesaria para mover el tapón de las jeringas de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es mucho menor y mucho menos variable en comparación con la técnica anterior.

La fuerza de liberación necesaria para mover el tapón de las jeringas de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

Aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado;

aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 °C ± 3 °C durante 6 meses después del llenado.

La fuerza de liberación necesaria para mover el tapón de las jeringas de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:

aproximadamente 2 N a aproximadamente 3,5 N a 25 °C ± 3 °C después del llenado;
aproximadamente 2 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses después del llenado;
aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado; y/o
aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5,5 N después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C durante 6 meses después del llenado.

La fuerza de liberación necesaria para mover el tapón de las jeringas de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es:
aproximadamente 3 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 40 °C ± 3 °C durante 1,5 meses después del llenado; y
aproximadamente 3 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 40 °C ± 3 °C durante 2,5 meses después del llenado.

PUREZA Y ESTABILIDAD MEDIDAS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO IÓNICO (CII) (Fig. 9)

Como se demuestra con respecto a la Figura 9, las jeringas de la presente invención preservan la pureza y estabilidad de omalizumab en comparación con las jeringas actuales.

La Figura 9 muestra el porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico para la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) y las jeringas de la presente invención (Jeringas A, B, C, D y E).

Las muestras de jeringa se llenaron con una formulación de omalizumab de 150 mg/ml y se almacenaron a 5 °C ± 3 °C o 25 °C ± 3 °C. El porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab después del almacenamiento a 5 °C ± 3 °C se midió mediante CII después del llenado, después de 2,5 meses de almacenamiento y después de 6 meses de almacenamiento. CII midió el porcentaje de la variante principal después del almacenamiento a 25 °C ± 3 °C después de 1,5 meses de almacenamiento y después de 2,5 meses de almacenamiento. La Tabla 1 muestra los resultados de la prueba.

Temperatura de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)	Jeringa A	Jeringa B	Jeringa C	Jeringa D	Jeringa E	Jeringa 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

Tabla 2 – Subproductos y productos de degradación por CII, variante principal %

Como se demuestra en la Tabla 2 y la Figura 9, las jeringas de la presente invención (jeringas A, B, C, D y E) conservan la pureza y estabilidad de omalizumab de manera similar a la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F).

Las jeringas de la presente invención contienen al menos un 76 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 °C ± 3 °C. Esto demuestra que las jeringas de la presente invención conservan la pureza de omalizumab en comparación con la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F), que solo contenía 75,08 % de la variante de carga principal de omalizumab medida por cromatografía de intercambio iónico después de llenar con 1 ml de solución de omalizumab de 150 mg/ml, almacenada a 5 °C ± 3 °C.

Las jeringas de la presente invención también preservan la estabilidad de omalizumab de manera similar a la jeringa de la técnica anterior. Las jeringas de la presente invención contienen al menos un 77 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses, en comparación con el 76 % de la jeringa de la técnica anterior en las mismas condiciones. Además, las jeringas de la presente invención contienen al menos un 69 % de la variante de carga principal de omalizumab después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses.

PUREZA Y ESTABILIDAD MEDIDAS MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE INTERACCIÓN HIDRÓFOBA (CIH) (Figuras 10 a 12)

Como se demuestra con respecto a la Figura 10, las jeringas de la presente invención preservan la pureza y estabilidad de omalizumab de manera similar a la jeringa de la técnica anterior y a la jeringa actual.

La Figura 10 muestra la proporción del primer pico de CIH para la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) y las jeringas de la presente invención (Jeringas A, B, C, D y E). La Figura 11 muestra la proporción del segundo pico de CIH para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención. La Figura 12 muestra la proporción del tercer pico de CIH para la jeringa de la técnica anterior y las jeringas de la presente invención.

Las muestras de jeringa se llenaron con una formulación de omalizumab de 150 mg/ml y se almacenaron a 5 °C ± 3 °C o 25 °C ± 3 °C. La proporción del primer, segundo y tercer pico de CIH de las jeringas almacenadas a 5 °C ± 3 °C se midió después del llenado, después de 2,5 meses de almacenamiento y después de 6 meses de almacenamiento. La proporción del primer, segundo y tercer pico de CIH de las jeringas almacenadas a 25 °C ± 3 °C se midió después de 1,5 meses de almacenamiento y después de 2,5 meses de almacenamiento. Las tablas 3, 4 y 5 muestran los resultados de las pruebas.

Temperatura de almace-namiento	Duración del almace-namiento (meses)	Jeringa A	Jeringa B	Jeringa C	Jeringa D	Jeringa E	Jeringa F
5 ºC ± 3 ºC	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 ºC ± 3 ºC	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

Tabla 3 – Subproductos y productos de degradación por CIH, pico 1 %

Temperatura de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)	Jeringa A	Jeringa B	Jeringa C	Jeringa D	Jeringa E	Jeringa F
5 ºC ± 3 ºC	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 ºC ± 3 ºC	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

Tabla 4 – Subproductos y productos de degradación por CIH, pico 2 %

Temperatura de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)	Jeringa A	Jeringa B	Jeringa C	Jeringa D	Jeringa E	Jeringa F
5 ºC ± 3 ºC	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 ºC ± 3 ºC	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

Tabla 5 – Subproductos y productos de degradación por CIH, pico 3 %

Como se demuestra en la Tabla 3 y la Figura 10, las jeringas de la presente invención (Jeringas A, B, C, D y E) conservan la pureza y estabilidad de omalizumab en comparación con la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F).

La proporción del primer pico de CIH es al menos del 62 % para las jeringas de la presente invención después de llenarlas con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 °C ± 3 °C. Esto demuestra que las jeringas de la presente invención conservan la pureza de omalizumab en comparación con la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F), que tiene un primer pico de CIH del 60,2 % después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 °C ± 3 °C.

Las jeringas de la presente invención también preservan la estabilidad de omalizumab. La proporción del primer pico de CIH es al menos del 62 % para las jeringas de la presente invención

después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses, en comparación con el 59 % para la jeringa de la técnica anterior en las mismas condiciones. La proporción del primer pico de CIH es al menos del 56 % para las jeringas de la presente invención después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses, en comparación con el 53,8 % para la jeringa de la técnica anterior en las mismas condiciones. La proporción del primer pico de CIH es al menos del 51 % para las jeringas de la presente invención después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 25 °C ± 3 °C durante 2,5 meses, en comparación con el 49,9 % para la jeringa de la técnica anterior en las mismas condiciones.

Por consiguiente, en algunas formas de realización de la invención, la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:

a) 62 % después del llenado con solución de omalizumab de 150 mg/ml, almacenada a 5 °C ± 3 °C; y/o

b) 62 % después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses.

En algunas formas de realización de la invención, la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba se reduce en un 0,4 % o menos después de que la jeringa se almacena a 5 °C ± 3 °C durante 2,5 meses.

En algunas formas de realización de la invención, la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:

a) 56 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses; y/o

b) 51 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 °C ± 3 °C durante 2,5 meses.

CONTENIDO DE POLISORBATO 20 (Figura 13)

Como se demuestra con respecto a la Figura 13, las jeringas de la presente invención preservan la pureza y estabilidad de omalizumab de manera similar a las jeringas actuales.

La Figura 13 muestra el contenido de polisorbato 20 (PS20) de la jeringa de la técnica anterior y de las jeringas de la presente invención.

Las muestras de jeringa se llenaron con una formulación de omalizumab de 150 mg/ml y se almacenaron a 5 °C ± 3 °C o 25 °C ± 3 °C. Se midió el contenido de polisorbato 20 para cada muestra después del llenado, después de 2,5 meses de almacenamiento y después de 6 meses de almacenamiento. La Tabla 6 muestra los resultados de la prueba.

Temperatura de almacenamiento	Duración del almacenamiento (meses)	Jeringa A	Jeringa B	Jeringa C	Jeringa D	Jeringa E	Jeringa F
5 ºC ± 3 ºC	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 ºC ± 3 ºC	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

Tabla 6 – Ensayo de excipiente por HPLC PS20 (mg/ml)

Como se demuestra en la Tabla 6 y la Figura 13, las jeringas de la presente invención (jeringas A, B, C, D y E conservan la pureza y estabilidad de omalizumab en comparación con la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F).

El contenido de polisorbato 20 de las jeringas de la presente invención es de al menos 0,4 mg/ml después de llenarlas con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 ºC ± 3 ºC. Esto demuestra que las jeringas de la presente invención conservan la pureza de la solución de omalizumab de 150 mg/ml en comparación con la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F), que contiene 0,392 mg/ml de polisorbato 20 en las mismas condiciones.

Las jeringas de la presente invención también preservan la estabilidad de omalizumab. El contenido de polisorbato 20 de las jeringas de la presente invención es de al menos 0,4 mg/ml para las jeringas de la presente invención después de llenarlas con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlas a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses, en comparación con a 0,360 mg/ml para la jeringa de la técnica anterior en las mismas condiciones. El contenido de polisorbato 20 de las jeringas de la presente invención es de al menos 0,3 mg/ml para las jeringas de la presente invención después de llenarlas con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlas a 25 °C ± 3 °C durante 6 meses, en comparación con a 0,289 mg/ml para la jeringa de la técnica anterior en las mismas condiciones.

Por consiguiente, en algunas formas de realización de la invención, la jeringa contiene al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 °C ± 3 °C.

En algunas formas de realización de la invención, la jeringa contiene:

a) al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 °C ± 3 °C durante 1,5 meses; y/o

b) al menos 0,3 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 °C ± 3 °C durante 6 meses.

DISPOSITIVOS DE PROTECCIÓN DE AGUJA

Si bien la presente solicitud describe un método de tratamiento, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, se entenderá que las jeringas de la presente invención se pueden proporcionar solas o en combinación con un dispositivo protector de aguja.

Las Figuras 14A y 14B muestran diagramas esquemáticos de una jeringa precargada 50 de acuerdo con la presente invención con un dispositivo protector de aguja 60. La Figura 14A muestra una configuración previa al uso y la Figura 14B muestra una configuración usada.

Se proporciona un émbolo 51 que comprende una varilla de émbolo 53 y una almohadilla para el pulgar 52. Un usuario puede aplicar fuerza manual a la almohadilla para el pulgar 22 en una dirección distal para expulsar manualmente el fluido contenido en el depósito a través de la aguja. Cuando el émbolo llega al final de su movimiento distal, puede desbloquear los brazos de retención del protector de la aguja 54 proporcionados dentro del dispositivo protector de la aguja, liberando un manguito 55 de la aguja. Cuando el dispositivo protector de la aguja se retira de un sitio de inyección, el manguito 15 de la aguja puede extenderse bajo la polarización del resorte protector de la aguja 56 para cubrir la aguja, como se muestra en la Figura 14B.

Por consiguiente, en algunas formas de realización de la presente invención, la jeringa se proporciona en un dispositivo protector de aguja que comprende un manguito de aguja y un émbolo; y en el que se puede aplicar una fuerza manual al émbolo para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml y desbloquear el manguito de la aguja de modo que el manguito de la aguja pueda cubrir la aguja después de la inyección.

AUTOINYECTORES

Si bien la presente solicitud describe un método de tratamiento, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, se entenderá que las jeringas de la presente invención se pueden proporcionar solas o en combinación con un autoinyector. Por consiguiente, en algunas formas de realización de la invención, la jeringa se proporciona en un autoinyector.

La Figura 15 es un diagrama esquemático de una jeringa precargada 111 dentro de un autoinyector 100. El autoinyector comprende una carcasa 101 configurada para contener la jeringa 111 y un mecanismo de accionamiento 102 configurado para aplicar fuerza al tapón en una dirección distal y expulsar fluido de la jeringa. a través de la aguja. Se proporciona un mecanismo de disparo 103 para accionar el mecanismo de accionamiento. En el ejemplo mostrado en la Figura 15, el gatillo 103 se mueve en la dirección de la flecha, alejándose de la jeringa precargada.

La jeringa consta de un depósito lleno de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml, un tapón y una aguja. Como se apreciará, el autoinyector 100 también se puede combinar con cualquiera de las jeringas de la invención; se describen más detalles de las jeringas de la invención y el volumen de llenado con referencia a las Figuras 3 a 6.

El mecanismo impulsor 102 está configurado para aplicar una fuerza al tapón para impulsar el tapón a través del depósito hacia la aguja para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja.

Se proporciona un mecanismo de disparo 103 que se puede mover desde una posición de retención, en la que el mecanismo de accionamiento se mantiene en una posición de reposo, hasta una posición de liberación, en la que el mecanismo de accionamiento se libera, provocando que el mecanismo de accionamiento impulse el tapón a través del depósito. hacia la aguja para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 17 segundos.

En la forma de realización mostrada en la Figura 15, el mecanismo impulsor está configurado para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 1 a 17 segundos aplicando una fuerza media promedio de al menos 10 N al tapón sobre el período de tiempo en el que se expulsa la formulación de omalizumab de 150 mg/ml. En algunas formas de realización, el mecanismo de accionamiento está configurado para aplicar una fuerza media promedio de al menos 11 N al tapón, al menos 12 N, al menos 13

N, al menos 14 N, al menos 15 N, al menos 16 N, al menos 17 N, al menos 18 N, al menos 19 N, al menos 20 N, al menos 21 N, al menos 22 N, al menos 23 N, al menos 24 N, al menos 25 N, al menos 26 N, al menos 27 N, al menos 28 N, al menos 29 N, al menos 30 N, en al menos 31 N, al menos 32 N, al menos 33 N, al menos 34 N, al menos 35 N, al menos 36 N, al menos 37 N, al menos 38 N, al menos 39 N o al menos 40 N.

En la forma de realización mostrada en la Figura 15, el mecanismo de accionamiento comprende un resorte helicoidal configurado para aplicar una fuerza media de 25 N al tapón. La fuerza media se puede calcular determinando la fuerza aplicada al tapón al comienzo de la inyección (cuando se suelta el mecanismo de accionamiento) y la fuerza aplicada al tapón al final de la inyección (cuando el tapón ha pasado por el depósito hasta que encaje con el extremo distal del depósito y no se pueda impulsar más) y calcular la media de las dos fuerzas. Como comprenderá el experto en la materia, la ley de Hooke se puede utilizar para calcular la fuerza aplicada por un resorte determinado en una extensión determinada.

Si bien el mecanismo de accionamiento del autoinyector mostrado en la Figura 15 comprende un resorte de accionamiento helicoidal, la invención no se limita a dicho mecanismo de accionamiento. Se pueden usar otros tipos de mecanismo impulsor para aplicar una fuerza media promedio de al menos 10 N al tapón para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de menos de 17 s de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se puede utilizar un mecanismo de accionamiento que comprende un resorte de torsión o un accionamiento electromecánico.

El autoinyector comprende además una tapa de autoinyector (no mostrada). La tapa del autoinyector está configurada para acoplarse permanentemente con el protector de la aguja de la jeringa (descrito con más detalle con referencia a las Figuras 3 a 6) y acoplarse de manera removible con la carcasa del autoinyector. Cuando la tapa del autoinyector se desengancha de la carcasa, retira el protector de la aguja de la jeringa, permitiendo así el acceso a la aguja.

TIEMPO PARA EXPULSAR LA FORMULACIÓN DE OMALIZUMAB UTILIZANDO UN AUTOINYECTOR COMBINADO CON JERINGAS DE LA PRESENTE INVENCIÓN (Figura 16)

La Figura 16 muestra el tiempo medido para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja usando un autoinyector cuando se combina con jeringas de la invención.

Se probaron cuatro autoinyectores como se muestran y describen con referencia a la Figura 15. El primer autoinyector estaba equipado con la jeringa A. El segundo autoinyector estaba equipado con la jeringa E. El tercer autoinyector estaba equipado con la jeringa C. El cuarto autoinyector estaba equipado con la jeringa D. El mecanismo de disparo de cada autoinyector se movió desde la posición de retención a la posición de liberación. Se midió la posición y el tiempo para que el tapón fuera impulsado a través del depósito hasta que se enganchara con el extremo distal del depósito. La prueba se repitió 20 veces para cada realización de autoinyector. Cada autoinyector analizado expulsó la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 17 segundos. El mecanismo de accionamiento de cada autoinyector que se probó incluía un resorte helicoidal configurado para aplicar una fuerza media promedio de 25 N al tapón.

El primer autoinyector expulsó 1 ml de solución de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 3 a 5 segundos.

El segundo autoinyector expulsó 1 ml de solución de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 4 a 6 segundos.

El tercer autoinyector expulsó 1 ml de solución de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 3 a 4 segundos. En una prueba, el tercer autoinyector expulsó 1 ml de solución de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 9 segundos; el resultado de esta prueba parece ser un error.

La cuarta forma de realización del autoinyector expulsó 2 ml de solución de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en aproximadamente 6 a 7 segundos.

Como se demuestra en la Figura 16, la presente invención proporciona además un autoinyector lleno con una formulación de omalizumab de 150 mg/ml que está configurado con una aguja para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de menos de 17 s. Este período de tiempo de menos de 17 segundos es aceptable para los pacientes.

Si bien la Figura 16 solo muestra resultados de pruebas de autoinyectores con jeringas llenas con 1 ml o 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, se entenderá que también se pueden proporcionar autoinyectores con jeringas llenas de 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml de acuerdo con la invención. Además, la Figura 16 no muestra los resultados de

la prueba de un autoinyector equipado con la jeringa de la técnica anterior (Jeringa F) porque la jeringa de la técnica anterior no es adecuada para su uso con autoinyectores. La jeringa de la técnica anterior no es adecuada para su uso con autoinyectores porque no puede resistir de manera confiable las altas fuerzas de inyección requeridas para administrar el omalizumab dentro de un período de tiempo aceptable.

Por consiguiente, en un aspecto, se describe un autoinyector que comprende:

una jeringa según la invención, por ejemplo, una jeringa que comprende un depósito lleno con 0,5 ml, 1 ml o 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, un tapón y una aguja;

un mecanismo impulsor configurado para aplicar fuerza al tapón para impulsar el tapón a través del depósito hacia la aguja para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja;

una carcasa configurada para contener la jeringa y el mecanismo impulsor; y

un mecanismo de disparo que se puede mover desde una posición de retención, en la que el mecanismo de accionamiento se mantiene en una posición de reposo en la que no aplica una fuerza al tapón, hasta una posición de liberación, en la que el mecanismo de accionamiento se libera, provocando que el mecanismo de accionamiento se mueva aplicar una fuerza al tapón para impulsar el tapón a través del depósito hacia la aguja para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de menos de 17 s.

La jeringa se puede llenar con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y en la que el mecanismo impulsor está configurado para expulsar los 0,5 ml de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 17 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 16 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 15 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 14 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 13 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 12 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 11 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 9 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 7 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 4 segundos, de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 2 segundos; o aproximadamente 1 segundo.

La jeringa se puede llenar con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, y el mecanismo impulsor está configurado para expulsar 1 ml de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 17 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 16 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 15 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 14 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 13 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 12 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 11 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 10 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 9 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 8 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 7 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 6 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 5 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 4 segundos; o unos 3 segundos.

La jeringa se llenará con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y la unidad se configurará para expulsar los 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente 6 segundos a 17 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 16 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 15 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 14 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 13 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 12 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 11 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 9 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 7 segundos, o aproximadamente 6 segundos

El mecanismo impulsor puede configurarse para aplicar una fuerza media promedio de al menos 10 N al tapón durante el período de tiempo en el que se expulsa la formulación de omalizumab de 150 mg/ml. Puede configurarse para aplicar una fuerza media promedio al tapón durante el período de tiempo en el que se expulsa la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de al menos 11 N, al menos 12 N, al menos 13 N, al menos 14 N, al menos 15 N, al menos 16 N, al menos 17 N, al menos 18 N, al menos 19 N, al menos 20 N, al menos 21 N, al menos 22 N, al menos 23 N, al menos 24 N, al menos 25 N, al menos 26 N, al menos 27 N, al menos 28 N, al menos

29 N, al menos 30 N, al menos 31 N, al menos 32 N, al menos 33 N, al menos 34 N, al menos 35 N, al menos 36 N, al menos 37 N, al menos 38 N, al menos 39 N o al menos 40 N.

El mecanismo de accionamiento puede comprender un resorte helicoidal, un resorte de torsión y/o un accionamiento electromecánico.

En algunos aspectos, la jeringa se llena con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y el motor está configurado para expulsar los 0,5 ml de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 17 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 16 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 15 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 14 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 13 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 12 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 11 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 9 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 7 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 4 segundos, aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 2 segundos; o aproximadamente 1 segundo.

En algunos aspectos, la jeringa se llena con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y el motor está configurado para expulsar 1 ml de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 17 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 16 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 15 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 14 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 13 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 12 segundos, de aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 11 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 9 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 7 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 4 segundos; o unos 3 segundos.

En algunos aspectos, la jeringa se llena con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y el motor está configurado para expulsar los 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml

fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente 6 segundos a 17 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 16 segundos; opcionalmente en el que el período de tiempo es uno de: aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 15 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 14 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 13 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 12 segundos, aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 11 segundos, aproximadamente de 6 segundos a aproximadamente 10 segundos, de aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 9 segundos, de aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 8 segundos, de aproximadamente 6 segundos a aproximadamente 7 segundos o aproximadamente 6 segundos.

También se proporciona un kit que comprende una jeringa según la presente invención y opcionalmente: un autoinyector, un dispositivo protector de aguja y/o instrucciones para la administración.

En un aspecto de la invención, se proporciona, por primera vez, la inyección de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml, altamente viscosa mediante un autoinyector. En particular, un aspecto prevé la inyección de una formulación de omalizumab de 150 mg/ml, altamente viscosa en un período de tiempo de 1 segundo a 17 segundos; este período de tiempo es aceptable para los pacientes y, por lo tanto, mejora la facilidad de uso y el cumplimiento del paciente.

Además, como se muestra en la Figura 16, los autoinyectores comprenden una jeringa llena con 1 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y que comprende un mecanismo impulsor configurado para expulsar 1 ml de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente 3 segundos a 6 segundos. Este tiempo de inyección es mucho más rápido que el tiempo de inyección de formulaciones de anticuerpos autoadministradas comparables, como el autoinyector Fasenra (benralizumab) de 30 mg/1 ml (período de inyección de hasta 15 segundos) y el autoinyector Nucala (mepolizumab) de 100 mg/1 ml (inyección período de tiempo de hasta 15 segundos).

Este tiempo de inyección más rápido facilita la inyección de dosis altas de omalizumab que aún no han estado disponibles para los pacientes, como 2 ml de formulación de omalizumab de 300 mg/2 ml en una sola jeringa. Como se muestra en la Figura 16, la presente invención proporciona un autoinyector que comprende una jeringa llena con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y que comprende un mecanismo impulsor configurado para expulsar los 2 ml de 150 mg/ml fuera del depósito y a través de la aguja en un período de tiempo de aproximadamente

6 segundos a 7 segundos. Este tiempo de inyección es mucho más rápido que el tiempo de inyección de formulaciones de anticuerpos comparables de volumen similar; por ejemplo, el autoinyector Dupixent (dupilumab) de 300 mg/ml (tiempo de inyección de hasta 20 segundos). Como se demuestra con respecto a la Figura 7, los tiempos de inyección más rápidos de los autoinyectores de la presente invención se deben, en parte, a que las jeringas de la presente invención expulsan la formulación de omalizumab de 150 mg/ml en tiempos más rápidos que las jeringas de la técnica anterior cuando se aplican fuerzas constantes hasta el tapón. Además, como se demuestra con respecto a la Figura 8, los tiempos de inyección más rápidos de los autoinyectores de la presente invención se deben, en parte, a que las jeringas de la presente invención requieren una fuerza de liberación menor que la jeringa de la técnica anterior.

Sorprendentemente, como se demuestra con respecto a las Figuras 9 a 13, las jeringas de la presente invención conservan mejor la pureza y estabilidad de omalizumab. La pureza y estabilidad mejor conservadas de omalizumab también contribuye a un tiempo de inyección más rápido de las jeringas y autoinyectores de la presente invención porque reduce la agregación y, por lo tanto, limita los aumentos en la viscosidad del fluido.

DATOS DE BIOEQUIVALENCIA

Se ha demostrado que los nuevos métodos de tratamiento que comprenden la administración de omalizumab descritos en esta solicitud son bioequivalentes a los métodos de tratamiento previamente aprobados que comprenden la administración de omalizumab, véase Sangana et al. *Bioequialvence between a new omalizumab prefilled syringe with an autoinjector or with a needle safety device compared with the current prefilled syringe: a randomized controlled trial in healthy volunteers,* Clinical Pharmacology. 2024, 0(0) 1-10.

Sangana et al. demostró la bioequivalencia de omalizumab entre:

(1) la nueva jeringa precargada de 300 mg/2 ml en un autoinyector (nuevo PFS-AI), es decir, el autoinyector 100 descrito con referencia a la Figura 15 equipado con la jeringa D descrita con referencia a la Figura 6 y dos de las jeringas precargadas actuales de 150 mg/1 ml en un protector de aguja dispositivo (actual PFS-NSD), es decir, dispositivo protector de aguja 60 descrito con referencia a las Figuras 14A y 14B equipado con una jeringa F descrita con referencia a la Figura 1;

(2) la nueva jeringa precargada de 300 mg/2 ml en un dispositivo protector de aguja (nuevo PFS-NSD), es decir, el dispositivo protector de aguja 60 descrito con referencia a las Figuras 14A y 14B equipado con la jeringa D descrita con referencia a la Figura 6 y dos de los 150 mg/1 ml actuales jeringas precargadas en un dispositivo protector de aguja

(actual PFS-NSD), es decir, dispositivo protector de aguja 60 descrito con referencia a las Figuras 14A y 14B equipado con la jeringa F descrita con referencia a la Figura 1; y

(3) la nueva jeringa precargada de 300 mg/2 ml en un autoinyector (nuevo PFS-AI), es decir, el autoinyector 100 descrito con referencia a la Figura 15 equipado con la jeringa D descrita con referencia a la Figura 6 y la nueva jeringa precargada de 300 mg/2 ml en un dispositivo protector de aguja (nuevo PFS-NSD), es decir, el dispositivo protector de aguja 60 descrito con referencia a las Figuras 14A y 14B equipado con la jeringa D descrita con referencia a la Figura 6.

Para la comparación de bioequivalencia, los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente naturales (C_{max}, $AUC_{último}$, $AUC_{inf)}$ se analizaron mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupo de tratamiento, área corporal de inyección y estratos de peso corporal como efectos fijos e IgE basal como covariable. C_{max} es la concentración sérica máxima observada, $AUC_{último}$ es el área bajo la curva de concentración sérica-tiempo calculada hasta el último punto de concentración cuantificable y $AUC_{inf.}$ es el área bajo la curva de concentración sérica-tiempo extrapolada al infinito. Con base en el modelo ANCOVA, se calcularon estimaciones puntuales y los correspondientes límites de confianza del 95 % y 90 % para la diferencia entre cada nueva configuración de omalizumab (nueva PFS-AI, nueva PFS-NSD) y la intervención de control (PFS-NSD actual). Estas estimaciones puntuales y límites de confianza se exponenciaron para obtener estimaciones puntuales con intervalos de confianza (Cis) del 95 % y del 90 % para las proporciones de medias geométricas en la escala original. Se hicieron afirmaciones de bioequivalencia para cada comparación si y sólo si C_{max}, $AUC_{último}$ y AUC_{inf} se declararon equivalentes (es decir, las Cis para todas las proporciones estaban contenidas entre 80 % y 125 %) según el método gradual de Bonferroni-Holm para múltiples comparaciones.

Las comparaciones estadísticas de los valores de los parámetros farmacocinéticos séricos de omalizumab para el nuevo PFS-AI, el nuevo PFS-NSD y el PFS-NSD actual se resumen a continuación

Parámetro	(1) Nuevo PFS-AI frente al PFS-NSD actual	(2) Nuevo PFS-NSD versus PFS-NSD actual	(3) Nuevo PFS-AI frente a nuevo PFS-NSD
	RMG (%) [IC del 95 %][a]	RMG (%) [IC del 95 %][b]	RMG (%) [IC del 90 %][c]
C_{max} (µg /ml)	108,5 [99,6-118,1]	100,6 [92,3-109,6]	107,8 [100,4-115,8]
$AUC_{último}$ (µg *h/ml)	109,3 [99,7-119,9]	101,6 [92,5-111,6]	107,6 [99,6-116,3]
AUC_{inf} (µg *h/ml)	110,0 [100,1-120,9]	102,7 [93,3-113,0]	107,2 [99,0-116,0]

[a]En la comparación de cada nueva configuración versus la configuración actual se estableció la bioequivalencia con base en el 95 % Cis según el procedimiento de Bonferroni-Holm.
[b]En la comparación de las nuevas configuraciones entre sí se estableció la bioequivalencia con base en el 90 % Cis.

AUC_{inf}, área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el infinito; $AUC_{último}$, área bajo la curva desde el momento 0 hasta el último momento de muestreo de concentración mensurable; IC: intervalo de confianza; C_{max}, concentración máxima (pico) del fármaco observada después de la administración de una dosis única; RMG: relación de media geométrica; PFS-AI, jeringa precargada ensamblada con un autoinyector; PFS-NSD, jeringa precargada con dispositivo de seguridad para la aguja.

Se estableció una bioequivalencia formal entre: (1) nuevo PFS-AI y PFS-NSD actual (IC del 95 % o IC del 90 %, según el procedimiento de Bonferroni-Holm); (2) nueva PFS-NSD y PFS-NSD actual (IC del 95 % o IC del 90 %, según el procedimiento de Bonferroni-Holm); y (3) nueva PFS-AI y nueva PFS-NSD (IC del 90 %); con el IC para cada tratamiento de contraste contenido dentro del rango de 80 %-125 % para C_{max}, $AUC_{último}$ y AUC_{inf} después de una dosis única de omalizumab.

OTRAS CLÁUSULAS DE LA INVENCIÓN:

1. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en donde X es 2, y en donde la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml se administra por vía subcutánea mediante un jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que los X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml tienen 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja,

estando configurada la jeringa para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

2. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en los que X es 2, 1 o 0,5 y en los que se administra la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 27; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

3. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la cláusula 2, en donde la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;

b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;

c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y

d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

4. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne

y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en los que X es 2, 1 o 0,5 y en los que se administra la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón,

estando configurada la jeringa para expulsar 150 mg/ml de formulación de omalizumab a través de la aguja en menos de 0,8 segundos por ml por N de fuerza constante aplicada al tapón.

5. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que X es 2, en el que la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 0,75 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

6. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 5 en donde X es 2, en donde la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:
   a) menos de 16 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
   b) menos de 8,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
   c) menos de 5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

7. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la cláusula 6, en donde la jeringa está configurada para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:
   a) aproximadamente 16 segundos a aproximadamente 14 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
   b) aproximadamente 8,5 segundos a aproximadamente 6 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
   c) aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

8. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 2 a 4, en donde X es 1 o 0,5, en donde la jeringa está configurada para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en menos de 0,67 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada, opcionalmente menos de 0,54 ± 0,2 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada, además opcionalmente menos de 0,4 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

9. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 2 a 4 y 8, en donde X es 1, y en donde la jeringa es para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:
   a) menos de 7,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
   b) menos de 3 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
   c) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

10. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la cláusula 9, en el que la jeringa está configurada para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:
   a) menos de 7,5 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
   b) menos de 3,5 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
   c) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

11. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 2 a 4 y 8, en donde X es 0,5, en donde la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:
   a) menos de 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
   b) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
   c) menos de 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

12. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la cláusula 11, en donde la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
b) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
c) menos de 1 segundo a aproximadamente 0,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

13. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 12, en donde la jeringa contiene:
a) al menos el 76 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 ºC ± 1 ºC; y/o
b) al menos un 77 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

14. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 12, en la que el porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab en la jeringa medido mediante cromatografía de intercambio iónico se reduce en un 2 % o menos después de que la jeringa se almacena a 5° C ± 1 ºC durante 2,5 meses.

15. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 14, en donde la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:
a) 62 % después del llenado con solución de omalizumab de 150 mg/ml almacenada a 5 ºC ± 1 ºC; y/o
b) 62 % después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

16. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 15, en la que la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba se reduce en un 0,4 % o menos después de que la jeringa se almacene a 5 ºC. ± 1 ºC durante 2,5 meses.

17. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 16, en la que la jeringa contiene al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarse con solución de omalizumab de 150 mg/ml almacenada a 5 ºC ± 1 ºC.

18. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 12, en la que la jeringa contiene al menos un 69 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse en 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses.

19. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 12 y 18, en donde la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:
    a) 56 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y/o
    b) 51 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

20. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 12, 18 y 19, en donde la jeringa contiene:
    a) al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y/o
    b) al menos 0,3 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 ºC ± 1 ºC durante 6 meses.

21. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 y 4 a 20 cuando no depende de la cláusula 2 o la cláusula 3, en donde la aguja tiene uno de: calibre 23, calibre 24, calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, calibre 30, calibre 31 y calibre 32.

22. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 y 4 a 20 cuando no depende de la cláusula 2 o la cláusula 3, en donde la aguja tiene uno de:
    a) calibre 23 que define un diámetro interno mínimo de 0,370 mm,
    b) calibre 23 que define un diámetro interno mínimo de 0,317 mm,
    c) calibre 24 que define un diámetro interno mínimo de 0,343 mm

d) calibre 24 que define un diámetro interno mínimo de 0,280 mm
e) calibre 25 que define un diámetro interno mínimo de 0,292 mm,
f) calibre 25 que define un diámetro interno mínimo de 0,232 mm,
g) calibre 26 que define un diámetro interno mínimo de 0,292 mm,
h) calibre 26 que define un diámetro interno mínimo de 0,232 mm,
i) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;
j) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
k) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,184 mm;
l) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,241 mm;
m) calibre 28 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
n) calibre 28 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
o) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,265 mm
p) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,240 mm,
q) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
r) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
s) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,240 mm,
t) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
u) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,165 mm,
v) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
w) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,176 mm,
x) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,146 mm,
y) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,125 mm,
z) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,114 mm,
aa) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,146 mm,
bb) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,125 mm,
cc) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,105 mm, y
dd) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,089 mm.

23. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 22, en la que el tapón tiene una resina fluorada en el lado de contacto con el producto o una laminación de película de barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE).

24. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 23, en la que el tapón tiene un revestimiento lubricante curado por UV B2-40 o está lubricado con aceite de silicona de 1000 cSt.

25. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 24, en donde la jeringa tiene un recubrimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano.

26. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 25, en donde la aguja tiene 3 biseles en su superficie distal o 5 biseles en su superficie distal.

27. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 25, en donde la viscosidad aparente de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml a una velocidad de corte de 200 s^{-1} es: 24,7 ± 0,5 mPa·s a 5,0 ± 0,2 ºC, 15,3 ± 0,5 mPa·s a 15,0 ± 0,2 ºC, 11,4 ± 0,5 mPa·s a 25,0 ± 0,2 ºC o 7,2 ± 1,2 mPa·s a 40,0 ± 0,2 ºC.

28. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 27, en donde la jeringa tiene un protector de aguja libre de látex.

29. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 28, en donde la jeringa tiene un reborde redondo; opcionalmente en el que la brida redonda tiene un diámetro máximo de 11 ± 0,25 mm o 14,7 ± 0,25 mm.

30. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 2 a 4 y 8 a 29 cuando X es 1 o 0,5, en la que la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 6,35 mm ± 0,05 mm.

31. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 2 a 4 y 8 a 30 cuando X es 1 o 0,5, en donde cuando el tapón no está insertado en el depósito, tiene uno de:

a) un diámetro externo máximo de 6,67 mm a 7,10 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm; y

b) un diámetro externo máximo de 6,70 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm.

32. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 2 a 4 y 8 a 31 cuando X es 1 o 0,5, en donde el tapón tiene al menos una nervadura de diámetro exterior 6,60 ± 0,15 mm.

33. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 7 y 13 a 29 cuando X es 2, en donde la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 8,65 mm ± 0,05 mm.

34. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de los apartados 1 a 7, 13 a 29 y 33, cuando X es 2, en el que el tapón tiene un diámetro externo máximo de 9,05 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,70 ± 0,4 mm cuando no está insertado en el depósito.

35. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de los apartados 1 a 7, 13 a 29 y 33 a 34, cuando X es 2, en donde el tapón tiene al menos una nervadura de diámetro exterior 9,00 ± 0,15 mm.

36. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 17 y 21 a 35 cuando no depende de las cláusulas 18 a 20, en donde una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde una posición estacionaria inicial apuntar a una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses;
    b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 ºC ± 1 ºC durante 6 meses.

37. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 12 y 18 a 35 cuando no depende de las cláusulas 12 a 17, en donde una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde una posición estacionaria inicial apuntar a una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 3,5 N a 25 ºC ± 1 ºC después del llenado;
    b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses;
    c) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses; y/o
    d) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5,5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 6 meses.

38. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 12 y 21 a 35 cuando no depende de las cláusulas 13 a 20, en donde una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde una posición estacionaria inicial apuntar a una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 3 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 40 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y
    b) aproximadamente 3 N a aproximadamente 5 N después de almacenamiento a 40 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

39. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 38, en el que la jeringa se proporciona en un dispositivo protector de aguja que comprende un manguito de aguja y un émbolo; y donde
    Se puede aplicar una fuerza manual al émbolo para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml y desbloquear la funda de la aguja para que la funda de la aguja pueda cubrir la aguja después de la inyección.

40. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según cualquiera de las cláusulas 1 a 39, en el que la jeringa se fabrica mediante un método que comprende:
    llenado aséptico del depósito con la formulación de omalizumab de 150 mg/ml;
    y tapar el depósito con el tapón.

41. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la cláusula 40, en donde el llenado aséptico se realiza mediante una bomba peristáltica o bomba de pistón de acero inoxidable.

42. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la cláusula 40 o 41 en la que, antes del llenado aséptico, el depósito y la aguja se esterilizan mediante tratamiento con gas óxido de etileno, esterilización por haz de electrones y/o vapor mediante autoclave.

43. Una jeringa que comprende:
    un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que los X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml tienen 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:
    un tapón, y

una aguja,

estando configurada la jeringa para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

44. Una jeringa que comprende:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 27; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

45. Una jeringa que comprende:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que los X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm, en el que X es 2; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja,

estando configurada la jeringa para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

46. Una jeringa que comprende:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm, en el que X es 0,5, 1 o 2; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 27; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

47. La jeringa de la cláusula 46 la aguja tiene uno de:

a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;

b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y
d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

48. Una jeringa que comprende:
un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm, en el que X es 0,5, 1 o 2; y la jeringa comprende, además:
un tapón, y
una aguja; y
estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón,
estando configurada la jeringa para expulsar 150 mg/ml de formulación de omalizumab a través de la aguja en menos de 0,8 segundos por ml por N de fuerza constante aplicada al tapón.

49. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 48 en la que X es 2, en la que la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 0,75 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

50. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 49 en la que X es 2, en la que la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:
a) menos de 16 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
b) menos de 8,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
c) menos de 5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

51. La jeringa según la cláusula 50, en la que la jeringa está configurada para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:
a) aproximadamente 16 segundos a aproximadamente 14 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
b) aproximadamente 8,5 segundos a aproximadamente 6 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

52. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 46 a 48, en la que X es 1 o 0,5, en la que la jeringa está configurada para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en menos de 0,67 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada, opcionalmente menos de 0,54 ± 0,2 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada, además opcionalmente menos de 0,4 ± 0,5 segundos por ml, por N de fuerza constante aplicada.

53. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 46 a 48 y 52, en la que X es 1, y en la que la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:
    a) menos de 7,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
    b) menos de 3 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
    c) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

54. La jeringa según la cláusula 53, en la que la jeringa está configurada para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:
    a) menos de 7,5 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
    b) menos de 3,5 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
    c) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

55. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 46 a 48 y 52, en la que X es 0,5, en la que la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:
    a) menos de 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;
    b) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y
    c) menos de 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

56. La jeringa según la cláusula 55, en la que la jeringa debe expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:
    a) menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

b) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) menos de 1 segundo a aproximadamente 0,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

57. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 56, en la que la jeringa contiene:

a) al menos el 76 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 ºC ± 1 ºC; y/o

b) al menos un 77 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

58. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 56, en la que el porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab en la jeringa medida mediante cromatografía de intercambio iónico se reduce en un 2 % o menos después de que la jeringa se almacena a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

59. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 58, en la que la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:

a) 62 % después del llenado con solución de omalizumab de 150 mg/ml almacenada a 5 ºC ± 1 ºC; y/o

b) 62 % después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

60. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 59, en la que la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba se reduce en un 0,4 % o menos después de que la jeringa se almacena a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

61. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 60, en la que la jeringa contiene al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 ºC ± 1 ºC.

62. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 56, en la que la jeringa contiene al menos un 69 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de

intercambio iónico después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab y luego almacenarse a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses.

63. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 56 y 62, en la que la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:
    a) 56 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y/o
    b) 51 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

64. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 56, 62 y 63, en la que la jeringa contiene:
    a) al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y/o
    b) al menos 0,3 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 ºC ± 1 ºC durante 6 meses.

65. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 y 48 a 64 cuando no depende de la cláusula 2 o la cláusula 3, en la que la aguja tiene uno de: calibre 23, calibre 24, calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, calibre 30, calibre 31 y calibre 32.

66. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 y 48 a 64 cuando no depende de la cláusula 2 o la cláusula 3, en la que la aguja tiene uno de:
    a) calibre 23 que define un diámetro interno mínimo de 0,370 mm,
    b) calibre 23 que define un diámetro interno mínimo de 0,317 mm,
    c) calibre 24 que define un diámetro interno mínimo de 0,343 mm
    d) calibre 24 que define un diámetro interno mínimo de 0,280 mm
    e) calibre 25 que define un diámetro interno mínimo de 0,292 mm,
    f) calibre 25 que define un diámetro interno mínimo de 0,232 mm,
    g) calibre 26 que define un diámetro interno mínimo de 0,292 mm,
    h) calibre 26 que define un diámetro interno mínimo de 0,232 mm,
    i) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;
    j) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
    k) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,184 mm;
    l) calibre 27 que define un diámetro interno mínimo de 0,241 mm;
    m) calibre 28 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
    n) calibre 28 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,

o) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,265 mm
p) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,240 mm,
q) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
r) calibre 29 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
s) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,240 mm,
t) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,190 mm,
u) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,165 mm,
v) calibre 30 que define un diámetro interno mínimo de 0,133 mm,
w) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,176 mm,
x) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,146 mm,
y) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,125 mm,
z) calibre 31 que define un diámetro interno mínimo de 0,114 mm,
aa) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,146 mm,
bb) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,125 mm,
cc) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,105 mm, y
dd) calibre 32 que define un diámetro interno mínimo de 0,089 mm.

67. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 66, en la que el tapón tiene una resina fluorada en el lado de contacto con el producto o una laminación de película barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE).

68. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 67, en la que el tapón tiene un revestimiento de lubricación curado por UV B2-40 o está lubricado con aceite de silicona de 1000 cSt.

69. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 68, en la que la jeringa tiene un recubrimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano.

70. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 69, en la que la aguja tiene 3 biseles en su superficie distal o 5 biseles en su superficie distal.

71. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 70, en la que la viscosidad aparente de la formulación de omalizumab de 150 mg/ml a una velocidad de cizallamiento de 200 s^{-1} es: 24,7 ± 0,5 mPa·s a 5,0 ± 0,2 ºC, 15,3 ± 0,5 mPa·s a 15,0 ± 0,2 ºC, 11,4 ± 0,5 mPa·s a 25,0 ± 0,2 ºC o 7,2 ± 1,2 mPa·s a 40,0 ± 0,2 ºC.

72. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 71, en la que la jeringa tiene un protector de aguja libre de látex.

73. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 72, en la que la jeringa tiene una brida redonda; opcionalmente en el que la brida redonda tiene un diámetro máximo de 11 ± 0,25 mm o 14,7 ± 0,25 mm.

74. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 46 a 48 y 52 a 73 cuando X es 1 o 0,5, en la que la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 6,35 mm ± 0,05 mm.

75. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 46 a 48 y 52 a 74 cuando X es 1 o 0,5, en la que cuando el tapón no está insertado en el depósito, tiene uno de:
    a) un diámetro externo máximo de 6,67 mm a 7,10 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm; y
    b) un diámetro externo máximo de 6,70 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm.

76. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 46 a 48 y 52 a 74 cuando X es 1 o 0,5, en la que el tapón tiene al menos una nervadura de diámetro exterior 6,60 ± 0,15 mm.

77. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 51 y 57 a 73 cuando X es 2, en la que la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 8,65 mm ± 0,05 mm.

78. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 51, 57 a 73 y 77, cuando X es 2, en la que el tapón tiene un diámetro externo máximo de 9,05 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,70 ± 0,4 mm cuando no está insertado en el depósito.

79. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 51, 57 a 73 y 77 a 78, cuando X es 2, en la que el tapón tiene al menos una nervadura de diámetro exterior de 9,00 ± 0,15 mm.

80. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 61 y 65 a 79 cuando no depende de las cláusulas 62 a 64, en la que una fuerza de liberación está configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses;

b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 ºC ± 1 ºC durante 6 meses.

81. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 56 y 62 a 79 cuando no depende de las cláusulas 52 a 61, en la que una fuerza de liberación está configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min. es uno o más de:
    a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 3,5 N a 25 ºC ± 1 ºC después del llenado;
    b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses;
    c) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses; y/o
    d) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5,5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 6 meses.

82. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 56 y 65 a 79 cuando no depende de las cláusulas 57 a 64, en la que una fuerza de liberación está configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 3 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 40 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y
    b) aproximadamente 3 N a aproximadamente 5 N después de almacenamiento a 40 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

83. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 82, en la que la jeringa está provista de un dispositivo protector de aguja que comprende un manguito de aguja y un émbolo; y donde se puede aplicar una fuerza manual al émbolo para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml y desbloquear la funda de la aguja para que la funda de la aguja pueda cubrir la aguja después de la inyección.

84. La jeringa según cualquiera de las cláusulas 45 a 83, en la que la jeringa se fabrica mediante un método que comprende:
    llenado aséptico del depósito con la formulación de omalizumab de 150 mg/ml;
    y tapar el depósito con el tapón.

85. La jeringa según la cláusula 84, en la que el llenado aséptico se realiza mediante una bomba peristáltica o una bomba de pistón de acero inoxidable.

86. La jeringa según la cláusula 84 u 85 en la que, antes del llenado aséptico, el depósito y la aguja se esterilizan mediante tratamiento con gas de óxido de etileno, esterilización por haz de electrones y/o vapor mediante autoclave.

87. La jeringa según las cláusulas 45 a 86, que es adecuada para usar con un autoinyector.

REIVINDICACIONES

1. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en donde X es 2 y en donde la formulación de omalizumab de 2 ml de 150 mg/ml se administra por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

   un depósito lleno con 2 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 2 ml de 150 mg/ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

   un tapón, y

   una aguja que tiene un calibre de 27; y

   estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

2. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1, en el que la aguja tiene uno de:

   a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;
   b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
   c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y
   d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

3. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en los que X es 2, 1 o 0,5 y en los que se administra la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml por vía subcutánea mediante una jeringa, comprendiendo la jeringa:

   un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 25 a 29; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón, en donde una de las siguientes opciones se cumple cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón,

a) cuando X es 2, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 16 segundos;

b) cuando X es 1, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 5 segundos; y

c) cuando X es 0,5, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 4 segundos.

4. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o 3, en la que X es 2, en el que la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 8,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

b) menos de 5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

5. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 4, en el que la jeringa está configurada para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en uno o más de:

a) aproximadamente 16 segundos a aproximadamente 14 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

b) aproximadamente 8,5 segundos a aproximadamente 6 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

6. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 3, en el que X es 1, y en la que la jeringa es para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 5 segundos, menos de 4,75 segundos, menos de 4,5 segundos, menos de 4,25 segundos o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

b) menos de 3 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

7. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 6, en el que la jeringa está configurada para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 5 segundos a aproximadamente 4 segundos, menos de 4,75 segundos a aproximadamente 4 segundos, menos de 4,5 segundos a aproximadamente 4 segundos, menos de 4,25 segundos a aproximadamente 4 segundos, o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N a el tapón;

b) menos de 3,5 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

8. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 3, en donde X es 0,5, en donde la jeringa es para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

b) menos de 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

9. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 8, en donde la jeringa es para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en uno o más de:

a) menos de 4 segundos a aproximadamente 2 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón;

b) menos de 2 segundos a aproximadamente 1 segundo cuando se aplica una fuerza constante de 17 N al tapón; y

c) menos de 1 segundo a aproximadamente 0,5 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 30 N al tapón.

10. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa contiene:

a) al menos el 76 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con 150 mg/ml de solución de omalizumab almacenada a 5 ºC ± 1 ºC; y/o

b) al menos un 77 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

11. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que el porcentaje de la variante de carga principal de omalizumab en la jeringa medida mediante cromatografía de intercambio iónico se reduce en un 2 % o menos después de que la jeringa se almacena a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses medidos desde el llenado.

12. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en donde la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:

a) 62 % después del llenado con solución de omalizumab de 150 mg/ml almacenada a 5 ºC ± 1 ºC; y/o

b) 62 % después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

13. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba se reduce en un 0,4 % o menos después de que la jeringa se almacena a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

14. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa contiene al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml, almacenada a 5 ºC ± 1 ºC.

15. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa contiene al menos un 69 % de la variante de carga principal de omalizumab medida mediante cromatografía de intercambio iónico después de llenarse con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarse a 25° C ± 1 ºC durante 1,5 meses.

16. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en donde la proporción del primer pico de la jeringa medida mediante cromatografía de interacción hidrófoba es al menos:
    a) 56 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y/o
    b) 51 % para la jeringa después de llenarla con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarla a 25 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses.

17. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa contiene:
    a) al menos 0,4 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses; y/o
    b) al menos 0,3 mg/ml de polisorbato 20 después de llenarlo con una solución de omalizumab de 150 mg/ml y luego almacenarlo a 25 ºC ± 1 ºC durante 6 meses.

18. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 3, en la que la aguja tiene un calibre de 26 a 29, más preferiblemente calibre 27.

19. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 18, en el que cuando la aguja tiene un calibre de 25, la aguja tiene uno de:
    a) un diámetro interno mínimo de 0,292 mm, y
    b) un diámetro interno mínimo de 0,232 mm.

20. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 18, en el que cuando la aguja tiene un calibre de 26, la aguja tiene uno de:
    a) un diámetro interno mínimo de 0,292 mm; y
    b) un diámetro interno mínimo de 0,232 mm.

21. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 18, en el que cuando la aguja tiene un calibre de 27, la aguja tiene uno de:
    a) un diámetro interno mínimo de 0,277 mm;
    b) un diámetro interno mínimo de 0,191 mm;
    c) un diámetro interno mínimo de 0,184 mm; y
    d) un diámetro interno mínimo de 0,241 mm.

22. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 18, en el que cuando la aguja tiene un calibre de 28, la aguja tiene uno de:
    a) un diámetro interno mínimo de 0,133 mm; y
    b) un diámetro interno mínimo de 0,190 mm.

23. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 18, en el que cuando la aguja tiene un calibre de 29, la aguja tiene uno de:
    a) un diámetro interno mínimo de 0,265 mm;
    b) un diámetro interno mínimo de 0,240 mm;
    c) un diámetro interno mínimo de 0,190 mm; y
    d) un diámetro interno mínimo de 0,133 mm;

    preferiblemente en el que la aguja tiene un diámetro interno mínimo de 0,240 mm o 0,265 mm.

24. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que el tapón tiene una resina fluorada en el lado de contacto con el producto o una laminación de película barrera de etileno tetrafluoroetileno (ETFE).

25. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que el tapón tiene un revestimiento lubricante curado por UV B2-40 o está lubricado con aceite de silicona de 1000 cSt.

26. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 cuando X es 2, en donde la jeringa tiene un recubrimiento interno de 0,7 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano.

27. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 3, cuando X es 1 o 0,5, en donde la jeringa tiene un recubrimiento interno de 0,4 ± 0,2 mg de polidimetilsiloxano.

28. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la aguja tiene 3 biseles en su superficie distal o 5 biseles en su superficie distal.

29. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la viscosidad aparente de la formulación de omalizumab de

150 mg/ml es de 12 a 14 mPa·s o, cuando se mide a una velocidad de corte de 200 s^{-1} es: 24,7 ± 0,5 mPa·s a 5,0 ± 0,2 ºC, 15,3 ± 0,5 mPa·s a 15,0 ± 0,2 ºC, 11,4 ± 0,5 mPa·s a 25,0 ± 0,2 ºC o 7,2 ± 1,2 mPa·s a 40,0 ± 0,2 ºC.

30. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa tiene un protector de aguja sin látex.

31. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa tiene un reborde redondo en un extremo proximal del depósito; opcionalmente en el que la brida redonda tiene un diámetro máximo de 11 ± 0,25 mm o 14,7 ± 0,25 mm.

32. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 3 cuando X es 1 o 0,5, en el que la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 6,35 mm ± 0,05 mm.

33. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 3, en donde cuando el tapón no está insertado en el depósito, tiene uno de:
    a) un diámetro externo máximo de 6,67 mm a 7,10 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm; y
    b) un diámetro externo máximo de 6,70 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,85 ± 0,4 mm.

34. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 3 cuando X es 1 o 0,5, en el que el tapón tiene al menos una nervadura circunferencial de diámetro exterior 6,60 ± 0,15 mm.

35. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 cuando X es 2, en donde la jeringa tiene una longitud de 54,0 ± 0,5 mm y un diámetro interno de 8,65 mm ± 0,05 mm.

36. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 cuando X es 2, en el que el tapón tiene un diámetro externo máximo de 9,05 ± 0,15 mm y/o una longitud de 7,70 ± 0,4 mm cuando no está insertado en el depósito.

37. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3 cuando X es 2, en el que el tapón tiene al menos una nervadura circunferencial de diámetro exterior de 9,00 ± 0,15 mm.

38. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses después del llenado;
    b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4 N después del almacenamiento a 5 ºC ± 1 ºC durante 6 meses después del llenado.

39. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 2 N a aproximadamente 3,5 N a 25 ºC ± 1 ºC después del llenado;
    b) aproximadamente 2 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses después del llenado;
    c) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses después del llenado; y/o
    d) aproximadamente 2,5 N a aproximadamente 5,5 N después del almacenamiento a 25 ºC ± 1 ºC durante 6 meses después del llenado.

40. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que una fuerza de liberación configurada para mover el tapón de la presente invención desde un punto estacionario inicial hasta una velocidad de 190 mm/min es uno o más de:
    a) aproximadamente 3 N a aproximadamente 4,5 N después del almacenamiento a 40 ºC ± 1 ºC durante 1,5 meses después del llenado; y
    b) aproximadamente 3 N a aproximadamente 5 N después del almacenamiento a 40 ºC ± 1 ºC durante 2,5 meses después del llenado.

41. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa se proporciona en un dispositivo protector de aguja que comprende un manguito de aguja y un émbolo; y donde

se puede aplicar una fuerza manual al émbolo para expulsar la formulación de omalizumab de 150 mg/ml y desbloquear la funda de la aguja para que la funda de la aguja pueda cubrir la aguja después de la inyección.

42. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que la jeringa se fabrica mediante un método que comprende:

llenado aséptico del depósito con la formulación de omalizumab de 150 mg/ml;

y tapar el depósito con el tapón.

43. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 42, donde el llenado aséptico se realiza mediante una bomba peristáltica o bomba de pistón de acero inoxidable.

44. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 42, en la que, antes del llenado aséptico, el depósito y la aguja se esterilizan mediante tratamiento con gas óxido de etileno, esterilización por haz de electrones y/o vapor mediante autoclave.

45. Una jeringa que comprende:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que X es 2, 1 o 0,5, en el que X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm;

y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de calibre 25 a calibre 29,

estando configurada la jeringa para expulsar X ml de la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón, en donde se cumple una de las siguientes opciones cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón:

a) cuando X es 2, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 16 segundos;

b) cuando X es 1, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 5 segundos; y

c) cuando X es 0,5, la jeringa está configurada para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja en menos de 4 segundos.

46. La jeringa de la reivindicación 45, en la que X es 1, en la que la jeringa está configurada para expulsar X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml a través de la aguja en menos de 5 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,75 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,5 segundos a aproximadamente 4 segundos, en menos de 4,25 segundos a aproximadamente 4 segundos o en aproximadamente 4 segundos cuando se aplica una fuerza constante de 10 N al tapón.

47. Una jeringa que comprende:

un depósito lleno con X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml, en el que X es 2, la formulación de omalizumab de 150 mg/ml de X ml tiene 6000 o menos partículas de diámetro ≥ 10 µm y/o 600 o menos partículas de diámetro ≥ 25 µm; y la jeringa comprende, además:

un tapón, y

una aguja que tiene un calibre de 27; y

estando configurada la jeringa para expulsar la formulación de omalizumab contenida en el depósito a través de la aguja cuando se aplica una fuerza al tapón.

48. X ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, o la jeringa según la reivindicación 45 o 47, en la que la formulación de omalizumab de 150 mg/ml es un anticuerpo de 150 mg/ml con clorhidrato de L-arginina de 42,1 mg/ml, 1,37 mg/ml de L-histidina, 2,34 mg/ml de hidrocloruro de L-histidina monohidrato, 0,4 mg/ml de polisorbato 20 como solución acuosa.

49. Formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en el que la formulación de omalizumab de 300 mg y 150 mg/ml se administra por vía subcutánea mediante la jeringa de la reivindicación 45 o la reivindicación 47, en la que X es 2.

50. Formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria

crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en los que se administra por vía subcutánea una formulación de omalizumab de 375 mg y 150 mg/ml mediante una jeringa llena con 0,5 ml y 150 mg/ml de la formulación de omalizumab y la jeringa de la reivindicación 45 o la reivindicación 47, en la que X es 2.

51. Formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en los que se administra por vía subcutánea una formulación de omalizumab de 450 mg, 150 mg/ml, mediante una jeringa llena con 1 ml de omalizumab de 150 mg/ml de la formulación y la jeringa de la reivindicación 45 o la reivindicación 47, en la que X es 2.

52. Formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en los que se administra por vía subcutánea una formulación de omalizumab de 525 mg y 150 mg/ml mediante una jeringa llena con 1 ml y 150 mg/ml de formulación de omalizumab, una jeringa llena con 0,5 ml de formulación de omalizumab de 150 mg/ml y la jeringa de la reivindicación 45 o la reivindicación 47, en la que X es 2.

53. Formulación de omalizumab de 150 mg/ml para uso en un método de tratamiento de uno o más de: asma alérgica; alergia a la comida; rinosinusitis crónica con pólipos nasales; urticaria crónica espontánea; pólipos nasales; asma persistente de moderada a grave en pacientes con una prueba cutánea positiva o reactividad *in vitro* a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con corticosteroides inhalados, en el que la formulación de omalizumab de 600 mg y 150 mg/ml se administra por vía subcutánea mediante la jeringa de la reivindicación 45 o 47, en la que X es 2 y por la jeringa de la reivindicación 45 o 47 en la que X es 2.

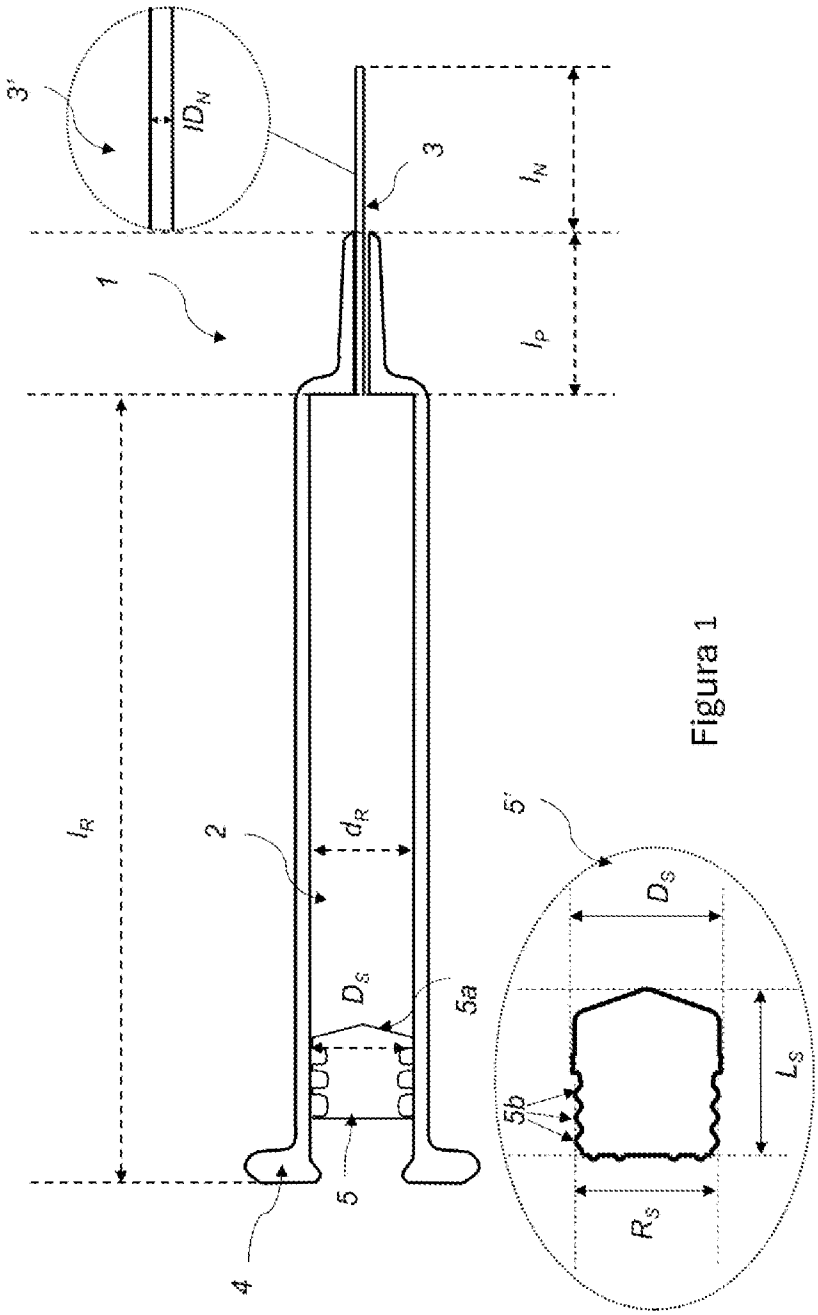


Figura 1

Preparación de la jeringa prellenada Xolair para uso

Nota: Dependiendo de la dosis recetada a Vd. por su medico, puede necesitar preparer una o más jeringas prellenadas, e inyectar el contenido de todas ellas. La siguiente table proporciona ejemplos de cuantas inyecciones de cada fuerza de dosis require para una dosis dada.

Dosis	Autoinyectores recomendados para dosis
75 mg	1 azul (75 mg)
150 mg	1 morado (150 mg)
225 mg	1 azul (75 mg) + 1 morado (150 mg)
300 mg	2 morado (150 mg)
375 mg	1 azul (75 mg) + 2 morado (150 mg)
450 mg	3 morado (150 mg)
525 mg	1 azul (75 mg) + 3 morado (150 mg)
600 mg	4 morado (150 mg)

Figura 2

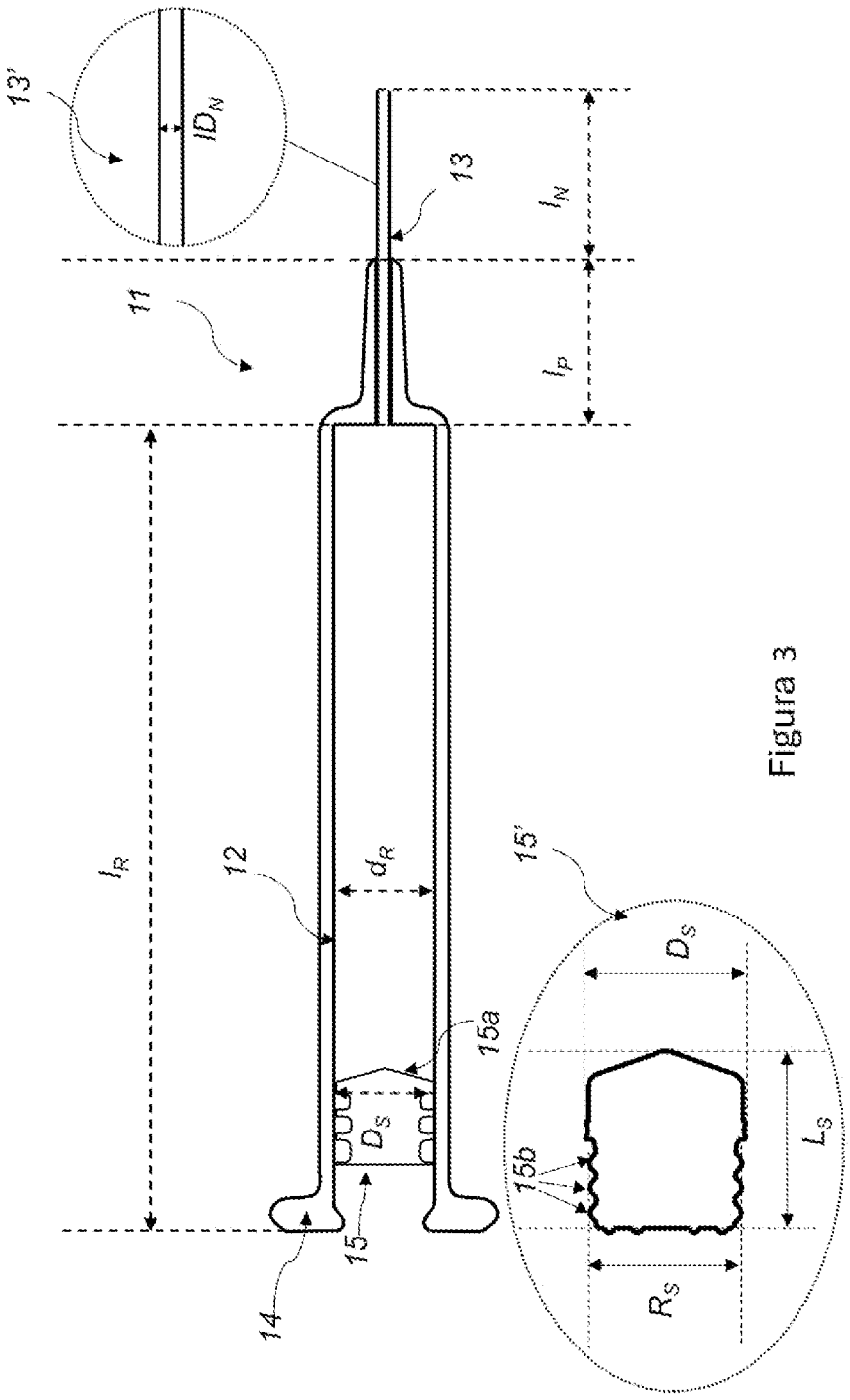


Figura 3

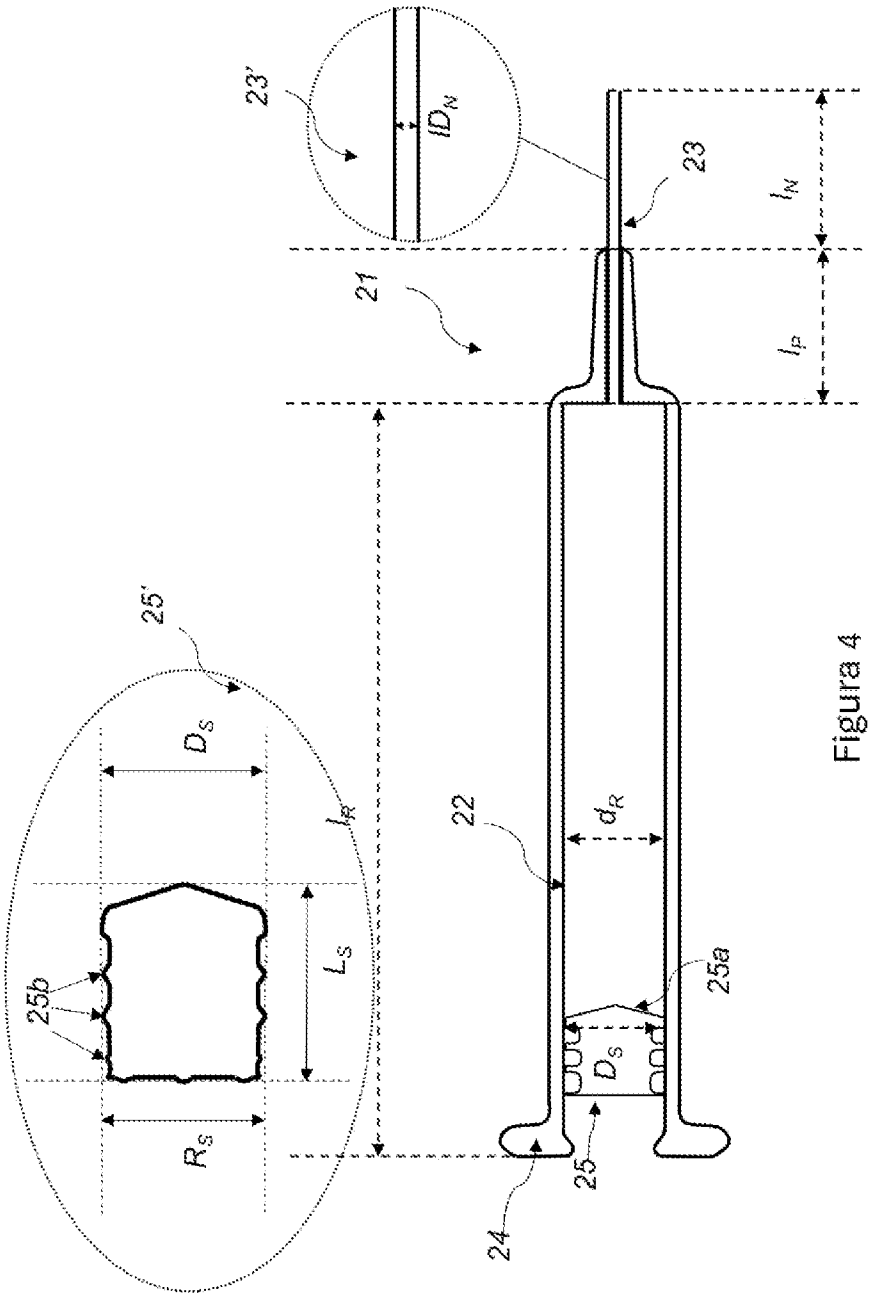


Figura 4

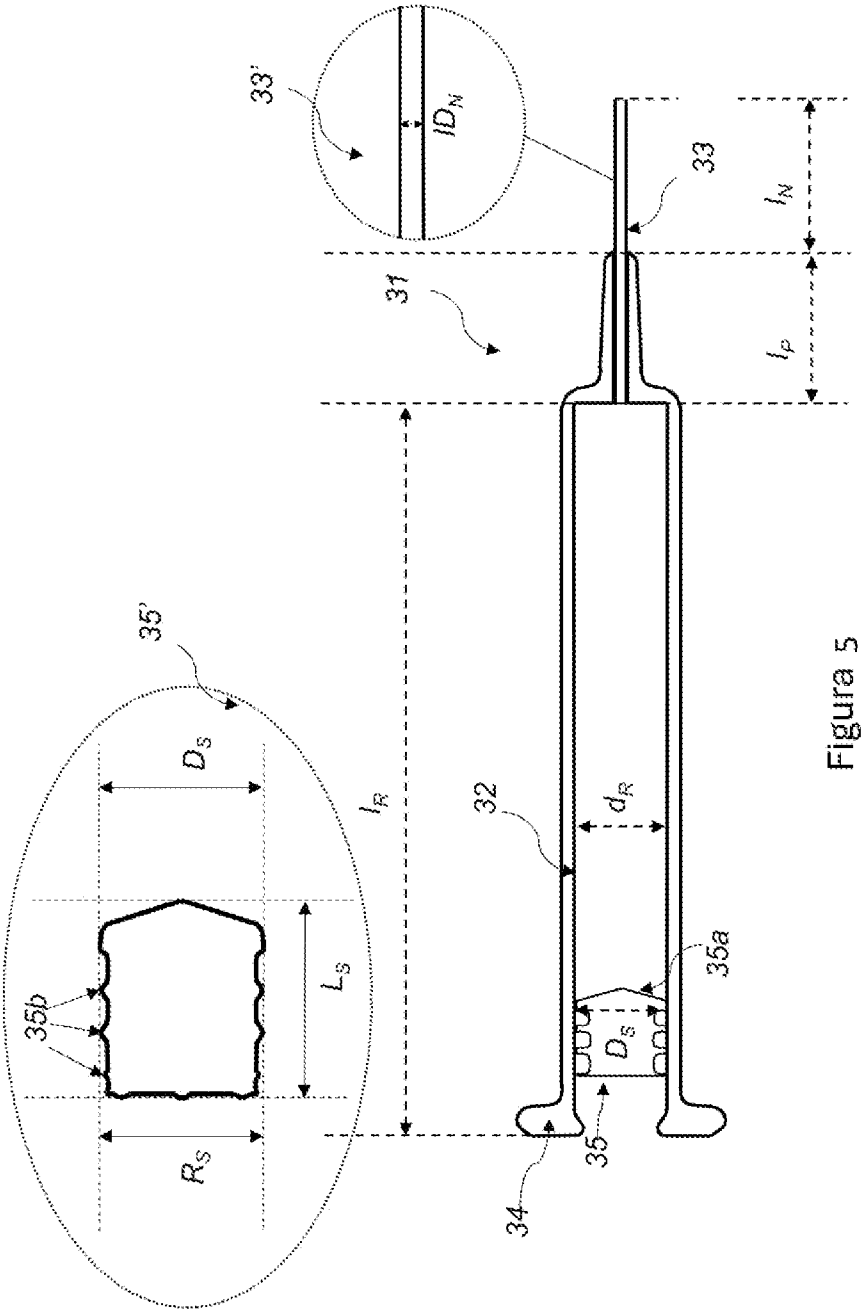


Figura 5

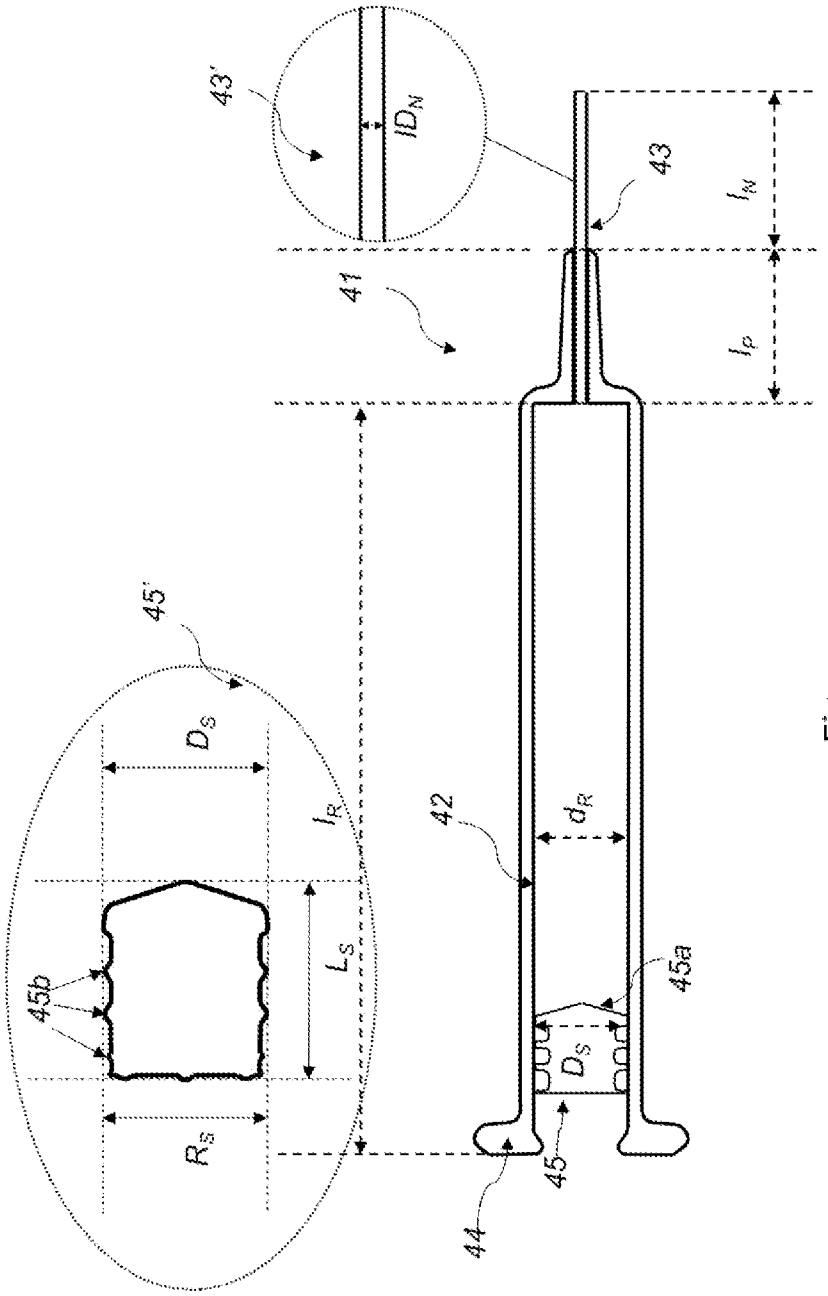


Figura 6

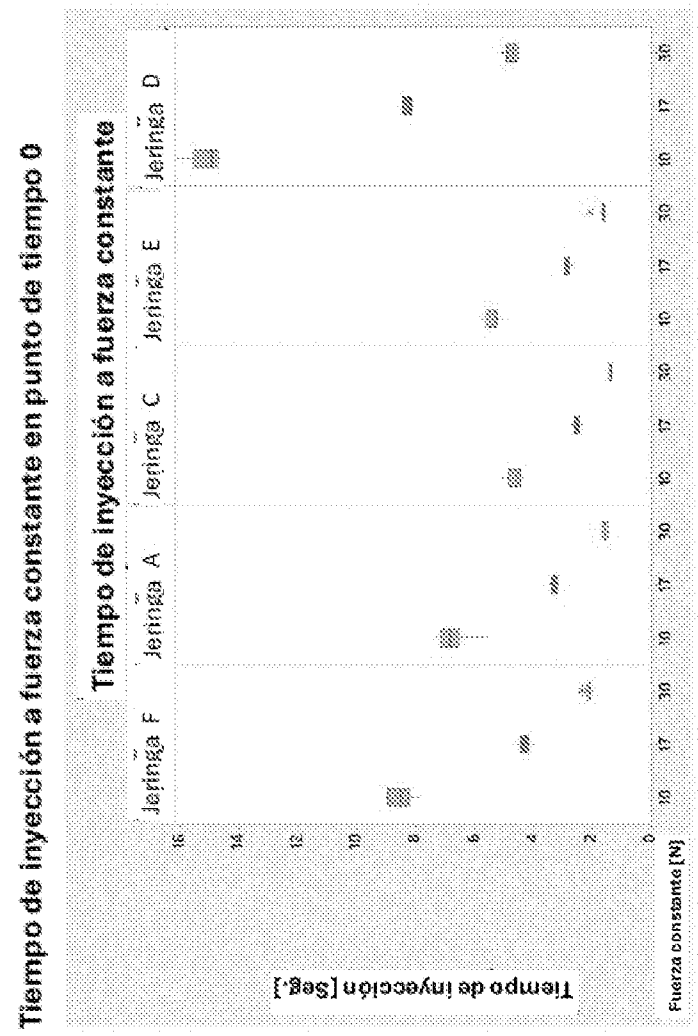

Tiempo de inyección a fuerza constante en punto de tiempo 0
Tiempo de inyección a fuerza constante
Jeringa F
Jeringa A
Jeringa C
Jeringa E
Jeringa D
Tiempo de inyección [Seg.]
Fuerza constante [N]

Figura 7

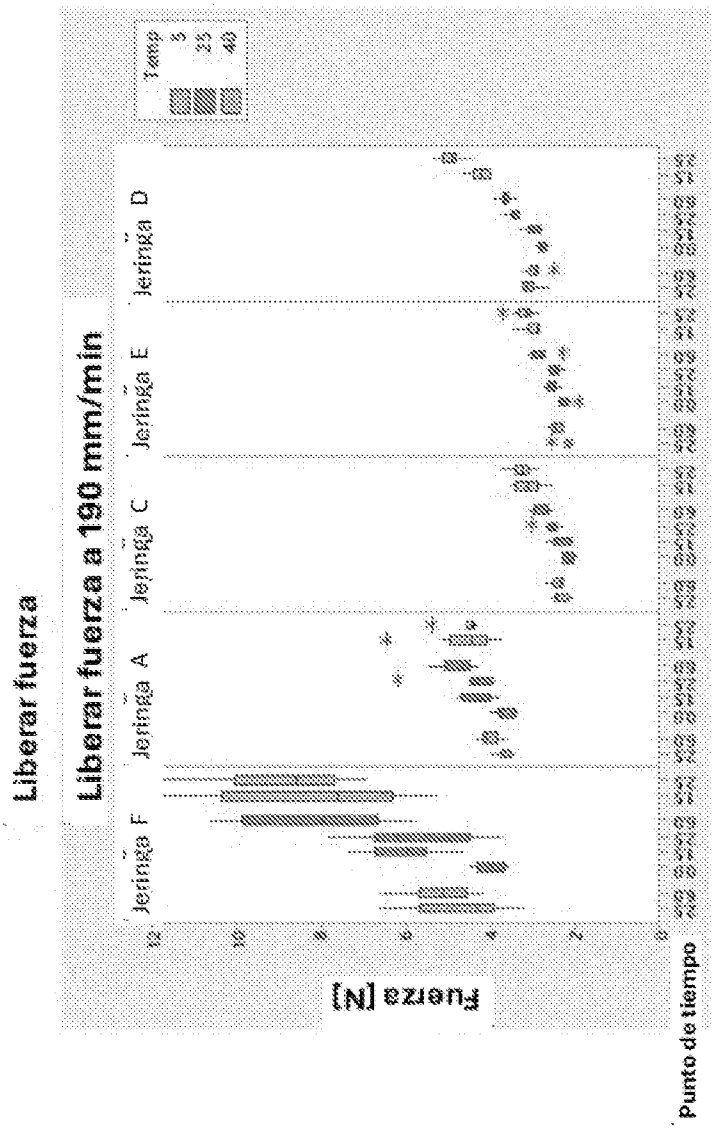

Liberar fuerza
Liberar fuerza a 190 mm/min
Jeringa F
Jeringa A
Jeringa C
Jeringa E
Jeringa D
Temp
5
25
40
Fuerza [N]
Punto de tiempo

Figura 8

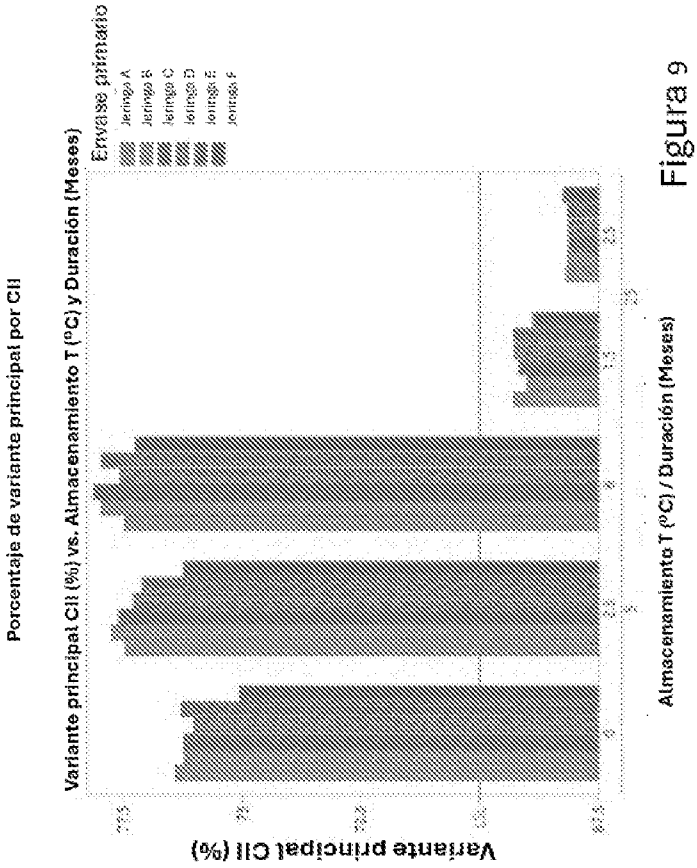

Porcentaje de variante principal por CII
Variante principal CII (%) vs. Almacenamiento T (°C) y Duración (Meses)
Envase primario
Jeringa A
Jeringa B
Jeringa C
Jeringa D
Jeringa E
Jeringa F
Variante principal CII (%)
Almacenamiento T (°C) / Duración (Meses)

Figura 9

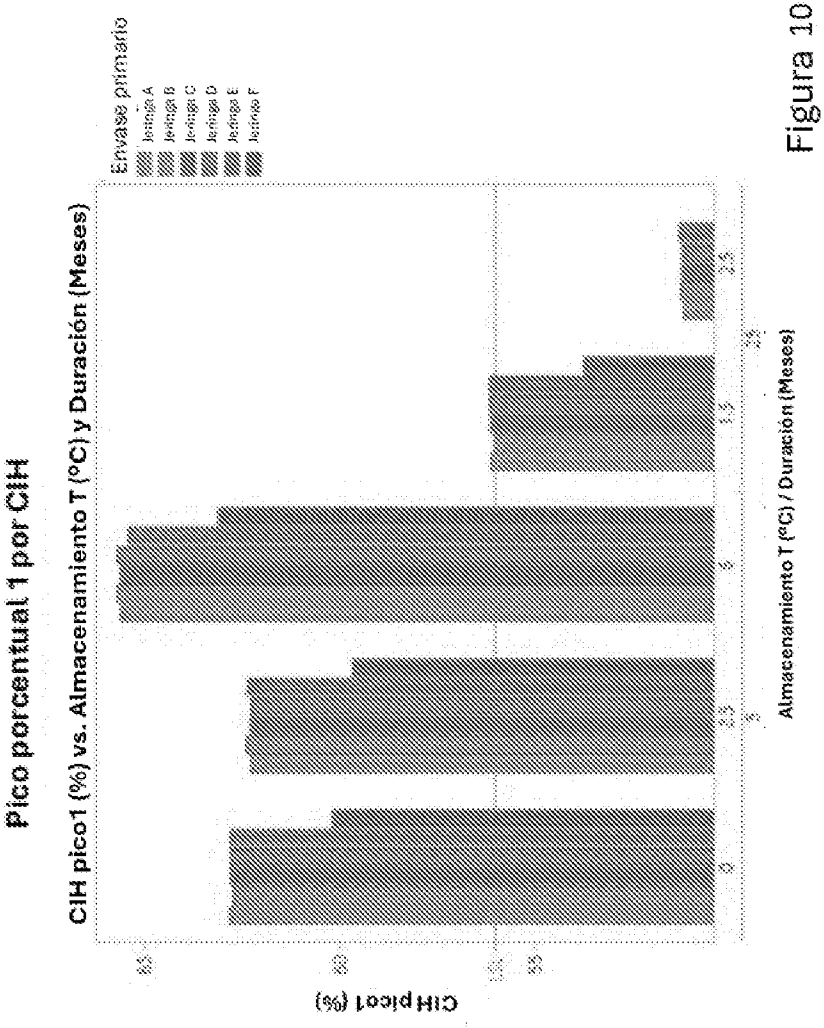

Pico porcentual 1 por CIH
CIH pico1 (%) vs. Almacenamiento T (ºC) y Duración (Meses)
Envase primario
Jeringa A
Jeringa B
Jeringa C
Jeringa D
Jeringa E
Jeringa F
CIH pico1 (%)
Almacenamiento T (ºC) / Duración (Meses)

Figura 10

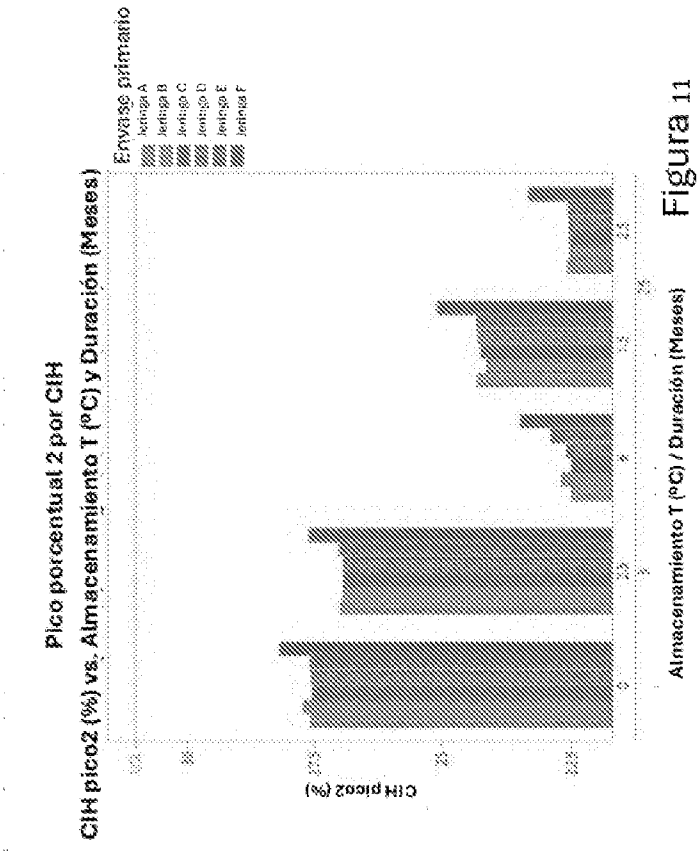

Pico porcentual 2 por CIH
CIH pico2 (%) vs. Almacenamiento T (ºC) y Duración (Meses)
Envase primario
Jeringa A
Jeringa B
Jeringa C
Jeringa D
Jeringa E
Jeringa F
CIH pico2 (%)
Almacenamiento T (ºC) / Duración (Meses)

Figura 11

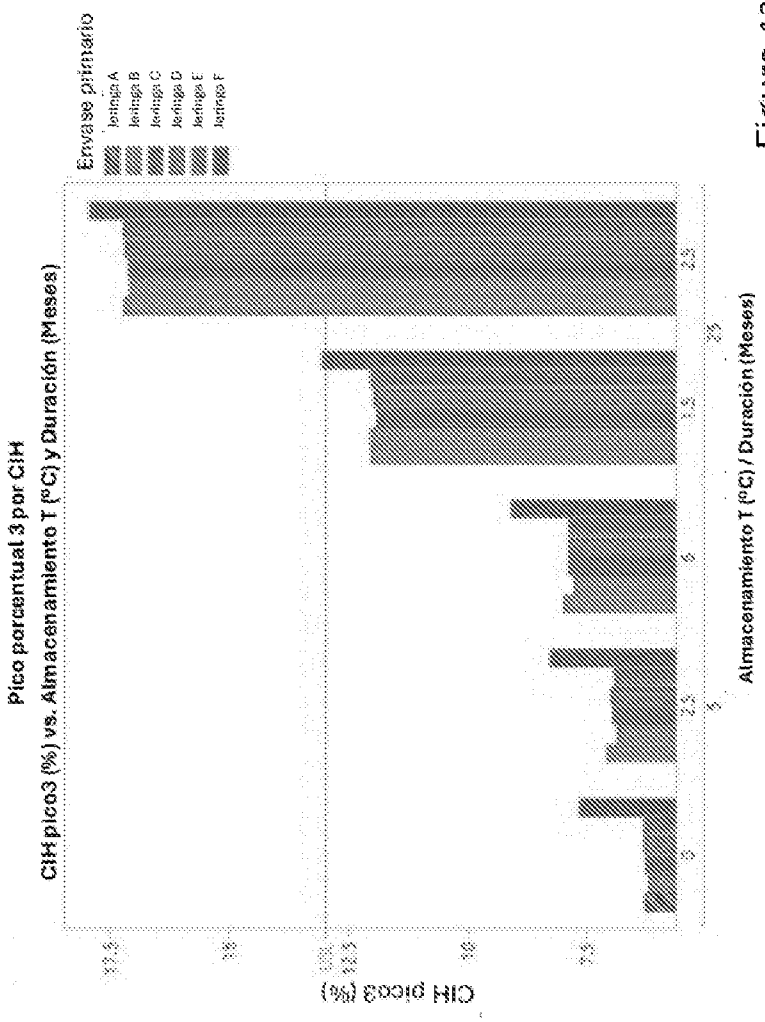

Pico porcentual 3 por CIH
CIH pico3 (%) vs. Almacenamiento T (°C) y Duración (Meses)
Envase primario
Jeringa A
Jeringa B
Jeringa C
Jeringa D
Jeringa E
Jeringa F
CIH pico3 (%)
Almacenamiento T (°C) / Duración (Meses)

Figura 12

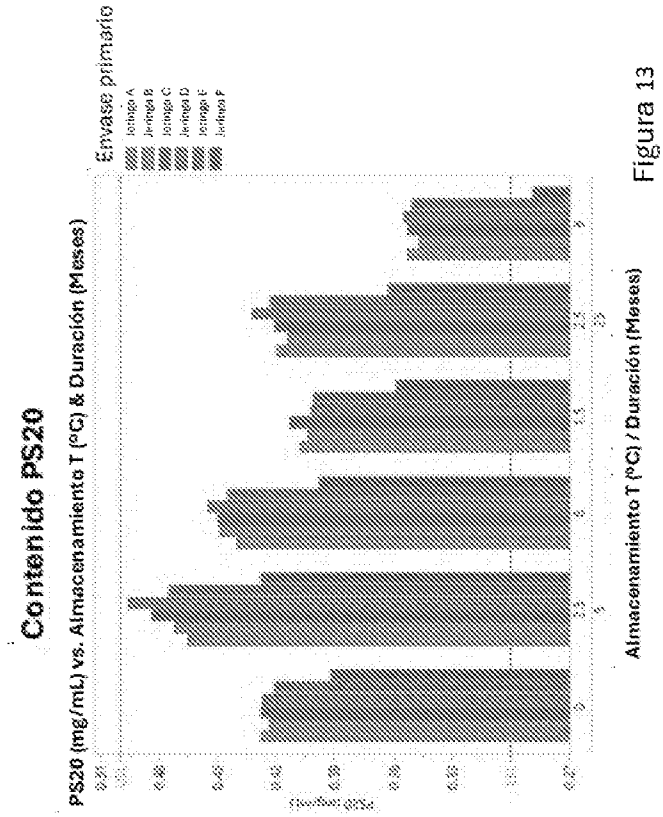

Contenido PS20
PS20 (mg/mL) vs. Almacenamiento T (ºC) & Duración (Meses)
Envase primario
Jeringa A
Jeringa B
Jeringa C
Jeringa D
Jeringa E
Jeringa F
Almacenamiento T (ºC) / Duración (Meses)

Figura 13

Figura 14A

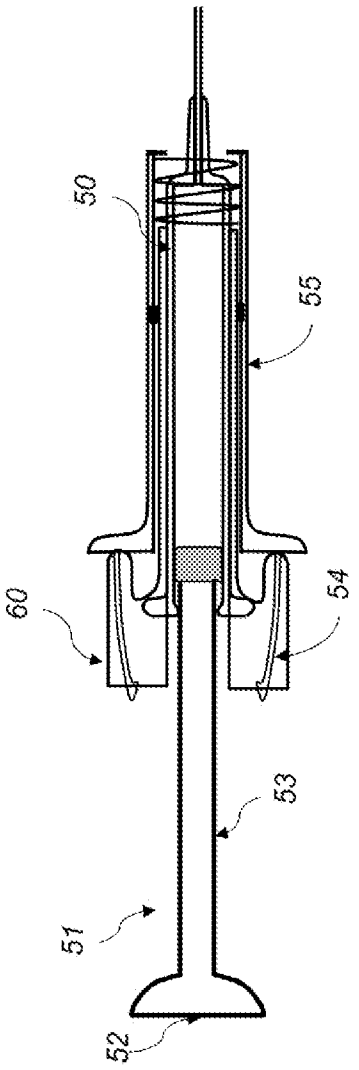
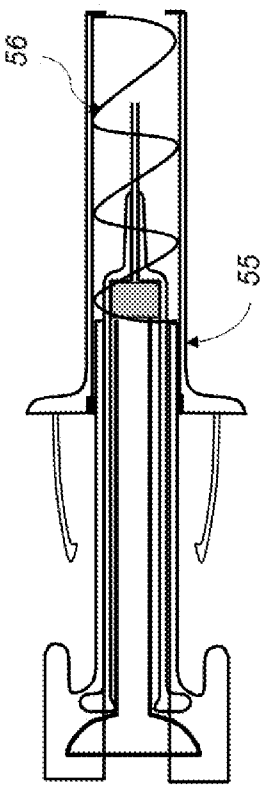


Figura 14B



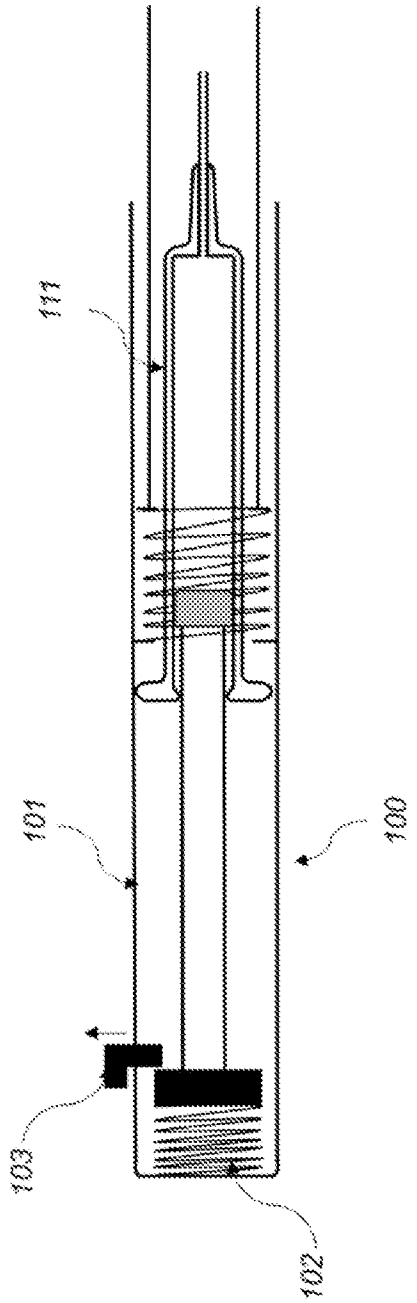


Figura 15

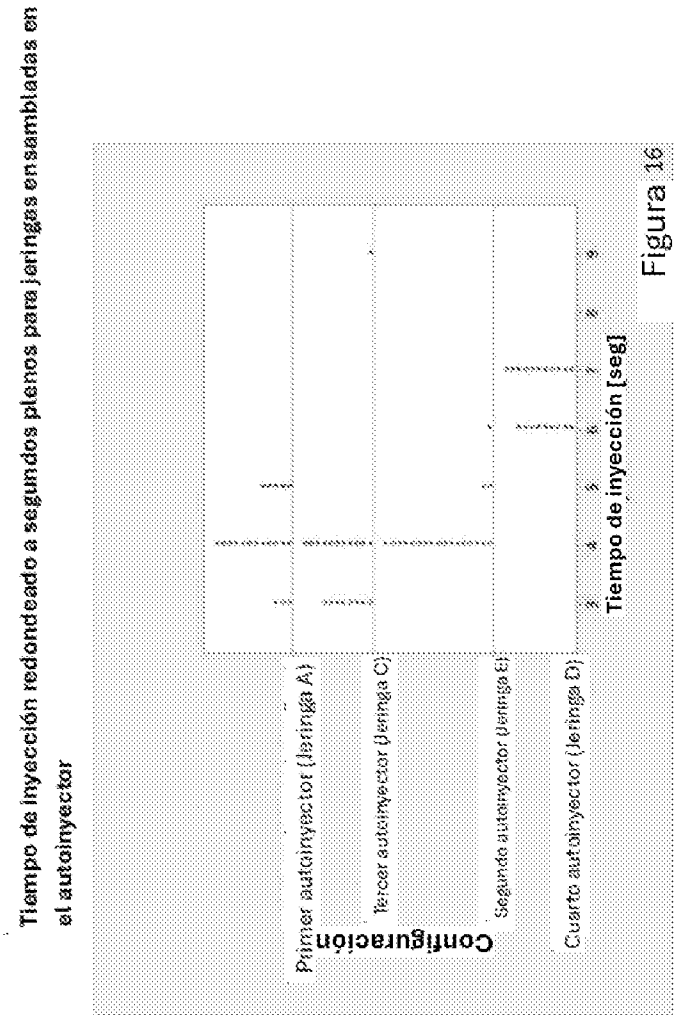

Tiempo de inyección redondeado a segundos plenos para jeringas ensambladas en el autoinyector
Configuración
Primer autoinyector (Jeringa A)
Tercer autoinyector (Jeringa C)
Segundo autoinyector (Jeringa B)
Cuarto autoinyector (Jeringa D)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Tiempo de inyección [seg]

Figura 16

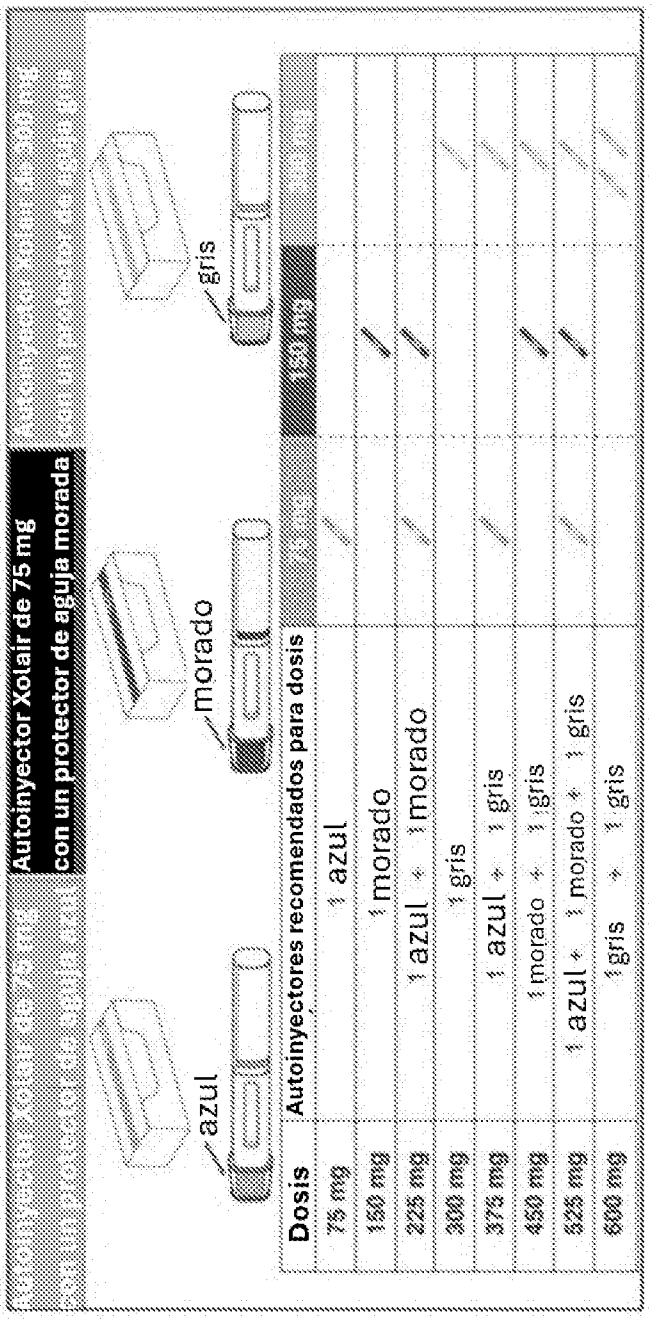

Autoinyector Xolair de 75 mg
con un protector de agua morada
azul
morado
gris
Dosis
Autoinyectores recomendados para dosis
75 mg
1 azul
150 mg
1 morado
225 mg
1 azul + 1 morado
300 mg
1 gris
375 mg
1 azul + 1 gris
450 mg
1 morado + 1 gris
525 mg
1 azul + 1 morado + 1 gris
600 mg
1 gris + 1 gris

Figura 17