



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0019764

(51)⁷ **A61K 9/00, A61M 5/28, 5/31, 5/315**

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|---------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-00122 | (22) | 25.01.2013 | | |
| (86) | PCT/EP2013/051491 | 25.01.2013 | (87) | WO2014/005728 | 09.01.2014 |
| (30) | 12174860.2 | 03.07.2012 EP | | | |
| | 12189649.2 | 23.10.2012 EP | | | |
| | 20 2012 011 016.0 | 16.11.2012 DE | | | |
| | 2012101677 | 16.11.2012 AU | | | |
| | 2012101678 | 16.11.2012 AU | | | |
| | 20 2012 011 260.0 | 23.11.2012 DE | | | |
| | 20 2012 011 259.7 | 23.11.2012 DE | | | |
| | 12195360.8 | 03.12.2012 EP | | | |
| | 20 2013 000688.9 | 23.01.2013 DE | | | |
| | 2013100071 | 23.01.2013 AU | | | |
| | 2013100070 | 23.01.2013 AU | | | |
| (45) | 25.09.2018 | 366 | (43) | 25.05.2015 | 326 |
| (73) | NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland | | | | |
| (72) | SIGG, Juergen (DE), ROYER, Christophe (FR), BRYANT, Andrew Mark (GB),
BUETTGEN, Heinrich Martin (DE), PICCI, Marie (FR) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Ban Ca (BANCA) | | | | |
-

(54) **BƠM TIÊM NẠP SẴN VÔ TRÙNG ĐỂ TIÊM NỘI NHÃN VÀ BAO GÓI CHỨA BƠM TIÊM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến bơm tiêm, cụ thể là bơm tiêm dung tích nhỏ như bơm tiêm thích hợp để tiêm nội nhãn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến bơm tiêm, cụ thể là đến bơm tiêm dung tích nhỏ như bơm tiêm thích hợp để tiêm nội nhãn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dược phẩm được phân phối vào cơ thể bệnh nhân bằng bơm tiêm mà nhờ đó người sử dụng có thể phân phối dược phẩm. Nếu dược phẩm được phân phối vào cơ thể người bệnh bằng bơm tiêm, bệnh nhân hoặc người chăm sóc thường phải thực hiện việc tiêm dược phẩm. Điều quan trọng đối với sự an toàn của người bệnh và tính nguyên vẹn của dược phẩm là bơm tiêm và các dung dịch trong bơm tiêm phải được vô trùng để tránh không gây nhiễm trùng hoặc các mối nguy hiểm khác đối với bệnh nhân. Việc vô trùng có thể được thực hiện bằng cách khử trùng lần cuối, trong đó sản phẩm hoàn chỉnh, thường được bao trong bao gói, được khử trùng bằng nhiệt hoặc khí khử trùng.

Đối với các bơm tiêm dung tích nhỏ, ví dụ các bơm tiêm để tiêm nội nhãn, để tiêm lượng chất lỏng khoảng 0,1ml hoặc ít hơn, việc khử trùng có thể dẫn đến các khó khăn không nhất thiết liên quan đến các bơm tiêm lớn hơn. Sự thay đổi về áp suất, ở bên trong hoặc bên ngoài bơm tiêm, có thể khiến các thành phần của bơm tiêm dịch chuyển không dự đoán được, có thể thay đổi các đặc tính bịt kín và có thể ảnh hưởng đến sự vô trùng. Việc thao tác bơm tiêm không chính xác cũng có thể gây ra rủi ro cho sự vô trùng của sản phẩm.

Hơn nữa, một số liệu pháp điều trị, như các phân tử sinh học là đặc biệt nhạy với sự khử trùng, có thể là sự khử trùng bằng khí lạnh, sự khử trùng bằng nhiệt, hoặc bức xạ. Do đó, việc điều chỉnh cẩn thận là cần thiết để đảm bảo rằng trong khi thực hiện sự khử trùng ở mức độ thích hợp, bơm tiêm vẫn được bịt kín thích hợp, sao cho không làm ảnh hưởng đến việc điều trị. Tất nhiên, bơm tiêm vẫn phải dễ sử dụng, trong đó, lực cần thiết để ép pittông để tiêm dược phẩm không được quá mạnh.

Do đó, vẫn có nhu cầu tạo ra cấu trúc bơm tiêm khác để làm kín tốt hơn cho dung dịch bên trong, đồng thời vẫn phải dễ sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất bơm tiêm, cụ thể là đến bơm tiêm dung tích nhỏ như bơm tiêm thích hợp để tiêm nội nhãn.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất bơm tiêm nạp sẵn, bơm tiêm gồm có phần thân, phần hãm và pittông, phần thân gồm có cửa ra ở đầu ra và phần hãm được bố trí trong phạm vi phần thân sao cho mặt trước của phần hãm và phần thân định rõ buồng dung tích biến thiên mà từ đó chất lỏng có thể được phun ra qua cửa ra, pittông gồm có bề mặt tiếp xúc pittông ở đầu thứ nhất và cần kéo dài giữa bề mặt tiếp xúc pittông và phần phía sau, bề mặt tiếp xúc pittông được bố trí để tiếp xúc phần hãm, sao cho pittông có thể được dùng để buộc phần hãm hướng về đầu ra của phần thân, làm giảm dung tích của buồng dung tích biến thiên, đặc trưng ở chỗ chất lỏng chứa dung dịch tiêm nội nhãn. Theo một phương án, dung dịch tiêm nội nhãn bao gồm chất đối kháng VEGF.

Theo một phương án, bơm tiêm theo sáng chế thích hợp với việc tiêm nội nhãn, đặc biệt là việc tiêm nội nhãn, và bơm tiêm có dung tích nhỏ thích hợp. Bơm tiêm này có thể không chứa dầu silicon, hoặc về cơ bản là không chứa dầu silicon, hoặc có thể chứa dầu silicon ở mức thấp làm chất bôi trơn. Theo một phương án, mặc dù có mức dầu silicon thấp, lực thoát phần hãm và lực trượt nhỏ hơn 20N.

Đối với việc tiêm nội nhãn, điều đặc biệt quan trọng đối với dung dịch tiêm nội nhãn là có hàm lượng hạt đặc biệt thấp. Theo một phương án, bơm tiêm theo sáng chế đáp ứng tiêu chuẩn của Dược điển Mỹ 789 (US Pharmacopeia 789 - USP789).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện hình chiếu cạnh của bơm tiêm;

Fig. 2 thể hiện mặt cắt của hình chiếu từ trên xuống của bơm tiêm;

Fig. 3 thể hiện hình phối cảnh của pittông;

Fig. 4 thể hiện mặt cắt qua pittông;

Fig. 5 thể hiện phần hãm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Bơm tiêm

Phần thân của bơm tiêm có thể về cơ bản là vỏ hình trụ, hoặc có thể bao gồm lỗ về cơ bản hình trụ với hình dạng bên ngoài không phải là hình tròn. Đầu ra của phần thân bao gồm cửa ra mà qua đó chất lỏng chứa trong buồng dung tích biến thiên có thể được phun ra do dung tích của buồng nêu trên giảm xuống. Cửa ra có thể bao gồm phần nhô khỏi đầu ra mà qua đó kéo dài ống dẫn có đường kính nhỏ hơn so với đường kính của buồng dung tích biến thiên. Cửa ra có thể được lắp, ví dụ bằng kết nối loại khóa Luer, để kết nối với kim tiêm hoặc phụ kiện khác như dụng cụ bịt kín để có thể bịt kín buồng dung tích biến thiên, nhưng có thể được vận hành hoặc được tháo ra để mở buồng biến thiên và cho phép kết nối bơm tiêm với phụ kiện khác, như kim tiêm. Kết nối này có thể được tạo ra trực tiếp giữa bơm tiêm và phụ kiện, hoặc qua dụng cụ bịt kín. Phần thân trải dài dọc theo đường trục thứ nhất từ đầu ra đến đầu phía sau.

Phần thân có thể được làm từ vật liệu nhựa (ví dụ, polyme olefin dạng vòng) hoặc từ thủy tinh và có thể có các chỉ dẫn trên bề mặt của nó để hướng dẫn tiêm. Theo một phương án, phần thân có thể bao gồm dấu chỉ dẫn. Điều này giúp bác sỹ căn phần đã định trước của phần hãm (như phần mũi của bề mặt phía trước hoặc một trong các vành hình tròn, được đề cập sau) hoặc pittông có các dấu chỉ dẫn, từ đó thải ra lượng dư dung dịch tiêm nội nhãn và bọt khí bất kỳ từ bơm tiêm. Việc tạo dấu chỉ dẫn đảm bảo rằng liều lượng chính xác đã định được tiêm cho bệnh nhân.

Phần hãm có thể được làm từ cao su, silicon hoặc vật liệu đàn hồi biến dạng được thích hợp khác. Phần hãm có thể về cơ bản là hình trụ và phần hãm có thể bao gồm một hoặc nhiều vành hình tròn ở xung quanh bề mặt bên ngoài của phần hãm, phần hãm và các vành được định kích thước sao cho các vành tạo thành nắp về cơ bản không thấm chất lỏng cùng với bề mặt bên trong của phần thân bơm tiêm. Bề mặt trước của phần hãm có thể có hình dạng thích hợp bất kỳ, như về cơ bản là dạng phẳng, hoặc dạng nón. Bề mặt sau của phần hãm về cơ bản có thể bao gồm rãnh trung tâm. Rãnh trung tâm này có thể được dùng để kết nối pittông với phần hãm sử dụng đặc tính bám khít hoặc nối bằng ren theo phương pháp đã biết. Phần hãm về cơ bản có thể đối xứng theo đường tròn qua một trục xuyên qua phần hãm.

Pittông gồm có bề mặt tiếp xúc pittông và kéo dài từ vị trí mà cần kéo dài từ bề mặt tiếp xúc pittông đến phần phía sau. Phần phía sau có thể bao gồm phần tiếp xúc người dùng được lắp đặt để tiếp xúc với người dùng trong quá trình tiêm. Phần tiếp xúc người dùng có thể bao gồm phần về cơ bản hình đĩa, bán kính của đĩa kéo dài về cơ bản vuông góc với trục dọc mà cần kéo dài theo. Phần tiếp xúc với người dùng có thể có hình dạng thích hợp bất kỳ. Trục dọc mà cần kéo dài theo có thể là trục thứ nhất, hoặc có thể về cơ bản song song với trục thứ nhất.

Bơm tiêm có thể bao gồm cỡ chặn lùi được bố trí ở phần phía sau của phần thân. Cỡ chặn lùi có thể tháo lắp được khỏi bơm tiêm. Nếu phần thân bơm tiêm bao gồm các gờ tận cùng ở đầu đối diện với đầu ra, cỡ chặn lùi có thể được cấu hình để về cơ bản kẹp các gờ tận cùng của phần thân do điều này giúp ngăn chặn chuyển động của cỡ chặn lùi theo hướng song song với trục thứ nhất.

Cần có thể bao gồm ít nhất một vai cần hướng cách xa khỏi đầu ra và cỡ chặn lùi có thể bao gồm vai cỡ chặn lùi hướng về đầu ra để vận hành cùng với vai cần để về cơ bản ngăn cản chuyển động của cần ra khỏi đầu ra khi vai cỡ chặn lùi và vai cần tiếp xúc với nhau. Việc giới hạn chuyển động của cần ra khỏi đầu ra có thể giúp duy trì sự vô trùng trong khi thực hiện các việc khử trùng cuối cùng, hoặc các thao tác khác trong đó áp suất trong phạm vi buồng dung tích biến thiên hoặc bên ngoài buồng có thể thay đổi. Trong thao tác này, khí bất kỳ kẹt trong phạm vi buồng dung tích biến thiên, hoặc các bọt khí mà có thể hình thành trong chất lỏng, có thể làm thay đổi dung tích và từ đó làm cho phần hãm chuyển động. Sự chuyển động của phần hãm cách xa khỏi cửa ra có thể dẫn đến việc nứt vùng vô trùng được tạo ra bởi phần hãm. Điều này đặc biệt quan trọng đối với bơm tiêm dung tích nhỏ có dung sai kích cỡ các phần tử nhỏ đáng kể và độ đàn hồi kém ở phần hãm. Thuật ngữ vùng vô trùng sử dụng ở đây được dùng để chỉ khu vực trong phạm vi bơm tiêm được bịt kín bởi phần hãm ngăn ngừa truy nhập từ đầu của bơm tiêm. Đây có thể là khu vực ở giữa phần chốt của phần hãm, ví dụ vành hình tròn, gần nhất với cửa ra và phần chốt của phần hãm, ví dụ vành hình tròn, xa nhất cửa ra. Khoảng cách giữa hai phần chốt này xác định vùng vô trùng của phần hãm khi phần hãm được lắp vào bơm tiêm trong môi trường vô trùng.

Để trợ giúp thêm cho việc duy trì sự vô trùng trong khi thao tác như đã được đề cập ở trên, phần hãm có thể bao gồm vành hình tròn phía trước và vành hình tròn phía

sau và các vành này có thể được tách khỏi nhau theo hướng dọc theo trục thứ nhất ít nhất 3mm, ít nhất 3,5 mm, ít nhất 3,75mm hoặc 4mm hoặc hơn nữa. Một hoặc nhiều vành bổ sung (ví dụ 2, 3, 4 hoặc 5 vành bổ sung, hoặc từ 1-10, 2-8, 3-6 hoặc 4-5 vành bổ sung) có thể được bố trí ở giữa các vành phía trước và phía sau. Theo một phương án, có tổng cộng ba vành hình tròn.

Phần hãm có vùng vô trùng tăng cường nêu trên có thể tạo ra sự bảo vệ cho thuốc tiêm trong quy trình khử trùng cuối cùng. Việc có nhiều vành hơn trên phần hãm, hoặc khoảng cách xa hơn giữa vành phía trước và phía sau có thể làm giảm sự tiếp xúc tiềm tàng của thuốc đối với chất khử trùng. Tuy nhiên, việc tăng số lượng các vành có thể làm tăng lực ma sát giữa phần hãm và phần thân bơm tiêm, làm giảm sự dễ dàng khi sử dụng. Trong khi điều này có thể được khắc phục bằng cách tăng silicon hóa bơm tiêm, việc tăng các mức dầu silicon này đặc biệt không mong đợi đối với các bơm tiêm để tiêm nội nhãn.

Vai cần có thể được bố trí trong phạm vi đường kính ngoài của cần, hoặc có thể được bố trí bên ngoài đường kính ngoài của cần. Bằng cách tạo ra vai kéo dài phía trên đường kính ngoài của cần, nhưng vẫn vừa khít trong phạm vi phần thân, vai có thể giúp làm ổn định sự chuyển động của cần trong phạm vi phần thân bằng cách làm giảm sự chuyển động của cần vuông góc với trục thứ nhất. Vai cần có thể bao gồm vai bất kỳ thích hợp tạo thành các phần tử trên cần, nhưng theo một phương án vai cần bao gồm phần về cơ bản có hình đĩa ở trên cần.

Theo một phương án của bơm tiêm, khi được bố trí với bề mặt tiếp xúc pittông liên kết với phần hãm và buồng dung tích biến thiên ở dung tích lớn nhất đã định, có một khoảng trống không lớn hơn 2mm ở giữa vai cần và vai cữ chặn lùi. Trong một số phương án, có một khoảng trống nhỏ hơn khoảng 1,5 mm và một số khác nhỏ hơn khoảng 1mm. Khoảng cách này được chọn để về cơ bản giới hạn hoặc ngăn chặn sự chuyển động thừa ở phía sau (cách xa đầu ra) của phần hãm.

Theo một phương án buồng dung tích biến thiên có đường kính trong lớn hơn 5mm hoặc 6mm, hoặc nhỏ hơn 3 mm hoặc 4 mm. Đường kính trong có thể nằm trong khoảng 3-6 mm, hoặc khoảng 4-5 mm.

Theo một phương án khác, bơm tiêm được định kích thước để có dung tích nạp tối đa danh định nằm trong khoảng 0,1ml đến khoảng 1,5ml. Trong các phương án cụ thể, dung tích nạp tối đa danh định nằm trong khoảng 0,5ml đến khoảng 1ml. Trong các phương án cụ thể, dung tích nạp tối đa danh định nằm trong khoảng 0,5ml hoặc khoảng 1ml, hoặc khoảng 1,5ml.

Chiều dài của phần thân bơm tiêm có thể nhỏ hơn 70mm, nhỏ hơn 60mm hoặc nhỏ hơn 50mm. Theo một phương án chiều dài của phần thân bơm tiêm nằm trong khoảng 45-50mm.

Theo một phương án, bơm tiêm được nạp khoảng 0,01 - 1,5ml (ví dụ nằm trong khoảng 0,05 - 1ml, nằm trong khoảng 0,1 - 0,5ml, nằm trong khoảng 0,15 - 0,175ml) dung dịch chất đối kháng VEGF. Theo một phương án, bơm tiêm được nạp 0,165ml dung dịch chất đối kháng VEGF. Tất nhiên, thông thường, bơm tiêm được nạp liều nhiều hơn mong muốn để tiêm cho bệnh nhân, để tính đến lượng hao hụt do “khoảng chết” trong phạm vi bơm tiêm và kim tiêm. Còn có một lượng hao hụt nhất định khi bơm tiêm được摸 bởi các bác sỹ, trước khi nó được tiêm cho bệnh nhân.

Do đó, theo một phương án, bơm tiêm được nạp với dung lượng theo liều lượng (ví dụ dung lượng thuốc đã định để tiêm cho bệnh nhân) nằm trong khoảng 0,01-1,5ml (ví dụ nằm trong khoảng 0,05-1ml, nằm trong khoảng 0,1-0,5ml) dung dịch chất đối kháng VEGF. Theo một phương án, dung lượng theo liều lượng nằm trong khoảng 0,03ml và khoảng 0,05ml. Ví dụ, đối với Lucentis, dung lượng theo liều lượng là 0,05ml hoặc 0,03ml (0,5mg hoặc 0,3mg) của dung dịch thuốc tiêm 10mg/ml; đối với Eylea, dung lượng theo liều lượng là 0,05ml của dung dịch thuốc tiêm 40mg/ml. Mặc dù chưa được chấp thuận để chỉ định chữa ở mắt, bevacizumab vẫn được dùng để chỉ định chữa ở mắt với nồng độ 25mg/ml; thông thường với dung lượng theo liều lượng 0,05ml (1,25mg). Theo một phương án, dung lượng có thể chiết được từ bơm tiêm (lượng sản phẩm có thể thu được từ bơm tiêm sau khi nạp, có tính toán đến hao hụt do khoảng chết trong bơm tiêm và kim tiêm) là vào khoảng 0,09ml.

Theo một phương án, chiều dài của phần thân bơm tiêm nằm trong khoảng 45mm và khoảng 50mm, đường kính trong nằm trong khoảng 4mm và khoảng 5mm, dung tích nạp nằm trong khoảng 0,12 và khoảng 0,3ml và dung lượng theo liều lượng nằm trong khoảng 0,03ml và khoảng 0,05ml.

Khi bơm tiêm chứa dung dịch thuốc, cửa ra có thể được làm kín khả nghịch để duy trì sự vô trùng của thuốc. Có thể đạt được việc làm kín này khi sử dụng dụng cụ bịt kín như đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, hệ thống OVS™ từ Vetter Pharma International GmbH.

Người ta thường xử lý silicon bơm tiêm để cho phép dễ dàng sử dụng, ví dụ, phủ dầu silicon vào bên trong của ống, làm giảm lực cần thiết khi dịch chuyển phần hãm. Tuy nhiên, đối với việc sử dụng ở mắt, có mong muốn làm giảm khả năng các giọt dầu silicon nhỏ bị tiêm vào mắt. Khi tiêm nhiều lần, lượng silicon có thể tích tụ trong mắt, gây nên các tác dụng phụ tiềm tàng, bao gồm “hiện tượng đốm đen bay trước mắt” và việc tăng nhãn áp. Hơn nữa, dầu silicon có thể làm cho các protein kết tụ. Bơm tiêm 1ml thông thường bao gồm 100-800µg dầu silicon trong ống, khảo sát của nhà sản xuất chỉ ra rằng thông thường 500-1000µg được sử dụng trong các bơm tiêm nạp sẵn (Badkar et al. 2011, AAPS PharmaSciTech, 12(2):564-572). Do đó, theo một phương án, bơm tiêm theo sáng chế bao gồm ít hơn khoảng 800µg (ví dụ ít hơn khoảng 500µg, ít hơn khoảng 300µg, ít hơn khoảng 200µg, ít hơn khoảng 100µg, ít hơn khoảng 75µg, ít hơn khoảng 50µg, ít hơn khoảng 25µg, ít hơn khoảng 15µg, ít hơn khoảng 10µg) dầu silicon trong ống. Nếu bơm tiêm bao gồm mức dầu silicon thấp, có nhiều hơn khoảng 1µg, nhiều hơn khoảng 3µg, nhiều hơn khoảng 5µg, nhiều hơn khoảng 7µg hoặc nhiều hơn khoảng 10µg dầu silicon trong ống. Do đó, theo một phương án, bơm tiêm có thể bao gồm khoảng 1µg-khoảng 500µg, khoảng 3µg-khoảng 200µg, khoảng 5µg-khoảng 100µg hoặc khoảng 10µg-khoảng 50µg dầu silicon trong ống. Các phương pháp để đo lượng dầu silicon trong bơm tiêm này đã được biết đến trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, các phương pháp cân vi sai và định lượng bằng quang phổ hồng ngoại của dầu được pha loãng trong dung môi thích hợp. Các loại dầu silicon khác nhau đều thích hợp, nhưng thông thường là nhũ tương DC360 (Dow Corning®; có độ nhớt 1000cP) hoặc DC365 (Dow Corning®; dầu DC360 có độ nhớt 350cP) được sử dụng để xử lý silicon bơm tiêm. Theo một phương án, bơm tiêm nạp sẵn theo sáng chế bao gồm nhũ tương DC365.

Trong thời gian thử nghiệm, điều ngạc nhiên là, đối với các bơm tiêm có kích thước nhỏ, như các bơm tiêm đã đề cập ở trên, và đặc biệt là các bơm tiêm được mô tả kết hợp với các Fig dưới đây, các lực thoát và lực trượt đối với phần hãm trong phạm vi bơm tiêm về cơ bản không bị ảnh hưởng bằng cách làm giảm các mức xử lý silicon

thấp hơn nhiều so với mức tiêu chuẩn về các mức đã được đề cập ở đây. Điều này ngược với các suy nghĩ thông thường cho rằng nếu giảm mức dầu silicon, các lực cần thiết sẽ tăng lên (xem, ví dụ, Schoenknecht, AAPS National Biotechnology Conference 2007 – Tóm tắt số NBC07-000488, chỉ ra rằng trong khi 400 μ g dầu silicon là chấp nhận được, tính khả dụng tăng khi mức dầu silicon được tăng lên đến 800 μ g). Việc cần có lực mạnh để dịch chuyển phần hãm có thể gây ra các vấn đề trong khi sử dụng đối với người dùng, ví dụ các thiết đặt liều lượng chính xác hoặc việc phân phối liều nhịp nhàng có thể khó khăn hơn nếu cần lực mạnh đáng kể để di chuyển, và/hoặc giữ chuyển động, phần hãm. Việc tiêm nhẹ nhàng là đặc biệt quan trọng đối với các mô nhạy như mắt, khi mà sự dịch chuyển của bơm tiêm trong khi tiêm có thể làm tổn hại đến mô nội. Các lực thoát và trượt đối với các bơm tiêm nạp sẵn đã được biết đến trong lĩnh vực thường nhỏ hơn 20N, nhưng khi các bơm tiêm nạp sẵn chứa khoảng 100 μ g đến khoảng 800 μ g dầu silicon. Theo một phương án, lực lướt/trượt của phần hãm trong phạm vi bơm tiêm nạp sẵn nhỏ hơn khoảng 11N hoặc nhỏ hơn 9N, nhỏ hơn 7N, nhỏ hơn 5N hoặc nằm trong khoảng 3N đến 5N. Theo một phương án, lực thoát nhỏ hơn khoảng 11N hoặc nhỏ hơn 9N, nhỏ hơn 7N, nhỏ hơn 5N hoặc nằm trong khoảng 2N đến 5N. Lưu ý rằng các đo đạc này là đối với bơm tiêm đã được nạp, thay vì bơm tiêm rỗng. Các lực thường được đo với tốc độ di chuyển phần hãm là 190mm/phút. Theo một phương án, các lực được đo với kim tiêm 30G x 1,27 cm được gắn vào bơm tiêm. Theo một phương án, bơm tiêm có dung tích nạp tối đa danh định nằm trong khoảng 0,5-1ml, chứa lượng dầu silicon nhỏ hơn khoảng 100 μ g và có lực thoát nằm trong khoảng 2N đến 5N.

Theo một phương án, bơm tiêm có lớp phủ bên trong bằng dầu silicon có độ dày trung bình khoảng 450nm hoặc nhỏ hơn (ví dụ 400nm hoặc nhỏ hơn, 350nm hoặc nhỏ hơn, 300nm hoặc nhỏ hơn, 200nm hoặc nhỏ hơn, 100nm hoặc nhỏ hơn, 50nm hoặc nhỏ hơn, 20nm hoặc nhỏ hơn). Các phương pháp để đo độ dày của dầu silicon trong bơm tiêm đã biết đến trong lĩnh vực và bao gồm ứng dụng rap.ID Layer Explorer®, có thể được dùng để đo khối lượng dầu silicon bên trong bơm tiêm.

Theo một phương án, bơm tiêm không chứa dầu silicon, hoặc về cơ bản không chứa dầu silicon. Có thể đạt được các mức dầu silicon thấp bằng cách sử dụng các ống bơm tiêm chưa được phủ và/hoặc bằng cách tránh dùng dầu silicon làm chất bôi trơn cho các sản phẩm tiếp xúc với các chi tiết máy, hoặc các ống trong dây chuyền lắp ráp

và nạp bơm tiêm. Phương pháp khác để làm giảm mức dầu silicon và silic oxit vô cơ trong bơm tiêm nạp sẵn là tránh dùng ống silicon trong đường nạp, ví dụ ở giữa các thùng và ống chứa.

Bơm tiêm theo sáng chế cũng có thể đáp ứng các yêu cầu nhất định đối với hàm lượng hạt. Theo một phương án, dung dịch tiêm nội nhãn bao gồm không nhiều hơn 2 hạt có đường kính $\geq 50\mu\text{m}$ / ml. Theo một phương án, dung dịch tiêm nội nhãn bao gồm không nhiều hơn 5 hạt có đường kính $\geq 25\mu\text{m}$ / ml. Theo một phương án, dung dịch tiêm nội nhãn bao gồm không nhiều hơn 50 hạt có đường kính $\geq 10\mu\text{m}$ / ml. Theo một phương án, dung dịch tiêm nội nhãn bao gồm không nhiều hơn 2 hạt có đường kính $\geq 50\mu\text{m}$ / ml, không nhiều hơn 5 hạt có đường kính $\geq 25\mu\text{m}$ / ml và không nhiều hơn 50 hạt có đường kính $\geq 10\mu\text{m}$ / ml. Theo một phương án, bơm tiêm theo sáng chế đáp ứng tiêu chuẩn USP789 (United States Pharmacopoeia: Particulate Matter in Ophthalmic Solutions). Theo một phương án, bơm tiêm có mức dầu silicon thấp thích hợp cho bơm tiêm để đáp ứng tiêu chuẩn USP789.

Các chất đối kháng VEGF

Các chất đối kháng VEGF kháng thể

VEGF là protein tín hiệu đặc trưng tốt kích thích sự hình thành mạch. Hai chất đối kháng VEGF kháng thể đã được phê chuẩn để dùng ở người, cụ thể là ranibizumab (Lucentis®) và bevacizumab (Avastin®).

Các chất đối kháng VEGF không phải kháng thể

Theo một khía cạnh của sáng chế, chất đối kháng VEGF không phải kháng thể là chất bám dính miễn dịch. Một chất bám dính miễn dịch như vậy là aflibercept (Eylea®), gần đây đã được phê chuẩn để dùng ở người và còn được biết đến như là VEGF-trap (Holash et al. (2002) PNAS USA 99:11393-98; Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13:4623-7s). Aflibercept là chất đối kháng VEGF không phải kháng thể được ưu tiên sử dụng cùng với sáng chế. Aflibercept là protein dung hợp thụ thể VEGF hòa tan được tái tổ hợp ở người có chứa các đoạn của các miền ngoại bào 1 và 2 thụ thể VEGF ở người được dung hợp với phần Fc của IgG1 ở người. Nó là glycoprotein dime có trọng lượng phân tử protein là 97 kilodalton (kDa) và chứa glycosyl hóa, đóng góp thêm 15% tổng khối lượng phân tử, thu được tổng trọng lượng

phân tử là 115 kDa. Nó thường được sản xuất dưới dạng glycoprotein bằng sự biểu hiện trong các tế bào CHO K1 tái tổ hợp. Mỗi monome có thể có trình tự axit amin như dưới đây (SEQ ID NO: 1):

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLD
TLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQ
TNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQH
KKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKK
NSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG,

và các cầu nối disulfua có thể được tạo thành ở giữa các gốc 30-79, 124-185, 246-306 và 352-410 trong phạm vi mỗi monome, và ở giữa các gốc 211-211 và 214-214 ở giữa các monome.

Hiện nay, chất bám dính miễn dịch chất đối kháng VEGF không phải kháng thể đang trong tiến trình tiền lâm sàng là protein dung hợp thụ thể VEGF hòa tan được tái tổ hợp ở người tương tự với VEGF-trap có chứa các miền liên kết phối tử ngoại bào 3 và 4 từ VEGFR2/KDR, và miền 2 từ VEGFR1/Flt-1; các miền này được nối vào đoạn protein IgG Fc ở người (Li et al., 2011 Molecular Vision 17:797-803). Chất đối kháng này liên kết với các chất đồng dạng VEGF-A, VEGF-B và VEGF-C. Điều chế phân tử sử dụng hai quy trình sản xuất khác nhau tạo ra các dạng glycosyl hóa khác nhau trên các protein cuối cùng. Hai dạng glyco này được gọi là KH902 (conbercept) và KH906. Protein dung hợp này có thể có trình tự axit amin như sau (SEQ ID NO:2):

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGGRPFVEMYSEIPEIIHMTE
GRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLD TLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEI
GLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLN
CTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLT
IDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEA
TVGERVRLPAKYLGYPPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSER
DTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPGPGDKTHTCPLCPAPELLG

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKATPPVLDSFGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMH
EALHNYHTQKSLSLSPGK,

và, giống với VEGF-trap, có thể có mặt dưới dạng dime. Protein dung hợp này và các phân tử liên quan được mô tả đặc trưng cụ thể hơn trong EP1767546.

Các chất đối kháng VEGF không phải kháng thể khác bao gồm các chất giả kháng thể (ví dụ các phân tử Affibody®, affilin, affitin, anticalin, avimer, các peptit miễn Kunitz, và các monobody) có hoạt tính chất đối kháng VEGF. Điều này bao gồm các protein liên kết tái tổ hợp chứa miền lặp lại ankyrin mà liên kết VEGF-A và ngăn ngừa nó không liên kết với VEGFR-2. Một ví dụ về phân tử này là DARPin® MP0112. Miền liên kết ankyrin có thể có trình tự axit amin như sau (SEQ ID NO: 3):

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRLMANGADVNTADSTGWTPLHL
AVPWGHLEIVEVLLKYGADVNAKDFQGWTPHLAAAIGHQEIVEVLLK
NGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA,

Các protein liên kết tái tổ hợp bao gồm miền lặp ankyrin mà liên kết VEGF-A và ngăn nó không liên kết với VEGFR-2 được mô tả chi tiết hơn trong các công bố đơn quốc tế WO2010/060748 và WO2011/135067.

Các chất giả kháng thể đặc hiệu khác có hoạt tính chất đối kháng VEGF là PRS-050 anticalin được pegyl hóa có khối lượng phân tử 40kD và monobody angiocept (CT-322).

Chất đối kháng VEGF không phải kháng thể đề cập ở trên có thể được biến đổi để cải tiến hơn nữa các đặc tính dược động học hoặc sinh khả dụng của chúng. Ví dụ, chất đối kháng VEGF không phải kháng thể có thể được biến đổi về mặt hóa học (ví dụ, pegyl hóa) để kéo dài chu kỳ bán hủy in vivo của nó. Theo cách khác hoặc ngoài ra, nó có thể được biến đổi bằng cách glycosyl hóa hoặc thêm các vị trí glycosyl hóa khác nữa không có trong trình tự protein của protein tự nhiên mà chất đối kháng VEGF được tạo ra.

Các biến thể của các chất đối kháng VEGF được đề cập ở trên có các đặc tính được cải tiến đối với các ứng dụng mong muốn có thể được điều chế bằng cách thêm hoặc loại bỏ các axit amin. Thông thường, các biến thể trình tự axit amin này sẽ có một trình tự axit amin có ít nhất 60% trình tự axit amin đồng nhất với trình tự các axit amin ở SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 hoặc SEQ ID NO: 3, tốt hơn là ít nhất 80%, tốt hơn nữa là ít nhất 85%, tốt hơn nữa là ít nhất 90%, và tốt nhất là ít nhất 95%, bao gồm ví dụ, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, và 100%. Tính đồng nhất hoặc tương đồng đối với trình tự này được xác định ở đây theo tỷ lệ phần trăm của các gốc axit amin trong trình tự có thể chọn mà đồng nhất với SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 hoặc SEQ ID NO: 3, sau khi sắp xếp các trình tự và đưa vào các khoảng trống, nếu cần thiết, để đạt được tỷ lệ phần trăm trình tự đồng nhất tối đa, và không xem xét bất kỳ việc thể bảo toàn nào khác như bộ phận của sự đồng nhất trình tự.

Sự đồng nhất trình tự có thể được xác định bằng các phương pháp tiêu chuẩn thường được dùng để so sánh sự giống nhau về vị trí của các axit amin của hai polypeptit. Việc sử dụng chương trình máy tính như BLAST hoặc FASTA, hai polypeptit được sắp xếp để đạt được tương hợp tối ưu của các axit amin tương ứng của chúng (hoặc là dọc theo chiều dài đầy đủ của một hoặc cả hai trình tự hoặc dọc theo phần đã định của một hoặc cả hai trình tự). Các chương trình máy tính tạo ra điểm phạt khoảng mở mặc định và điểm phạt khoảng trống mặc định, và ma trận điểm như PAM 250 [ma trận điểm tiêu chuẩn; xem trong Dayhoff et al., in Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3 (1978)] có thể được sử dụng kết hợp với chương trình máy tính. Ví dụ, tỷ lệ phần trăm đồng nhất có thể được tính toán như sau: tổng số lượng của các đoạn giống nhau nhân với 100 và sau đó chia cho tổng chiều dài của trình tự dài nhất trong phạm vi nhíp tiếp hợp và số lượng các nhíp được chèn vào các trình tự dài nhất để sắp xếp hai trình tự.

Tốt hơn là chất đối kháng VEGF không phải kháng thể theo sáng chế liên kết với VEGF qua một hoặc nhiều miền protein mà không được tạo dẫn xuất từ miền liên kết kháng nguyên của kháng thể. Chất đối kháng VEGF không phải kháng thể theo sáng chế tốt hơn là có protein, nhưng có thể bao gồm các biến đổi là không có protein (ví dụ, pegyl hóa, glycosyl hóa).

Liệu pháp

Bơm tiêm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ở mắt, bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh màng tạo mạch mới, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi (cả dạng ướt và dạng khô), chứng phù điểm vàng thứ phát dẫn đến chứng tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) bao gồm cả RVO nhánh (bRVO) và RVO trung tâm (cRVO), bệnh màng tạo mạch mới thứ phát dẫn đến cận thị bệnh lý (PM), chứng phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh màng lưới đái tháo đường, và bệnh màng lưới tăng sinh.

Do đó, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân mắc các bệnh ở mắt trong số các bệnh: bệnh màng tạo mạch mới, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi dạng ướt, chứng phù điểm vàng thứ phát dẫn đến chứng tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) bao gồm cả RVO nhánh (bRVO) và RVO trung tâm (cRVO), bệnh màng tạo mạch mới thứ phát dẫn đến cận thị bệnh lý (PM), chứng phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh màng lưới đái tháo đường, và bệnh màng lưới tăng sinh, bao gồm bước tiêm dung dịch tiêm nội nhãn cho bệnh nhân bằng bơm tiêm nạp sẵn theo sáng chế. Phương pháp này tốt hơn là bao gồm thêm bước mỗi ban đầu trong đó bác sỹ ấn pittông của bơm tiêm nạp sẵn để căn phần định trước của phần hãm với điểm môi.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở mắt chọn từ các bệnh: bệnh màng tạo mạch mới, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi dạng ướt, chứng phù điểm vàng thứ phát dẫn đến chứng tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) bao gồm cả RVO nhánh (bRVO) và RVO trung tâm (cRVO), bệnh màng tạo mạch mới thứ phát dẫn đến cận thị bệnh lý (PM), chứng phù điểm vàng do tiểu đường (DME), bệnh màng lưới đái tháo đường, và bệnh màng lưới tăng sinh, bao gồm bước tiêm chất đối kháng VEGF không phải kháng thể bằng bơm tiêm nạp sẵn theo sáng chế, trong đó bệnh nhân đã nhận được sự điều trị trước đó bằng chất đối kháng VEGF kháng thể.

Bộ kit

Sáng chế còn đề xuất các bộ kit bao gồm các bơm tiêm nạp sẵn theo sáng chế. Theo một phương án, bộ kit này bao gồm bơm tiêm nạp sẵn theo sáng chế trong bao gói. Bao gói may tự bản thân nó đã vô trùng ở phía bên trong. Theo một phương án, các bơm tiêm theo sáng chế có thể được đặt bên trong các bao gói này trước khi trải qua sự khử trùng, ví dụ khử trùng cuối.

Bộ kit này còn có thể bao gồm kim tiêm để tiêm chất đối kháng VEGF. Nếu chất đối kháng VEGF được tiêm nội nhãn, thường sử dụng kim tiêm cỡ 30 x ½ inch (1,27mm), tuy nhiên, có thể sử dụng các kim tiêm cỡ 31 và 32. Đối với việc tiêm nội nhãn, các kim tiêm cỡ 33 hoặc 34 có thể được sử dụng thay thế. Các bộ kit này có thể còn bao gồm các hướng dẫn sử dụng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất bìa cứng chứa bơm tiêm nạp sẵn theo sáng chế được đựng trong bao gói, kim tiêm và có thể có các hướng dẫn tiêm.

Sự khử trùng

Như đã đề cập ở trên, quy trình khử trùng cuối có thể được sử dụng để khử trùng bơm tiêm và quy trình này có thể sử dụng các quy trình đã biết như quy trình khử trùng bằng etylen oxit (EtO) hoặc hydro peroxit (H_2O_2). Các kim tiêm được sử dụng cùng bơm tiêm có thể được khử trùng bằng phương pháp tương tự với phương pháp khử trùng bộ kit theo sáng chế.

Bao gói được tiếp xúc với khí khử trùng cho đến khi phía ngoài của bơm tiêm được khử trùng. Sau quy trình này, bề mặt bên ngoài của bơm tiêm có thể duy trì sự vô trùng (trong bao gói của nó) trong vòng 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng, 24 tháng hoặc lâu hơn. Do đó, Theo một phương án, bơm tiêm theo sáng chế (trong bao gói của nó) có thể có thời hạn sử dụng đến 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng, 24 tháng hoặc lâu hơn. Theo một phương án, có ít hơn một bơm tiêm trong khoảng một triệu bơm tiêm được phát hiện là có sự hiện diện của vi khuẩn trên bề mặt bên ngoài của bơm tiêm sau 18 tháng cất trữ. Theo một phương án, bơm tiêm nạp sẵn đã được khử trùng bằng EtO với mức đảm bảo vô trùng ít nhất 10^{-6} . Theo một phương án, bơm tiêm nạp sẵn đã được khử trùng bằng hydro peroxit với mức đảm bảo vô trùng ít nhất 10^{-6} . Tất nhiên, với yêu cầu là các lượng đáng kể khí khử trùng không được xâm nhập vào buồng dung tích biến thiên của bơm tiêm. Thuật ngữ “các lượng đáng kể” như được sử dụng ở đây đề cập đến lượng khí có thể gây nên sự biến đổi không chấp nhận được của dung dịch tiêm nội nhãn trong phạm vi buồng dung tích biến thiên. Theo một phương án, quy trình khử trùng gây nên sự alkyl hóa $\leq 10\%$ (tốt hơn là $\leq 5\%$, $\leq 3\%$, $\leq 1\%$) chất đối kháng VEGF. Theo một phương án, bơm tiêm nạp sẵn đã được khử trùng bằng EtO, nhưng bề mặt bên ngoài của bơm tiêm vẫn còn $\leq 1\text{ppm}$, tốt hơn là $\leq 0,2\text{ppm}$ phần dư EtO. Theo một phương án, bơm tiêm nạp sẵn đã được khử trùng

bằng hydro peroxit, nhưng bề mặt bên ngoài của bơm tiêm vẫn còn $\leq 1\text{ppm}$, tốt hơn là $\leq 0,2\text{ppm}$ phần dư hydro peroxit. Theo một phương án khác, bơm tiêm nạp sẵn đã được khử trùng bằng EtO, và tổng phần dư EtO có mặt ở bên ngoài bơm tiêm và bên trong bao gói là $\leq 0,1\text{mg}$. Theo một phương án khác, bơm tiêm nạp sẵn đã được khử trùng bằng hydro peroxit, và tổng phần dư hydro peroxit có mặt ở bên ngoài bơm tiêm và bên trong bao gói là $\leq 0,1\text{mg}$.

Các thuật ngữ

Thuật ngữ “bao gồm” có nghĩa là “gồm” cũng như “gồm có” ví dụ, nói chế phẩm “bao gồm” X thì có thể chỉ gồm có X hoặc có thể bao gồm cả chất khác nữa ví dụ X + Y.

Thuật ngữ “khoảng” đi cùng với trị x có nghĩa là, ví dụ, $x \pm 10\%$.

Liên quan đến tỷ lệ phần trăm đồng nhất trình tự giữa hai trình tự axit amin có nghĩa là, khi sắp xếp, tỷ lệ phần trăm tương đồng của các axit amin khi so sánh hai trình tự với nhau. Sự sắp xếp và tỷ lệ đồng đều hoặc sự đồng nhất trình tự có thể được xác định bằng các chương trình phần mềm đã được biết đến trong lĩnh vực, ví dụ các chương trình này đã được mô tả trong phần 7.7.18 của Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987) phần phụ 30. Sự sắp xếp ưu tiên được xác định theo thuật toán tìm kiếm tương đồng Smith-Waterman bằng tìm kiếm khoảng trống affin với điểm phạt mở khoảng trống 12 và điểm phạt mở rộng khoảng trống 2, ma trận BLOSUM 62. Thuật toán tìm kiếm tương đồng Smith-Waterman được bộc lộ trong Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482-489

Sáng chế sau đây sẽ được mô tả chi tiết hơn, bằng các ví dụ, tham chiếu đến các hình vẽ.

Fig. 1 thể hiện hình chiếu cạnh của bơm tiêm 1 bao gồm phần thân 2, pittông 4, cỡ chặn lùi 6 và dụng cụ bịt kín 8.

Fig. 2 thể hiện mặt cắt dọc bơm tiêm 1 ở Fig. 1. Bơm tiêm 1 thích hợp để sử dụng trong việc tiêm nội nhãn. Bơm tiêm 1 bao gồm phần thân 2, phần hãm 10 và pittông 4. Bơm tiêm 1 kéo dài dọc theo trục thứ nhất A. Phần thân 2 bao gồm cửa ra 12 ở đầu ra 14 và phần hãm 10 được bố trí trong phạm vi phần thân 2 sao cho mặt trước 16 của phần hãm 10 và phần thân 2 xác định buồng dung tích biến thiên 18. Buồng dung tích biến

thiên 18 chứa thuốc tiêm 20 bao gồm dung dịch tiêm nội nhãn chứa chất đối kháng VEGF như ranibizumab. Dịch tiêm 20 có thể được phun qua cửa ra 12 bằng sự dịch chuyển của phần hãm 10 hướng về đầu ra 14 do đó làm giảm dung tích của buồng dung tích biến thiên 18. Pittông 4 bao gồm bề mặt tiếp xúc pittông 22 ở đầu thứ nhất 24 và cần 26 kéo dài giữa bề mặt tiếp xúc pittông 22 và phần phía sau 25. Bề mặt tiếp xúc pittông 22 được bố trí để tiếp xúc với phần hãm 10, sao cho pittông 4 có thể được dùng để dịch chuyển phần hãm 10 hướng về đầu ra 14 của phần thân 2. Sự dịch chuyển này làm giảm dung tích của buồng dung tích biến thiên 18 và làm cho chất lỏng ở đó được phun qua cửa ra.

Cử chặn lùi 6 được gắn vào phần thân 2 bằng cách gắn vào gờ tận cùng 28 của phần thân 2. Cử chặn lùi 6 bao gồm phần kẹp 30 được lắp đặt để về cơ bản kẹp ít nhất một số gờ tận cùng 28 của phần thân 2. Cử chặn lùi 6 được lắp đặt để gắn với phần thân 2 từ mặt cạnh bằng cách để cho một mặt của cử chặn lùi 6 mở sao cho cử chặn lùi 6 có thể vừa với bơm tiêm 2.

Phần thân 2 xác định lỗ về cơ bản là hình trụ 36 mà có bán kính khoan. Cần 26 bao gồm vai cần 32 hướng ra khỏi đầu ra 14. Vai cần 32 kéo dài đến bán kính vai cần từ trục thứ nhất A sao cho nó chỉ hơi nhỏ hơn bán kính lỗ cho nên vai vừa khít trong phạm vi lỗ khoan 36. Cử chặn lùi 6 bao gồm vai cử chặn lùi 34 hướng về đầu ra 14. Các vai 32, 34 được cấu hình để cộng tác để về cơ bản ngăn sự chuyển động của cần 26 ra khỏi đầu ra 14 khi vai cử chặn lùi 34 và vai cần 32 tiếp xúc với nhau. Vai cử chặn lùi 34 kéo dài từ bên ngoài bán kính lỗ đến bán kính nhỏ hơn bán kính vai cần cho nên vai cần 32 không thể vượt quá vai cử chặn lùi 34 bằng cách dịch chuyển dọc theo trục thứ nhất A. Trong trường hợp này, vai cần 32 về cơ bản là hình đĩa hoặc hình vòng và vai cử chặn lùi 34 bao gồm một vòng cung ở xung quanh đầu phía sau 38 của phần thân 2.

Cử chặn lùi 6 còn bao gồm hai phần lõi hình ngón tay 40 kéo dài theo hai hướng ngược nhau cách xa phần thân 2 về cơ bản vuông góc với trục thứ nhất A để dễ dàng xử lý bằng tay bơm tiêm 1 khi sử dụng.

Trong ví dụ này, bơm tiêm bao gồm phần thân 2 dung tích 0,5ml được nạp khoảng 0,1 - 0,3 ml thuốc tiêm 20 chứa dung dịch tiêm 10mg/ml chứa ranibizumab. Phần thân bơm tiêm 2 có đường kính trong nằm trong khoảng 4,5mm đến 4,8mm, độ dài vào khoảng 45mm đến 50mm.

Pittông 4 và phần hãm 10 sẽ được mô tả chi tiết hơn khi tham chiếu đến các Fig. tiếp theo.

Fig. 3 thể hiện hình chiếu phối cảnh của pittông 4 ở Fig. 1 thể hiện bề mặt tiếp xúc pittông 22 ở đầu thứ nhất 24 của pittông 4. Cần 26 kéo dài từ đầu thứ nhất 24 đến phần phía sau 25. Phần phía sau 25 bao gồm gờ hình đĩa 42 để làm cho người dùng dễ xử lý thiết bị. Gờ 42 tạo thành diện tích bề mặt rộng hơn để tiếp xúc bởi người dùng so với đầu trần của cần 26.

Fig. 4 thể hiện mặt cắt ngang phần thân bơm tiêm 2 và cần 26. Cần 26 bao gồm bốn vành dọc 44 và góc giữa các gân là 90°.

Fig. 5 thể hiện hình chiếu chi tiết của phần hãm 10 thể hiện bề mặt trước hình nón 16 và ba vành hình tròn 52,54,56 ở xung quanh phần thân về cơ bản hình trụ 58. Khoảng cách trục giữa vành thứ nhất 52 và vành cuối cùng 56 là khoảng 3mm. Bề mặt sau 60 của phần hãm 10 bao gồm về cơ bản rãnh trung tâm 62. Rãnh trung tâm 62 bao gồm lỗ khởi đầu 64 có đường kính thứ nhất. Lỗ khởi đầu 64 dẫn từ bề mặt sau 60 vào trong phần hãm 10 đến rãnh bên trong 66 có đường kính thứ hai, đường kính thứ hai lớn hơn đường kính thứ nhất.

Các lực dịch chuyển phần hãm

Các bơm tiêm 0,5ml được xử lý silicon bằng <100μg dầu silicon, được nạp Lucentis, gồm một trong hai thiết kế phần hãm khác nhau được kiểm tra lực bộc phát và lực trượt trung bình và lớn nhất. Trước khi kiểm tra, các kim tiêm 30G x 0,5 inch (1,27 cm) được gắn vào các bơm tiêm. Thực hiện kiểm tra tốc độ của phần hãm đạt 190mm/phút trên quỹ đạo dịch chuyển 10,9mm. Thiết kế phần hãm 2 có khoảng cách giữa vành hình tròn phía trước và vành hình tròn phía sau tăng 45%. Kết quả được thể hiện trong bảng sau đây.

		Thiết kế phần hãm 1			Thiết kế phần hãm 2	
		Lô A	Lô B	Lô C	Lô D	Lô E
Lực bộc phát các bơm tiêm	Giá trị trung bình của 10 bơm tiêm	2,2N	2,3N	1,9N	2,1N	2,5N
	Giá trị lớn	2,5N	2,5N	2,3N	2,6N	2,7N

	nhất của từng bơm tiêm					
Lực trượt	Giá trị trung bình của 10 bơm tiêm	3,1N	3,2N	3,1N	4,1N	4,6N
	Giá trị lớn nhất của từng bơm tiêm	3,5N	3,5N	3,6N	4,7N	4,8N

Đối với cả hai thiết kế phân hãm, lực bộc phát trung bình và lớn nhất vẫn nhỏ hơn 3N. Đối với cả hai thiết kế phân hãm, lực trượt trung bình và lớn nhất vẫn nhỏ hơn 5N.

Cần phải hiểu rằng các phương án trên đây chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế và có thể thực hiện được các biến đổi tương đương .

Yêu cầu bảo hộ

1. Bơm tiêm nạp sẵn vô trùng để tiêm nội nhãn, bơm tiêm này bao gồm phần thân bằng thủy tinh tạo thành ruột ống, phần hãm và chứa dung dịch tiêm nội nhãn bao gồm chất đối kháng VEGF, trong đó:
 - (a) bơm tiêm này có dung tích nạp tối đa danh định từ khoảng 0,5ml đến khoảng 1ml,
 - (b) ống bơm tiêm chứa từ khoảng 1 μ g đến 100 μ g dầu silicon,
 - (c) dung dịch chất đối kháng VEGF chứa không nhiều hơn 2 hạt có đường kính $\geq 50\mu\text{m/ml}$ và trong đó bơm tiêm có lực thoát phần hãm nhỏ hơn khoảng 11N.
2. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó ống bơm tiêm có lớp phủ dầu silicon bên trong có độ dày trung bình khoảng 450nm hoặc nhỏ hơn.
3. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó ống bơm tiêm có lớp phủ dầu silicon bên trong có trọng lượng từ khoảng 3 μ g đến khoảng 100 μ g.
4. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó dầu silicon là nhũ tương DC365.
5. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó dung dịch chất đối kháng VEGF còn chứa một hoặc nhiều trong số (i) không nhiều hơn 5 hạt có đường kính $\geq 25\mu\text{m/ml}$, và (ii) không nhiều hơn 50 hạt có đường kính $\geq 10\mu\text{m/ml}$.
6. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó dung dịch chất đối kháng VEGF đáp ứng tiêu chuẩn Dược điển Mỹ 789 (US Pharmacopeia 789 - US789).
7. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó chất đối kháng VEGF là kháng thể kháng VEGF.
8. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 7, trong đó kháng thể kháng VEGF là ranibizumab.
9. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 8, trong đó ranibizumab có nồng độ là 10mg/ml.
10. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 8, trong đó dầu silicon có độ nhớt là khoảng 350cP, và dung dịch chất đối kháng VEGF còn chứa một hoặc nhiều trong số (i) không nhiều hơn 5 hạt có đường kính $\geq 25\mu\text{m/ml}$, và (ii) không nhiều hơn 50 hạt có kích thước $\geq 10\mu\text{m/ml}$.

11. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó chất đối kháng VEGF là chất đối kháng VEGF không phải kháng thể.
12. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 11, trong đó chất đối kháng VEGF không phải kháng thể là aflibercept hoặc conbercept.
13. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 12, trong đó chất đối kháng VEGF không phải kháng thể là aflibercept ở nồng độ 40mg/ml.
14. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó bơm tiêm này có lực thoát phần hãm nhỏ hơn khoảng 5N, và trong đó bơm tiêm có lực trượt phần hãm nhỏ hơn khoảng 5N.
15. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 14, trong đó lực thoát phần hãm hoặc lực trượt phần hãm được đo bằng cách sử dụng bơm tiêm đã được nạp, ở tốc độ di chuyển phần hãm là 190mm/ phút, với kim tiêm 30G×1,27cm được gắn vào bơm tiêm.
16. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó bơm tiêm có lực trượt phần hãm nhỏ hơn khoảng 1N.
17. Bao gói chứa bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó bơm tiêm này đã được khử trùng bằng cách sử dụng EtO hoặc H₂O₂.
18. Bao gói chứa bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 17, trong đó bề mặt bên ngoài của bơm tiêm có phần dư EtO hoặc H₂O₂ ≤1ppm.
19. Bao gói chứa bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 17, trong đó bơm tiêm này đã được khử trùng bằng cách sử dụng EtO hoặc H₂O₂ và tổng phần dư EtO hoặc H₂O₂ ở bên ngoài bơm tiêm và bên trong bao gói ≤0,1mg.
20. Bao gói chứa bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 18, trong đó ≤5% chất đối kháng VEGF được alkyl hóa.
21. Bao gói chứa bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 17, trong đó bơm tiêm này đã được khử trùng bằng cách sử dụng EtO hoặc H₂O₂ với mức đảm bảo vô trùng ít nhất là 10⁻⁶.
22. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó ống bơm tiêm có lớp phủ dầu silicon bên trong có trọng lượng từ khoảng 1 đến khoảng 50μg.
23. Bơm tiêm nạp sẵn theo điểm 1, trong đó dầu silicon có độ nhớt là khoảng 350cP.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Novartis AG

<120> BOM TIÊM NẠP SẴN VỎ TRÙNG ĐỂ TIÊM NỘI NHÃN VÀ BAO GÓI CHỨA BOM TIÊM NÀY

<130> PAT055157-WO-PCT

<160> 3

<170> Phiên bản patent 3.5

<210> 1

<211> 431

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<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					80

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
 145 150 155 160

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
 225 230 235 240

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> Trình tự nhân tạo
<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> Trình tự nhân tạo

<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

1/1

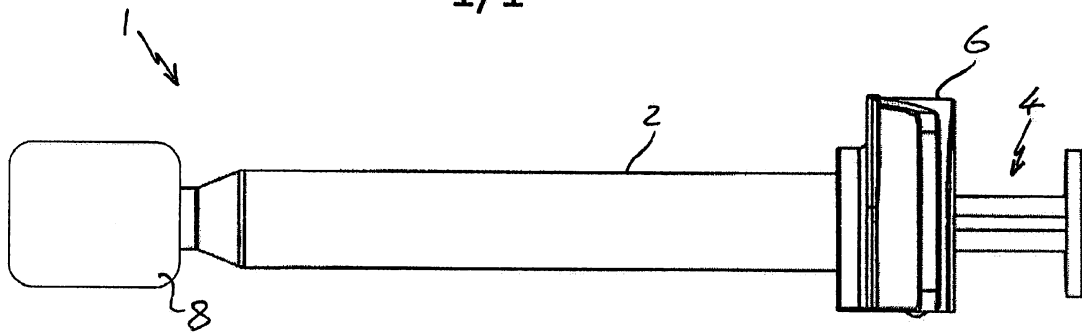


Fig 1

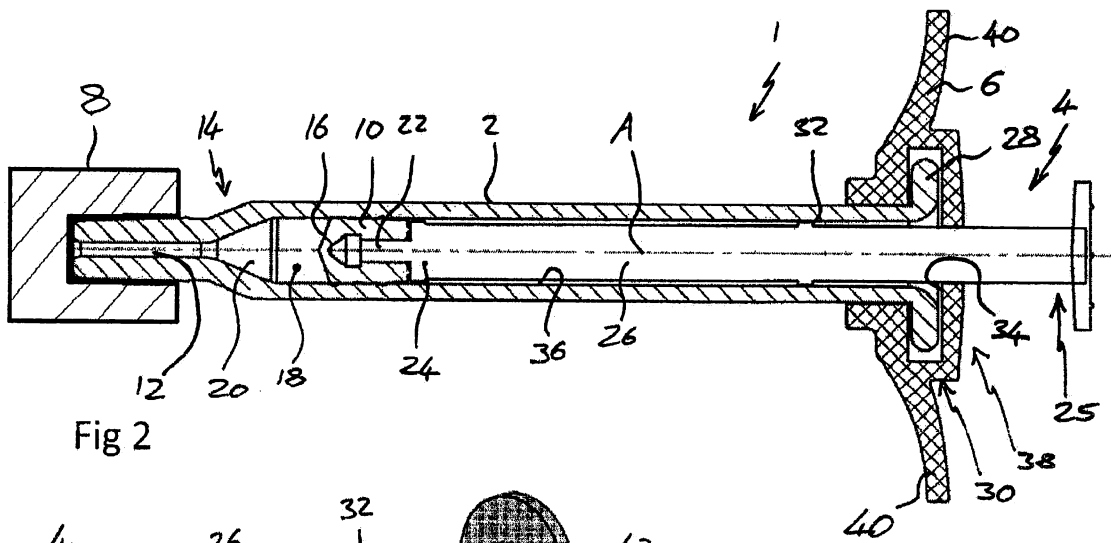


Fig 2

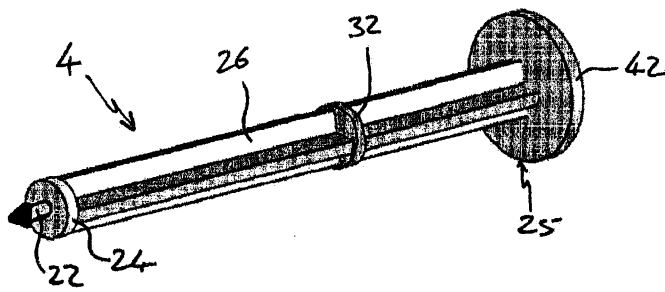


Fig 3

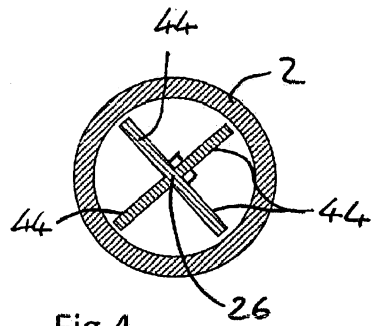


Fig 4

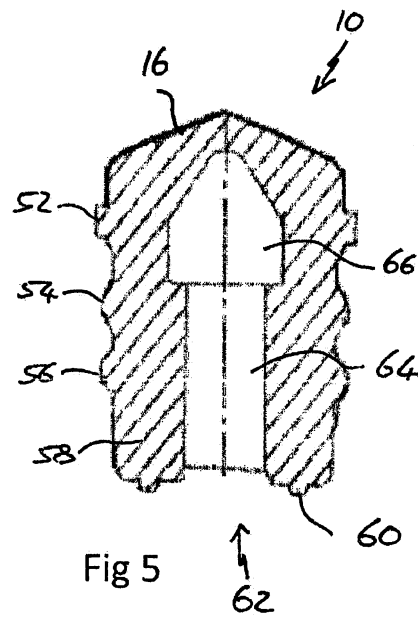


Fig 5