

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045636**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.13

(51) Int. Cl. **B65B 3/00** (2006.01)

(21) Номер заявки
202090085

(22) Дата подачи заявки
2017.06.29

(54) **УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ ПЕРЕПОЛНЕНИЯ КОНТЕЙНЕРА С
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**

(43) **2020.04.20**

(56) US-A1-2006168916

(86) **PCT/US2017/040011**

EP-A1-1270412

(87) **WO 2019/005072 2019.01.03**

WO-A1-9852632

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

US-A1-2005029307

РИДЖЕНЕРОН

US-A1-2012164226

ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК. (US)

US-A1-2001018937

WO-A2-2004050038

US-A-4357971

(72) Изобретатель:
**Дикс Дэниел Б., Камен Дуглас, Грэхем
Кеннет С. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны способы переполнения компонентов первичной упаковки и лекарственные препараты, приготовленные в соответствии с этими способами. Способы могут включать введение объема фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы внутрь компонента первичной упаковки, имеющего номинальный объем, при этом объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы превышает номинальный объем компонента первичной упаковки. В некоторых случаях компонент первичной упаковки может представлять собой предварительно заполняемый шприц.

045636
B1

045636
B1

Область техники

Различные варианты реализации данного изобретения относятся к устройствам и способам для переполнения компонентов первичной упаковки. Более конкретно, конкретные варианты реализации данного изобретения относятся к устройствам и способам для переполнения шприцев, включая предварительно заполненные шприцы.

Введение

Компоненты первичной упаковки, такие как шприцы, контейнеры с жидкостью для внутривенного введения, ампулы и другие контейнеры с лекарственными средствами, предназначены для хранения максимального объема лекарственного средства в виде лекарственной формы или другой жидкости. Например, шприц может быть изготовлен и продан с номинальным объемом или максимальным объемом, с которым шприц был проверен на предмет вместимости, в то же время обеспечивая надлежащее функционирование пробки шприца, поршня и других частей, без ущерба для содержимого или целостности укупоренного шприца. В частности, номинальный объем предварительно заполненного шприца может быть указан таким образом, чтобы гарантировать, что шприц после заполнения сохраняет свою целостность при использовании различных процессов после заполнения, таких как упаковка и перевозка. Тем не менее, в некоторых ситуациях номинальный объем компонента первичной упаковки может быть меньше, чем требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы для включения в компонент первичной упаковки, например, в связи с несоответствием между номинальным объемом упаковки и требуемым объемом дозирования или отсутствием подходящей упаковки большего размера.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к лекарственным препаратам и способам их приготовления. В частности, данное изобретение относится к переполнению компонентов первичной упаковки с использованием фармацевтических субстанций в виде лекарственной формы.

В аспекте данного изобретения предложен способ приготовления лекарственного препарата, включающий введение объема фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы в компонент первичной упаковки, при этом объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы является большим, чем номинальный объем компонента первичной упаковки, и размещение пробки в компоненте первичной упаковки, причем размещение пробки включает создание вакуума около пробки.

В варианте реализации данного изобретения компонент первичной упаковки представляет собой шприц. В дополнительном варианте реализации данного изобретения компонент первичной упаковки представляет собой предварительно заполненный шприц. В дополнительном варианте реализации данного изобретения компонент первичной упаковки представляет собой предварительно заполненный шприц, имеющий номинальный объем, который составляет по меньшей мере 1 мл. В еще одном варианте реализации данного изобретения компонент первичной упаковки представляет собой предварительно заполненный шприц, номинальный объем которого составляет 1 мл, а размещение пробки внутри компонента первичной упаковки включает в себя введение пробки в корпус шприца таким образом, чтобы конец пробки, расположенный наиболее близко к фланцу шприца, находился на расстоянии от около 2,5 мм до около 5,0 мм от фланца шприца. В другом варианте реализации данного изобретения применение вакуума к части компонента первичной упаковки включает в себя воздействие на часть компонента первичной упаковки давлением от 70 до 75 мБар.

В одном варианте реализации данного изобретения объем лекарственного вещества составляет от 1,05 до 1,30 мл. В дополнительном варианте реализации данного изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы составляет от около 110 до около 140% от номинального объема компонента первичной упаковки. В другом варианте реализации данного изобретения фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы по меньшей мере на 0,05 мл превышает номинальный объем компонента первичной упаковки. В дополнительном варианте реализации данного изобретения фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы включает одно из следующего: белок, нуклеиновую кислоту или лекарственное средство для генной терапии. В еще одном варианте реализации данного изобретения фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы содержит антитело и, по меньшей мере одно вспомогательное вещество. В другом варианте реализации данного изобретения фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы содержит раствор антитела, в котором антитело находится в растворе в концентрации по меньшей мере 100 мг/мл. В дополнительном варианте реализации данного изобретения фармацевтические субстанции в виде лекарственной формы содержат антитело и имеют вязкость по меньшей мере 5 сП.

В одном варианте реализации данного изобретения способ включает размещение компонента первичной упаковки внутри дополнительной упаковки. В другом варианте реализации данного изобретения способ может повторяться для каждого из множества компонентов первичной упаковки в партии. Например, партия компонентов первичной упаковки может содержать 80 предварительно заполненных шприцев.

В дополнительном аспекте данного изобретения лекарственный препарат получают одним из вышеописанных способов.

В другом аспекте данного изобретения предложен способ приготовления лекарственного препарата, включающий введение объема фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы внутрь предварительно заполненного шприца, при этом фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы содержит антитело, причем объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы является большим, чем номинальный объем предварительно заполненного шприца, а закрытие предварительно заполненного шприца производится с использованием одного из следующих способов: вакуумный укупорочный процесс или укупорочный процесс с помощью вакуума.

В другом аспекте изобретения предложен лекарственный препарат, содержащий компонент первичной упаковки, имеющий номинальный объем, объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы в составе компонента первичной упаковки, при этом объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы является большим, чем номинальный объем, и пробка. В варианте реализации данного аспекта изобретения компонент первичной упаковки представляет собой предварительно заполненный шприц. В дополнительном варианте реализации данного изобретения предварительно заполненный шприц имеет корпус и фланец, окружающий отверстие в корпусе, и минимальное расстояние между фланцем и пробкой составляет по меньшей мере 2,5 мм. В еще одном варианте реализации данного изобретения номинальный объем составляет 1 мл, а объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы составляет по меньшей мере 1,05 мл. В другом варианте реализации данного изобретения фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы содержит белок, нуклеиновую кислоту, компонент крови, вакцину, антиаллергенное средство, лекарственное средство для генной терапии, антибиотик, лекарственное средство для обезболивания, анестетик и/или гормон. В дополнительном варианте реализации данного изобретения фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы содержит антитело.

Краткое описание графических материалов

Прилагаемые графические материалы, которые включены и составляют часть этого описания, иллюстрируют различные приводимые в качестве примера варианты реализации изобретения и вместе с описанием служат для объяснения принципов раскрытых вариантов реализации изобретения. Графические материалы показывают различные аспекты данного изобретения и, где это целесообразно, ссылочные позиции, иллюстрирующие одинаковые конструкции, компоненты, материалы и/или элементы на разных фигурах, обозначены одинаково. Понятно, что различные комбинации конструкций, компонентов и/или элементов, кроме тех, которые конкретно показаны, рассматриваются и находятся в пределах объема данного изобретения.

Существуют много изобретений, описанных и проиллюстрированных в данном документе. Описанные изобретения не ограничены каким-либо отдельным аспектом или вариантом реализации изобретения, а также никакими комбинациями и/или комбинациями таких аспектов и/или вариантов реализации изобретения. Кроме того, каждый из аспектов описанных изобретений и/или их вариантов реализации изобретений может быть использован отдельно или в сочетании с одним или более другими аспектами описанных изобретений и/или их вариантами реализации изобретений. Для краткости некоторые перестановки и комбинации не обсуждаются и/или не иллюстрируются отдельно в данном документе. В частности, варианты реализации данного изобретения или воплощения, описанные в данном документе как "приводимые в качестве примера", не должны рассматриваться как предпочтительные или преимущественные, например, по сравнению с другими вариантами реализации данного изобретения или воплощениями; скорее, они предназначены для отражения или указания того, что вариант (варианты) реализации изобретения является (являются) "примером" варианта (вариантов) реализации изобретения.

На фиг. 1А и 1В представлены графики, показывающие вязкости приводимых в качестве примера растворов антител в зависимости от концентрации, состава и температуры антитела.

На фиг. 2А и 2В представлены схематичные графические материалы компонентов приводимого в качестве примера компонента первичной упаковки, пригодного для переполнения, в соответствии с данным изобретением.

На фиг. 3А представлены схематичные графические материалы приводимого в качестве примера переполненного и закупоренного компонента первичной упаковки в соответствии с данным изобретением.

На фиг. 3В представлены другие схематичные графические материалы приводимого в качестве примера переполненного и закупоренного компонента первичной упаковки в соответствии с данным изобретением.

На фиг. 3С и 3Д представлены частичные схематичные графические материалы приводимого в качестве примера переполненного и закупоренного компонента первичной упаковки в соответствии с данным изобретением.

На фиг. 4 представлена блок-схема последовательности операций приводимого в качестве примера способа переполнения компонента первичной упаковки в соответствии с данным изобретением.

На фиг. 5А-5Д представлены схематические графические материалы этапов в приводимом в качестве примера процессе закупорки переполненного компонента первичной упаковки.

На фиг. 6А-6Е представлены схематические графические материалы этапов в другом приводимом в

качестве примера процессе закупорки переполненного компонента первичной упаковки.

Используемые в данном документе термины "содержит", "содержащий", "включает", "включающий" или любой другой их вариант предназначены для охвата неисключительного включения, в результате чего процесс, способ, изделие или устройство, которые содержат список элементов, не включают в себя только эти элементы, но могут включать в себя другие элементы, которые явно не перечислены или не присущи такому процессу, способу, изделию или устройству. Термин "приводимые в качестве примера" используется в смысле "пример", а не "идеальный". В дополнение к этому, термины "первый", "второй" и что-либо подобное, в данном документе не обозначают какой-либо порядок, количество или важность, но скорее используются для того, чтобы отличить элемент, конструкцию, этап или процесс от другого. Кроме того, единственное число существительных в данном документе не обозначает ограничение количества, а скорее обозначает наличие одного или более указанных элементов.

Подробное описание сущности изобретения

Варианты реализации данного изобретения относятся к системам и способам переполнения компонентов первичной упаковки. Например, варианты реализации данного изобретения могут относиться к системам и способам для переполнения контейнеров с лекарственными средствами, таких как шприцы. Более конкретно, варианты реализации данного изобретения могут относиться, например, к системам и способам для переполнения предварительно заполняемых шприцев ("prefillable syringes - PFS") для упаковки, продажи и коммерческого использования. Термин "переполнение" в контексте данного изобретения относится к заполнению контейнера большим объемом вещества, чем номинальный объем контейнера, в то же время при этом сохраняется желаемый уровень безопасности и/или целостности в отношении контейнера и его содержимого.

Термин "номинальный объем" (также называемый как "заданный объем" или "указанная вместимость") контейнера означает максимальную вместимость контейнера, указанную изготовителем контейнера или организацией по стандартам безопасности. Изготовитель или организация по стандартам безопасности могут задавать номинальный объем контейнера для того, чтобы указать, что контейнер может быть заполнен этим объемом жидкости (либо асептически, или же нет) и может быть закрыт, закупорен, простерилизован, упакован, транспортирован и/или использован при сохранности целостности герметизации контейнера, а также при сохранении безопасности, стерильности и/или асептических свойств содержащейся внутри жидкости. При определении номинального объема контейнера производитель или организация по стандартам безопасности также могут учитывать изменчивость, которая возникает во время обычных процедур заполнения, закрытия, закупорки, упаковки, транспортировки и применения. Например, предварительно заполненный шприц может быть заполнен до своего номинального объема жидкости либо вручную, или же с использованием механизмов, а затем может быть либо закупорен с использованием выпускной трубки, либо с использованием вакуума, при этом механизмы и инструменты для наполнения и закупорки не будут соприкасаться с содержимым шприца и потенциально его загрязнять.

Переполнение контейнера может состоять из заполнения контейнера большим количеством жидкости, чем его номинальный объем жидкости. Например, переполнение предварительно заполняемого шприца PFS, который имеет номинальный объем 1 мл жидкости может включать в себя заполнение цилиндра предварительно заполняемого шприца PFS более чем 1 мл жидкости и закупорку предварительно заполняемого шприца PFS с таким условием, чтобы была малая вероятность того, что пробка будет перемещена, смещена или иным образом повреждена во время стандартной упаковки, транспортировки или применения, как будет более подробно описано ниже.

Термин "фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы" относится к веществу, которое содержит терапевтический ингредиент (например, активный фармацевтический ингредиент, такой как биологический или традиционный фармацевтический продукт) и одно или более вспомогательных веществ и разбавителей. Используемый в данном документе термин "лекарственный препарат" может относиться к объему фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, распределенной в компоненте первичной упаковки для упаковки, транспортировки, доставки и/или введения пациенту.

Термин "компонент первичной упаковки" относится к компоненту упаковки для лекарственного средства, такому как контейнер для лекарственного средства, который сконструирован и изготовлен для непосредственного физического соприкосновения с фармацевтической субстанцией в виде лекарственной формы. (См., например, Guidance for Industry on Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, and Center for Biologics Evaluation and Research (май 1999 г.), которое включено в данное описание посредством ссылки). Примеры компонентов первичной упаковки включают в себя предварительно заполненные шприцы, шприцы Люэра, картриджи и ампулы, изготовленные из стекла, пластика и/или других материалов.

Как правило, является желательным, чтобы компонент первичной упаковки, в который упакована фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы (например, в процессе асептического наполнения или в процессе неасептического наполнения), был простерилизован, продан и/или использован, содержал подходящее или требуемое количество готовой фармацевтической субстанции в виде лекарст-

венной формы для использования (такой как, например, однократная доза фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы), а также при этом в то же время сохранял способность выдерживать процессы упаковки, транспортировки и использования, оставаясь безопасным и закрытым, поддерживая структурную целостность и стерильность (например, в асептических условиях), оставаясь безопасным для обращения медицинскими работниками, пациентами и другими лицами, и защищая фармацевтическую субстанцию в виде лекарственной формы от риска повреждения или нежелательного изменения. Во многих случаях, стандартные или серийно выпускаемые компоненты упаковки могут иметь стандартные или обычно используемые номинальные объемы, такие как 0,5, 1, 1,5, 2, 2,25, 2,5, 3, 5 мл и т.д. Тем не менее, требуемый или подходящий объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, может варьироваться за пределами этих количеств (например, объемы от 0,5 до 1 мл, от 1 до 2 мл или от 2 до 3 мл) в зависимости от таких факторов, как количество предписанной дозы, растворимость активного ингредиента в жидкой лекарственной форме, и других факторов. Например, увеличение концентрации активного ингредиента в жидкой лекарственной форме может влиять на кратковременную и долгосрочную стабильность, а также на растворимость активного ингредиента в растворе. Увеличение концентрации некоторых активных ингредиентов (например, антител) может также увеличить вязкость жидкости до нежелательного уровня, такого как уровень, который невозможно легко ввести из устройства (например, в виде инъекции из шприца), или который является непригодным для организма пациента. Например, на фиг. 1А и 1В представлены графики вязкости двух приводимых в качестве примера жидких составов антител. В частности, на фиг. 1А проиллюстрирован график зависимости вязкости четырех различных лекарственных форм антитела А от концентрации антитела. На фиг. 1В проиллюстрирован график зависимости вязкости лекарственной формы антитела В от концентрации антитела при двух различных температурах (20 и 25°C). Как проиллюстрировано на фиг. 1А-1В, вязкость каждой лекарственной формы увеличивается экспоненциально по отношению к увеличению концентрации антитела. Таким образом, как демонстрируют эти приводимые в качестве примера лекарственные формы, даже небольшое увеличение концентрации антитела в композиции может оказывать пропорционально больший эффект (например, экспоненциально больший эффект) на вязкость композиции и ее пригодность для загрузки в устройство для доставки или введения в организм пациента.

В некоторых случаях для того, чтобы доставить требуемую дозу объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы для включения в лекарственный препарат может быть немного больше, чем номинальный объем компонента первичной упаковки лекарственного препарата (например, требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы может составлять 1,1 или 1,2 мл, а номинальный объем компонента первичной упаковки лекарственного препарата может составлять только 1 мл). Это может происходить по разным причинам. Например, исследование активного ингредиента может выявить, что конкретная доза активного ингредиента может быть эффективной или полезной для лечения патологического состояния, но конкретная доза может не быть доставляемой с использованием только номинального объема компонента первичной упаковки, поскольку включение этой конкретной дозы активного ингредиента в объем жидкости, равный номинальному объему компонента первичной упаковки, может увеличить вязкость лекарственного препарата до нежелательного уровня (как описано выше). В качестве другого примера, концентрация требуемой дозы активного ингредиента в номинальном объеме жидкости может быть слишком высокой, чтобы быть безопасной или эффективной при лечении пациента (то есть является необходимой более низкая концентрация для стандартов безопасности, эффективности или нормативов). Таким образом, может оказаться целесообразным, предпочтительным или необходимым добавить в лекарственный препарат больший объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, который превышает номинальный объем компонента первичной упаковки лекарственного препарата, вместо увеличения концентрации активного ингредиента в фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы и поддержания общего объема фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы в лекарственном препарате на низком уровне (т.е. на уровне номинального объема или ниже номинального объема компонента первичной упаковки).

Кроме того, может быть предпочтительным поместить большее количество фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы внутрь компонента первичной упаковки с номинальным объемом, который является близким, но немного меньшим, чем требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, вместо использования либо одного контейнера с лекарственным средством, имеющего больший номинальный объем, или же использования двух меньших контейнеров с лекарственным средством, которые имеют меньшие номинальные объемы. Например, может быть предпочтительным упаковать 1,2 мл фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы в один компонент первичной упаковки, который имеет номинальный объем 1,0 мл, вместо того, чтобы упаковать в компонент первичной упаковки, который имеет номинальный объем 1,5 или 2,0 мл, или вместо того, чтобы разделить 1,2 мл фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы между двумя компонентами первичной упаковки, каждый из которых имеет номинальный объем 1,0 мл. Это может быть по ряду причин.

Например, компонент первичной упаковки с номинальным объемом, который является точно таким же или является большим, чем требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной

формы для включения в лекарственный препарат, может быть недоступен. Например, шприц определенного типа, такой как шприц, готовый к заполнению, или шприц с несъемной иглой, может быть недоступен в размерах, имеющих номинальные объемы, равные или превышающие требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы. В частности, некоторые типы компонентов первичной упаковки исторически производились с ограниченными небольшими номинальными объемами. Например, некоторые типы шприцев исторически выпускались с номинальным объемом 1 мл или менее. Производственный инструментарий, упаковка, оборудование и процессы для стерилизации, а также устройства для доставки (например, автоинжекторы) для этих шприцев также могут быть рассчитаны на ограниченный диапазон размеров шприцев.

В некоторых случаях органы регулирования (такие как Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) может разрешить доставку лекарственного средства в компоненте первичной упаковки определенного размера, но не с другими размерами компонента первичной упаковки.

Использование компонента первичной упаковки с номинальным объемом, превышающим требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, может привести к слишком большому "мертвому" или пустому воздушному пространству внутри упаковки, что, в свою очередь, может привести к нежелательному воздействию воздуха на фармацевтическую субстанцию в виде лекарственной формы, нежелательному взбалтыванию и образованию пузырьков в упаковке и/или другим затруднениям.

Использование компонента первичной упаковки с номинальным объемом, превышающим требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, может привести к более высокой стоимости упаковки и транспортировки.

Лекарственный препарат, предназначенный для переноски, может стать менее переносимым, если он находится в компоненте упаковки, которая имеет больший размер, чем необходимо.

Пациенты, которые самостоятельно вводят себе парентеральный лекарственный препарат, могут быть более склонны к инъекции собственными силами себе с использованием шприца большего размера, чем меньшего.

Лекарственные препараты, которые предназначены для многократного введения в течение дня (например, по графику два раза в день), могут привести к снижению приверженности пациентов по сравнению с лекарственными препаратами, которые предназначены для введения меньшее количество раз, например, один раз в день.

Компонент первичной упаковки, предназначенный для функционирования с другими устройствами (например, с компонентом вторичной упаковки, таким как автоматический медицинский шприц, шприц-ручка, колпачок иглы или защитное устройство), может быть менее совместим с этими устройствами, если он изменяется в размере; и/или компоненты первичной упаковки с номинальными объемами, которые являются немного меньшими, чем требуемый объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, могут быть менее дорогими или более доступными в то время, когда происходит заполнение.

По любой из этих причин, или по всем из этих причин, может быть предпочтительным доставлять увеличенный объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы в компонент первичной упаковки (такой как шприц) с меньшим номинальным объемом, например, чтобы обеспечить возможность увеличения дозы активного ингредиента при сохранении допустимых уровней вязкости без необходимости использования новых процессов и/или устройств производства, инструментов, упаковки, стерилизации и/или доставки (или даже новых разрешений и согласований регулирующих органов).

Тем не менее, некоторые последствия переполнения компонентов первичной упаковки могут повлиять на безопасность, способность лекарства производить эффект, эффективность, стерильность и другие аспекты компонентов первичной упаковки и/или содержащихся в них лекарственных веществ. Например, добавленный объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы в компоненте первичной упаковки (например, в шприце) может влиять на степень, до которой компонент первичной упаковки может быть надежно закупорен и обработан во время упаковки, перевозки, доставки и введения.

Системы и способы, описанные в данном документе, могут преимущественно использоваться для успешного переполнения компонентов первичной упаковки, в результате чего компоненты упаковки заполняются объемом фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, который превышает их номинальный объем, при сохранении в то же время требуемой герметичности и целостности компонентов первичной упаковки и их содержимого. В частности, системы и способы, описанные в данном документе, могут преимущественно использоваться для успешного переполнения предварительно заполняемого шприца PFS. Например, системы и способы, описанные в данном документе, могут быть использованы для успешного переполнения предварительно заполняемого шприца PFS различными жидкими веществами или жидкими фармацевтическими субстанциями в виде лекарственной формы для парентерального введения, включая фармацевтические субстанции в виде лекарственной формы, содержащие активные ингредиенты, такие как, например, антитела, вакцины, антибиотики, лекарства для купирования боли, анестетики, гормоны, белки, низкомолекулярные лекарственные средства и любые другие

жидкие вещества или жидкие фармацевтические субстанции в виде лекарственной формы. Хотя аспекты данного изобретения описаны с точки зрения переполнения предварительно заполняемого шприца PFS жидкостью, следует понимать, что системы и способы, описанные в данном документе, могут применяться для переполнения множества компонентов первичной упаковки различными типами жидкостей. Кроме того, хотя в данном изобретении делается ссылка на переполнение предварительно заполняемого шприца PFS фармацевтической субстанцией в виде лекарственной формы, которая содержит биологическое вещество (например, антитело, такое как человеческое моноклональное антитело, гликозилированный белок или другой белок, нуклеиновую кислоту, лекарственное средство для генной терапии или посттрансляционную молекулу), специалисты в данной области техники легко поймут, что аспекты данного изобретения предполагают переполнение предварительно заполняемого шприца PFS любой фармацевтической субстанцией в виде лекарственной формы, которая содержит любой компонент крови, вакцину, противоаллергическое средство, антибиотик, лекарства для купирования боли, анестетик, гормон и/или низкомолекулярное лекарственное средство.

На фиг. 2А проиллюстрирован в схематической форме приводимый в качестве примера шприц 100 с несъемной иглой, который может быть переполнен в соответствии с данным изобретением. Части шприца 100 изображены в поперечном сечении. Шприц 100 может содержать корпус 102, который может иметь фланец 104, окружающий отверстие на проксимальном конце шприца 100, и канал 106, ведущий к игле 110, на дистальном конце шприца 100. Игла 110 может быть закрыта футляром 108 иглы. Шприц 100 может также содержать колпачок 120, который может закрывать иглу 110. Колпачок 120 может содержать захват 122 и усиленный наконечник 124.

Шприц 100 может представлять собой шприц любого типа, имеющий номинальный объем для парентерального введения фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, такой как стандартный шприц или длинный шприц. Например, шприц 100 может представлять собой предварительно заполняемый шприц PFS, пригодный для стерилизации, предварительного заполнения, упаковки, доставки и одноразового применения. Шприц 100 может быть изготовлен из любого подходящего материала или комбинации материалов, таких как, например, стекло, пластик и/или металл. Шприц 100 может иметь любой номинальный объем, такой как, например, 0,3, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,25, 2,5, 3, 5 мл или любой другой номинальный объем. Например, шприц 100 может представлять собой шприц Ompi EZ-fill®, шприц в формате "готовый к заполнению" компании Gerresheimer, шприц BD Нурак SCF™, или другой серийно производимый готовый к заполнению или предварительно наполненный шприц. Тем не менее, шприц 100 может иметь физическую вместимость для жидкости больше, чем его номинальный объем. В некоторых вариантах реализации изобретения шприц 100 может представлять собой многоразовый шприц. В некоторых вариантах реализации изобретения шприц 100 может быть пригоден для загрузки в автоматический медицинский шприц.

Корпус 102 шприца 100 может быть выполнен с возможностью удерживания по меньшей мере номинального объема жидкости шприца 100. Корпус 102 может быть цилиндрическим или может иметь любую другую подходящую форму, такую как, например, эллиптический цилиндр или прямоугольная призма. Корпус 102 может быть изготовлен из любого пригодного материала для содержания фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, такого как стекло, пластик, металл и/или силикон. Корпус 102 также может иметь толщину стенки, подходящую для поддержания целостности с использованием различных процедур обработки, таких как стерилизация, наполнение, укупорка, упаковка, транспортировка и/или использование. Корпус 102 может иметь отверстие 101 на своем проксимальном конце, через которое жидкость и узел пробки (например, узел 150 пробки, показанный на фиг. 2В) могут быть введены во внутреннюю часть 107 корпуса 102. Внутренняя часть 107 может иметь по существу постоянные размер и форму поперечного сечения по всему корпусу 102, в результате чего, например, пробка может оставаться в контакте с внутренней поверхностью стенок корпуса 102 при перемещении через внутреннее пространство 107. В некоторых вариантах реализации изобретения корпус 102 может быть прозрачным, в результате чего любое содержимое, помещенное внутрь корпуса 102, может быть видимым через стенки корпуса 102.

Фланец 104 может окружать отверстие 101 на проксимальном конце корпуса 102. Фланец 104 может иметь проксимальную сторону 103 и дистальную сторону 105. В некоторых вариантах реализации изобретения фланец 104 может быть выполнен с возможностью обеспечения захвата вокруг дистальной стороны 105 (например, захвата для пальцев или механического захвата) и/или для фланца поршня (например, фланца 154 поршня, изображенного на фиг. 2В) для упора в проксимальную сторону 103, когда поршень полностью вдвинут в корпус 102. В зависимости от длины штока поршня 152, фланец 104 может служить для ограничения расстояния введения поршня 150 в корпус 107. Фланец 104 может иметь овальный профиль, круглый профиль или может быть обрезанным фланцем.

Канал 106 может соединять корпус 102 с иглой 110. В некоторых вариантах реализации изобретения канал 106 может быть существенно уже, чем внутренняя часть 107 для того, чтобы уменьшить объем или поток жидкости, которая может быть вытолкнута по направлению к игле 110. Игла 110 может быть выполнена с возможностью сообщения по текучей среде с каналом 106, в результате чего жидкость мо-

жет проходить из корпуса 102 через канал 106 и через иглу 110. Соединение между иглой 110 и проходом 106 может представлять собой любое пригодное соединение, которое является известным в данной области техники. Игла 110 может иметь отверстие (не изображено) на дистальном конце, или вблизи его, через которое может выталкиваться жидкость. Игла 110 может быть изготовлена из любого пригодного биосовместимого материала для выполнения инъекции в ткани, такого как нержавеющая сталь, титан или любой другой металл. Футляр 108 иглы может закрывать иглу 110 для того, чтобы, например, защитить кончик иглы 110 и/или предотвратить утечку жидкости из иглы 110.

Колпачок 120 может быть подобран по размеру и сконфигурирован таким образом, чтобы покрывать иглу 110 и прикрепляться к корпусу 102 и/или футляру 108 иглы. Колпачок 120 может быть изготовлен из любого материала, пригодного для защиты иглы 110, такого как, например, резина, стекло, пластик, термопластичный эластомер, другой полимер, металл или комбинации таких материалов. Колпачок 120 может быть прикреплен к корпусу 102 любым известным съемным способом, таким как резьбовое соединение или другое блокирующее соединение. Колпачок 120 может содержать, например, захват 122, чтобы облегчить снятие колпачка 120.

Фиг. 2В изображает в схематическом виде приводимый в качестве примера узел 150 пробки. Узел 150 пробки может содержать шток 152 поршня и фланец 154 поршня. Узел 150 пробки также может содержать пробку 156 (изображена в форме поперечного разреза), которая может быть соединена со штоком 152 поршня через соединитель 158. Пробка 156 также может содержать кольцевые ребра 160, один или более выступов 162 и верхнюю часть 164.

Узел 150 пробки может быть совместим (например, соответствующим образом подобран по размеру) со шприцем 100, в результате чего шток 152 поршня и пробка 156 плотно прилегают к корпусу 102 шприца 100. Шток 152 поршня и пробка 156 также могут быть совместимы друг с другом, в результате чего пробка 156 может быть надежно соединена со штоком 152 поршня, например, с использованием соединителя 158. В некоторых вариантах реализации изобретения шток 152 поршня и пробка 156 могут быть изготовлены специально для совместимости друг с другом. Например, если шприц 100 представляет собой шприц на 1 мл (например, стандартный или длинный шприц), тогда шток 152 поршня может представлять собой соответствующий шток поршня на 1 мл, а пробка 156 может представлять собой соответствующую пробку на 1 мл, такую как пробка с фторполимерным покрытием. В некоторых вариантах реализации изобретения может быть изготовлена пробка 156 для введения во внутреннюю часть 107 корпуса 102 перед его соединением со штоком 152 поршня, после чего шток 152 поршня может быть соединен с вставленной пробкой 156 с помощью соединителя 158. В вариантах реализации изобретения, где соединитель 158 представляет собой, например, винтовой соединитель, пробка 156 может иметь полость с резьбой, дополняющую форму винтового соединителя 158, в которую может быть ввинчен соединитель 158.

Шток 152 поршня может иметь размеры и конфигурацию, позволяющие тянуть и проталкивать пробку 156 через внутреннюю часть 107 корпуса 102 после присоединения к пробке 156 с использованием соединителя 158. По этой причине шток 152 поршня может быть изготовлен из любого материала, пригодного для выдерживания усилия, которое необходимо для перемещения пробки 156 через внутреннюю часть 107 корпуса 102. Например, шток 152 поршня может быть изготовлен из металла, стекла, пластика, другого полимера или их комбинации. Пробка 156 также может иметь размеры и конфигурацию для плотного прилегания к внутренней части 107. Например, если внутренняя часть 107 имеет по существу постоянное круглое поперечное сечение (то есть, если корпус 102 имеет цилиндрическую форму), пробка 156 также может иметь круглое поперечное сечение с диаметром, рассчитанным для плотного прилегания к диаметру внутренней части 107. Пробка 156 может быть изготовлена из любого пригодного материала, известного в данной области техники, такого как, например, резина, пластик, силикон или термопластичный эластомер. В некоторых вариантах реализации изобретения пробка 156 может быть покрыта материалом, который уменьшает взаимодействие между материалом пробки 156 и фармацевтической субстанцией в виде лекарственной формы, находящейся внутри корпуса 102. Например, пробка 156 может быть покрыта тефлоновой или фторполимерной пленкой, или может быть с силиконовым наполнителем. В дополнение к этому, пробка 156 может иметь кольцевые ребра 160 и/или один или более выступов 162, которые могут быть выполнены с возможностью увеличения уплотнения между пробкой 156 и корпусом 102 без воспрепятствования подвижности пробки 156 в корпусе 102.

На фиг. 3А схематично проиллюстрирован наполненный и закупоренный шприц в сборе 200, который содержит узел 150 пробки, вставленный в шприц 100, в результате чего пробка 156 и часть штока 152 поршня находятся внутри корпуса 102 там, где верхняя часть 164 пробки 156 вставлена за дистальную сторону 105 фланца 104 на расстояние А. Шприц в сборе 200 заполнен фармацевтической субстанцией в виде лекарственной формы 202.

Фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202 может представлять собой любую фармацевтическую субстанцию в виде жидкой лекарственной формы, которая является пригодной для упаковки внутри шприца в сборе 200. Например, фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202 может представлять собой любую жидкость, пригодную для парентерального введения через иглу 110. Фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202 может представлять собой,

например, жидкость, гель или суспензию. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202 может содержать активный фармацевтический ингредиент (API, active pharmaceutical ingredient) в жидком или гелевом растворе. Такой активный фармацевтический ингредиент API может представлять собой любой подходящий активный фармацевтический ингредиент API для терапевтического применения, такой как белок (например, антитело, такое как человеческое моноклональное антитело, гликозилированный белок или другой белок), нуклеиновая кислота, лекарственное средство для генной терапии, антибиотик, средство для купирования боли, анестетик, гормон или другой высокомолекулярный или низкомолекулярный активный фармацевтический ингредиент API.

В некоторых вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, вводимой внутрь шприца 100, может превышать номинальный объем шприца 100. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может быть по меньшей мере около 3% больше, чем номинальный объем шприца 100. В некоторых вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может быть от около 3 до около 40% больше номинального объема шприца 100. В некоторых вариантах объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может находиться от около 3 до около 30%, от около 12 до около 25%, или от около 14 до около 25% больше, чем номинальный объем шприца 100. В некоторых вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может составлять около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30% больше, чем номинальный объем шприца 100. В других вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может составлять от около 0,1 до 0,3 мл больше, чем номинальный объем шприца 100. Например, в шприце, имеющем номинальный объем 1 мл, объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может составлять от около 1,09 до 1,30 мл, например, от около 1,10 до 1,27 мл, от 1,10 до 1,25 мл или от 1,10 до 1,15 мл, например, 1,09, 1,10, 1,11, 1,12, 1,13, 1,14, 1,15, 1,16, 1,17, 1,18, 1,19, 1,20, 1,21, 1,22, 1,23, 1,24, 1,25, 1,26 или 1,27 мл. В качестве другого примера, в шприце, имеющем номинальный объем 2 мл, объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может составлять от 2,09 до 2,30 мл, например, от около 2,10 до 2,25 мл, от 2,10 до 2,20 мл, или от 2,10 до 2,15 мл, например, 2,09, 2,10, 2,11, 2,12, 2,13, 2,14, 2,15, 2,16, 2,17, 2,18, 2,19 или 2,20 мл. В некоторых вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 может быть больше, чем номинальный объем шприца 100, но меньше, чем 140, 130 или 120% от номинального объема шприца 100.

В некоторых вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, вводимой внутрь шприца 100, может быть немного больше, чем объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, который может быть вытеснен из шприца 100 через иглу 110, из-за "мертвого объема", например оставшегося объема, заблокированного в канале 106 (и/или игле 110) после того, как узел 150 пробки был полностью протолкнут через корпус 102. Например, в шприце, имеющем номинальный объем 1 мл, объем наполнения фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 в форме препарата может составлять 1,19 мл, но потенциальный объем выталкивания или введенный объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 через иглу 110 может составлять около 1,14 мл. В других вариантах реализации изобретения объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, вводимой внутрь шприца 100, может быть больше, чем комбинация целевого объема фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 лекарственного средства и мертвого объема шприца 100. В дополнение к этому, в некоторых вариантах реализации изобретения целевой объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, вводимой внутрь шприца 100, может быть немного больше, чем целевой объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, предназначенный для выталкивания через иглу 110 для того, чтобы учесть изменчивость процессов наполнения и гарантировать, что доставлено минимальное количество фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202.

В некоторых вариантах реализации изобретения воздушное пространство во внутренней части 107 корпуса 102 не существует после того, как добавлена фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202, и пробка 156 установлена внутри корпуса 102. В других вариантах реализации изобретения может существовать некоторое такое воздушное пространство. Например, в шприце, имеющем номинальный объем 1 мл, такое воздушное пространство, измеренное от любой точки на нижней части пробки 156 до любой точки на линии дозирования фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, может составлять от около 0,01 до около 1 мм. В некоторых вариантах реализации изобретения существующее воздушное пространство может быть относительно небольшим, в результате чего воздушный пузырь может быть виден, только если корпус 102 повернут на его стороне, как проиллюстрировано воздушным пузырем 170 на фиг. 3В. В некоторых вариантах реализации изобретения существующее воздушное пространство может составлять от около 5 до 250 мкл объема жидкости, например, 150 мкл объема жидкости.

Расстояние А может представлять собой расстояние от дистальной стороны 105 фланца 104 до

верхней части 164 пробки 156 или от отверстия 101 на проксимальном конце корпуса 102 до верхней части 164 пробки 156. В некоторых вариантах реализации изобретения расстояние А может быть больше 0, в результате чего вся пробка 156 размещается внутри корпуса 102. Это может гарантировать, что фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202 является полностью герметизированной внутри корпуса 102. В других вариантах реализации изобретения расстояние А может быть больше, чем экспериментально определенное пороговое значение. Например, в некоторых шприцах, имеющих номинальный объем 1 мл, расстояние А может составлять по меньшей мере около 1 мм. В некоторых вариантах реализации изобретения расстояние А может составлять по меньшей мере около 1,5, 2, 2,5, по меньшей мере около 2,56, по меньшей мере около 2,57, по меньшей мере около 3, по меньшей мере около 3,5, по меньшей мере около 4, по меньшей мере около 4,5, по меньшей мере около 5,0, или по меньшей мере около 5,5 мм.

В некоторых вариантах реализации изобретения расстояние А может быть экспериментально определено частично на основе степени, на которую шток 152 поршня может отклоняться относительно продольной оси корпуса 102 в шприце в сборе 200. Это может быть реализовано для предотвращения чрезмерного наклона штока 152 поршня от смещения пробки 156, нарушая, таким образом, стерильную герметичность между пробкой 156 и корпусом 102, или иным образом нарушая целостность пробки 156, корпуса 102 и/или шприца в сборе 200 (например, во время упаковки, транспортировки, распаковки или использования шприца в сборе 200). В некоторых вариантах реализации изобретения расстояние А может быть достаточно большим, в результате чего любой наклон штока 152 поршня ограничен контактом со стенкой корпуса 102 до значения, меньшего заданного угла относительно продольной оси корпуса 102.

На фиг. 3С и 3D проиллюстрированы альтернативные размещения пробки 156 во внутренней части 107 корпуса 102. Как проиллюстрировано на фиг. 3С, расстояние А является слишком малым, потому что шток 152 поршня может наклоняться до такой степени (например, под углом а), что пробка 156 может отрываться от стенки корпуса 102 или может быть смещен от шприца, таким образом нарушая целостность пробки 156 и стерильность пробки 156, шприца 102 и фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202. Как проиллюстрировано на фиг. 3D, расстояние А является достаточным, в результате чего наклон штока 152 поршня ограничен стенками корпуса 102 (например, углом b) и является недостаточным для того, чтобы пробка 156 могла оторваться от стенки корпуса 102 и сместиться или иным образом нарушиться. В некоторых вариантах реализации изобретения, например, в некоторых шприцах, имеющих номинальный объем 1 мл, угол b может составлять не более, например, 20, 15, 12 или 10°.

Переполненный и закупоренный компонент первичной упаковки, такой как переполненный и закупоренный шприц, может быть достигнут различными способами. В дополнение к этому могут быть использованы различные способы для упаковки переполненного и закупоренного контейнера с лекарственным средством.

На фиг. 4 изображена блок-схема этапов в способе 300 для переполнения компонента первичной упаковки, такого как, например, контейнер с лекарственным средством. В соответствии с этапом 302 может быть приготовлена фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы. В соответствии с этапом 304 может быть приготовлен контейнер с лекарственным средством, имеющий характеристики для удерживания номинального объема. В соответствии с этапом 306 контейнер для лекарственного средства может быть заполнен объемом фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, при этом объем наполнения превышает номинальный объем. В соответствии с этапом 308 контейнер с лекарственным средством может быть закупорен. В соответствии с этапом 310 контейнер с лекарственным средством может быть упакован.

В соответствии с этапом 302 может быть приготовлена фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы. В зависимости от используемой фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы (например, фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202, изображенной на фиг. 3А и 3В), могут быть пригодными различные препараты. Например, активный фармацевтический ингредиент АРІ может быть приготовлен в жидком (например, жидком или гелеобразном) растворе, пригодном для введения пациенту. В некоторых вариантах реализации изобретения, таким образом, активный фармацевтический ингредиент АРІ может быть приготовлен так, чтобы избежать осаждения активного фармацевтического ингредиента АРІ из раствора. В качестве дополнительного примера, предварительно приготовленная, замороженная и хранимая фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы может быть извлечена из хранилища и разморожена для наполнения до подходящей температуры, такой как, например, комнатная температура. В качестве другого примера лекарственное вещество может быть разбавлено различными вспомогательными веществами и/или буферами для получения фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы. В качестве еще одного примера фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы может быть отфильтрована через систему фильтрации, например, для обеспечения стерильности, перед заполнением контейнера с лекарственным средством. Фильтрация фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы через систему фильтрации может включать одно или более из следующего: оттаивание, объединение, смешивание, уравнивание

температуры, фильтрацию и/или перенос фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы.

В соответствии с этапом 304 может быть приготовлен контейнер с лекарственным средством, имеющий номинальный объем. Например, шприц 200 в сборе, изображенный на фиг. 3А и 3В, может быть разобран таким образом, что шприц 100 будет отделен от узла 150 пробки. В некоторых вариантах реализации изобретения контейнер с лекарственным средством может быть собран, извлечен из упаковки, очищен или стерилизован. В некоторых вариантах реализации изобретения контейнер с лекарственным средством может быть загружен в разливочную машину, пригодную для автоматического заполнения контейнера с лекарственным средством объемом фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы. Как было ранее описано в отношении шприца 100, проиллюстрированного на фиг. 2А, контейнер с лекарственным средством может иметь любой номинальный объем. В некоторых вариантах реализации изобретения множество контейнеров с лекарственными средствами могут быть собраны и стерилизованы серийно, например, партиями по 80, 100, 160, 200 или более контейнеров с лекарственными средствами.

В соответствии с этапом 306 контейнер с лекарственным средством может быть заполнен объемом фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы, в состав которого входит объем, превышающий номинальный объем контейнера с лекарственным средством. Эта стадия наполнения может быть выполнена, например, посредством процесса машинного наполнения, используя автоматическую разливочную машину, используя полуавтоматическую разливочную машину, или может быть выполнена вручную. В некоторых вариантах реализации изобретения контейнер с лекарственным средством может быть заполнен в вакууме для того, чтобы предотвратить захват объема внутри контейнера с лекарственным средством воздушными карманами или пузырьками. В некоторых вариантах реализации изобретения множество контейнеров с лекарственными средствами могут быть заполнены серийно, используя, например, автоматизированный процесс завершения заполнения. Например, партии из 80, 100, 160, 200 или множество контейнеров с лекарственными средствами могут быть заполнены как часть автоматизированного процесса заполнения. В некоторых вариантах реализации изобретения контейнер для лекарственного средства может быть заполнен в асептических условиях. Объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы может представлять собой любое количество, которое превышает номинальный объем. Например, объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы может быть по меньшей мере на около 10% больше, чем номинальный объем, или может представлять собой любое другое количество, которое превышает номинальный объем, как было описано по отношению к фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202 в шприце 200 в сборе.

В соответствии с этапом 308 контейнер с лекарственным средством может быть закупорен. Укупоривание включает в себя обеспечение надлежащего размещения элемента для укупоривания по отношению к остальной части контейнера с лекарственным средством. Например, что касается шприца 200 в сборе, укупоривание может включать обеспечение того, чтобы верхняя часть 164 пробки 156 по меньшей мере проходила через дистальную сторону 105 фланца 104 корпуса 102, в результате чего пробка 156 полностью находится внутри внутренней части 107 корпуса 102. В некоторых вариантах реализации изобретения укупоривание может включать обеспечение того, чтобы верхняя часть 164 пробки 156 была вставлена по меньшей мере на требуемое расстояние от дистальной стороны 105 фланца 104, как было ранее описано по отношению к шприцу 200 в сборе.

Укупоривание в соответствии с этапом 308 может включать процесс вакуумного укупоривания, как проиллюстрировано на фиг. 5А-5D, или процессы укупоривания с помощью вакуума, как проиллюстрировано на фиг. 6А-6Е. В таких вариантах реализации изобретения вакуум может применяться во время укупоривания для того, чтобы предотвратить или уменьшить захват воздуха во внутренней части 107 корпуса 102, и способствовать введению пробки настолько глубоко, насколько это возможно, во внутреннюю часть 107 корпуса 102. Вакуумное укупоривание или укупоривание с помощью вакуума могут способствовать переполнению шприца 100, потому что вакуум может облегчить замену воздуха, который обычно захвачен во внутренней части 107 корпуса 102, дополнительным объемом фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202. Процесс вакуумного укупоривания позволяют притягивать пробку в непосредственной близости к жидкости в контейнере с лекарственным средством за пределами механических частей пробки, вступающих в контакт с жидкостью, и без нежелательной деформации (например, в виде складок или разрывов) пробки. По этим причинам может быть предпочтительнее процесс вакуумного укупоривания или процесс укупоривания с помощью вакуума чем, например, процесс механического укупоривания, который может не обеспечивать этих преимуществ. В других вариантах реализации изобретения укупоривание в соответствии с этапом 308 может быть выполнено любым другим способом, известным в данной области техники.

На фиг. 5А-5D проиллюстрирован один приводимый в качестве примера процесс вакуумного укупоривания. В этом процессе вакуумного укупоривания вакуум создается на дистальной стороне контейнера с лекарственным средством, а пробка втягивается в контейнер с помощью вакуума. Как проиллюстрировано на фиг. 5А-5D, вакуумный корпус 502 содержит прокладку 504, которая может окружать вакуумный корпус 502, и вакуумный канал 506. Вакуумный корпус 502 может иметь размеры для удерживания пробки 156 и может иметь диаметр, сопоставимый с диаметром корпуса 102 шприца. Фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202 может быть введена внутрь корпуса 202 шприца. Как

проиллюстрировано на фиг. 5А, пробка 156 может быть введена в вакуумный корпус 502 с помощью вставного стержня 508, который может быть посажен в полость 157 пробки 156. Как проиллюстрировано на фиг. 5В, вакуумный корпус 502, удерживающий пробку 156, может быть расположен над корпусом 102 шприца, в результате чего прокладка 504 находится в контакте с фланцем 104 корпуса 102 шприца. Прокладка 504 может создавать уплотнение между вакуумным корпусом 502 и фланцем 104 корпуса 102. Вакуум может быть приложен к герметичной области под пробкой 156 (т.е. к внутренней части 107 корпуса 102) через вакуумный канал 506. Вакуум с помощью вставного стержня 508 позволяет вытягивать пробку 156 из вакуумного корпуса 502 в корпус 102, как проиллюстрировано на фиг. 5С. Вакуум может помочь обеспечить размещение пробки 156 как можно ближе к фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202. В конечном итоге, как проиллюстрировано на фиг. 5D, вакуумный корпус 502 может быть удален.

На фиг. 6А-6Е проиллюстрирован один приводимый в качестве примера процесс укупоривания с помощью вакуума. В этом процессе укупоривания с помощью вакуума вакуум прикладывается к контейнеру с лекарственным средством, а трубка для введения пробки используется для сжатия пробки и введения пробки внутрь контейнера с лекарственным средством при помощи всасывания, создаваемого вакуумом. Как проиллюстрировано на фиг. 6А-6Е, трубка 602 для введения пробки содержит прокладку 604, которая может окружать трубку 602 для введения пробки, и вакуумный канал 606. Размер всей или части трубки 602 для введения пробки может быть рассчитан так, чтобы удерживать пробку 156 в слегка сжатой конфигурации, и может помещаться в корпус 102 шприца, в который вводится фармацевтическая субстанция в виде лекарственной формы 202. Как проиллюстрировано на фиг. 6А, пробка 156 может быть введена в трубку 602 для введения пробки с помощью вставного стержня 608, который может вставляться в полость 157 пробки 156. Как проиллюстрировано на фиг. 6В, трубка 602 для введения пробки, удерживающая пробку 156, может быть введена во внутреннюю часть 107 корпуса 102 шприца. Прокладка 604 может создать герметичное уплотнение между трубкой 602 для введения и фланцем 104 корпуса 102. Вакуум может быть приложен к герметичной области под пробкой 156 через вакуумный канал 606. Как проиллюстрировано на фиг. 6С, вставной стержень 608 может использоваться для перемещения пробки 156 через трубку 602 для введения. Вакуум может способствовать дальнейшему втягиванию пробки 156 в корпус 102, в результате чего он находится в непосредственной близости к фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы 202. Как проиллюстрировано на фиг. 6D, трубка для введения 602 может быть удалена. Вставной стержень 608 может помочь удерживать пробку 156 на месте, в результате чего пробка 156 остается и расширяется для посадки в корпусе 102. Как проиллюстрировано на фиг. 6Е, вставной стержень 608 может быть удален. В некоторых вариантах реализации изобретения вставной стержень 608 может быть удален перед удалением трубки для введения 602, и может продолжаться создание вакуума через трубку для введения 602 для втягивания пробки 156 в корпус 102 после удаления вставного стержня 608.

Использование вакуумного укупоривания или процесса укупоривания с помощью вакуума для втягивания пробки в контейнер может снизить вероятность того, что механические элементы для укупоривания соприкасаются с фармацевтической субстанцией в виде лекарственной формы внутри контейнера, таким образом сохраняя стерильность фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы.

В некоторых вариантах реализации изобретения, проиллюстрированных на фиг. 5А-5D и 6А-6Е, элемент для укупоривания (например, пробка 156) может быть введен или втянут во внутреннюю часть 107 корпуса 102, с использованием вакуума или процесса укупоривания с помощью вакуума, без прикрепленного штока поршня (например, штока поршня 152). Шток поршня может быть присоединен к пробке (например, через полость 157) после завершения укупоривания.

В соответствии с этапом 310 контейнер с лекарственным средством может быть упакован. Упаковка может включать, например, заключение всего укупоренного контейнера с лекарственным средством в компонент вторичной упаковки (то есть упаковку, не находящуюся в непосредственном контакте с фармацевтической субстанцией в виде лекарственной формы), такую как пластиковая упаковка, подходящая для перевозки контейнера с лекарственным средством. Этап 310 может также, или в качестве альтернативы, включать нанесение одного или более герметических покрытий и/или этикеток на укупоренный контейнер с лекарственным средством или на его упаковку. В некоторых вариантах реализации изобретения может потребоваться небольшая упаковка или отсутствие упаковки (за пределами контейнера с лекарственным средством).

Укупоренные и упакованные контейнеры с лекарственными средствами могут храниться, перевозиться и/или использоваться по необходимости. В некоторых вариантах реализации изобретения контейнеры с лекарственными средствами могут быть предварительно простерилизованы, а также заполнены и укупорены посредством процесса асептического наполнения. В дополнительных вариантах реализации изобретения упакованный контейнер для лекарственного средства может быть подвергнут финишной стерилизации. Финишная стерилизация может выполняться любым способом, известным в данной области техники, который не оказывает отрицательного воздействия на укупоренный контейнер с лекарственным средством, например, перемещая пробку контейнера с лекарственным средством (например, пробку 156 в шприце 200 в сборе), чтобы обнажить фармацевтическую субстанцию в виде лекарственной

формы внутри контейнера с лекарственным средством (например, фармацевтическую субстанцию в виде лекарственной формы 202 в шприце 200 в сборе) в нестерильную среду или вызывая утечку фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы. В дополнение к этому, финишная стерилизация может проводиться любым способом, известным в данной области техники, который (i) не подвергает укупоренный контейнер с лекарственным средством и его содержимое воздействию температур и/или давлений, которые могут отрицательно повлиять на контейнер или фармацевтическую субстанцию в виде лекарственной формы внутри, или (ii) не приводит к вымыванию остатков стерилизующего вещества из пробки 156. Например, финишная стерилизация может быть осуществлена с помощью процессов стерилизации парами перекиси водорода, так как описано в патентной заявке США № 62/477,030, поданной 27 марта 2017 г. и 62/472,067, поданной 17 марта 2017 г., которые включены в данное описание посредством ссылки. Финишная стерилизация может также осуществляться, например, другими способами, использующими пары перекиси водорода, стерилизацию этиленоксидом (ethylene oxide-EO), облучением, пары или диоксид азота (NO₂), стерилизацию гамма-излучением, стерилизацию электронным пучком или другие процессы, известные в данной области.

В некоторых вариантах реализации изобретения любой или все вышеописанные этапы и фазы могут быть выполнены вручную, автоматически с помощью различных машин и способов подготовки, наполнения и укупорки, известных в данной области техники, или с помощью комбинации ручных и автоматических действий. В некоторых вариантах реализации изобретения любые или все вышеописанные этапы и фазы могут выполняться в одной или множестве партий контейнеров с лекарственным средством. Партия может содержать, например, множество одинаковых контейнеров с лекарственными средствами, которые могут быть приготовлены, переполнены, укупорены и т.д. всей группой. Например, партия предварительно заполненных шприцев может содержать 10, 50, 80, 150, 160, 200, 1000, 10000, 20000, 50000, 100000 или более предварительно наполненных шприцев. Кроме того, любой из вышеупомянутых этапов способа 300 может быть пропущен или объединен с другим этапом. Кроме того, хотя некоторые из вышеописанных этапов и фаз могут быть описаны в отношении контейнеров с лекарственными средствами или, более конкретно, шприцев, следует понимать, что этапы, описанные в данном документе, могут быть применены к множеству компонентов первичной упаковки. Кроме того, один или более из вышеупомянутых этапов могут быть выполнены вне порядка, проиллюстрированного на фиг. 4.

Примеры

Пример 1.

Теоретическая возможность переполнения шприца определялась следующим образом. Шприц BD Нупак PhysiolyS SCF™ емкостью 1 мл с низким содержанием вольфрама (от компании Beckton Dickinson Medical) проанализировали для того, чтобы определить, возможно ли его заполнить введенным объемом 1,15 или 1,10 мл лекарственного средства при сочетании с поршневой пробкой BD Нупак PS Flurotec для объема 1 мл и штоком поршня BD Нупак 21510 PR C для объема 1 мл (от компании Beckton Dickinson Medical).

Сначала были определены теоретические объемы наполнения, необходимые для достижения вводимых объемов лекарственного средства в 1,15 и 1,10 мл. Теоретические потеряннные объемы (например, мертвые объемы или объемы, остающиеся в шприце после удаления максимально возможного объема, и потенциальные отрицательные отклонения от требуемых объемов, основанные на изменчивости в процессах наполнения), определяли на основе измерений на основе забора шприца, рассчитанных высот заполнения желаемого объема вводимого лекарственного средства и возможностей контроль в ходе технологического процесса (IPC, in-process control). Эти теоретические потеряннные объемы были рассчитаны следующим образом.

Таблица 1

Параметр	Расчетные условия	Наихудший случай
Потеря объема из-за капли иглы	0,003 мл	0,005 мл
Объем, потерянный из-за мертвого объема шприца	0,006 мл	0,010 мл
Возможности IPC (In-process control)	0,008 мл	0,012-0,014 мл
Возможности процесса наполнения	0,006 мл	0,008 мл

Путем добавления этих теоретических значений к теоретическим объемам вводимого лекарственного средства, равным 1,15 и 1,10 мл, было определено, что при расчетных условиях теоретический объем наполнения, необходимый для достижения вводимого объема лекарственного средства, равного 1,15 мл, составлял 1,173 мл, а теоретический объем наполнения, необходимый для достижения введенного объема препарата 1,10 мл составлял 1,123 мл. В наихудшем случае теоретический объем наполнения, необходимый для достижения объема вводимого лекарства 1,15 мл, был определен равным 1,187 мл, а

теоретический объем наполнения, необходимый для достижения объема вводимого лекарственного средства 1,10 мл, был определен равным 1,137 мл.

Затем эти объемы были преобразованы в "высшую точку уровня лекарственного средства" в теоретически наполненных шприцах с использованием размеров шприцев. Высшую точку уровня лекарственного средства затем объединяли с размерами шприцев и узла пробки для определения теоретических положений пробки в шприцах, наполненных желаемыми теоретическими объемами наполнения. "Положение пробки" относится к расстоянию между верхней частью пробки в наполненном шприце и дистальной стороной фланца шприца (например, расстояние А, указанное на фиг. 3А-3D данного изобретения). Высота пузырька в каждом шприце также принималась во внимание. Термин "высота пузырька" относится к расстоянию между линией наполнения фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы в наполненном шприце и нижней частью пробки. Сначала было определено, что без переполнения высота пробки будет равна 7,65 мм +/-0,4 мм, а высота пузырьков будет равна 4 мм +/-1 мм. Эти значения указывают на то, что не будет нежелательного сжатия пробки, которое может привести к образованию складок, растрескиванию и/или невозможности пройти визуальный осмотр во время введения пробки внутрь шприца. Высоты пробки для требуемых объемов введенного лекарственного средства (ADV, administered drug volumes) с переполнением, составляющие 1,15 и 1,10 мл, при условии фиксированной высоты пузырька 4,0 мм, затем рассчитывали, исходя из расчетного и наихудшего сценариев, а также определенных выше теоретических объемов наполнения следующим образом.

Таблица 2

Параметр	Первоначальный	Расчетные	Наихудший случай	Расчетные	Наихудший
		условия 1,15 мл ADV (мм)	1,15 мл ADV (мм)	условия 1,10 мл ADV (мм)	й случай 1,10 мл ADV (мм)
Длина внутренней части корпуса	Забор шприца	54,00	53,50	54,00	53,50
Высшая точка уровня лекарственного средства	Вычисленное	37,04	38,69	35,46	37,06
Высота пробки	Вычисленное	7,85	8,25	7,85	8,25
Толщина фланца корпуса	Забор шприца	1,90	1,90	1,90	1,90
Высота пузырька	Фиксированная	4,0	4,0	4,0	4,0
Положение пробки	Вычисленное	5,11	2,56	6,69	4,19

Затем было определено, что в испытуемом наполненном и укупоренном шприце пробка должна находиться на определенном расстоянии ниже фланца шприца для того, чтобы ограничить шток поршня узла пробки от достаточно сильного наклона, чтобы деформировать узел пробки в такой степени, которая потенциально может нарушить целостность герметичного уплотнения, образованного пробкой. Было установлено, что пробка не будет деформироваться до такой степени, если шток поршня не будет наклоняться под углом более 12° относительно продольной оси корпуса шприца. На основании предоставленных размеров шприца, пробки и поршня эта длина была определена как 3,0 мм с допуском +/-0,5 мм. Таким образом, было определено, что расстояние между верхней частью пробки в наполненном шприце и дистальной стороной фланца шприца должно составлять по меньшей мере 2,5 мм, а точнее - минимальное расстояние 3,0 мм +/-0,5 мм (например, расстояние А, как проиллюстрировано на фиг. 3А-3D).

В конечном итоге было определено, что, поскольку требуемые теоретические высшие точки уровня лекарственного средства и положения пробки не изменялись для того, чтобы получить переполненный шприц без потери целостности пробки внутри корпуса шприца, высота пузырька 4,00 мм теоретически будет уменьшена. Используя наихудший сценарий высших точек уровня лекарственного средства и положения пробки, высоту пузырьков для требуемых 1,15 мл ADV и 1,10 мл ADV рассчитывали следующим образом.

Таблица 3

Параметр	Наихудший случай	Наихудший случай
	1,15 мл ADV (мм)	1,10 мл ADV (мм)
Длина внутренней части корпуса	53,50	53,50
Объем наполнения лекарственного средства	1,173 мл	1,123 мл
Высшая точка уровня лекарственного средства	38,69	37,06
Высота пробки	8,25	8,25
Толщина фланца корпуса	1,90	1,90
Положение пробки	3,00 +/- 0,5	3,00 +/- 0,5
Высота пузырька	1,66 +/- 0,5	3,29 +/- 0,5

Пример 2.

Множество предварительно наполняемых шприцев PFS были переполнены машиной следующим образом. Пять субстанций в виде лекарственной формы (87,7 мг/мл антитела А, 131,6 мг/мл антитела А, 175 мг/мл антитела А, раствор плацебо и вода для инъекций (WFI, water for injection) были приготовлены и заморожены при -80°C каждая. Субстанцию в виде лекарственной формы извлекали из низкотемпературного хранения и оттаивали в течение 16 ч. Субстанции в виде лекарственной формы (кроме WFI) смешивали, фильтровали и переносили в среду при 2-8°C следующим образом.

Таблица 4

Субстанция в виде лекарственной формы	Время смешивания	pH	Время фильтрации	Выход фильтрации	Общее время выдержки при комнатной температуре после оттаивания
Плацебо	15 мин	6,10	9 мин	96%	30 мин
87,7 мг/мл антитело А	12 мин	6,10	7 мин	94%	50 мин
131,6 мг/мл антитело А	11 мин	6,07	9 мин	91%	71 мин
175 мг/мл антитело А	11 мин	6,01	34 мин	81%	106 мин

Дублирующие линии фильтрации состояли из двух установок Millipak 20 и силиконовой трубки на платиновом катализаторе размером 1/4 дюйма × 3/8 дюйма (6,35 мм × 9,53 мм) для прохождения продукта. В части, касающейся антитела А с концентрацией 175 мг/мл, первоначально использовались две установки Millipak 20, и они были выключены на части пути с использованием установок Millipak 40. В качестве движущей силы для фильтрации использовался перистальтический насос. Все первичные фильтры были протестированы и прошли проверку целостности фильтра согласно стандарту EP-024.

Предварительно наполняемые шприцы PFS, наполненные в этой процедуре, включали шприцы емкостью 1 мл BD Нупак Physiolyс SCF™ с низким содержанием вольфрама (от компании Beckton Dickinson Medical), номинальный объем которых составлял 1 мл. Эти шприцы соединяли с поршневыми пробками на 1 мл BD Нупак PS Flurotec и штоками поршня на 1 мл BD Нупак 21510 PR C (от компании Beckton Dickinson Medical). Требуемое расположение верхней части пробки было по меньшей мере на 2,57 мм ниже дистальной стороны фланца шприца и предпочтительно на от 5,0 до 2,56 мм ниже дистальной стороны фланца шприца. В качестве альтернативы, требуемое расположение ребра пробки, ближайшего к верхней части пробки, было по меньшей мере на 4,9 мм ниже дистальной стороны фланца шприца. Наполнение в этой процедуре было завершено с использованием шприцевого наполнителя промышленного масштаба INOVA H3-5V. Укупоривание было завершено с использованием укупорочной установки Weston Dickinson Нупак. Высота укупоривания (например, расстояние между верхней частью пробки и дистальной стороной фланца шприца) измерялась с помощью штангенциркуля с нониусом.

Наполнитель шприца был изначально настроен на целевой объем наполнения в размере 1,28 мл. Использование воды для инъекций (WFI) позволило получить средний объем для доставки в размере 1,27 мл для десяти отмеренных шприцев. Первоначально на установке для укупоривания использовалось значение вакуума емкости для укупоривания 70 мБар и выдержка времени для укупоривания 750 мс. При этом объеме наполнения и настройке выдержки времени для укупоривания укупорка иногда была непол-

ной, и вода для инъекций (WFI) втягивалась в вакуумную камеру.

Затем наполнитель шприца был настроен на целевой объем наполнения 1,19 мл. Это было нацелено на поддержание минимального доставляемого объема в 1,14 мл при обеспечении большего рабочего буфера для настройки вакуумного укупоривания и требований к размещению пробки. Настройки вакуумного укупоривания поддерживались в диапазоне 70-75 мБар, а время выдержки укупоривания было изменено на 250 мс. При тестировании с использованием воды для инъекций (WFI) это устранило проблему всасывания продукта в вакуумную камеру. Тем не менее на укупоренных шприцах было выполнено требование размещения пробки (верхняя часть пробки по меньшей мере на 3,0 мм ниже дистальной стороны фланца шприца). Была достигнута более низкая, чем желаемая, консистенция при укупоривании, но было определено, что это связано с обрезанными фланцами шприцев. Чтобы удостовериться в том, что обрезанные фланцы являлись причиной изменения консистенции при укупоривании, на наполнителе шприца использовали две емкости по 80 шприцев в каждой (всего 160 шприцев) с длинными шприцами объемом 1 мл с круглым фланцем. Это привело к заметному уменьшению количества брака при укупоривании по сравнению с показателями брака при укупоривании, наблюдаемыми при работе со шприцами с обрезанными фланцами.

Затем для наполнения шприцев использовали наполнитель шприца с заданным объемом наполнения 1,19 мл, используя воду для инъекций (WFI), плацебо и субстанцию в виде лекарственной формы антитела А. 160 шприцев были заполнены каждой из пяти различных жидкостей и при каждой из трех разных скоростей машины (40, 65 и 90%) (за исключением антитела А с концентрацией 87,7 мг/мл при скорости 40%, для которого только 35 шприцев были заполнены, и антитела А с концентрацией 87,7 мг/мл при скорости 65%, для которого не было заполнено из-за недостаточного количества доступного продукта). Все шприцы закупоривали с помощью укупорочной машины Нурак. Затем измеряли доставляемые объемы у 20 заполненных и закупоренных шприцев из каждой партии. Доставляемые объемы измеряли путем вытеснения объема из каждого из 20 шприцев, взвешивания вытесненного объема и преобразования массы в объем с использованием следующих плотностей.

Таблица 5

Субстанция в виде лекарственной формы	Плотность
Плацебо	1,023 г/мл
87,7 мг/мл антитело А	1,047 г/мл
131,6 мг/мл антитело А	1,059 г/мл
175 мг/мл антитело А	1,072 г/мл

Доставляемые объемы были рассчитаны следующим образом.

Таблица 6

Условия	Среднее значение объема (мл)	Максимальное значение объема (мл)	Минимальное значение объема (мл)
Вода для инъекций (WFI) - 40% скорости	1,18	1,19	1,16
Вода для инъекций (WFI) - 65% скорости	1,17	1,18	1,17
Вода для инъекций (WFI) - 90% скорости	1,18	1,20	1,15
Плацебо - 40% скорости	1,18	1,19	1,18
Плацебо - 65% скорости	1,18	1,19	1,18
Плацебо - 90% скорости	1,19	1,22	1,18
87,7 мг/мл антитело А - 40% скорости	1,17	1,19	1,15
87,7 мг/мл антитело А - 65% скорости	нет данных*	нет данных*	нет данных*
87,7 мг/мл антитело А - 90% скорости	1,19	1,20	1,17
131,6 мг/мл антитело А - 40% скорости	1,16	1,19	1,14
131,6 мг/мл антитело А - 65% скорости	1,18	1,20	1,16
131,6 мг/мл антитело А - 90% скорости	1,17	1,19	1,15
175 мг/мл антитело А - 40% скорости	1,19	1,20	1,17
175 мг/мл антитело А - 65% скорости	1,18	211,1	1,17
175 мг/мл антитело А - 90% скорости	1,18	1,20	1,15

* Недостаточно продукта для запуска этого теста.

Высота укупоривания измерялась от верхней части пробки до дистальной стороны фланца шприца и измерялась и рассчитывалась следующим образом.

Таблица 7

Условия	Среднее значение Высота укупоривания (мм)	Максимальное значение Высота укупоривания (мм)	Минимальное значение Высота укупоривания (мм)
Вода для инъекций (WFI) - 40%	5,7	6,0	5,4

скорости			
Вода для инъекций (WFI) - 65% скорости	5,4	5,5	5,4
Вода для инъекций (WFI) - 90% скорости	5,5	5,7	5,3
Плацебо - 40% скорости	5,4	5,5	5,4
Плацебо - 65% скорости	5,5	5,7	5,5
Плацебо - 90% скорости	5,8	6,0	5,5
87,7 мг/мл антитело А - 40% скорости	5,5	5,8	5,4
87,7 мг/мл антитело А - 65% скорости	нет данных*	нет данных*	нет данных*
87,7 мг/мл антитело А - 90% скорости	5,5	6,0	5,4
131,6 мг/мл антитело А - 40% скорости	5,5	6,2	5,3
131,6 мг/мл антитело А - 65% скорости	5,5	5,6	5,4
131,6 мг/мл антитело А - 90% скорости	5,5	5,5	5,4
175 мг/мл антитело А - 40% скорости	5,4	5,5	5,2
175 мг/мл антитело А - 65% скорости	5,5	5,7	5,4
175 мг/мл антитело А - 90% скорости	5,5	6,0	5,4

* Недостаточно продукта для запуска этого теста.

Пример 3.

Множество предварительно наполняемых шприцев PFS были переполнены вручную следующим образом. Три субстанции в виде лекарственной формы (антитело А с концентрацией 87,7 мг/мл, антитело А с концентрацией 131,6 мг/мл, антитело А с концентрацией 175 мг/мл) были приготовлены и заморожены при -80°C. Каждое вещество было извлечено из низкотемпературного хранения и оттаивало в течение 16 ч. Вещества смешивали, фильтровали и переносили при значении 2-8°C следующим образом.

Таблица 8

Субстанция в виде лекарственной формы	Время смешивания	pH	Время фильтрования	Выход фильтрации	Общее время выдержки при комнатной температуре после оттаивания
87,7 мг/мл антитело А	12 мин	6,04	7 мин	94%	100 мин
131,6 мг/мл антитело А	12 мин	6,11	11 мин	93%	85 мин
175 мг/мл антитело А	11 мин	6,02	21 мин	91%	60 мин

Дублирующие линии фильтрации для антитела А с концентрацией 87,7 мг/мл и антитела А с концентрацией 131,6 мг/мл состояли из двух установок Millipak 20 и силиконовой трубки на платиновом катализаторе размером 1/4 дюйма × 3/8 дюйма (6,35 мм × 9,53 мм) для прохождения продукта. Дубли-

рующие линии фильтрации для антитела А с концентрацией 175 мг/мл состояли из двух установок Millirak 40 и силиконовой трубки на платиновом катализаторе размером 1/4 дюйма ×3/8 дюйма (6,35 мм ×9,53 мм) для прохождения продукта. В качестве движущей силы для фильтрации использовался перистальтический насос.

Предварительно наполняемые шприцы PFS, наполненные в этой процедуре, включали шприцы емкостью 1 мл BD Нупак Physiolyt SCF™ с низким содержанием вольфрама (от компании Beckton Dickinson Medical), соединяли с поршневыми пробками на 1 мл BD Нупак PS Flurotec и штоками поршня на 1 мл BD Нупак 21510 PR C (от компании Beckton Dickinson Medical). Требуемое расположение верхней части пробки было по меньшей мере на 3,0 мм ниже дистальной стороны фланца шприца. Наполнение в этой процедуре было выполнено вручную с помощью насоса Watson-Marlow. Укупоривание было выполнено с использованием вакуумной укупорочной установки Becton Dickson Нупак.

Для этой процедуры целевой объем наполнения был установлен на уровне 1,19 мл. 160 шприцев (в двух емкостях по 80 шприцев в каждой) были заполнены каждой из трех различных субстанций в виде лекарственной формы. Затем измеряли доставляемые объемы у 10 заполненных и закупоренных шприцев из каждой партии. Доставляемые объемы были измерены путем вытеснения объема из каждого шприца, взвешивания объема вытеснения и преобразования массы в объем с использованием плотностей, указанных в табл. 5. Доставляемые объемы были рассчитаны следующим образом.

Таблица 9

Условия	Среднее значение объема (мл)	Максимальное значение объема (мл)	Минимальное значение объема (мл)
87,7 мг/мл антитело А (емкость 1 из 2)	1,19	1,23	1,15
87,7 мг/мл антитело А (емкость 2 из 2)	1,18	1,22	1,17
131,6 мг/мл антитело А (емкость 1 из 2)	1,18	1,21	1,16
131,6 мг/мл антитело А (емкость 2 из 2)	1,18	1,18	1,15
175 мг/мл антитело А (емкость 1 из 2)	1,17	1,20	1,15
175 мг/мл антитело А (емкость 2 из 2)	1,16	1,17	1,15

Как видно из сравнения этих объемов с данными в табл. 6, доставляемые объемы шприцев, наполненных вручную, были сопоставимы с доставляемыми объемами шприцев, наполненных машиной.

Высота укупоривания была измерена у 15 заполненных вручную образцов с помощью штангенциркуля с нониусом и была взята от верхней части пробки до дистальной стороны фланца шприца. Результаты измерений были следующими.

Таблица 10

Условия	Среднее значение Высота укупоривания (мм)	Максимальное значение Высота укупоривания (мм)	Минимальное значение Высота укупоривания (мм)
87,7 мг/мл антитело А (емкость 1 из 2)	5,7	6,0	5,4
87,7 мг/мл антитело А (емкость 2 из 2)	5,6	6,2	5,4
131,6 мг/мл антитело А (емкость 1 из 2)	6,2	6,6	6,0

131,6 мг/мл антитело А (емкость 2 из 2)	6,0	6,2	5,8
175 мг/мл антитело А (емкость 1 из 2)	6,2	6,8	6,0
175 мг/мл антитело А (емкость 2 из 2)	6,3	6,7	6,2

Как видно из сравнения этих значений высоты укупоривания со значениями, указанными в табл. 7, значения высоты укупоривания шприцев, наполненных вручную, были сопоставимы с высотой укупоривания шприцев, наполненных машиной.

Приведенное выше описание и примеры являются иллюстративными и не предназначены для ограничения. Специалист в данной области техники может сделать многочисленные модификации и/или изменения, не выходя за пределы общего объема изобретения. Например, и как было описано, вышеописанные варианты реализации изобретения (и/или его аспекты) могут использоваться в комбинации друг с другом. В дополнение к этому, части вышеописанных вариантов реализации изобретения могут быть удалены без отклонения от объема изобретения. Кроме того, могут быть сделаны модификации для адаптации конкретной ситуации или материала к идеям различных вариантов реализации изобретения без отклонения от их объема. Многие другие варианты реализации изобретения также будут очевидны для специалистов в данной области техники после ознакомления с приведенным выше описанием.

Используемый в данном документе термин "около" в отношении значения может относиться к отклонению на 10% выше или ниже установленного значения. Кроме того, хотя описан ряд целей и преимуществ вариантов реализации изобретения, раскрытых в данном документе (и их вариаций), не обязательно все такие цели или преимущества могут быть достигнуты в соответствии с любым конкретным вариантом реализации изобретения. Таким образом, например, специалисты в данной области техники должны понимать, что системы и технологии производства, описанные в данном документе, могут быть воплощены или реализованы таким образом, чтобы достигать или оптимизировать одно преимущество или группу преимуществ, как описано в данном документе, без необходимости достижения других целей или преимуществ, которые могут быть изложенными или предложенными в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ изготовления лекарственного продукта, включающий:

определение теоретического объема наполнения, где теоретический объем наполнения представляет собой сумму теоретического потеряннного объема и теоретического введенного объема лекарственного средства;

определение высоты лекарственного средства на основе теоретического объема наполнения и размеров компонента первичной упаковки;

введение объема готового лекарственного вещества в шприц, при этом объем готового лекарственного вещества соответствует теоретическому объему наполнения и превышает указанный объем шприца, при этом указанный объем готового лекарственного вещества составляет от 110 до 140% от указанного объема шприца, где указанный объем является максимальным объемом, установленным производителем или организацией по стандартам безопасности для шприца; и

помещение пробки внутри шприца для герметизации введенного объема готового лекарственного вещества;

при этом позиционирование пробки включает:

определение положения пробки внутри компонента первичной упаковки, при этом определение положения пробки включает определение расстояния ниже фланца первичной упаковки компонента, которое ограничивает наклон штока поршня, соединенного с пробкой, для деформации пробки до такой степени, которая обеспечивает уплотнение, образованное пробкой, и прикладывание вакуума к пробке, где шприц содержит корпус, в котором пробка имеет размер и конфигурацию, позволяющую плотно прилегать к внутренней части корпуса;

при этом пробка расположена на расстоянии закупорки от 1 до 5,5 мм за проксимальным концом шприца; и

при этом на указанном расстоянии закупорки наклон штока поршня, соединенного с пробкой, относительно продольной оси тела, ограничен стенками корпуса на максимальный угол наклона штока поршня и максимальный угол наклона штока поршня недостаточен для того, чтобы потянуть пробку, чтобы пробка могла оторваться от стенки корпуса и нарушить герметичность;

при этом пробка, расположенная на расстоянии закупорки за проксимальным концом шприца, выполнена с возможностью поддержания объема готового лекарственного вещества от 110 до 140%, когда шток поршня находится под максимальным углом наклона.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что шприцем является предварительно заполняемый шприц,

имеющий указанный объем по меньшей мере 1 мл.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что объем готового лекарственного вещества является по меньшей мере на 0,05 мл большим, чем указанный объем шприца.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий помещение шприца в дополнительную упаковку.

5. Способ приготовления множества шприцев, включающий повторение этапов по п.1 для каждого из множества шприцев в партии.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что партия шприцев содержит 80 предварительно заполненных шприцев.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что шприц представляет собой предварительно заполняемый шприц, указанный объем которого составляет 1 мл, а помещение пробки внутри шприца дополнительно включает введение пробки внутрь корпуса шприца таким образом, чтобы конец пробки, расположенный наиболее близко к фланцу шприца, находился от фланца шприца на расстоянии от 2,5 до 5,0 мм.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что объем фармацевтической субстанции в виде лекарственной формы составляет от 1,05 до 1,30 мл.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что прикладывание вакуума к пробке шприца включает воздействие на пробку шприца давлением от 70 до 75 мБар.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что максимальный угол наклона штока поршня составляет 20°.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанный объем шприца составляет 1 мл.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что во внутренней части корпуса шприца отсутствует воздушное пространство после размещения пробки внутри шприца в положении пробки.

13. Лекарственный продукт, имеющий указанный объем, при этом указанный объем является максимальным объемом, установленным производителем или организацией по стандартам безопасности для лекарственного препарата;

при этом объем готового лекарственного вещества превышает указанный объем; и объем готового лекарственного вещества составляет от 110 до 140% от указанного объема шприца, при этом объем готового лекарственного вещества в первичном упаковочном компоненте соответствует предварительно определенному теоретическому объему наполнения, при этом теоретический объем наполнения представляет собой сумму теоретического потеряннного объема и теоретического введенного объема лекарственного средства; и

пробка соединена со штоком поршня, при этом проходит проксимально от пробки, при этом шприц содержит корпус, при этом размер пробки и ее конфигурация, обеспечивают плотное прилегание к стенке внутренней части корпуса;

при этом пробка расположена внутри шприца на расстоянии закупорки от 1,0 до 5,5 мм за проксимальным концом шприца, тем самым герметизируя объем лекарственного вещества, при этом расположение пробки включает приложение вакуума к пробке,

при этом положение пробки основано на определенном расстоянии ниже фланца шприца, которое ограничивает шток поршня, соединенный с пробкой, от наклона, чтобы деформировать пробку до такой степени, которая включает уплотнение, образованное пробкой; и

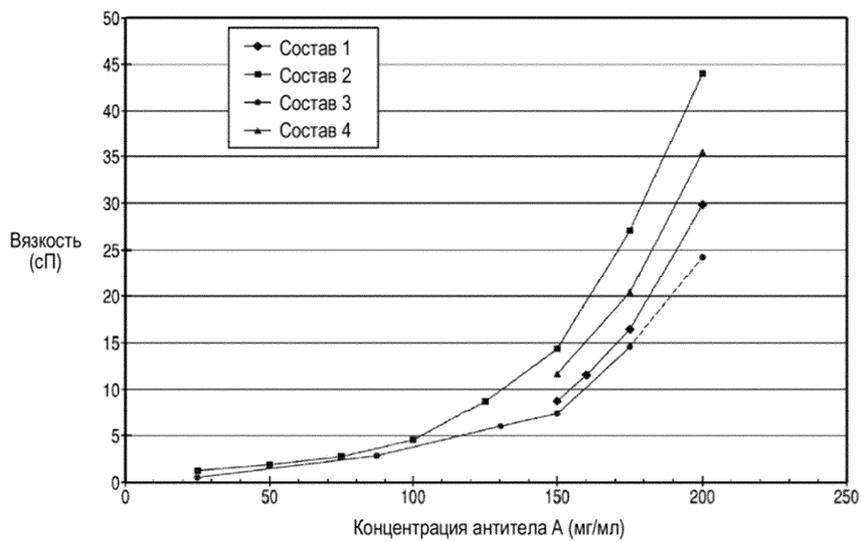
при этом на указанном расстоянии закупорки наклон штока поршня, относительно продольной оси тела, ограничен стенками корпуса на максимальный угол наклона штока поршня и максимальный угол наклона угол штока поршня недостаточен для того, чтобы пробка могла оторваться от стенки корпуса и нарушила герметичность;

при этом пробка, расположенная на расстоянии закупорки за проксимальным концом шприца, выполнена с возможностью поддержания объема готового лекарственного вещества от 110 до 140%, когда шток поршня находится под максимальным углом наклона.

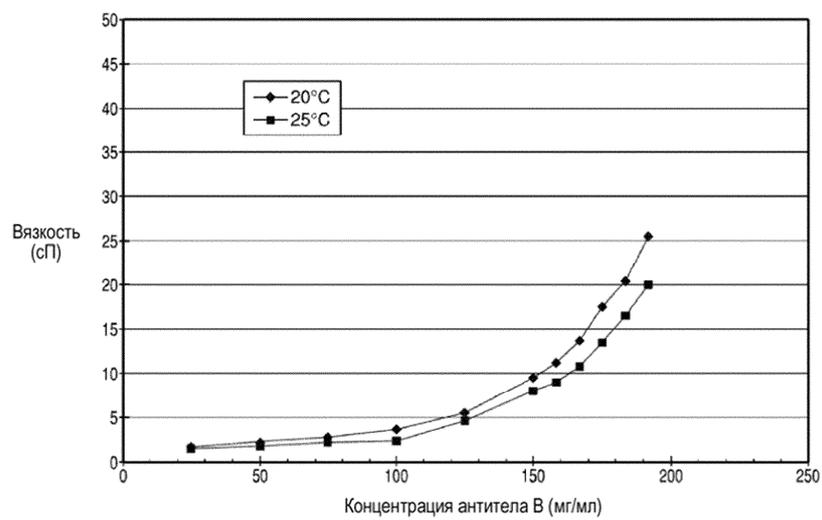
14. Лекарственный препарат по п.13, отличающийся тем, что указанный объем составляет 1 мл, а объем готового лекарственного вещества составляет по меньшей мере 1,05 мл.

15. Лекарственный препарат по п.13, отличающийся тем, что шприц представляет собой предварительно заполняемый шприц, имеющий корпус и фланец, окружающий отверстие в корпусе, и отличающийся тем, что минимальное расстояние между фланцем и пробкой составляет по меньшей мере 2,5 мм.

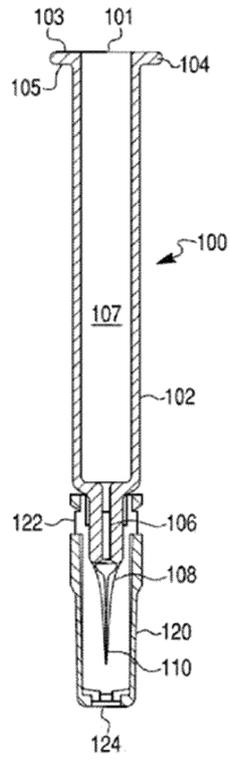
16. Лекарственный препарат по п.13, отличающийся тем, что максимальный угол наклона штока поршня составляет 20° и что указанный объем шприца составляет 1 мл.



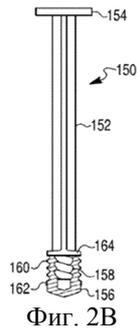
Фиг. 1А



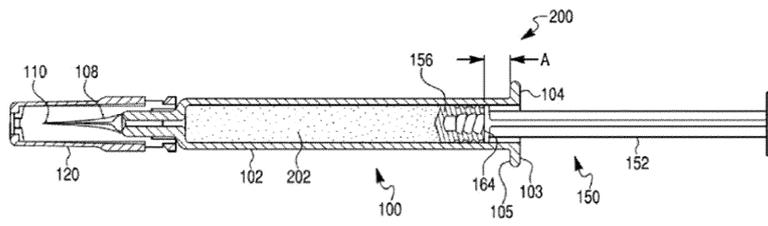
Фиг. 1В



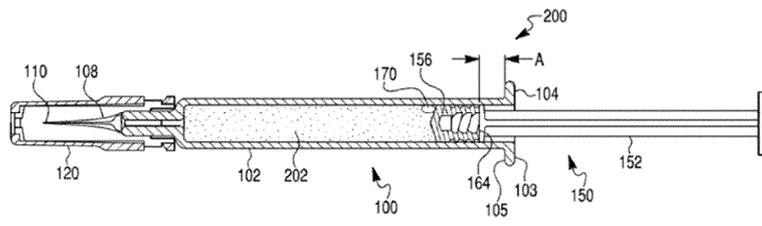
Фиг. 2А



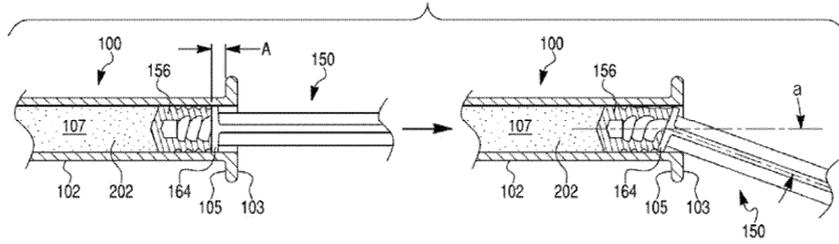
Фиг. 2В



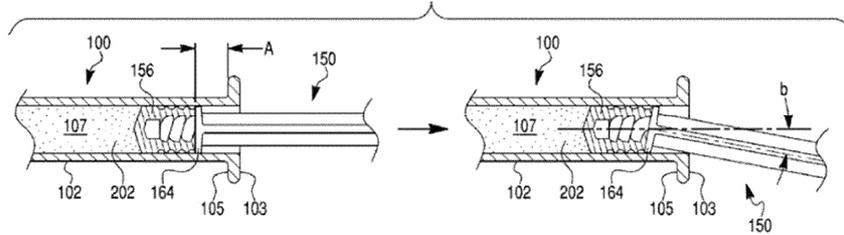
Фиг. 3А



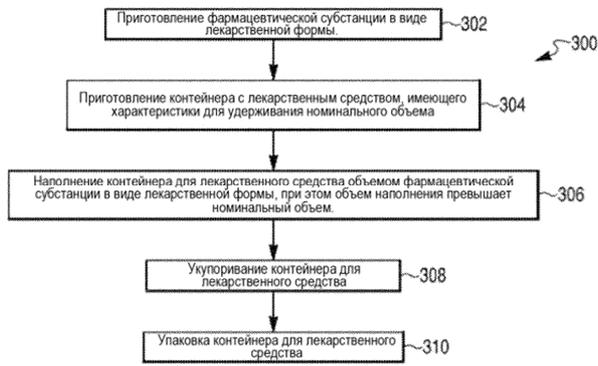
Фиг. 3В



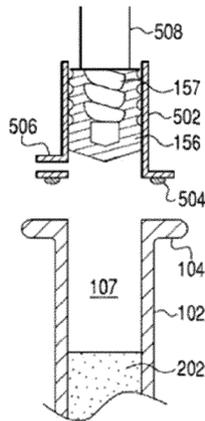
Фиг. 3С



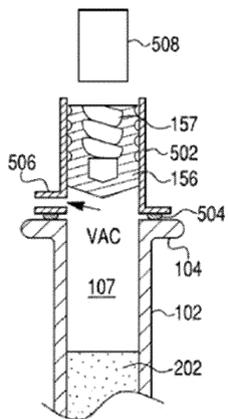
Фиг. 3D



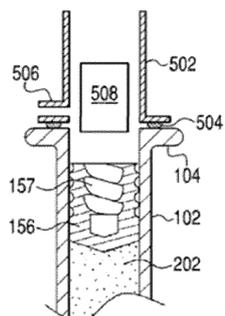
Фиг. 4



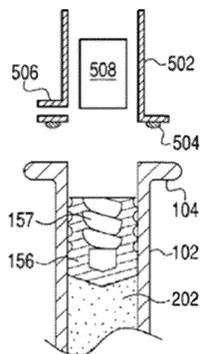
Фиг. 5А



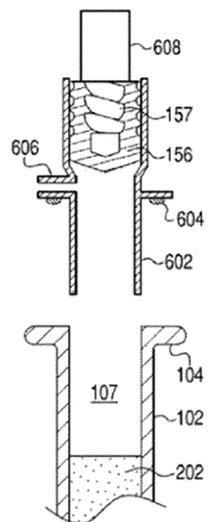
Фиг. 5B



Фиг. 5C

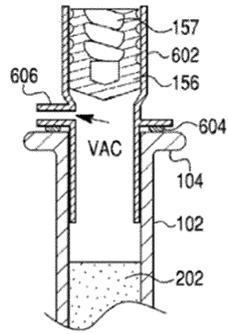
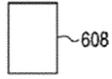


Фиг. 5D

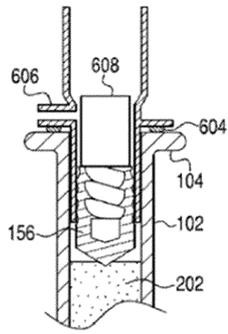


Фиг. 6A

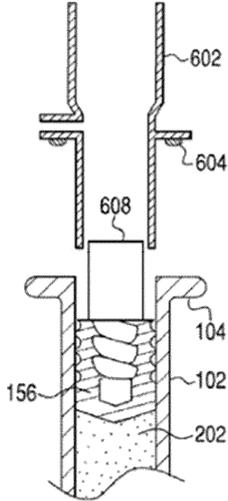
045636



Фиг. 6B

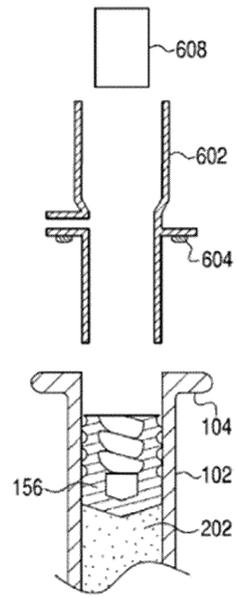


Фиг. 6C



Фиг. 6D

045636



Фиг. 6Е