



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월17일

(11) 등록번호 10-2092427

(24) 등록일자 2020년03월17일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61M 5/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
 A61M 5/178 (2006.01) A61M 5/315 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7036866</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년01월25일
 심사청구일자 2018년01월24일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년12월30일</p> <p>(65) 공개번호 10-2015-0030216</p> <p>(43) 공개일자 2015년03월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/051491</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/005728
 국제공개일자 2014년01월09일</p> <p>(30) 우선권주장
 12174860.2 2012년07월03일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (뒷면에 계속)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 WO2007035621 A1*
 US20110276005 A1*
 US20110257601 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
 노파르티스 아게
 스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자
 지크, 위르겐
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
 마 아게
 로여, 크리스토프
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
 마 아게
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상영</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 김상우

(54) 발명의 명칭 **시린지**

(57) 요약

본 발명은 시린지, 특히 눈예의 주입에 적합한 시린지와 같은 저용량 시린지에 관한 것이다.

(72) 발명자

브라이언트, 앤드류 마크

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

뮌트젠, 하인리히 마르틴

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

피시, 마리

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
마 아게

(30) 우선권주장

12189649.2 2012년10월23일

유럽특허청(EPO)(EP)

20 2012 011 016.0 2012년11월16일 독일(DE)

2012101677 2012년11월16일 오스트레일리아(AU)

2012101678 2012년11월16일 오스트레일리아(AU)

20 2012 011 260.0 2012년11월23일 독일(DE)

20 2012 011 259.7 2012년11월23일 독일(DE)

12195360.8 2012년12월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

20 2013 000 688.9 2013년01월23일 독일(DE)

2013100071 2013년01월23일 오스트레일리아(AU)

2013100070 2013년01월23일 오스트레일리아(AU)

명세서

청구범위

청구항 1

유리체내 주입을 위한, 종말 멸균된 사전충전형 시린지로서,

외통을 형성하는 유리 몸체, 스톱퍼(stopper) 및 플런저(plunger)를 포함하고,

몸체는 배출구 단부에 배출구를 포함하고, 스톱퍼는 스톱퍼의 전방 표면과 몸체가 배출구를 통해 유체를 방출시킬 수 있는 가변 부피 챔버를 한정하도록 몸체 내부에 배열되고, 플런저는 제1 단부에서의 플런저 접촉 표면 및 플런저 접촉 표면과 후방 부분 사이에서 연장되는 막대를 포함하고, 플런저 접촉 표면은 스톱퍼와 접촉 배열되어, 플런저가 스톱퍼를 몸체의 배출구 단부 쪽으로 밀어내어 가변 부피 챔버의 부피를 감소시키는데 사용될 수 있도록 하며,

상기 유체는 라니비주마를 포함하는 안과용 용액을 포함하고,

(a) 시린지는 약 0.5 ml의 공칭 최대 충전 부피를 가지고,

(b) 시린지에 라니비주마가 약 0.03 ml 내지 약 0.05 ml의 투여 부피로 충전되고,

(c) 시린지 외통은 약 5 μg 내지 약 100 μg 의 실리콘 오일을 포함하고,

(d) 안과용 용액은 ml 당 $\geq 50 \mu\text{m}$ 직경의 입자를 2개 이하로 포함하며,

(e) 시린지는, 충전된 시린지를 사용하여, 10.9 mm의 이동 거리에 걸쳐서 190 mm/분의 스톱퍼 이동 속도로, 시린지에 부착된 30 G x 0.5 인치의 바늘을 이용하여 측정되는, 약 11 N 미만의 스톱퍼 해제력(break loose force)을 갖는 것을 특징으로 하는 사전충전형 시린지.

청구항 2

제1항에 있어서, 시린지 외통이 약 450 nm 이하, 400 nm 이하, 350 nm 이하, 300 nm 이하, 200 nm 이하, 100 nm 이하, 50 nm 이하, 또는 20 nm 이하의 평균 두께를 갖는 실리콘 오일의 내부 코팅을 갖는 것인 사전충전형 시린지.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 시린지 외통이 약 10 μg 내지 약 50 μg 의 실리콘 오일의 내부 코팅을 갖는 것인 사전충전형 시린지.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 안과용 용액이 (i) ml 당 5개 이하의 $\geq 25 \mu\text{m}$ 직경의 입자 및 (ii) ml 당 50개 이하의 $\geq 10 \mu\text{m}$ 직경의 입자 중 하나 이상을 추가로 포함하는 것인 사전충전형 시린지.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 11 N 미만의 스톱퍼 슬라이딩력(slide force)을 갖는 사전충전형 시린지.

청구항 6

H₂O₂ 또는 에틸렌 옥시드를 사용하여 멸균된 제1항에 따른 사전충전형 시린지를 포함하고, 여기서 시린지의 외부 표면이 $\leq 1 \text{ ppm}$ 의 에틸렌 옥시드 또는 H₂O₂ 잔류량을 갖는 것인 블리스터팩(blister pack).

청구항 7

제6항에 있어서, 시린지가 에틸렌 옥시드 또는 H₂O₂를 사용하여 멸균되고, 시린지의 외부 및 블리스터팩의 내부에서 확인된 총 에틸렌 옥시드 또는 H₂O₂ 잔류량이 $\leq 0.1 \text{ mg}$ 인 블리스터팩.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, $\leq 5\%$ 의 라니비주마이 알킬화되는 것인 블리스터팩.

청구항 9

(i) 제1항 또는 제2항에 따른 사전충전형 시린지, 또는 제6항 또는 제7항에 따른 블리스터팩, 및 (ii) 바늘을 포함하는 키트.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료법에 사용하기 위한 사전충전형 시린지.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 맥락막 신생혈관화, 습성 연령-관련 황반 변성, 분지 망막 정맥 폐쇄 (bRVO) 및 중심 망막 정맥 폐쇄 (cRVO)를 포함하는 망막 정맥 폐쇄 (RVO)에 동반된 황반 부종, 병적 근시 (PM)에 동반된 맥락막 신생혈관화, 당뇨병성 황반 부종 (DME), 당뇨병성 망막병증 및 증식성 망막병증으로부터 선택된 안질환의 치료에 사용하기 위한 사전충전형 시린지.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 시린지, 특히 눈에의 주입에 적합한 시린지와 같은 저용량 시린지에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 다수의 의약이 환자에게 시린지로 전달되며, 그 시린지로부터 사용자가 의약을 분배할 수 있다. 의약이 환자에게 시린지로 전달된다면, 이는 종종 환자 또는 간병인이 의약을 주입할 수 있게 한다. 환자의 안전 및 의약의 무결성을 위해, 시린지 및 그 시린지의 내용물이 충분히 멸균되어 감염 또는 환자에 대한 다른 위해를 피하는 것이 중요하다. 멸균은, 전형적으로 관련 포장재에 이미 넣어져 있는 조립품을 열 또는 멸균 가스를 사용하여 멸균하는 종말 멸균법에 의해 달성될 수 있다.

[0003] 저용량 시린지, 예를 들어 약 0.1 ml 이하의 액체를 눈에 주입하고자 하는 목적의 시린지의 경우에, 멸균은 대용량 시린지와 반드시 관련있는 것은 아닌 어려움을 부여할 수 있다. 시린지의 내부 또는 외부 압력에서의 변화가 시린지 부속품의 예측할 수 없는 이동을 초래할 수 있어, 밀봉 특징을 변경시키고 잠재적으로 멸균성을 손상시킬 수 있다. 시린지의 잘못된 관리가 또한 제품의 멸균성에 위해를 가할 수 있다.

[0004] 또한, 특정 치료제, 예컨대 생물학적 분자는 특히 멸균, 냉가스 멸균, 가열 멸균, 또는 방사선 조사에 민감하다. 따라서, 적합한 수준의 멸균을 수행함과 동시에, 시린지가 적합하게 밀봉 상태를 유지하여, 치료제가 손상되지 않음을 보장하는 세심한 균형 잡기 작업이 필요하다. 물론, 시린지는 또한 의약을 투여하기 위해 플런저(plunger)를 누르는데 필요한 힘이 너무 크지 않아야 한다는 점에서, 사용의 편의성을 유지해야 한다.

[0005] 따라서, 시린지의 내용물에 대하여 강력한 밀봉을 제공하지만, 사용의 편의성도 유지하는 신규한 시린지 구성체가 요구된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 몸체, 스톱퍼(stopper) 및 플런저를 포함하는 사전충전형 시린지로서, 몸체는 배출구 단부에 배출구를 포함하고, 스톱퍼는 스톱퍼의 전방 표면과 몸체가 배출구를 통해 유체를 방출시킬 수 있는 가변 부피 챔버를 한정하도록 몸체 내부에 배열되고, 플런저는 제1 단부에서의 플런저 접촉 표면 및 플런저 접촉 표면과 후방 부분 사이에서 연장되는 막대를 포함하고, 플런저 접촉 표면은 스톱퍼와 접촉 배열되어, 플런저가 스톱퍼를 몸체의 배출구 단부 쪽으로 밀어내어 가변 부피 챔버의 부피를 감소시키는데 사용될 수 있도록 하며, 상기 유체는 안과용 용액을 포함하는 것을 특징으로 하는 사전충전형 시린지를 제공한다. 한 실시양태에서, 안과용 용액은 VEGF-길항제를 포함한다.

[0007] 한 실시양태에서, 시린지는 눈에의 주입, 보다 구체적으로 유리체내 주입에 적합하므로, 적합하게 저용량을 갖는다. 시린지는 또한 실리콘 오일이 존재하지 않거나 또는 실리콘 오일이 실질적으로 존재하지 않을 수 있거나, 또는 윤활제로서 낮은 수준의 실리콘 오일을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 실리콘 오일의 낮은 수준에도 불구하고, 스톱퍼의 해제력(break loose force) 및 슬라이딩력(slide force)이 20 N 미만이다.

[0008] 눈에의 주입을 위해서는, 안과용 용액이 특히 낮은 입자 함량을 갖는 것이 특히 중요하다. 한 실시양태에서, 시린지는 미국 약전 기준 789 (USP789)를 충족시킨다.

시린지

[0010] 시린지 몸체는 실질적으로 원통형의 겉통일 수 있거나, 또는 비-원형 외형을 갖는 실질적으로 원통형의 구멍을 포함할 수 있다. 몸체의 배출구 단부는 가변 부피 챔버 내에 내장된 유체가 상기 챔버의 부피가 감소할 때 그를 통해 방출될 수 있는 배출구를 포함한다. 배출구는 가변 부피 챔버의 직경보다 작은 직경을 갖는 채널이 그를 통해 연장되는, 배출구 단부로부터의 돌출부를 포함할 수 있다. 배출구는 바늘 또는 다른 부속품, 예컨대 가변 부피 챔버를 밀봉할 수 있는 밀봉 장치와의 연결을 위해, 예를 들어 루어락(luer lock)형의 연결을 통해 적합화될 수 있지만, 가변 부피 챔버를 밀봉 해제하고 시린지의 또 다른 부속품, 예컨대 바늘과의 연결을 허용하도록 작동되거나 제거될 수 있다. 이러한 연결은 시린지와 부속품 사이에 직접적으로, 또는 밀봉 장치를 통해 가능해질 수 있다. 몸체는 배출구 단부로부터 후방 부분을 향하여 제1 축을 따라 연장된다.

[0011] 몸체는 플라스틱 물질 (예를 들어, 시클릭 올레핀 중합체) 또는 유리로 제조될 수 있고, 주입 지표로서 작용하는 표식을 그의 표면 상에 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 몸체는 프라이밍 마크(priming mark)를 포함할 수 있다. 이는 의사가 스톱퍼의 예정된 부분 (예컨대, 전방 표면의 첨단부 또는 후술되는 외주면 리브(rib) 중 하나) 또는 플런저를 마크에 맞춰 조정하도록 하고, 그에 따라 과량의 안과용 용액 및 임의의 기포가 시린지로부터 방출된다. 프라이밍 과정은 정확한, 예정된 투여 부피가 환자에게 투여되는 것을 보장한다.

- [0012] 스톱퍼는 고무, 실리콘 또는 다른 적합한 탄성 변형가능한 물질로 제조될 수 있다. 스톱퍼는 실질적으로 원통형일 수 있고, 스톱퍼는 스톱퍼의 외부 표면 둘레에 하나 이상의 외주면 리브를 포함할 수 있고, 스톱퍼 및 리브는 리브가 시린지 몸체의 내부 표면과 함께 실질적으로 유체 기밀식 밀봉을 달성하는 치수를 갖는다. 스톱퍼의 전방 표면은 임의의 적합한 형상, 예를 들어 실질적인 평면형, 실질적인 원뿔형 또는 반구형 형상을 가질 수 있다. 스톱퍼의 후면은 실질적으로 중앙의 함몰부를 포함할 수 있다. 이러한 중앙의 함몰부는 공지된 방식으로 스냅핏(snap fit) 형상 또는 나사식 연결을 사용하여 플런저를 스톱퍼에 연결하는 데에 사용될 수 있다. 스톱퍼는 스톱퍼의 축 주위로 실질적으로 회전 대칭성을 가질 수 있다.
- [0013] 플런저는 플런저 접촉 표면을 포함하고, 그로부터 연장되는 막대가 플런저 접촉 표면으로부터 후방 부분을 향하여 연장된다. 후방 부분은 주입 사건 동안에 사용자가 접촉하도록 적합화된 사용자 접촉 부분을 포함할 수 있다. 사용자 접촉 부분은 실질적으로 디스크 형상의 부분을 포함할 수 있고, 디스크의 반경은 막대가 연장되는 축에 대하여 실질적으로 수직으로 연장된다. 사용자 접촉 부분은 임의의 적합한 형상을 가질 수 있다. 막대가 연장되는 축은 제1 축일 수 있거나, 또는 제1 축과 실질적으로 평행할 수 있다.
- [0014] 시린지는 몸체의 후방 부분에 배열된 백스톱(backstop)을 포함할 수 있다. 백스톱은 시린지로부터 제거가능할 수 있다. 시린지 몸체가 배출구 단부의 반대 단부에 말단 플랜지(flange)를 포함한다면, 백스톱은 몸체의 말단 플랜지가 실질적으로 개재되는 구성을 가질 수 있는데, 그 이유는 이러한 구성이 백스톱의 제1 축에 평행한 방향으로의 이동을 방지하기 때문이다.
- [0015] 막대는 배출구 단부로부터 원위에 하나 이상의 막대 어깨부를 포함할 수 있고, 백스톱은 배출구 단부로부터 근위에 백스톱 어깨부를 포함할 수 있어, 백스톱 어깨부와 막대 어깨부가 접촉할 때 배출구 단부로부터 멀어지는 막대의 이동을 실질적으로 방지하도록 막대 어깨부와 공조한다. 막대의 배출구 단부로부터 멀어지는 이동의 제한은 종말 멸균법 작업, 또는 가변 부피 챔버의 내부 또는 챔버의 외부의 압력이 변화할 수 있는 다른 작업 동안에 멸균성의 유지를 용이하게 할 수 있다. 이러한 작업 동안에, 가변 부피 챔버 내부에 갇힌 가스 또는 그 안의 액체에서 형성될 수 있는 기포는 부피를 변화시켜 스톱퍼의 이동을 초래할 수 있다. 스톱퍼의 배출구로부터 멀어지는 이동은 스톱퍼에 의해 형성된 멸균성 구역의 파괴를 초래할 수 있다. 이는 요소 크기의 허용 오차가 훨씬 작고 스톱퍼의 가요성이 작은 저용량 시린지에 있어서 특히 중요하다. 본원에서 사용된 용어 멸균성 구역은 시린지의 단부로부터의 접근에 대하여 스톱퍼에 의해 밀봉된 시린지 내부 영역을 나타내기 위해 사용된다. 이는 배출구에 가장 가까운 스톱퍼의 밀봉부, 예를 들어 외주면 리브와 배출구로부터 가장 먼 스톱퍼의 밀봉부, 예를 들어 외주면 리브 사이의 영역일 수 있다. 스톱퍼는 멸균 환경에서 시린지 외통에 장치되므로, 이들 두 밀봉부 사이의 거리가 스톱퍼의 멸균성 구역을 한정한다.
- [0016] 상기에 언급된 작업 동안에 멸균성 유지를 더욱 용이하게 하기 위해, 스톱퍼는 전방 외주면 리브 및 후방 외주면 리브를 포함할 수 있고, 이들 리브는 제1 축 방향으로 3 mm 이상, 3.5 mm 이상, 3.75 mm 이상 또는 4 mm 이상 이격될 수 있다. 하나 이상의 추가 리브 (예를 들어, 2, 3, 4 또는 5개의 추가 리브, 또는 1-10, 2-8, 3-6 또는 4-5개의 추가 리브)가 전방 리브와 후방 리브 사이에 배열될 수 있다. 한 실시양태에서, 총 3개의 외주면 리브가 존재한다.
- [0017] 이러한 향상된 멸균성 구역을 갖는 스톱퍼는 또한 종말 멸균법 동안에 주사약에 대하여 보호를 제공할 수 있다. 스톱퍼의 리브 개수 증가 또는 전방 리브와 후방 리브 사이의 거리 증가는 외약의 멸균제에 대한 잠재적인 노출을 감소시킬 수 있다. 그러나, 리브 개수의 증가는 스톱퍼와 시린지 몸체 사이의 마찰을 증가시켜, 사용의 편의성을 감소시킬 수 있다. 이것은 시린지의 실리콘 처리에 의해 극복될 수 있지만, 이와 같이 증가한 실리콘 오일 수준은 안과용 시린지에 대하여 특히 바람직하지 않다.
- [0018] 막대 어깨부는 막대의 외경 내에서 배열될 수 있거나, 또는 막대의 외경 밖에서 배열될 수 있다. 막대의 외경 이상으로 연장되지만, 여전히 몸체 내부에 맞춰진 어깨부의 제공에 의해, 어깨부는 막대의 제1 축에 대한 수직으로의 이동을 감소시킴으로써 몸체 내부에서의 막대의 이동을 안정화시킬 수 있다. 막대 어깨부는 막대 상에 임의의 적합한 어깨부 형성 요소를 포함할 수 있지만, 한 실시양태에서 막대 어깨부는 막대 상에 실질적으로 디스크 형상의 부분을 포함한다.
- [0019] 시린지의 한 실시양태에서, 스톱퍼와 접촉된 플런저 접촉 표면과 함께 배열되고 가변 부피 챔버가 그의 목적하는 최대 부피일 때, 막대 어깨부와 백스톱 어깨부 사이에 약 2 mm 이하의 간격이 있다. 일부 실시양태에서는 약 1.5 mm 미만의 간격이 있고, 일부 실시양태에서는 약 1 mm 미만의 간격이 있다. 이러한 거리는 스톱퍼의 지나친 후방 (배출구 단부로부터 멀어지는) 이동을 실질적으로 제한하거나 방지하도록 선택된다.

- [0020] 한 실시양태에서, 가변 부피 챔버는 5 mm 또는 6 mm 초과, 또는 3 mm 또는 4 mm 미만의 내경을 갖는다. 내경은 3 mm 내지 6 mm, 또는 4 mm 내지 5 mm일 수 있다.
- [0021] 또 다른 실시양태에서, 시린지는 약 0.1 ml 내지 약 1.5 ml의 공칭 최대 충전 부피를 갖는 치수를 갖는다. 특정 실시양태에서, 공칭 최대 충전 부피는 약 0.5 ml 내지 약 1 ml이다. 특정 실시양태에서, 공칭 최대 충전 부피는 약 0.5 ml 또는 약 1 ml, 또는 약 1.5 ml이다.
- [0022] 시린지 몸체의 길이는 70 mm 미만, 60 mm 미만 또는 50 mm 미만일 수 있다. 한 실시양태에서, 시린지 몸체의 길이는 45 mm 내지 50 mm이다.
- [0023] 한 실시양태에서, 시린지는 약 0.01 ml 내지 약 1.5 ml (예를 들어, 약 0.05 ml 내지 약 1 ml, 약 0.1 ml 내지 약 0.5 ml, 약 0.15 ml 내지 약 0.175 ml)의 VEGF 길항제 용액이 충전된다. 한 실시양태에서, 시린지는 0.165 ml의 VEGF 길항제 용액이 충전된다. 물론, 전형적으로 시린지는 시린지 및 바늘 내의 "데드 스페이스(dead space)"로 인한 낭비를 고려하여, 환자에게 투여되어야 하는 바람직한 투여 부피보다 많이 충전된다. 또한, 의사가 시린지를 프라이밍하여 환자에게 주사하도록 준비되었을 때도 낭비되는 특정한 양이 있을 수 있다.
- [0024] 따라서, 한 실시양태에서, 시린지는 약 0.01 ml 내지 약 1.5 ml (예를 들어, 약 0.05 ml 내지 약 1 ml, 약 0.1 ml 내지 약 0.5 ml)의 투여 부피 (즉, 환자에게 전달하려는 의약의 용량)으로 VEGF 길항제 용액이 충전된다. 한 실시양태에서, 투여 부피는 약 0.03 ml 내지 약 0.05 ml이다. 예를 들어, 루센티스(Lucentis)의 경우에, 투여 부피는 10 mg/ml의 의약 주사액으로 0.05 ml 또는 0.03 ml (0.5 mg 또는 0.3 mg)이고; 에일리아(Eylea)의 경우에, 투여 부피는 40 mg/ml의 의약 주사액으로 0.05 ml이다. 안과 병증에 대해서 승인되지는 않았지만, 베바시주맙은 이러한 안과 병증에 대하여 25 mg/ml의 농도에서, 전형적으로 0.05 ml (1.25 mg)의 투여 부피로 오프라벨(off-label) 사용된다. 한 실시양태에서, 시린지에서 빠져나온 용량은 (즉, 시린지 및 바늘에서의 데드 스페이스로 인한 손실을 고려하여, 충전 후에 시린지로부터 달성가능한 제품의 양)은 약 0.09 ml이다.
- [0025] 한 실시양태에서, 시린지 몸체의 길이는 약 45 mm 내지 약 50 mm이고, 내경은 약 4 mm 내지 약 5 mm이고, 충전 부피는 약 0.12 내지 약 0.3 ml이고, 투여 부피는 약 0.03 ml 내지 약 0.05 ml이다.
- [0026] 시린지가 의약 용액을 함유할 때, 배출구는 의약의 멸균성을 유지하기 위해 가역적으로 밀봉될 수 있다. 이러한 밀봉은 당업계에 공지된 밀봉 장치의 사용을 통해 달성될 수 있다. 페터 파르마 인터내셔널 게엠베하(Vetter Pharma International GmbH)로부터 입수가능한 OVSTM 시스템이 그 예이다.
- [0027] 사용의 편의성을 허용하기 위해 시린지를 실리콘 처리, 즉 실리콘 오일을 외통의 내부에 적용하는 것이 전형적이고, 이는 스톱퍼를 이동시키는데 필요한 힘을 감소시킨다. 그러나, 안과 용도를 위해서는, 실리콘 오일 액적이 눈에 주입될 가능성을 감소시키는 것이 바람직하다. 다회 주입으로, 실리콘 액적의 양이 눈에서 축적되어, "부유물" 및 안압 상승을 포함하는 잠재적인 부작용을 초래할 수 있다. 추가로, 실리콘 오일은 단백질 응집을 초래할 수 있다. 전형적인 1 ml 용량의 시린지는 외통에 100 내지 800 μg 의 실리콘 오일을 포함하지만, 제조사의 조사에 따르면 사전충전형 시린지에 전형적으로 500 내지 1000 μg 이 사용되는 것으로 보고되었다 (문헌 [Badkar et al. 2011, AAPS PharmaSciTech, 12(2):564-572]). 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 시린지는 외통에 약 800 μg 미만 (즉, 약 500 μg 미만, 약 300 μg 미만, 약 200 μg 미만, 약 100 μg 미만, 약 75 μg 미만, 약 50 μg 미만, 약 25 μg 미만, 약 15 μg 미만, 약 10 μg 미만)의 실리콘 오일을 포함한다. 시린지가 낮은 수준의 실리콘 오일을 포함한다면, 이것은 외통에서 약 1 μg 초과, 약 3 μg 초과, 약 5 μg 초과, 약 7 μg 초과, 또는 약 10 μg 초과인 실리콘 오일일 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 시린지는 외통에 약 1 μg 내지 약 500 μg , 약 3 μg 내지 약 200 μg , 약 5 μg 내지 약 100 μg , 또는 약 10 μg 내지 약 50 μg 의 실리콘 오일을 포함할 수 있다. 이러한 시린지 외통에서의 실리콘 오일의 양을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 중량차법 및 적합한 용매에 희석된 오일의 적외선 분광법에 의한 정량화를 포함한다. 다양한 유형의 실리콘 오일이 이용가능하지만, 전형적으로 DC360 (다우 코닝(Dow Corning)®; 점도 1000 cP) 또는 DC365 에멀전 (다우 코닝®; 350 cP의 점도를 갖는 DC360 오일)이 시린지의 실리콘 처리를 위해 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 사전충전형 시린지는 DC365 에멀전을 포함한다.
- [0028] 테스트 동안에, 놀랍게도, 작은 치수를 갖는 시린지, 예컨대 상기에 논의된 시린지 및 특히 하기의 도면과 관련하여 설명된 시린지의 경우에, 시린지 내 스톱퍼의 해제력 및 슬라이딩력이 실리콘 처리 수준을 현재의 기준보다 훨씬 낮은 본원에서 논의된 수준으로 감소시키는 것에 의해 실질적으로 영향을 받지 않음이 발견되었다. 이는 실리콘 오일 수준을 감소시킨다면, 필요한 힘이 증가할 것임을 시사하는 통상적인 이해 내용과 상반된다 (예를 들어, 400 μg 의 실리콘 오일이 허용되지만, 800 μg 으로 증가시켰을 때 유용성이 개선됨을 나타내는, 쉬첵크

니히트(Schoenknecht)의 미국약학회 생명공학 학술대회(AAPS National Biotechnology Conference) 2007 - 초록 NBC07-000488 참조). 스톱퍼를 이동시키는데 너무 큰 힘이 필요하면, 일부 사용자가 사용하는 동안에 문제가 발생할 수 있는데, 예를 들어 스톱퍼를 이동시키고/거나 움직임을 유지하는데 상당한 힘이 필요하다면, 정확한 투여 부피 설정 또는 매끄러운 투여 부피 전달이 더욱 어려워질 수 있다. 매끄러운 투여는 투여하는 동안의 시린지의 움직임이 국부 조직 손상을 초래할 수 있는, 민감 조직, 예컨대 눈에서 특히 중요하다. 당업계에 공지된 사전충전형 시린지의 해제력 및 슬라이딩력은 전형적으로 20 N 미만의 범위에 있지만, 이 경우에 사전충전형 시린지는 약 100 μg 내지 약 800 μg 의 실리콘 오일을 함유한다. 한 실시양태에서, 사전충전형 시린지 내 스톱퍼의 활주력/슬라이딩력은 약 11 N 미만, 또는 9 N 미만, 7 N 미만, 5 N 미만, 또는 약 3 N 내지 5 N이다. 한 실시양태에서, 해제력은 약 11 N 미만, 또는 9 N 미만, 7 N 미만, 5 N 미만, 또는 약 2 N 내지 5 N이다. 이러한 측정치는 비어 있는 시린지가 아닌, 충전된 시린지에 대한 것임을 주목한다. 상기 힘은 전형적으로 190 mm/분의 스톱퍼 이동 속도에서 측정된다. 한 실시양태에서, 상기 힘은 시린지에 부착된 30 G x 0.5 인치의 바늘을 이용하여 측정된다. 한 실시양태에서, 시린지는 약 0.5 ml 내지 1 ml의 공칭 최대 충전 부피를 가지고, 약 100 μg 미만의 실리콘 오일을 함유하며, 약 2 N 내지 5 N의 해제력을 갖는다.

[0029] 한 실시양태에서, 시린지 외통은 약 450 nm 이하 (즉, 400 nm 이하, 350 nm 이하, 300 nm 이하, 200 nm 이하, 100 nm 이하, 50 nm 이하, 20 nm 이하)의 평균 두께를 갖는 실리콘 오일의 내부 코팅을 갖는다. 시린지에서 실리콘 오일의 두께를 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, rap.ID 레이어 익스플로어(Layer Explorer)® 어플리케이션을 포함하고, 이것은 또한 시린지 외통 내부의 실리콘 오일의 질량을 측정하는 데에도 사용될 수 있다.

[0030] 한 실시양태에서, 시린지는 실리콘 오일이 존재하지 않거나, 또는 실리콘 오일이 실질적으로 존재하지 않는다. 이러한 실리콘 오일의 낮은 수준은 비코팅 시린지 외통을 사용하고/거나 시린지 조립 및 충전 라인에서 기계 부품 또는 펌프와 접촉하는 제품에 윤활제로서의 실리콘 오일의 사용을 피함으로써 달성될 수 있다. 사전충전형 시린지에서 실리콘 오일 및 무기 실리카 수준을 감소시키는 추가 방법은 충전 라인에서, 예를 들어 저장 탱크와 펌프 사이에서 실리콘 배관의 사용을 피하는 것이다.

[0031] 본 발명에 따른 시린지는 또한 미립자 함량에 대한 특정 요건을 충족시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 안과용 용액은 ml 당 $\geq 50 \mu\text{m}$ 직경의 입자를 2개 이하로 포함한다. 한 실시양태에서, 안과용 용액은 ml 당 $\geq 25 \mu\text{m}$ 직경의 입자를 5개 이하로 포함한다. 한 실시양태에서, 안과용 용액은 ml 당 $\geq 10 \mu\text{m}$ 직경의 입자를 50개 이하로 포함한다. 한 실시양태에서, 안과용 용액은 ml 당 $\geq 50 \mu\text{m}$ 직경의 입자를 2개 이하로, ml 당 $\geq 25 \mu\text{m}$ 직경의 입자를 5개 이하로, 또한 ml 당 $\geq 10 \mu\text{m}$ 직경의 입자를 50개 이하로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 시린지는 USP789 (미국 약전: 안과용 용액 중의 미립자 시험법(Particulate Matter in Ophthalmic Solutions))를 충족시킨다. 한 실시양태에서, 시린지는 시린지가 USP789를 충족시키는 충분히 낮은 수준의 실리콘 오일을 갖는다.

[0032] **VEGF 길항제**

[0033] **항체 VEGF 길항제**

[0034] VEGF는 혈관신생을 자극하는 잘 특징화된 신호 단백질이다. 2종의 항체 VEGF 길항제, 즉 라니비주맵 (루센티스®) 및 베바시주맵 (아바스틴(Avastin)®)이 인체 사용에 대하여 승인되었다.

[0035] **비-항체 VEGF 길항제**

[0036] 본 발명의 한 측면에서, 비-항체 VEGF 길항제는 면역접합체이다. 이러한 한 면역접합체는 최근에 인체 사용에 대하여 승인받은 아플리베르셉트 (에일리아®)이고, 이것은 VEGF-트랩(VEGF-trap)이라고도 한다 (문헌 [Holash et al. (2002) PNAS USA 99:11393-98]; [Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13:4623-7s]). 아플리베르셉트는 본 발명에서 사용하기에 바람직한 비-항체 VEGF 길항제이다. 아플리베르셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인 부분으로 이루어진 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이다. 이것은 97 킬로달톤 (kDa)의 단백질 분자량을 갖는 이량체 당단백질이고, 총 분자량의 추가 15%를 구성하여, 115 kDa의 총 분자량을 초래하는 글리코실화를 함유한다. 이것은 재조합 CHO K1 세포에서의 발현에 의해 당단백질로서 편리하게 제조된다. 각각의 단량체는 하기 아미노산 서열 (서열 1)을 가질 수 있고:

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATY
KEIGLLTCEATVNGHLYKNTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVNLCTARTELVGIDFNWEYPS
SKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG

[0037]

[0038]

디설피드 가교가 각각의 단량체 내에서 잔기 30-79, 124-185, 246-306 및 352-410 사이에, 또한 단량체 사이에서 잔기 211-211 및 214-214 사이에 형성될 수 있다.

[0039]

예비임상 개발에서 통용되는 또 다른 비-항체 VEGF 길항제 면역접합체는 VEGFR2/KDR로부터의 세포외 리간드-결합 도메인 3 및 4, 및 VEGFR1/Flt-1로부터의 도메인 2를 함유하는 VEGF-트랩과 유사한 제조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이고; 이들 도메인은 인간 IgG Fc 단백질 절편에 융합된다 (문헌 [Li et al., 2011 Molecular Vision 17:797-803]). 이 길항제는 이소형 VEGF-A, VEGF-B 및 VEGF-C와 결합한다. 이 분자는 최종 단백질에서 상이한 글리코실화 패턴을 초래하는 2가지의 상이한 제조 방법을 사용하여 제조된다. 이러한 2종의 단백질형을 KH902 (콘베르셉트) 및 KH906이라 한다. 융합 단백질은 하기 아미노산 서열 (서열 2)을 가질 수 있고:

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDT
LIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKNTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEK
LVNLCTARTELVGIDFNWEYPSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSG
LMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRLPAKYLGYPPPEIKWYKNGIPLSNHTIKAGHVL
TIMEVSRDGTNYTVILTNPISKEKQSHVSVLVVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
ATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0040]

[0041]

VEGF-트랩과 같이 이량체로서 존재할 수 있다. 상기 융합 단백질 및 관련 분자는 EP1767546에서 추가로 특징화된다.

[0042]

다른 비-항체 VEGF 길항제는 VEGF 길항제 활성을 갖는 항체 모방체 (예를 들어, 아프바디(Affibody)® 분자, 아필린, 아프틴, 안티칼린, 아비머, 쿠니츠(Kunitz) 도메인 펩티드, 및 모노바디)를 포함한다. 이것은 VEGF-A와 결합하고 VEGF-A가 VEGFR-2와 결합하는 것을 방해하는, 안키린 반복 도메인을 포함하는 제조합 결합 단백질을 포함한다. 이러한 분자의 한 예는 DARPin® MP0112이다. 안키린 결합 도메인은 하기 아미노산 서열 (서열 3)을 가질 수 있다:

GSDLCKKLLLEAARAGQDDEVIRILMANGADVNTADSTGWTPLHLAVPWGHLEIVEVLLKYGADVNAKDFQGW
TPLHLAAAIGHQEIVEVLLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

[0043]

[0044]

VEGF-A와 결합하고 VEGF-A가 VEGFR-2와 결합하는 것을 방해하는, 안키린 반복 도메인을 포함하는 제조합 결합 단백질은 W02010/060748 및 W02011/135067에서 보다 상세히 개시되었다.

[0045]

VEGF 길항제 활성을 갖는 추가 특정 항체 모방체는 40 kD PEG화된 안티칼린 PRS-050 및 모노바디 안지오셉트(angiocept) (CT-322)이다.

[0046]

상기에 언급된 비-항체 VEGF 길항제는 그의 약동학 성질 또는 생체이용률을 추가로 개선하기 위해 개질될 수 있다. 예를 들어, 비-항체 VEGF 길항제는 그의 생체내 반감기를 연장하기 위해 화학적으로 개질될 수 있다 (예를 들어, PEG화). 선택적으로 또는 추가적으로, 글리코실화 또는 VEGF 길항제가 유래된 천연 단백질의 단백질 서열에 존재하지 않는 추가 글리코실화 자리의 첨가에 의해 개질될 수 있다.

[0047]

목적하는 적용에서 개선된 특징을 갖는 상기에 특정된 VEGF 길항제의 변이체가 아미노산의 부가 또는 결실에 의해 생성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 아미노산 서열 변이체는 서열 1, 서열 2 또는 서열 3의 아미노산 서열과 60% 이상의 아미노산 서열 동일성, 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 가장 바람직하게는 95% 이상, 예를 들어 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가진 것이다. 이러한 서열과 관련하여 동일성 또는 상동성은 본원에서, 서열을 정렬하고, 갭(gap)을 도입한 후에, 필요에 따라 최대 백분율 서열 동일성을 달성하기 위해 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환은 고려하지 않으면서, 서열 1, 서열 2 또는 서열 3과 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다.

[0048] 서열 동일성은 2개의 폴리펩티드의 아미노산 위치에서의 유사성을 비교하기 위해 통상적으로 사용되는 표준 방법에 의해 결정될 수 있다. 컴퓨터 프로그램, 예컨대 BLAST 또는 FASTA를 사용하여, 2개의 폴리펩티드를 그들의 각각의 아미노산이 최적으로 매칭되도록 정렬시킨다 (하나 또는 두 서열의 전장을 따라 또는 하나 또는 두 서열의 예정된 부분을 따라). 프로그램은 디폴트 오픈링 페널티(default opening penalty) 및 디폴트 갭 페널티(default gap penalty)를 제공하고, 스코어링 매트릭스, 예컨대 PAM 250 [기준 스코어링 매트릭스; 문헌 [Dayhoff et al., in Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3 (1978)] 참조]이 컴퓨터 프로그램과 연계하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 백분율 동일성은 다음과 같이 후속적으로 계산할 수 있다: 동일하게 매칭되는 총 개수에 100을 곱한 다음, 매칭되는 스패(span) 내의 보다 긴 서열의 길이와 두 서열을 정렬하기 위해 보다 긴 서열에 도입된 갭의 개수의 합으로 나눈다.

[0049] 바람직하게는, 본 발명의 비-항체 VEGF 길항제는 항체의 항원-결합 도메인으로부터 유래되지 않은 하나 이상의 단백질 도메인(들)을 통해 VEGF와 결합한다. 본 발명의 비-항체 VEGF 길항제는 바람직하게는 단백질성이지만, 비-단백질성인 변화 (예를 들어, PEG화, 글리코실화)도 포함할 수 있다.

[0050] 치료법

[0051] 본 발명의 시린지는 맥락막 신생혈관화, 연령-관련 황반 변성 (습성 및 건성), 분지 망막 정맥 폐쇄 (bRVO) 및 중심 망막 정맥 폐쇄 (cRVO)를 포함하는 망막 정맥 폐쇄 (RVO)에 동반된 황반 부종, 병적 근시 (PM)에 동반된 맥락막 신생혈관화, 당뇨병성 황반 부종 (DME), 당뇨병성 망막병증 및 증식성 망막병증을 비제한적으로 포함하는 안질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0052] 따라서, 본 발명은 본 발명의 사전충전형 시린지를 사용하여 맥락막 신생혈관화, 습성 연령-관련 황반 변성, 분지 망막 정맥 폐쇄 (bRVO) 및 중심 망막 정맥 폐쇄 (cRVO)를 포함하는 망막 정맥 폐쇄 (RVO)에 동반된 황반 부종, 병적 근시 (PM)에 동반된 맥락막 신생혈관화, 당뇨병성 황반 부종 (DME), 당뇨병성 망막병증 및 증식성 망막병증으로부터 선택된 안질환을 앓고 있는 환자에게 안과용 용액을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 바람직하게는 스토퍼의 예정된 부분을 프라이밍 마크에 맞춰 조정하기 위해 의사가 사전충전형 시린지의 플런저를 누르는 초기 프라이밍 단계를 추가로 포함한다.

[0053] 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 사전충전형 시린지로 비-항체 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함하고, 환자가 항체 VEGF 길항제 치료를 이미 받았던 환자인, 맥락막 신생혈관화, 습성 연령-관련 황반 변성, 분지 망막 정맥 폐쇄 (bRVO) 및 중심 망막 정맥 폐쇄 (cRVO)를 포함하는 망막 정맥 폐쇄 (RVO)에 동반된 황반 부종, 병적 근시 (PM)에 동반된 맥락막 신생혈관화, 당뇨병성 황반 부종 (DME), 당뇨병성 망막병증 및 증식성 망막병증으로부터 선택된 안질환의 치료 방법을 제공한다.

[0054] 키트

[0055] 본 발명의 사전충전형 시린지를 포함하는 키트가 또한 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 키트는 본 발명의 사전충전형 시린지를 블리스터팩(blister pack)에 포함한다. 블리스터팩은 그 자체가 내부에서 멸균될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 시린지는 멸균, 예를 들어 종말 멸균법을 진행하기 전에 이러한 블리스터팩 내부에 위치할 수 있다.

[0056] 이러한 키트는 VEGF 길항제를 투여하기 위한 바늘을 추가로 포함할 수 있다. VEGF 길항제가 유리체내에 투여되어야 한다면, 30 게이지 x ½ 인치의 바늘을 이용하는 것이 전형적이지만, 31 게이지 및 32 게이지 바늘도 사용될 수 있다. 유리체내 투여를 위해, 33 게이지 또는 34 게이지 바늘이 별법으로 사용될 수 있다. 이러한 키트는 사용 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명은 블리스터팩 내에 함유된 본 발명에 따른 사전충전형 시린지, 바늘 및 임의로 투여 지침서를 함유하는 카톤(carton)을 제공한다.

[0057] 멸균

[0058] 상기에서 언급된 바와 같이, 종말 멸균법이 시린지의 멸균을 위해 사용될 수 있고 이러한 방법은 공지된 방법, 예컨대 에틸렌 옥사이드 (EtO) 또는 과산화수소 (H₂O₂) 멸균법을 이용할 수 있다. 시린지와 함께 사용될 바늘도 동일한 방법으로 멸균될 수 있고, 본 발명에 따른 키트도 마찬가지일 수 있다.

[0059] 패키지는 시린지의 외부가 멸균될 때까지 멸균 가스에 노출된다. 이러한 과정 후에, 시린지의 외부 표면은 최대 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월, 24개월 또는 그 보다 더 장기간 동안 멸균을 유지할 수 있다 (그의 블리스터팩 안에 있는 동안). 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 시린지 (그의 블리스터팩 안에 있는 동안)는 최대 6개월, 9개월, 12개월, 15개월, 18개월, 24개월 또는 그 보다 더 장기간의 보관 수명을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 백만개 중 1개 미만의 시린지가 18개월의 저장 후에 시린지의 외부에서 검출가능한 미생물 존재를 나타냈다. 한 실시양태에서, 사전충전형 시린지는 EtO를 사용하여 10^{-6} 이상의 멸균성 보증 수준 (Sterility Assurance Level)으로 멸균된다. 한 실시양태에서, 사전충전형 시린지는 과산화수소를 사용하여 10^{-6} 이상의 멸균성 보증 수준으로 멸균된다. 물론, 상당량의 멸균 가스가 시린지의 가변 부피 챔버에 들어가는 안된다는 요건이 있다. 본원에서 사용된 용어 "상당량"이란 가변 부피 챔버 내에서 안과용 용액의 허용되지 않는 변화를 초래할 가스의 양을 말한다. 한 실시양태에서, 멸균법은 VEGF 길항제의 $\leq 10\%$ (바람직하게는, $\leq 5\%$, $\leq 3\%$, $\leq 1\%$)의 알킬화를 초래한다. 한 실시양태에서, 사전충전형 시린지는 EtO를 사용하여 멸균되었지만, 시린지의 외부 표면이 ≤ 1 ppm, 바람직하게는 ≤ 0.2 ppm의 EtO 잔류량을 갖는다. 한 실시양태에서, 사전충전형 시린지는 과산화수소를 사용하여 멸균되었지만, 시린지의 외부 표면이 ≤ 1 ppm, 바람직하게는 ≤ 0.2 ppm의 과산화수소 잔류량을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 사전충전형 시린지는 EtO를 사용하여 멸균되고, 시린지의 외부 및 블리스터팩의 내부에서 확인된 총 EtO 잔류량은 ≤ 0.1 mg이다. 또 다른 실시양태에서, 사전충전형 시린지는 과산화수소를 사용하여 멸균되고, 시린지의 외부 및 블리스터팩의 내부에서 확인된 과산화수소 잔류량은 ≤ 0.1 mg이다.

[0060] 일반사항

[0061] "포함하는"이라는 용어는 "포함한" 뿐만 아니라, "이루어지는"을 의미하고, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 X만으로 이루어질 수 있거나, 또는 추가적인 것, 예를 들어 X + Y를 포함할 수 있다.

[0062] 수치 x와 관련된 "약"이라는 용어는, 예를 들어 $x \pm 10\%$ 를 의미한다.

[0063] 두 아미노산 서열 사이의 백분율 서열 동일성을 언급하는 것은 정렬되었을 때, 두 서열을 비교하면 아미노산의 그 백분율이 동일함을 의미한다. 이러한 정렬 및 백분율 상동성 또는 서열 동일성은 당업계에 공지된 소프트웨어 프로그램, 예를 들어 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987) Supplement 30]의 섹션 7.7.18에서 개시된 것들을 이용하여 결정될 수 있다. 바람직한 정렬은 스미스-워터만 (Smith-Waterman) 상동성 검색 알고리즘에 의해 12의 갭 오프닝 페널티 및 2의 갭 익스텐션 페널티, 62의 BLOSUM 매트릭스를 갖는 유사 갭 검색을 이용하여 결정된다. 스미스-워터만 상동성 검색 알고리즘은 문헌 [Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482-489]에서 개시되었다.

도면의 간단한 설명

[0064] 도 1은 시린지의 측면도를 도시한다.

도 2는 시린지의 위에서 아래로 본 단면을 도시한다.

도 3은 플런저의 도면을 도시한다.

도 4는 플런저의 단면을 도시한다.

도 5는 스톱퍼를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0065] 본 발명은 이제부터 도면을 참조하여, 단지 예시하는 방식으로 추가로 설명될 것이다.

[0066] 도 1은 몸체 (2), 플런저 (4), 백스톱 (6) 및 밀봉 장치 (8)를 포함하는 시린지 (1)의 측면도를 도시한다.

[0067] 도 2는 도 1의 시린지 (1)를 위에서 본 단면을 도시한다. 시린지 (1)는 눈에 주입하는데 사용하기에 적합하다. 시린지 (1)는 몸체 (2), 스톱퍼 (10) 및 플런저 (4)를 포함한다. 시린지 (1)는 제1 축 (A)을 따라 연장된다. 몸체 (2)는 배출구 단부 (14)에서 배출구 (12)를 포함하고, 스톱퍼 (10)는 스톱퍼 (10)의 전방 표면 (16) 및 몸체 (2)가 가변 부피 챔버 (18)를 한정하도록 몸체 (2) 내부에 배열된다. 가변 부피 챔버 (18)는 VEGF 길항제, 예컨대 라니비주마를 포함하는 안과용 용액을 포함하는 주사약 (20)을 함유한다. 주사약 (20)은 스톱퍼 (10)가 배출구 단부 (14)를 향하여 이동함으로써, 가변 부피 챔버 (18)의 부피가 감소할 때 배출구 (12)를 통해 방출될

수 있다. 플런저 (4)는 제1 단부 (24)에서 플런저 접촉 표면 (22) 및 플런저 접촉 표면 (22)과 후방 부분 (25) 사이에서 연장되는 막대 (26)를 포함한다. 플런저 접촉 표면 (22)은 플런저 (4)가 몸체 (2)의 배출구 단부 (14)를 향한 스톱퍼 (10)의 이동에 사용될 수 있도록, 스톱퍼 (10)와 접촉 배열된다. 이러한 이동은 가변 부피 챔버 (18)의 부피를 감소시키고 그 안의 유체를 배출구를 통해 방출시킨다.

[0068] 백스톱 (6)은 몸체 (2)의 말단 플랜지 (28)와의 커플링에 의해 몸체 (2)에 부착된다. 백스톱 (6)은 몸체 (2)의 말단 플랜지 (28)의 적어도 일부가 실질적으로 개재되도록 적합화된 개재 부분 (30)을 포함한다. 백스톱 (6)은 백스톱 (6)이 시린지 (2)에 장착될 수 있도록 백스톱 (6)의 한 측면을 개방 상태로 두어 측면으로부터의 몸체 (2)와의 커플링에 적합화된다.

[0069] 몸체 (2)는 구멍 반경을 갖는 실질적으로 원통형의 구멍 (36)을 한정한다. 막대 (26)는 배출구 단부 (14)로부터 원위에 막대 어깨부 (32)를 포함한다. 막대 어깨부 (32)는 어깨부가 구멍 (36) 내에 맞춰지도록 구멍 반경보다 약간 작은, 막대 어깨부 반경까지 제1 축 (A)으로부터 연장된다. 백스톱 (6)은 배출구 단부 (14)로부터 근위에 백스톱 어깨부 (34)를 포함한다. 어깨부 (32, 34)는 백스톱 어깨부 (34)와 막대 어깨부 (32)가 접촉할 때, 배출구 단부 (14)로부터 멀어지는 막대 (26)의 이동을 실질적으로 방지하도록 공조하는 구성을 갖는다. 백스톱 어깨부 (34)는 막대 어깨부 (32)가 제1 축 (A)을 따라 이동할 때 백스톱 어깨부 (34)를 지나갈 수 없도록, 구멍 반경의 외부로부터 막대 어깨부 반경보다 작은 반경으로 연장된다. 이 경우에, 막대 어깨부 (32)는 실질적으로 디스크형 또는 고리형이고, 백스톱 어깨부 (34)는 몸체 (2)의 후방 단부 (38) 둘레에 아크(arc)를 포함한다.

[0070] 백스톱 (6)은 또한 사용하는 동안에 시린지 (1)의 수동식 관리를 용이하게 하기 위해 제1 축 (A)에 대하여 실질적으로 수직으로 몸체 (2)로부터 멀어지는 반대 방향으로 연장되는 2개의 손가락 지지 돌출부 (40)를 포함한다.

[0071] 예를 들어, 시린지는 라니비주마를 포함하는 10 mg/ml의 주사액을 포함하는 주사약 (20) 약 0.1 내지 0.3 ml가 충전된, 0.5 ml 용량의 몸체 (2)를 포함한다. 시린지 몸체 (2)는 약 4.5 mm 내지 4.8 mm의 내경, 약 45 mm 내지 50 mm의 길이를 갖는다.

[0072] 플런저 (4) 및 스톱퍼 (10)는 그 다음 도면을 참조하여 보다 상세히 설명될 것이다.

[0073] 도 3은 플런저 (4)의 제1 단부 (24)에서의 플런저 접촉 표면 (22)을 보여주는 도 1의 플런저 (4)의 사시도를 도시한다. 막대 (26)는 제1 단부 (24)로부터 후방 부분 (25)을 향하여 연장된다. 후방 부분 (25)은 장치의 사용자 관리를 용이하게 하기 위해 디스크 형상의 플랜지 (42)를 포함한다. 플랜지 (42)는 막대 (26)의 미가공 단부보다 더 큰, 사용자의 접촉을 위한 표면적을 제공한다.

[0074] 도 4는 시린지 몸체 (2) 및 막대 (26)의 단면을 도시한다. 막대 (26)는 4개의 종방향 리브 (44)를 포함하고 리브 사이의 각도는 90° 이다.

[0075] 도 5는 원뿔형 형상의 전방 표면 (16) 및 실질적으로 원통형인 몸체 (58) 둘레의 3개의 외주면 리브 (52, 54, 56)를 보여주는 스톱퍼 (10)의 상세도를 도시한다. 제1 리브 (52)와 마지막 리브 (56) 사이의 축방향 간격은 약 3 mm이다. 스톱퍼 (10)의 후면 (60)은 실질적으로 중앙의 함몰부 (62)를 포함한다. 중앙의 함몰부 (62)는 제1 직경을 갖는 초기 구멍 (64)을 포함한다. 초기 구멍 (64)은 스톱퍼 (10)의 후면 (60)으로부터 제2 직경을 갖는 내부 함몰부 (66)로 이어지고, 제2 직경은 제1 직경보다 크다.

[0076] **스톱퍼 이동 힘**

[0077] <100 μ g의 실리콘 오일로 실리콘 처리되고, 루센티스가 충전되었으며, 2개의 상이한 스톱퍼 디자인 중 하나를 포함하는, 0.5 ml 용량의 시린지를 최대 및 평균 해제력 및 슬라이딩력에 대하여 테스트하였다. 테스트 전에, 30 G x 0.5"의 바늘을 시린지에 부착하였다. 테스트를 10.9 mm의 이동 거리에 걸쳐서 190 mm/분의 스톱퍼 속도로 수행하였다. 스톱퍼 디자인 2는 전방 외주면 리브와 후방 외주면 리브 사이의 간격이 45% 증가하였다.

		스토퍼 디자인 1			스토퍼 디자인 2	
시린지의 해제력	시린지 10개 의 평균	배치 A 2.2 N	배치 B 2.3 N	배치 C 1.9 N	배치 D 2.1 N	배치 E 2.5 N
	개별 시린지 의 최대값	2.5 N	2.5 N	2.3 N	2.6 N	2.7 N
슬라이딩 력	시린지 10개 의 평균	3.1 N	3.2 N	3.1 N	4.1 N	4.6 N
	개별 시린지 의 최대값	3.5 N	3.5 N	3.6 N	4.7 N	4.8 N

[0078]

[0079]

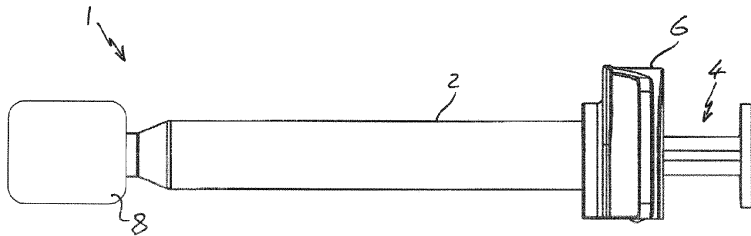
두 스톱퍼 디자인에 대하여, 평균 및 최대 해제력은 3 N 미만으로 유지되었다. 두 스톱퍼 디자인에 대하여, 평균 및 최대 슬라이딩력은 5 N 미만으로 유지되었다.

[0080]

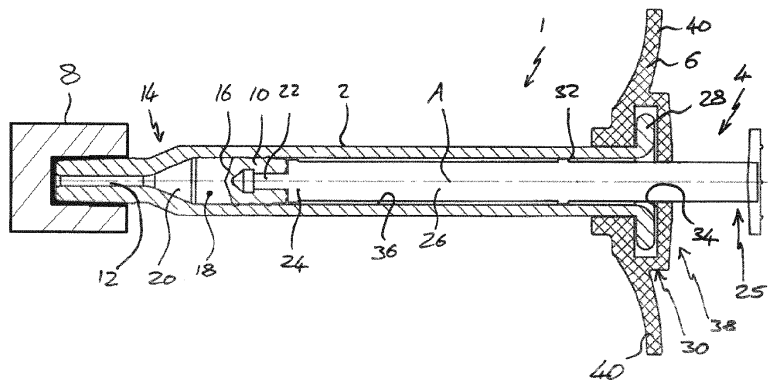
본 발명이 단지 예시하는 방식으로 설명되었고 본 발명의 범주 및 취지에 포함되는 수정이 있을 수 있음이 이해될 것이다.

도면

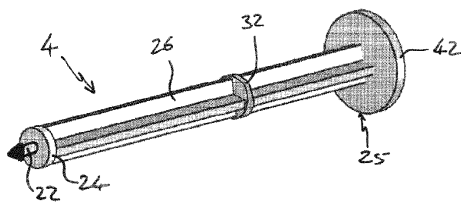
도면1



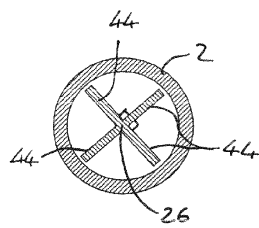
도면2



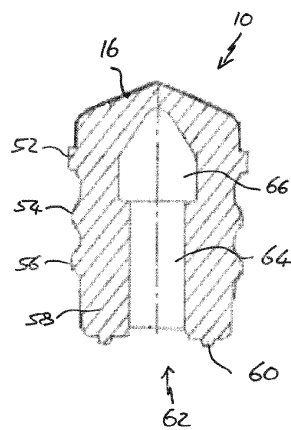
도면3



도면4



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> SYRINGE

<130> PAT055157-WO-PCT

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> aflibercept

<400> 1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

20	25	30
Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr		
35	40	45
Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe		
50	55	60
Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu		
65	70	75
Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg		
85	90	95
Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile		
100	105	110
Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr		
115	120	125
Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys		
130	135	140
His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly		
145	150	155
Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr		
165	170	175
Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met		
180	185	190
Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr		
195	200	205
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
210	215	220
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
225	230	235
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
245	250	255
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
260	265	270

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 275 280 285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 290 295 300

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 305 310 315 320

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 325 330 335

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 340 345 350

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 355 360 365

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 370 375 380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 385 390 395 400

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 405 410 415

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 420 425 430

<210> 2

<211> 552

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> conbercept

<400> 2

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
 1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu
 20 25 30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu

35 40 45
 Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu
 50 55 60
 Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile
 65 70 75 80
 Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu
 85 90 95
 Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys

 100 105 110
 Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val
 115 120 125
 Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val
 130 135 140
 Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn
 145 150 155 160
 Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg

 165 170 175
 Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg
 210 215 220
 Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu

 225 230 235 240
 Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu
 245 250 255
 Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu
 260 265 270
 Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu
 275 280 285

Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro

290

295

300

Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val

305

310

315

320

Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala

325

330

335

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

340

345

350

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

355

360

365

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

370

375

380

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

385

390

395

400

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

405

410

415

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

420

425

430

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

435

440

445

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

450

455

460

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

465

470

475

480

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

485

490

495

Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

500

505

510

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

515

520

525

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

530 535 540
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 545 550

<210> 3
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DARPin MP0112
 <400> 3

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr
 20 25 30
 Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly
 35 40 45
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60
 Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile
 65 70 75 80
 Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp
 100 105 110
 Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120 125

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제1항 15번째 줄

【변경전】

포함하며.

【변경후】

포함하며,