

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393224 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.02

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

(22) Дата подачи заявки
2022.05.19

(54) СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕДУРЫ НАПОЛНЕНИЯ КОНТЕЙНЕРА С
ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

(31) 63/191,797

(32) 2021.05.21

(33) US

(86) PCT/US2022/030014

(87) WO 2022/246055 2022.11.24

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

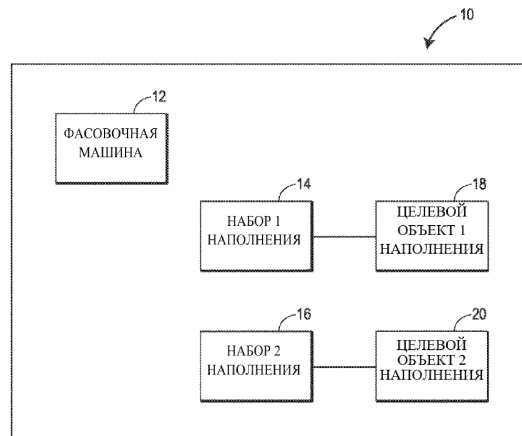
(72) Изобретатель:

Госвами Девриши, Чжан Дзун,
Пьемонт Дайдр, Падмакумар
Викашни, Ли Дэвид, Сантос Мария
Ракель, Ци Вэй (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Способ наполнения флакона. Способ включает обеспечение помпы, соответствующей флакону, и установку любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов. Способ также включает установку нерегулируемого предела для массы наполнения флакона как T1, причем T1 находится на уровне или в диапазоне приблизительно на 2% больше или меньше, чем масса наполнения целевой массы наполнения T0, при этом индекс Срк (Срк) производительности процесса для флакона на протяжении всего цикла наполнения превышает минимальное значение.



202393224
A1

202393224

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579495EA/019

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕДУРЫ НАПОЛНЕНИЯ КОНТЕЙНЕРА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет даты подачи предварительной заявки на патент США № 63/191 797, поданной 21 мая 2021 года, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к процедурам наполнения контейнеров с лекарственным препаратом и, более конкретно, к универсальному способу оптимизации процедуры наполнения контейнеров с лекарственным препаратом.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Известны существующие процедуры наполнения контейнеров с лекарственным препаратом, такие как процедуры для загрузки состава на основе моноклонального антитела в линию шприцов и флаконов гнездового размещения. Однако многие существующие процедуры наполнения создают ряд проблем, в том числе удлинение циклов оптимизации массы наполнения, значительное количество бракованных единиц и более низкий производственный выход. Кроме того, существующие процедуры наполнения часто имеют низкую воспроизводимость процесса, о чем свидетельствует низкий индекс воспроизводимости процесса, например, значение $C_{pk} < 1,33$.

[0004] Более конкретно, существующие процедуры наполнения индивидуально адаптированы к одному лекарственному препарату, каждый из которых имеет уникальный процесс наполнения и набор рабочих параметров. В результате помпу на производственном предприятии, реализующем процедуру наполнения, необходимо калибровать каждый раз, когда требуется новая процедура наполнения для нового лекарственного препарата. Кроме того, время, необходимое для калибровки помпы или сопутствующего оборудования на производственном предприятии перед началом процесса наполнения в соответствии с конкретной процедурой наполнения, часто является продолжительным. Например, обычно требуется много циклов, например, несколько ходов помпы, пока помпа не сможет работать в соответствии с конкретной процедурой наполнения. Это увеличивает общее время наполнения контейнера с лекарственным препаратом, такого как шприц или флакон, с использованием конкретной процедуры наполнения для лекарственного средства, что приводит к неэффективности процессов производства и наполнения. Кроме того, существующие процедуры наполнения обычно выходят за пределы желаемого диапазона объема наполнения контейнера, приводя к возникновению проблем в производственной системе и процессе. В одном примере, когда объем наполнения выходит за пределы желаемого диапазона объема наполнения, изделие отбраковывается, а помпу необходимо повторно

«переучивать» тому, как наполнять целевой объект в пределах этого диапазона, что снова приводит к неэффективности производственного процесса.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] В соответствии с первым аспектом способ наполнения флакона включает обеспечение помпы, соответствующей флакону, и установку любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов. Способ дополнительно включает установку нерегулируемого предела для массы наполнения флакона как T1, при этом T1 находится на уровне или в диапазоне на 2% больше или меньше, чем масса наполнения целевой массы наполнения T0, и при этом индекс производительности процесса Cpk (Cpk) для флакона на протяжении всего цикла наполнения превышает минимальное значение.

[0006] В соответствии со вторым аспектом способ наполнения множества флаконов линии шприцов и флаконов гнездового размещения включает обеспечение множества помп, соответствующих множеству флаконов линии шприцов и флаконов гнездового размещения, и установку любого значения параметра капельного отведения для каждой помпы из множества помп, которое равно или меньше 20 градусов. Способ также включает наполнение каждого флакона из множества флаконов лекарственным средством посредством соответствующей помпы из множества помп; и при этом Cpk для каждого флакона из множества флаконов превышает минимальное значение на протяжении всего цикла наполнения.

[0007] В соответствии с еще одним аспектом способ оптимизации процедуры наполнения для линии шприцов и флаконов гнездового размещения включает установку параметра капельного отведения для по меньшей мере одной помпы в автономной производственной системе, соответствующего любому значению, равному или меньше 20 градусов, и отслеживание производительности по меньшей мере одной помпы с параметром капельного отведения по меньшей мере одной помпы, установленной на любое значение, равное или меньше 20 градусов. Способ также включает получение по меньшей мере минимального значения Cpk для по меньшей мере одного контейнера в течение по меньшей мере одного цикла наполнения и по меньшей мере для одного лекарственного средства с использованием по меньшей мере одной помпы в автономной производственной системе; и доработку процедуры наполнения для линии шприцов и флаконов гнездового размещения с использованием данных циклов наполнения по меньшей мере одного лекарственного средства с использованием по меньшей мере одной помпы в автономной производственной системе.

[0008] В соответствии с еще одним аспектом способ наполнения флакона может включать обеспечение помпы, соответствующей флакону, установку любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов, и установку любого значения для нерегулируемого предела для массы наполнения флакона в диапазоне целевой массы наполнения T0 и T1, причем T1 находится на уровне или в диапазоне между целевой массой наполнения T0 и T2. В такой конфигурации

минимальное значение индекса C_{pk} (C_{pk}) производительности процесса для флакона на всем протяжении цикла наполнения превышает.

[0009] В некоторых аспектах установка любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов, может включать установку параметра капельного отведения для помпы как одного из 10 градусов, 20 градусов или любого значения в диапазоне от 10 градусов до 20 градусов. Кроме того, способ может дополнительно включать установку значения капельного отведения как 290 градусов при установке параметра капельного отведения на 20 градусов или установку значения капельного отведения как 280 градусов при установке параметра капельного отведения на 10 градусов. Кроме того, обеспечение помпы, соответствующей флакону, может включать обеспечение помпы, соответствующей флакону линии шприцов и флаконов гнездового размещения.

[0010] В других аспектах обеспечение помпы, соответствующей флакону, может включать обеспечение одного или более из первого набора для наполнения или второго набора для наполнения, при этом первый набор для наполнения содержит узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром, составляющим приблизительно 2,0 мм, и второй набор для наполнения содержит узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром, составляющим приблизительно 3,0 мм.

[0011] Другие аспекты, где C_{pk} для флакона превышает минимальное значение на всем протяжении цикла наполнения, могут включать одно или более из следующего: (1) C_{pk} для флакона превышает значение 1,33; или (2) C_{pk} для флакона превышает минимальное значение в пределах диапазона температур на всем протяжении цикла наполнения, при этом диапазон температур является одним из: (1) 5 (+/-3) градусов Цельсия; (2) 20 (+/-5) градусов Цельсия; или (3) 10-19 градусов Цельсия.

[0012] В других аспектах способ может дополнительно включать наполнение флакона лекарственным средством с помощью помпы, при этом лекарственное средство имеет одну или более из следующих характеристик: (а) плотность в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; (б) вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и (с) поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м. В одном примере лекарственное средство имеет плотность в диапазоне 1,0-1,2 г/см³; вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м. В другом примере лекарственное средство содержит биологический лекарственный препарат (например, пептиды, моноклональные антитела (mAb), siRNA) или низкомолекулярный лекарственный препарат.

[0013] В других аспектах способ может дополнительно включать отслеживание производительности процедуры наполнения в линии шприцов и флаконов гнездового размещения и получение по меньшей мере минимального значения C_{pk} для по меньшей мере одного контейнера для каждой помпы из множества помп в линии шприцов и флаконов гнездового размещения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] Считается, что настоящее изобретение станет более очевидным из следующего описания, приведенного в сочетании с прилагаемыми графическими материалами. Некоторые из графических материалов могли быть упрощены посредством исключения выбранных элементов с целью более четкого представления других элементов. Такие исключения элементов на некоторых графических материалах не обязательно означают наличие или отсутствие конкретных элементов в любом из приведенных в качестве примера вариантов осуществления, за исключением случаев, когда это явно выражено в соответствующем описании. Кроме того, ни одна из фигур на графических материалах не обязательно вычерчена в масштабе.

[0015] На фиг. 1 представлено схематическое изображение одного варианта осуществления автономной системы наполнения, использующей процедуру наполнения согласно настоящему изобретению;

[0016] на фиг. 2А представлен вид в перспективе фасовочной машины системы по фиг. 1;

[0017] на фиг. 2В представлена часть фасовочной машины по фиг. 2А;

[0018] на фиг. 2С представлен вид в перспективе набора для наполнения системы по фиг. 1;

[0019] на фиг. 2D представлен вид в перспективе другого набора для наполнения системы по фиг. 1;

[0020] на фиг. 2Е представлен вид в перспективе целевого объекта наполнения системы по фиг. 1;

[0021] на фиг. 3А представлена диаграмма, изображающая параметры каждого из наборов для наполнения по фиг. 1;

[0022] на фиг. 3В представлена диаграмма, изображающая параметры контроля процесса для наборов для наполнения по фиг. 1;

[0023] на фиг. 3С представлена диаграмма, изображающая характеристики лекарственных средств для использования со способами согласно настоящему изобретению;

[0024] на фиг. 4 представлена блок-схема, изображающая стратегию оптимизации параметров процедуры наполнения относительно процедуры наполнения согласно настоящему изобретению;

[0025] на фиг. 5А представлен вид в перспективе результатов производительности наполнения флакона после наполнения при различных значениях капельного отведения;

[0026] на фиг. 5В представлена диаграмма, изображающая аспекты иллюстративной процедуры наполнения, используемой с результатами производительности наполнения по фиг. 5А;

[0027] на фиг. 6А представлена иллюстративная процедура наполнения согласно одному аспекту настоящего изобретения;

[0028] на фиг. 6В представлен график, изображающий результаты

производительности наполнения процедуры наполнения по фиг. 6А;

[0029] на фиг. 6С представлена диаграмма, изображающая результаты производительности наполнения в соответствии с графиком по фиг. 6В;

[0030] на фиг. 7А представлена диаграмма, изображающая параметры иглы, используемой в процедуре наполнения согласно настоящему изобретению;

[0031] на фиг. 7В представлена диаграмма, изображающая параметры помпы по меньшей мере одной помпы, используемой в процедуре наполнения согласно настоящему изобретению;

[0032] на фиг. 8А представлен график, изображающий результаты производительности наполнения процедуры наполнения согласно настоящему изобретению в диапазоне температур 10-11 градусов Цельсия и с использованием второго набора для наполнения системы по фиг. 1;

[0033] на фиг. 8В представлена диаграмма, изображающая результаты производительности наполнения в соответствии с графиком по фиг. 8А;

[0034] на фиг. 9А представлен график, изображающий результаты производительности наполнения процедуры наполнения согласно настоящему изобретению при температуре приблизительно 19 градусов Цельсия и с использованием второго набора для наполнения системы по фиг. 1;

[0035] на фиг. 9В представлена диаграмма, изображающая результаты производительности наполнения в соответствии с графиком по фиг. 9А;

[0036] на фиг. 10А представлен график, изображающий результаты производительности наполнения процедуры наполнения согласно настоящему изобретению при температуре приблизительно 10-11 градусов Цельсия и с использованием первого набора для наполнения системы по фиг. 1;

[0037] на фиг. 10В представлена диаграмма, изображающая результаты производительности наполнения в соответствии с графиком по фиг. 10А;

[0038] на фиг. 11А представлен график, изображающий результаты производительности наполнения процедуры наполнения согласно настоящему изобретению при температуре приблизительно 19 градусов Цельсия и с использованием первого набора для наполнения системы по фиг. 1;

[0039] на фиг. 11В представлена диаграмма, изображающая результаты производительности наполнения в соответствии с графиком по фиг. 11А;

[0040] на фиг. 12 представлено схематическое изображение производственной линии на производственном предприятии, использующем оптимизированную процедуру наполнения согласно настоящему изобретению;

[0041] на фиг. 13А представлен вид в перспективе линии шприцов и флаконов гнездового размещения производственной линии по фиг. 12;

[0042] на фиг. 13В представлен схематический вид линии шприцов гнездового размещения и флаконов по фиг. 13А;

[0043] на фиг. 13С представлен вид в перспективе множества помп,

соответствующих множеству флаконов линии шприцов и флаконов гнездового размещения по фиг. 13А-13В;

[0044] на фиг. 14 представлена диаграмма, изображающая результаты производительности наполнения процедуры наполнения согласно настоящему изобретению по меньшей мере на одной из линий шприцов и флаконов гнездового размещения по фиг. 12; и

[0045] на фиг. 15 представлена диаграмма, изображающая результаты производительности наполнения ранее использованной процедуры наполнения, используемой на линии шприцов и флаконов гнездового размещения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0046] В целом раскрыта эффективная процедура наполнения для наполнения составами, содержащими терапевтические белки, в линии шприцов и флаконов гнездового размещения. Универсальная процедура наполнения включает оптимизацию параметра капельного отведения в пределах заданного значения, что приводит к значительно более эффективной процедуре наполнения по сравнению с другими существующими известными процедурами наполнения. В частности, например, новая процедура наполнения согласно настоящему изобретению может использоваться со многими различными лекарственными средствами и приводит к сокращению циклов оптимизации массы наполнения на 95%. Это привело к увеличению использования времени наполнения линии шприцов и флаконов гнездового размещения на 10-30% и потенциально спасло значительное количество изделий, например флаконов, от отбраковки. По меньшей мере в одном примере лекарственные средства, упомянутые в настоящем документе, содержат терапевтические белки, такие как моноклональные антитела, что более подробно описано ниже.

[0047] Более конкретно, и со ссылкой на фиг. 1, представлена автономная производственная система 10, использующая процедуру наполнения согласно настоящему изобретению. В одном примере автономная производственная система 10 представляет собой небольшую стендовую установку на пилотном предприятии, которая упростила оценку и обновление различных испытаний, связанных с новой процедурой наполнения, например, на основе результатов испытаний для различных опробованных процедур. Автономная производственная система 10 содержит фасовочную машину 12, первый набор 14 для наполнения и второй набор 16 для наполнения. Первый набор 14 для наполнения содержит соответствующий первый целевой объект 18 наполнения, такой как флакон, и второй набор 16 для наполнения также содержит соответствующий второй целевой объект 20 наполнения, также такой как флакон. В одном примере фасовочная машина 12 представляет собой фасовочную машину уменьшенного масштаба Bausch+Strobel (B&S), в которой была проведена оптимизация процедуры, включая множество экспериментов, прежде чем прийти к оптимальной, универсальной процедуре наполнения согласно настоящему изобретению. Хотя использовалась конкретная фасовочная машина B&S уменьшенного масштаба, следует понимать, что также или

альтернативно могут использоваться различные другие фасовочные машины. Кроме того, хотя каждый из первого и второго целевых объектов 18, 20 наполнения в одном примере упоминается как флакон, следует понимать, что целевыми объектами 18, 20 наполнения в качестве альтернативы и в более общем случае может быть любой другой аналогичный контейнер с лекарственным препаратом и он все так же будет находиться в пределах объема настоящего изобретения. Как более подробно описано ниже, оптимальная процедура наполнения, выбранная в результате оптимизации процедуры фасовочной машины 12 уменьшенного масштаба, а также первого и второго наборов 12, 16 для наполнения, может быть перенесена на производственную линию, такую как линия шприцов и флаконов гнездового размещения по фиг. 13А и 13В.

[0048] Если обратиться к фиг. 2А-2Е, на них изображен вид в перспективе каждого из фасовочной машины 12, первого и второго наборов 14, 16 для наполнения, а также первого и второго целевых объектов 18, 20 наполнения по фиг. 1. На фиг. 2А фасовочная машина 12 представляет собой фасовочную машину Vausch+Strobel, стендовую фасовочную машину уменьшенного масштаба, и, в более общем смысле, экспериментальную фасовочную машину для поддержки клинического и промышленного производства, что более подробно описано ниже. Примеры контейнеров, которые можно использовать с этой фасовочной машиной, включают нерасфасованные флаконы ISO 2R, 6R, 20R, 3сс, 5сс, 10сс, 20сс, стеклянные шприцы емкостью 1 мл и пластиковые шприцы емкостью 1 мл, а также пластиковые картриджи емкостью 5 куб. см. Фасовочная машина 12 содержит дозирующий сосуд 21, помпу 22, например перистальтическую помпу, и пакет 23 для продукта. На фиг. 2В представлена часть фасовочной машины 12 по фиг. 2А. В частности, помпа 22 изображена взаимодействующей с целевым объектом наполнения, таким как первый целевой объект 18 наполнения или второй целевой объект 20 наполнения. В этом примере первый и второй целевые объекты 18, 20 наполнения представляют собой один и тот же флакон, но также могут быть любым другим контейнером и все так же находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0049] Если обратиться к фиг. 2С, на ней изображен первый набор 14 для наполнения по фиг. 1. Первый набор 14 для наполнения представляет собой перистальтическую помпу и включает пакет 27, трубку 28А и иглу 29А. Трубка 28А соединена с пакетом 27 на одном конце и целевым объектом 18 наполнения на другом конце, так что жидкость в пакете может быть втянута в трубку и в целевой объект 18 наполнения, например, с помощью иглы 29А. В этом примере внешний диаметр иглы 29А составляет 2,0 мм, внутренний диаметр иглы - 1,6 мм, а внутренний диаметр трубки 28А помпы - 1,6 мм. Кроме того, трубка 28А разветвляется на две трубки и сходится снова. В этом примере две трубки имеют одинаковый внутренний диаметр. Например, внутренний диаметр трубок 28В составляет 1,6 мм. Аналогичным образом на фиг. 2D изображен второй набор 16 для наполнения по фиг. 1. Подобно первому набору 14 для наполнения, второй набор 16 для наполнения представляет собой перистальтическую помпу и содержит пакет 27, трубку 28В и иглу 29В, которая отличается от иглы 29А первого

набора 14 для наполнения. В частности, трубка 28В опять соединена с пакетом 27 на одном конце и вторым целевым объектом 20 наполнения на другом конце, так что жидкость в пакете может быть втянута через трубку и во второй целевой объект 20 для наполнения с помощью иглы 29В. В этом примере трубка 28В снова разветвляется на две трубки, а затем снова сходится, но эти две трубки имеют разный внутренний диаметр. Например, внутренний диаметр трубок 28В составляет 1,6 мм и 3,2 мм, соответственно. Кроме того, внешний диаметр иглы 29В составляет 3,0 мм, внутренний диаметр иглы - 2,6 мм, а внутренний диаметр трубки помпы - 1,6 мм.

[0050] Если обратиться к фиг. 2Е, на ней изображен иллюстративный целевой объект наполнения. В частности, иллюстративный целевой объект наполнения может содержать, например, первый и второй целевые объекты 18, 20 наполнения по фиг. 1. В этом примере первый и второй целевые объекты 18, 20 наполнения содержат 1,3 мл во флаконе ISO 2R. Для этого иллюстративного целевого объекта наполнения целевая масса наполнения составляет 1,365 грамма, T2+ составляет 0,05 грамма, то есть 1,415 грамма, и T2- составляет 0,05 грамма, т.е. 1,315 грамма. Кроме того, T1+ составляет 0,03 грамма, т.е. 1,395 грамма, а T1- составляет 0,03 грамма, т.е. 1,335 грамма. Дополнительно нерегулируемый предел для массы нетто+составляет 0,02 грамма, т.е. 1,385 грамма, и нерегулируемый предел для массы нетто - составляет 0,02 грамма, т.е. 1,345 грамма.

[0051] Если обратиться к фиг. 3А, на ней изображена диаграмма, представляющая иллюстративные параметры, например, первого и второго наборов 14, 16 для наполнения по фиг. 1. Как указано на диаграмме и в этом примере, первый набор 14 для наполнения представляет собой узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром 2,0 мм и внутренним диаметром 1,6 мм. Кроме того, узел перистальтической помпы для наполнения содержит трубку (на фиг. 2С), имеющую внутренний диаметр 1,6 мм. Диаграмма по фиг. 3А также содержит информацию о втором наборе 16 для наполнения, который в этом примере также содержит узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром 2,0 мм и внутренним диаметром 2,6 мм. Аналогично первому набору 14 для наполнения, второй набор 16 для наполнения также содержит трубку с внутренним диаметром 1,6 мм и еще одну трубку с внутренним диаметром 3,2 мм, как упоминалось выше.

[0052] Если обратиться к фиг. 3В, различные параметры контроля процесса изначально были установлены на втором наборе 16 для наполнения. В частности, нерегулируемый предел для массы наполнения второго целевого объекта 20 наполнения, такого как флакон, был установлен на T1, при этом T1 находился на уровне или в диапазоне приблизительно на 2% больше или на 2% меньше, чем целевая масса наполнения T0. В частности, в одном примере, представленном на диаграмме на фиг. 3В, целевая масса T0 наполнения имеет объем 1,3 мл и массу 1,365 грамма. В этом примере нерегулируемый предел составлял 80% от T1, что может составлять +/- 0,02 грамма от T1 +/- 0,03 грамма. Таким образом, масса целевого объекта наполнения флакона, при которой не требуется корректировка, представляет собой любое значение в диапазоне от 1,345

грамма до 1,385 грамма в этом примере. В другом примере нерегулируемый предел для массы наполнения флакона, такого как второй целевой объект 20 наполнения, может быть установлен на любое значение в пределах диапазона целевой массы наполнения T0 и T1, при этом T1 находится близко к диапазону или находится в диапазоне между целевой массой наполнения T0 и T2, например, в зависимости от производительности процесса. В некоторых примерах T1 установлен на уровне 2%, но может быть изменен.

[0053] Если обратиться к фиг. 3С, на ней изображена диаграмма, на которой перечислены параметры различных лекарственных средств, первоначально используемых в процессе оптимизации. В частности, процедура наполнения по настоящему изобретению включает наполнение флакона, такого как флаконы первого и второго целевых объектов 18, 20 наполнения, лекарственным средством через помпу, и лекарственное средство содержит состав на основе моноклонального антитела. В этом примере используемые составы на основе моноклональных антител представляют собой лекарственное средство 1 (DP1) и лекарственное средство 1 (DP2). Как показано в таблице, при 5 градусах Цельсия плотность DP1 составляет 1,055 г/см³, а вязкость - 4,857. При 25 градусах Цельсия плотность DP1 составляет 1,05 г/см³, вязкость составляет 2,604 сП, и поверхностное натяжение составляет 41,63 мН/м. При 5 градусах Цельсия плотность DP2 составляет 1,054 г/см³ и вязкость составляет 4,07 сП. Кроме того, при 25 градусах Цельсия плотность DP2 составляет 1,049 г/см³, вязкость - 2,19 сП и поверхностное натяжение - 43,716 мН/м. Таким образом, в этом примере лекарственное средство, используемое в процедуре наполнения, представляет собой состав на основе моноклонального антитела, включающий одно или несколько из: (1) плотности в диапазоне либо приблизительно 1,054-1,055 г/см³ при 5 градусах Цельсия, либо приблизительно 1,049-1,05 г/см³ при 25 градусах Цельсия; (2) вязкости в диапазоне либо приблизительно 4,07-4,857 сП при 5 градусах Цельсия, либо приблизительно 2,19-2,604 сП при 25 градусах Цельсия, и поверхностного натяжения в диапазоне приблизительно 41,00-43,80 мН/м при 25 градусах Цельсия.

[0054] Способ, раскрытый в настоящем документе, можно использовать для наполнения любого жидкого лекарственного средства, такого как лекарственное средство, содержащее биологический лекарственный препарат (например, пептиды, моноклональные антитела, siRNA) и низкомолекулярный лекарственный препарат, при условии, что лекарственное средство имеет определенный диапазон физических параметров. Более конкретно, в одном примере лекарственное средство может включать одну или несколько из следующих характеристик: (1) плотность в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; и/или (2) вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и/или (3) поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м. В одном примере предпочтительные диапазоны вязкости составляют один или несколько из 1,0-8,0 сП, 1,0-6,0 сП, 1,0-5,0 сП и 1,0-4,0 сП. В другом примере лекарственное средство имеет плотность в диапазоне 1,0-1,2 г/см³; вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м. В другом примере

лекарственное средство имеет одно или несколько из плотности в диапазоне 1,0-1,2 г/см³ и вязкости в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП, и любое значение поверхностного натяжения. Другими словами, в одном примере определяющими факторами для процедуры наполнения являются плотность и вязкость лекарственного средства, и процедура наполнения может работать при любом поверхностном натяжении. Следует понимать, что лекарственное средство, отвечающее любому из этих параметров, может быть использовано с помощью способов и процедур наполнения согласно настоящему изобретению.

[0055] Например, в одном примере производственные данные показывают, что лекарственное средство с вязкостью около 8,0 сП или более хорошо работало при значении капельного отведения 20 градусов. Кроме того, в другом примере предпочтительная плотность лекарственного средства составляет около 1,0-1,1 г/см³. Следует понимать, что многие другие значения в пределах диапазонов плотности, вязкости и поверхностного натяжения, представленных выше, могут использоваться для лекарственных средств, используемых в способах и процедурах наполнения согласно настоящему изобретению, и находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0056] Если обратиться к фиг. 4, представлена блок-схема, изображающая стратегию оптимизации параметров наполнения лекарственного средства DP1. В частности, на этапе 30 для второго набора 16 для наполнения была проведена первоначальная оптимизация на основе существующей процедуры наполнения, называемой существующей процедурой наполнения № 1. Затем, на этапе 32, с использованием этой первоначально оптимизированной процедуры наполнения DP1 для второго набора 16 для наполнения был протестирован диапазон параметров капельного отведения в диапазоне от 0 градусов до 45 градусов. На этапе 34 была запущена другая существующая процедура наполнения, называемая существующей процедурой наполнения № 2, и был протестирован диапазон параметров капельного отведения от 10 до 20 градусов. Затем на этапе 36 был разработан гибрид существующей процедуры наполнения № 1 и существующей процедуры наполнения № 2, а также были протестированы различные параметры капельного отведения, включая 5 градусов, 10 градусов и 20 градусов. На этапе 38 была завершена гибридная процедура для второго набора 16 для наполнения с параметром капельного отведения, установленным на 20 градусов. Наконец, на этапе 40 та же процедура наполнения была использована для первого набора 14 для наполнения, а параметры капельного отведения были установлены на 10 градусов и 20 градусов. На основании производительности наполнения процедура наполнения для первого набора 14 для наполнения была доработана с параметром капельного отведения, установленным на 20 градусов.

[0057] Если обратиться к фиг. 5А, на ней представлены результаты производительности наполнения второго целевого объекта 20 наполнения, такого как флакон, второго набора 16 для наполнения после использования процедуры наполнения с различными значениями капельного отведения. В частности, было проведено испытание и

отслежена производительность наполнения флакона, когда параметр капельного отведения во время процедуры наполнения для помпы был установлен на каждое из значений 0 градусов, 10 градусов, 20 градусов, 30 градусов, 40 градусов и 45 градусов. Как отмечено на фиг. 5А, воздушный зазор AG в целевом объекте 20 наполнения или во флаконе увеличивается с увеличением параметра капельного отведения, что приводит к образованию двухслойной воздушно-жидкостной структуры, что объясняет вероятную причину низкой производительности наполнения, когда в процедуре наполнения установлен более высокий параметр капельного отведения. Как отмечено на диаграмме по фиг. 5В, хотя набор параметров капельного отведения был разным для каждого из предоставленных флаконов, все остальные параметры процедуры наполнения, использованной в этих экспериментах, были одинаковыми. В частности, начальное дозирование помпы было установлено на 40 градусов, линейное изменение в начале дозирования помпы было установлено на 90 градусов, линейное изменение при остановке дозирования помпы было установлено на 210 градусов, конечное дозирование помпы было установлено на 260 градусов, конечное капельное отведение было установлено на 310 градусов, а расстояние, пройденное за одну дозу, составило 766 градусов.

[0058] Если обратиться к фиг. 6А, на ней изображена, например, процедура наполнения, включающая множество одинаковых постоянных параметров в циклах оптимизации, частично документированных на фиг. 5В, но с параметром капельного отведения, установленным на 20 градусов для второго набора 16 для наполнения. В частности, во время процедуры наполнения начальное дозирование помпы было установлено на 40 градусов, линейное изменение в начале дозирования помпы было установлено на 90 градусов, линейное изменение при остановке дозирования помпы было установлено на 210 градусов, конечное дозирование помпы было установлено на 260 градусов, конечное капельное отведение было установлено на 290 градусов, а расстояние, пройденное за одну дозу, составило 766 градусов.

[0059] Если обратиться к фиг. 6В и 6С, на ней представлено влияние параметра капельного отведения, установленного на 20 градусов, на производительность наполнения DP1 во втором наборе 16 для наполнения. В частности, для 103 наполнений во втором наборе 16 для наполнения с использованием процедуры наполнения, представленной на фиг. 6А, минимальная масса наполнения составляла 1,348 грамма, а максимальная масса наполнения составляла 1,384 грамма, в результате чего средняя масса наполнения составляла 1,366 грамма со стандартным отклонением 0,006. Значение индекса S_{pk} производительности процесса составило 2,69, что значительно выше, чем в экспериментах с использованием процедуры наполнения с такими же параметрами, за исключением параметра капельного отведения, равного 45 градусам. Другими словами, индекс производительности процесса был намного выше, когда параметр капельного отведения был установлен на 20 градусов, по сравнению с более высокими значениями, такими как 45 градусов, что дополнительно указывает на влияние параметра капельного отведения на производительность наполнения.

[0060] Как правило, индекс Срк производительности процесса представляет собой значение, указывающее на эффективность конкретного процесса. В этом примере значение индекса Срк производительности процесса относится к тому, насколько близка фактическая масса наполнения контейнера, например флакона, к целевой массе наполнения. Кроме того, значение индекса Срк производительности процесса также связано с тем, насколько близко друг к другу находится каждая последующая скорость наполнения дополнительных контейнеров, например флаконов. Если имеется большое значение индекса Срк производительности процесса, данная помпа обеспечивает оптимальную производительность. Аналогичным образом, низкое значение индекса Срк производительности процесса указывает на низкую производительность помпы. Поскольку важно наполнять постоянной дозой лекарственного средства каждый контейнер (например, флакон) во время производственного процесса, решающим фактором является более высокое значение индекса Срк производительности процесса, которое также указывает на постоянство процесса наполнения.

[0061] Если обратиться к фиг. 7А и 7В, на основе циклов оптимизации и экспериментальных данных, описанных выше в отношении процедуры наполнения иллюстративного лекарственного средства DP1 во втором наборе 16 для наполнения, универсальная процедура 50 наполнения согласно настоящему изобретению была доработана для каждой автономной производственной системы 10 по фиг. 1 и производственной линии 102 производственного предприятия 100 по фиг. 12, как описано подробнее ниже. В частности, как показано на фиг. 7А, процедура 50 наполнения включает конкретные параметры иглы, включая установку установочного размера иглы на 134,5 мм и 39,0 мм, установку исходного положения иглы на 7,0 мм и установку начальной иглы в положение вниз на 25 градусов. Кроме того, параметры иглы для процедуры 50 наполнения также включают установку иглы в начале дозирования 10 мм, установку иглы в положение вниз на одно из 60 градусов и 23 градусов и установку иглы в положение вверх на 125 градусов. Дополнительно процедура 50 наполнения также включает установку иглы в конце дозирования на 13,0 мм и 310 градусов, установку начальной иглы в положение отсекания 315 градусов, установку достигнутого положения отсекания на 13,0 мм и 315 градусов, установку начальной иглы в исходное положение 315 градусов, и в достигнутое исходное положение иглы на 359 градусов.

[0062] Кроме того, как показано на фиг. 7В, доработанная процедура 50 наполнения согласно настоящему изобретению также включает установку нескольких параметров для помпы. В частности, процедура 50 наполнения включает установку начального дозирования помпы на 40 градусов, установку линейного изменения в начале дозирования помпы на 90 градусов, установку линейного изменения при остановке дозирования помпы на 210 градусов и установку конечного дозирования помпы на 260 градусов. Кроме того, процедура наполнения включает установку параметра капельного отведения на 20 градусов, например, расстояние прохождения помпы для капельного отведения на 20 градусов, параметр конечного капельного отведения на 290 градусов и

параметр расстояния, пройденного за одну дозу, на 766 градусов. В другом примере и в более общем случае процедура 50 наполнения может включать установку любого значения параметра капельного отведения, которое равно или меньше 20 градусов и все так же находится в пределах объема настоящего изобретения. В одном примере наименьшее значение параметра капельного отведения составляет 0 градусов. В другом примере процедура 50 наполнения может включать установку параметра капельного отведения для помпы как одного из 10 градусов, 20 градусов или любого значения в диапазоне от 10 градусов до 20 градусов. Кроме того, процедура 50 наполнения может включать установку конечного капельного отведения на 290 градусов, когда параметр капельного отведения установлен на 20 градусов, или установку значения конечного капельного отведения на 280, например, когда параметр капельного отведения установлен на 10 градусов. Другими словами, в зависимости от значения, выбранного для параметра капельного отведения, например, любого значения, равного или меньше 20 градусов, параметр конечного капельного отведения будет корректироваться и устанавливаться надлежащим образом для соответствия установленному значению параметра капельного отведения. Кроме того, доработанная процедура 50 наполнения также включает установку нерегулируемого предела для массы наполнения любого флакона, равного T1, при этом T1 находится на уровне или в диапазоне приблизительно на 2% больше или на 2% меньше, чем масса наполнения целевой массы наполнения T0, например, как описано выше со ссылкой на фиг. 3В.

[0063] Хотя эта процедура 50 наполнения была окончательно доработана для иллюстративного лекарственного средства DP1 во втором наборе 16 для наполнения, та же процедура 50 наполнения также может быть использована для первого набора 14 для наполнения с использованием DP1 или других лекарственных средств, например, в программах, связанных с составом на основе моноклонального антитела. Более того, и как более подробно описано ниже, та же доработанная процедура 50 наполнения также эффективно используется для линии шприцов и флаконов гнездового размещения на производственном предприятии. В более общем смысле, способ оптимизации процедуры наполнения для линии шприцов и флаконов гнездового размещения или другой производственной линии на производственном предприятии включает, например, использование первого и второго наборов 14, 16 для наполнения автономной производственной системы 1 по фиг. 1.

[0064] Если обратиться к фиг. 8А и 8В, была оценена эффективность воздействие температуры на производительность наполнения второго набора 16 для наполнения, а результаты были представлены на графике по фиг. 8А и в таблице по фиг. 8В. В частности, для этого экспериментального цикла температура была установлена на 10-11 градусов Цельсия, и параметр Срк производительности процесса при этом температурном диапазоне, равном 10-11 градусов Цельсия, на протяжении цикла наполнения значительно превышал минимальное значение 1,33. В частности, цикл включал 103 наполнений, с минимальной массой наполнения 1,340 г, максимальной массой наполнения 1,393 г, и

средней массой наполнения 1,362 г со стандартным отклонением 0,008 грамма. Кроме того, значение параметра S_{pk} производительности процесса составляло 1,95, что значительно превышает, например, целевое минимальное значение 1,33. Хотя на фиг. 8А показано, что отдельные значения массы наполнения были близки к пределам Т1 в этом диапазоне температур, последующие значения массы наполнения смогли вернуться приблизительно к целевому значению без существенного влияния на индекс S_{pk} производительности процесса.

[0065] Если обратиться к фиг. 9А и 9В, было оценено воздействие температуры выше 10-11 градусов Цельсия (как на фиг. 8А и 8В) на производительность наполнения второго набора 16 для наполнения а результаты были представлены на графике по фиг. 9А и в таблице по фиг. 9В. В частности, для этого экспериментального цикла температура была установлена приблизительно на 19 градусов Цельсия, и параметр S_{pk} производительности процесса при этой температуре, равной приблизительно 19 градусов Цельсия, на протяжении цикла наполнения значительно превышал минимальное значение 1,33. В частности, цикл включал 103 наполнений, с минимальной массой наполнения 1,348 г, максимальной массой наполнения 1,384 г, и средней массой наполнения 1,366 г со стандартным отклонением 0,006 грамма. Кроме того, параметр производительности процесса S_{pk} по отношению к Т2 составлял 2,69, что значительно выше как целевого минимального значения 1,3, так и параметра S_{pk} производительности процесса для производительности наполнения при более низкой температуре 10-11 градусов Цельсия в этом примере. Это указывает на еще лучшую производительность наполнения для доработанной процедуры наполнения при слегка более высоких температурах.

[0066] Если обратиться к фиг. 10А и 10В, было оценено воздействие температуры на производительность наполнения первого набора 14 для наполнения, а результаты были представлены на графике по фиг. 10А и таблице по фиг. 10В. В частности, для этого экспериментального цикла температура была установлена приблизительно в диапазоне 10-11 градусов Цельсия, и параметр S_{pk} производительности процесса при этой температуре на протяжении цикла наполнения значительно превышал минимальное значение, такое как 1,33. В частности, цикл включал 100 наполнений, с минимальной массой наполнения 1,354 г, максимальной массой наполнения 1,380 г и средней массой наполнения 1,365 г, со стандартным отклонением 0,005 грамма. Кроме того, параметр S_{pk} производительности процесса по отношению к Т2 составлял 3,16, что значительно выше каждого из целевого минимального значения 1,33 и параметра S_{pk} производительности процесса для производительности наполнения второго набора 16 для наполнения, например, как при более низкой температуре 10-11 градусов Цельсия (фиг. 8А и 8В), так и при более высокой температуре 19 градусов Цельсия (фиг. 9А и 9В). Таким образом, подобные результаты дополнительно показывают универсальную сущность и применимость доработанной процедуры наполнения к разным наборам для наполнения, и эта процедура наполнения может, например, также успешно передаваться и применяться линией шприцов и флаконов гнездового размещения производственного предприятия.

[0067] Если обратиться к фиг. 11А и 11В, было оценено воздействие температуры выше 10-11 градусов Цельсия (как на фиг. 10А и 10В) на производительность наполнения первого набора 14 для наполнения, а результаты были представлены на графике по фиг. 11А и таблице по фиг. 11В. В частности, для этого экспериментального цикла температура была установлена приблизительно на 19 градусов Цельсия, и параметр Срк производительности процесса при этой температуре, равной приблизительно 19 градусов Цельсия, на протяжении цикла наполнения значительно превышал минимальное значение 1,33. В частности, цикл включал 120 наполнений, с минимальной массой наполнения 1,352 г, максимальной массой наполнения 1,373 г и средней массой наполнения 1,362 г со стандартным отклонением 0,004 грамма. Кроме того, параметр производительности процесса Срк по отношению к Т2 составлял 3,61, что значительно выше как целевого минимального значения 1,33, так и параметра Срк производительности процесса, составляющего, например, 3,16 для производительности наполнения при более низкой температуре 10-11 градусов Цельсия.

[0068] Таким образом, результаты показывают, что есть превосходная производительность массы наполнения с помощью первого набора 14 по фиг. 10А-11В по сравнению с производительностью наполнения второго набора 16 для наполнения по фиг. 8А-9В, хотя минимальный индекс Срк производительности процесса превышен для всех диапазонов температур как первого, так и второго наборов 14, 16. Кроме того, влияние температуры, которое наблюдается со вторым набором 16 для наполнения, менее выражено в первом наборе 14 для наполнения.

[0069] Если обратиться к фиг. 12, представлено схематическое изображение производственной линии 102 на производственном предприятии 100. В этом примере производственная линия 102 содержит по меньшей мере одну линию 104 шприцов и флаконов гнездового размещения, в которой эффективно применяется эффективная универсальная процедура 50 наполнения согласно настоящему изобретению. В одном примере линия 104 шприцов и флаконов гнездового размещения представляет собой линию шприцов и флаконов гнездового размещения (NSVL), которая имеет множество флаконов 105, таких как флаконы ISO 2R RTU. Следует понимать, что процедуру 50 наполнения согласно настоящему изобретению можно использовать в ряде других линий шприцов и флаконов гнездового размещения, но она все так же будет находиться в пределах объема настоящего изобретения. Следует также понимать, что флаконом 105 в более общем случае может быть любой контейнер 105, такой как шприц, но он все так же будет находиться в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, в других примерах производственная линия 102 может содержать, например, множество линий 106 шприцов и флаконов гнездового размещения, каждая из которых содержит по меньшей мере одну линию 104 шприцов и флаконов гнездового размещения. Производственная линия 102 также содержит по меньшей мере одну помпу 110, которая соответствует по меньшей мере одному флакону по меньшей мере одной линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения и взаимодействует с ним. Кроме того, также может быть

множество помп 112, которые соответствуют множеству флаконов 114 линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения. В других примерах может быть множество линий шприцов и флаконов гнездового размещения, в которых реализуется процедура 50 наполнения согласно настоящему изобретению.

[0070] Если обратиться к фиг. 13А и 13В, иллюстративная линия 104 шприцов и флаконов гнездового размещения по фиг. 12 изображена на фиг. 13А. Линия 104 шприцов и флаконов гнездового размещения представляет собой В20 линию шприцов и флаконов гнездового размещения (NSVL), которая содержит полуавтоматизированный распаковщик 104а, автоматизированный распаковщик 104b, воздушный замок 104с для быстрой передачи, фасовочную машину 104d гнездового размещения (изолятор) и укупорочную машину 104е. Альтернативно могут использоваться различные другие клинические или промышленные производственные фасовочные машины, но они все так же будут находиться в пределах объема настоящего изобретения.

[0071] Кроме того, на фиг. 13В изображено множество помп, которые могут быть множеством помп 112, соответствующих, например, множеству флаконов 114 линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения по фиг. 12. В этом примере множество помп 112 содержит пять помп 110, которые взаимодействуют с каждым флаконом 105 из множества флаконов 114. В этом примере линия 104 шприцов и флаконов гнездового размещения является клинической производственной фасовочной машиной, такой как фасовочная машина Bausch & Strobel. Хотя контейнеры 105 в целом упоминаются как флаконы, следует понимать, что контейнеры 105 могут быть одним или более из флаконов, шприцов или пластиковых картриджей, но они все так же будут находиться в пределах объема настоящего изобретения. Например, контейнеры 105 могут включать флаконы ISO 2R гнездового размещения, стеклянные и пластиковые шприцы гнездового размещения емкостью 1 мл, или пластиковые картриджи гнездового размещения емкостью 5 куб. см. Кроме того, хотя множество помп содержит пять помп 110 в этом примере, следует понимать, что могут альтернативно использоваться больше или меньше помп, но они все так же будут находиться в пределах объема настоящего изобретения. В одном примере множество помп может содержать 10 помп или 2 помпы для другой фасовочной машины, или, например, любое другое количество помп в пределах этого диапазона, но оно все так же будет находиться в пределах объема настоящего изобретения.

[0072] Способ наполнения множества флаконов 105 линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения включает обеспечение одного из помпы 110 или множества помп 112, соответствующих одному из флакона 105 или множества флаконов 105 линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения. Способ также включает установку любого значения параметра капельного отведения для каждой помпы 110, которое равно или меньше 20 градусов. Кроме того, в одном примере способ также включает установку нерегулируемого предела для массы наполнения флакона 105 как T1, при этом T1 находится на уровне или в диапазоне приблизительно на 2% больше или на

2% меньше, чем масса наполнения целевой массы наполнения T0. Способ также может включать наполнение каждого флакона 105 множества флаконов 105 лекарственным средством, таким как состав на основе моноклонального антитела, посредством соответствующей помпы 110 из множества помп 112. Способ также может включать превышение минимального значения для индекса Срк производительности процесса для каждого флакона 105 множества флаконов 105 в пределах диапазона температур на всем протяжении цикла наполнения, при этом диапазон температур является одним из: (1) 5 (+/-3) градусов Цельсия; (2) 20 (+/-5) градусов Цельсия; или (3) 10-19 градусов Цельсия.

[0073] В этом примере минимальное значение индекса Срк производительности процесса составляет 1,33. В других примерах, таких как при клиническом наполнении, минимальное значение индекса Срк производительности процесса составляет 1,0. Однако в этом примере, как обычно понимают при промышленном наполнении, минимальное значение индекса Срк производительности процесса составляет 1,33. Кроме того, наполнение каждого флакона 105 лекарственным средством с помощью соответствующей помпы 110 из множества помп 112 включает наполнение каждого флакона 105 лекарственным средством, при этом лекарственное средство имеет одну или несколько из следующих характеристик: (1) плотность в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; (b) вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и (c) поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м. В одном примере лекарственное средство имеет плотность в диапазоне 1,0-1,2 г/см³; вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

[0074] Если обратиться к фиг. 14 и 15, обеспечена производительность наполнения новой процедуры наполнения настоящего изобретения в линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения. В частности, с использованием новой процедуры наполнения общий цикл оптимизации дозы, такой как количество ходов помпы 110 (или помп 112), необходимых для указания помпе 110, как работать с применением новой процедуры наполнения, сводится к минимуму. В частности, значение общего цикла оптимизации дозы составляет 4, что значительно снижено по сравнению со значениями общего цикла оптимизации дозы предыдущих процедур наполнения, представленных, например, на фиг. 15. Кроме того, индекс Срк производительности процесса для каждого сопла (не показано) каждой помпы 110 из множества помп 112 линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения (по фиг. 12) превышает желаемое минимальное значение 1,33 для индекса Срк производительности процесса. При этом среднее значение индекса Срк производительности процесса для всех сопел помп 110 составляет 1,4.

[0075] Если обратиться к фиг. 15, на ней изложена диаграмма, на которой перечислен индекс Срк производительности процесса сопел помп, применяющих старые процедуры наполнения. В частности, при применении старых процедур наполнения для большого ряда разных лекарственных средств, включая составы на основе моноклональных антител, средний индекс Срк производительности процесса для всех сопел помп был значительно ниже желаемого значения индекса Срк производительности

процесса 1,33. Иначе говоря, все значения индекса Срк производительности процесса были меньше 1,33. Кроме того, общий цикл оптимизации дозы был больше для каждого лекарственного средства при использовании старой процедуры наполнения по сравнению со значением цикла оптимизации дозы приведенным на фиг. 14 при использовании новой процедуры 50 наполнения.

[0076] Ввиду вышеуказанного, следует отметить, что способ оптимизации процедуры наполнения для контейнера, такого как флакон 105 линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения, был доработан с применением первого и второго наборов 14, 16 для наполнения и соответствующих первых и вторых целевых объектов 18, 20 наполнения автономной производственной системы 10, например, описанной выше и изображенной на фиг. 1. С помощью доработки процедуры с использованием автономной системы, такой как автономная система 10, команда ученых может проводить эксперименты и тесты, которые не могут проводиться на крупномасштабном производственном предприятии, таким образом производственная линия на производственном предприятии не смещается и не прерывается. Кроме того, автономные системы 10 часто содержат камеры и не содержат ограничения необходимого снаряжения оператора и другие ограничения крупномасштабного производственного предприятия. Дополнительно, эта же оптимизированная процедура наполнения может применяться для других лекарственных средств, как описано выше.

[0077] Более конкретно, способ оптимизации процедуры наполнения для линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения включает установку любого значения параметра капельного отведения для по меньшей мере одной помпы 14, 16, 22 в автономной производственной системе 10, соответствующей по меньшей мере одному контейнеру 18, 20, которое равно или меньше 20 градусов. Данный способ дополнительно включает отслеживание производительности по меньшей мере одной помпы 14, 16, 20 с параметром капельного отведения по меньшей мере одной помпы 14, 16, 22, который установлен на значение, равное или меньше 20 градусов. Данный способ также дополнительно включает получение по меньшей мере минимального значения для индекса (Срк) производительности процесса для по меньшей мере одного контейнера 18, 20 на всем протяжении по меньшей мере одного цикла наполнения и для по меньшей мере одного лекарственного средства с использованием по меньшей мере одной помпы 14, 16, 22 в автономной производственной системе 10. Данный способ также включает доработку процедуры наполнения для линии 104 шприцов и флаконов гнездового размещения с использованием данных циклов наполнения по меньшей мере одного лекарственного средства, с использованием по меньшей мере одной помпы 14, 16, 22 в автономной производственной системе 10.

[0078] Таким образом, была разработана оптимизированная процедура наполнения для лекарственных средств, таких как лекарственные средства на основе моноклональных антител, которая является применимой для производственных линий на производственном предприятии. В результате экономится значительное время, связанное

с программированием помп, соответствующих линии шприцов и флаконов гнездового размещения производственного предприятия (например, часто необходимым для разных процедур для разных лекарственных средств).

[0079] Приведенное выше описание описывает различные системы и способы наполнения флакона линии шприцов и флаконов гнездового размещения. Следует понимать, что система или способы могут дополнительно предусматривать использование лекарственного препарата, приведенного в перечне ниже, с той оговоркой, что приведенный ниже перечень не следует рассматривать ни как включающий все препараты, ни как ограничивающий. Лекарственный препарат будет храниться в резервуаре. В некоторых случаях резервуар представляет собой основной контейнер, который наполняют для лечения лекарственным препаратом. Основной контейнер может представлять собой флакон, картридж или шприц.

[0080] Например, лекарственные средства, которые можно использовать со способами, раскрытыми в настоящем документе, могут включать колониестимулирующие факторы, такие как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Такие средства на основе G-CSF включают, но без ограничения, Neupogen® (филграстим) и Neulasta® (пэгфилграстим). В различных других вариантах осуществления способы могут использовать различные фармацевтические препараты, такие как средство, стимулирующее эритропоэз (ESA), которые могут находиться в виде жидкости или в лиофилизированной форме. ESA представляет собой любую молекулу, которая стимулирует эритропоэз, такую как Erogen® (эпоэтин-альфа), Aranesp® (дарбэпоэтин-альфа), Дуперо® (эпоэтин-дельта), Mircera® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета), Hematide®, MRK-2578, INS-22, Retacrit® (эпоэтин-дзета), Neorecormon® (эпоэтин-бета), Silapo® (эпоэтин-дзета), Binocrit® (эпоэтин-альфа), эпоэтин-альфа Hexal, Abseamed® (эпоэтин-альфа), Ratioero® (эпоэтин-тета), Eporatio® (эпоэтин-тета), Biopoin® (эпоэтин-тета), эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-дзета, эпоэтин-тета и эпоэтин-дельта, а также молекулы или их варианты или аналоги, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: патенты США №№ 4703008; 5441868; 5547933; 5618698; 5621080; 5756349; 5767078; 5773569; 5955422; 5986047; 6583272; 7084245 и 7271689; и PCT-публикации №№ WO 91/05867; WO 95/05465; WO 96/40772; WO 00/24893; WO 01/81405 и WO 2007/136752.

[0081] ESA может представлять собой белок, стимулирующий эритропоэз. В контексте настоящего документа выражение «белок, стимулирующий эритропоэз» означает любой белок, который непосредственно или опосредованно вызывает активацию рецептора эритропоэтина, например, связываясь с рецептором и вызывая его димеризацию. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают эритропоэтин и его варианты, аналоги или производные, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют его; антитела, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют рецептор; или пептиды, которые связываются с рецептором эритропоэтина и

активируют его. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают без ограничения эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-дельта, эпоэтин-омега, эпоэтин-йота, эпоэтин-дзета и их аналоги, пегилированный эритропоэтин, карбамилированный эритропоэтин, пептидомиметики (в том числе EPR1/гематид) и антитела-миметики. Иллюстративные белки, стимулирующие эритропоэз, включают эритропоэтин, дарбэпоэтин, агонистические варианты эритропоэтина и пептиды или антитела, которые связывают и активируют рецептор эритропоэтина (и включают соединения, изложенные в публикациях заявок на патент США №№ 2003/0215444 и 2006/0040858, раскрытия каждой из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), а также молекулы эритропоэтина или их варианты или аналоги, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: патенты США №№ 4703008; 5441868; 5547933; 5618698; 5621080; 5756349; 5767078; 5773569; 5955422; 5830851; 5856298; 5986047; 6030086; 6310078; 6391633; 6583272; 6586398; 6900292; 6750369; 7030226; 7084245 и 7217689; публикации заявок на патент США №№ 2002/0155998; 2003/0077753; 2003/0082749; 2003/0143202; 2004/0009902; 2004/0071694; 2004/0091961; 2004/0143857; 2004/0157293; 2004/0175379; 2004/0175824; 2004/0229318; 2004/0248815; 2004/0266690; 2005/0019914; 2005/0026834; 2005/0096461; 2005/0107297; 2005/0107591; 2005/0124045; 2005/0124564; 2005/0137329; 2005/0142642; 2005/0143292; 2005/0153879; 2005/0158822; 2005/0158832; 2005/0170457; 2005/0181359; 2005/0181482; 2005/0192211; 2005/0202538; 2005/0227289; 2005/0244409; 2006/0088906 и 2006/0111279; и PCT-публикации №№ WO 91/05867; WO 95/05465; WO 99/66054; WO 00/24893; WO 01/81405; WO 00/61637; WO 01/36489; WO 02/014356; WO 02/19963; WO 02/20034; WO 02/49673; WO 02/085940; WO 03/029291; WO 2003/055526; WO 2003/084477; WO 2003/094858; WO 2004/002417; WO 2004/002424; WO 2004/009627; WO 2004/024761; WO 2004/033651; WO 2004/035603; WO 2004/043382; WO 2004/101600; WO 2004/101606; WO 2004/101611; WO 2004/106373; WO 2004/018667; WO 2005/001025; WO 2005/001136; WO 2005/021579; WO 2005/025606; WO 2005/032460; WO 2005/051327; WO 2005/063808; WO 2005/063809; WO 2005/070451; WO 2005/081687; WO 2005/084711; WO 2005/103076; WO 2005/100403; WO 2005/092369; WO 2006/50959; WO 2006/02646 и WO 2006/29094.

[0082] Примеры других фармацевтических препаратов, которые могут применяться со способами, раскрытыми в данном документе, могут включать без ограничения антитела, такие как Vectibix® (панитумумаб), Xgeva™ (деносумаб) и Prolia™ (деносамаб); другие биологические средства, такие как Enbrel® (этанерцепт, TNF-рецепторный/Fc-слитый белок, блокатор TNF), Neulasta® (пэгфилграстим, пегилированный филграстим, пегилированный G-CSF, пегилированный hu-Met-G-CSF), Neupogen® (филграстим, G-CSF, hu-MetG-CSF) и Nplate® (ромиплостим); низкомолекулярные лекарственные препараты, такие как Sensipar® (цинакальцет). Способы можно также применять с терапевтическим антителом, полипептидом, белком или другим химическим веществом, таким как железо, например, ферумокситолом, декстранами в комплексе с железом,

глюконатом железа и комплексом сахарозы и железа. Фармацевтический препарат может находиться в жидкой форме или восстановленной из лиофилизированной формы.

[0083] В число конкретных иллюстративных белков входят специфические белки, изложенные ниже, в том числе их слияния, фрагменты, аналоги, варианты или производные: специфические в отношении OPGL антитела, пептитела и родственные белки и т. п. (также называемые специфическими в отношении RANKL антителами, пептителами и т. п.), в том числе полностью гуманизированные и человеческие специфические в отношении OPGL антитела, полностью гуманизированные моноклональные антитела, в том числе без ограничения антитела, описанные в PCT-публикации № WO 03/002713, которая включена в данный документ во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении OPGL антителам и родственным антителам белкам, в частности таковые, имеющие последовательности, изложенные в ней, в частности, без ограничения таковые, обозначенные, в частности, в ней как: 9H7; 18B2; 2D8; 2E11; 16E1 и 22B3, в том числе специфические в отношении OPGL антитела, имеющие либо легкую цепь под SEQ ID NO:2, изложенную в ней на фигуре 2, и/или тяжелую цепь под SEQ ID NO:4, изложенную в ней на фигуре 4, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0084] связывающие миостатин белки, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе специфические в отношении миостатина пептитела, в частности, описанные в публикации заявки на патент США № 2004/0181033 и PCT-публикации № WO 2004/058988, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к специфическим в отношении миостатина пептителам, в том числе без ограничения пептитела из семейства mTN8-19, в том числе таковые под SEQ ID NO:305-351, в том числе от TN8-19-1 до TN8-19-40, TN8-19 con1 и TN8-19 con2; пептитела семейства mL2 под SEQ ID NO:357-383; семейства mL15 под SEQ ID NO:384-409; семейства mL17 под SEQ ID NO:410-438; семейства mL20 под SEQ ID NO:439-446; семейства mL21 под SEQ ID NO:447-452; семейства mL24 под SEQ ID NO:453-454 и таковые под SEQ ID NO:615-631, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0085] специфические в отношении рецептора IL-4 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в частности, таковые, которые подавляют активность, опосредованную связыванием IL-4 и/или IL-13 с рецептором, в том числе таковые, описанные в PCT-публикации № WO 2005/047331 или PCT-заявке № PCT/US2004/37242 и в публикации заявки на патент США № 2005/112694, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к специфическим в отношении рецептора IL-4 антителам, в частности, такие антитела, которые описаны в них, в частности и без ограничения таковые, обозначенные в них как: L1H1; L1H2; L1H3; L1H4; L1H5; L1H6; L1H7; L1H8; L1H9; L1H10; L1H11; L2H1; L2H2;

L2H3; L2H4; L2H5; L2H6; L2H7; L2H8; L2H9; L2H10; L2H11; L2H12; L2H13; L2H14; L3H1; L4H1; L5H1; L6H1, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0086] специфические в отношении рецептора-1 интерлейкина-1 («IL1-R1») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2004/097712, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте в частях, относящихся к связывающим белкам, специфическим в отношении IL1-R1, моноклональные антитела, в частности, в первую очередь, без ограничения таковые, обозначенные в ней как: 15CA, 26F5, 27F2, 24E12 и 10H7, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеупомянутой публикации;

[0087] специфические в отношении Ang2 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в PCT-публикации № WO 03/057134 и публикации заявки на патент США № 2003/0229023, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к специфическим в отношении Ang2 антителам и пептителам и т. п., в первую очередь, таковые, имеющие последовательности, описанные в них, и в том числе без ограничения: L1(N); L1(N) WT; L1(N) 1K WT; 2xL1(N); 2xL1(N) WT; Con4 (N), Con4 (N) 1K WT, 2xCon4 (N) 1K; L1C; L1C 1K; 2xL1C; Con4C; Con4C 1K; 2xCon4C 1K; Con4-L1 (N); Con4-L1C; TN-12-9 (N); C17 (N); TN8-8(N); TN8-14 (N); Con 1 (N), а также в том числе антитела к Ang 2 и составы на их основе, такие как описанные в PCT-публикации № WO 2003/030833, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к тому же, в частности, Ab526; Ab528; Ab531; Ab533; Ab535; Ab536; Ab537; Ab540; Ab543; Ab544; Ab545; Ab546; A551; Ab553; Ab555; Ab558; Ab559; Ab565; AbF1AbFD; AbFE; AbFJ; AbFK; AbG1D4; AbGC1E8; AbH1C12; AbIA1; AbIF; AbIK, AbIP и AbIP с их различными перестановками, как описано в ней, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0088] специфические в отношении NGF антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе, в частности, без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0074821 и патенте США № 6919426, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении NGF антителам и родственным белкам в данном контексте, в том числе, в частности, без ограничения специфические в отношении NGF антитела, обозначенные в них как 4D4, 4G6, 6H9, 7H2, 14D10 и 14D11, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0089] специфические в отношении CD22 антитела, пептитела и родственные белки

и т. п., такие как описанные в патенте США № 5789554, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении CD22 антителам и родственным белкам, в частности, специфические в отношении CD22 человека антитела, такие как без ограничения гуманизированные и полностью человеческие антитела, в том числе без ограничения гуманизированные и полностью человеческие моноклональные антитела, в частности, в том числе без ограничения специфические в отношении CD22 человека антитела IgG, такие как, например, димер из гамма-цепи гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, связанной посредством дисульфидной связи с каппа-цепью гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, в том числе без ограничения, например, специфическое в отношении CD22 человека, полностью гуманизированное антитело в виде эпрутузумаба, имеющего регистрационный номер CAS 501423-23-0;

[0090] специфические в отношении рецептора IGF-1 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как описанные в PCT-публикации № WO 06/069202, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении рецептора IGF-1 антителам и родственным белкам, в том числе без ограничения специфические в отношении IGF-1 антитела, обозначенные в ней как L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, L52H52, и их фрагменты и производные, связывающие IGF-1R, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации.

[0091] Также к числу неограничивающих примеров антител к IGF-1R для применения в способах и композициях согласно настоящему изобретению относятся все и каждое из таковых, описанных в:

[0092] (i) публикации заявки на патент США № 2006/0040358 (опубликованной 23 февраля 2006 г.), 2005/0008642 (опубликованной 13 января 2005 г.), 2004/0228859 (опубликованной 18 ноября 2004 г.), в том числе без ограничения, например, антитело 1A (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2586), антитело 8 (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2589), антитело 23 (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2588) и антитело 18, описанные в них;

[0093] (ii) PCT-публикации № WO 06/138729 (опубликованной 28 декабря 2006) и WO 05/016970 (опубликованной 24 февраля 2005), и Lu et al. (2004), J. Biol. Chem. 279:2856-2865, включая без ограничения антитела 2F8, A12 и IMC-A12, описанные в них;

[0094] (iii) PCT-публикации № WO 07/012614 (опубликованной 1 февраля 2007 г.), WO 07/000328 (опубликованной 4 января 2007 г.), WO 06/013472 (опубликованной 9 февраля 2006 г.), WO 05/058967 (опубликованной 30 июня 2005 г.) и WO 03/059951

(опубликованной 24 июля 2003 г.);

[0095] (iv) публикации заявки на патент США № 2005/0084906 (опубликованной 21 апреля 2005 г.), в том числе без ограничения антитело 7C10, химерное антитело C7C10, антитело h7C10, антитело 7H2M, химерное антитело *7C10, антитело GM 607, гуманизированное антитело 7C10 версии 1, гуманизированное антитело 7C10 версии 2, гуманизированное антитело 7C10 версии 3 и антитело 7H2HM, описанные в ней;

[0096] (v) публикациях заявок на патент США №№ 2005/0249728 (опубликованной 10 ноября, 2005), 2005/0186203 (опубликованной 25 августа, 2005), 2004/0265307 (опубликованной 30 декабря, 2004), и 2003/0235582 (опубликованной 25 декабря, 2003) и Maloney et al. (2003) Cancer Res. 63:5073-5083, включая без ограничения антитело EM164, EM164 с измененной поверхностью, гуманизированное EM164, huEM164 v1.0, huEM164 v1.1, huEM164 v1.2 и huEM164 v1.3, описанные в них;

[0097] (vi) патенте США № 7037498 (выданном 2 мая, 2006), публикациях заявок на патент США №№ 2005/0244408 (опубликованной 30 ноября, 2005) и 2004/0086503 (опубликованной 6 мая, 2004), и Cohen, et al. (2005), Clinical Cancer Res. 11:2063-2073, например, антитело CP-751871, включая без ограничения каждое из антител, продуцируемых гибридами, имеющими номера доступа в АТСС РТА-2792, РТА-2788, РТА-2790, РТА-2791, РТА-2789, РТА-2793, и антител 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, и 4.17.3, описанных в них;

[0098] (vii) публикациях заявок на патент США №№ 2005/0136063 (опубликованной 23 июня 2005 г.) и 2004/0018191 (опубликованной 29 января 2004 г.), в том числе без ограничения антитело 19D12 и антитело, содержащее тяжелую цепь, кодируемую полинуклеотидом в плазмиде 15H12/19D12 НСА (γ 4), депонированную в АТСС под номером РТА-5214, и легкую цепь, кодируемую полинуклеотидом в плазмиде 15H12/19D12 LCF (κ), депонированную в АТСС под номером РТА-5220, описанные в них; и

[0099] (viii) публикации заявки на патент США № 2004/0202655 (опубликованной 14 октября 2004 г.), в том числе без ограничения антитела PINT-6A1, PINT-7A2, PINT-7A4, PINT-7A5, PINT-7A6, PINT-8A1, PINT-9A2, PINT-11A1, PINT-11A2, PINT-11A3, PINT-11A4, PINT-11A5, PINT-11A7, PINT-11A12, PINT-12A1, PINT-12A2, PINT-12A3, PINT-12A4 и PINT-12A5, описанные в ней; все и каждое из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, применительно к вышеупомянутым антителам, пептителам и родственным белкам и т. п., которые нацелены на рецепторы IGF-1;

[00100] специфические в отношении родственного В-7 белка 1 антитела, пептитела, родственные белки и т. п. («В7RP-1» также называют в литературе В7H2, ICOSL, В7h и CD275), в частности, специфические в отношении В7RP полностью человеческие моноклональные антитела IgG2, в частности, полностью человеческое моноклональное антитело IgG2, которое связывает эпитоп в первом иммуноглобулиноподобном домене В7RP-1, в первую очередь, таковые, которые подавляют взаимодействие В7RP-1 с его

природным рецептором, ICOS, на активированных Т-клетках, в частности, в первую очередь, все вышеперечисленное относится к таковым, раскрытым в публикации заявки на патент США № 2008/0166352 и PCT-публикации № WO 07/011941, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к таким антителам и родственным белкам, в том числе без ограничения к антителам, обозначенным в них следующим образом: 16H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 и SEQ ID NO:7, соответственно, описанные в них); 5D (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:9, соответственно, описанные в них); 2H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:10, соответственно, описанные в них); 43H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:14, соответственно, описанные в них); 41H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:13, соответственно, описанные в них) и 15H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:4 и SEQ ID NO:12, соответственно, описанные в них), все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[00101] специфические в отношении IL-15 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как, в частности, гуманизированные моноклональные антитела, в частности, антитела, такие как раскрытые в публикациях заявок на патент США №№ 2003/0138421; 2003/023586 и 2004/0071702; и патенте США № 7153507, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении IL-15 антителам и родственным белкам, в том числе пептителам, в том числе, в частности, например, без ограничения антителам к IL-15 NuMax и родственным белкам, таким как, например, 146B7;

[00102] специфические в отношении IFN-гамма антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в первую очередь, специфические в отношении IFN-гамма человека антитела, в частности, полностью человеческие антитела к IFN-гамма, такие как, например, антитела, описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0004353, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении IFN-гамма антителам, в частности, например, антитела, обозначенные в ней как 1118; 1118*; 1119; 1121 и 1121*. Полные последовательности тяжелой и легкой цепей каждого из этих антител, а также последовательности их вариательных областей тяжелой и легкой цепей и областей, определяющих комплементарность, по отдельности и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации и в Thakur et al. (1999), Mol. Immunol. 36:1107-1115. Кроме

того, описание свойств этих антител, представленное в вышеуказанной публикации, также включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Конкретные антитела включают антитела, имеющие тяжелую цепь под SEQ ID NO:17 и легкую цепь под SEQ ID NO:18; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под SEQ ID NO:6 и переменную область легкой цепи под SEQ ID NO:8; антитела, имеющие тяжелую цепь под SEQ ID NO:19 и легкую цепь под SEQ ID NO:20; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под SEQ ID NO:10 и переменную область легкой цепи под SEQ ID NO:12; антитела, имеющие тяжелую цепь под SEQ ID NO:32 и легкую цепь под SEQ ID NO:20; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под SEQ ID NO:30 и переменную область легкой цепи под SEQ ID NO:12; антитела, имеющие последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO:21 и последовательность легкой цепи под SEQ ID NO:22; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под SEQ ID NO:14 и переменную область легкой цепи под SEQ ID NO:16; антитела, имеющие тяжелую цепь под SEQ ID NO:21 и легкую цепь под SEQ ID NO:33; и антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под SEQ ID NO:14 и переменную область легкой цепи под SEQ ID NO:31, раскрытые в вышеуказанной публикации. Конкретное рассматриваемое антитело представляет собой антитело 1119, раскрытое в вышеуказанной публикации заявки на патент США и имеющее полную тяжелую цепь под SEQ ID NO:17, раскрытую в ней, и имеющее полную легкую цепь под SEQ ID NO:18, раскрытую в ней;

[00103] специфические в отношении TALL-1 антитела, пептитела и родственные белки и т. п. и другие связывающие белки, специфические в отношении TALL, такие как описаны в публикациях заявок на патент США №№ 2003/0195156 и 2006/0135431, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к связывающим TALL-1 белкам, в частности, молекулы из таблиц 4 и 5B, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанных публикациях;

[00104] специфические в отношении паратиреоидного гормона («PTH») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как описаны в патенте США № 6756480, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают PTH;

[00105] специфические в отношении рецептора тромбопоэтина («TPO-R») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как описаны в патенте США № 6835809, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TPO-R;

[00106] специфические в отношении фактора роста гепатоцитов («HGF») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе таковые, которые нацеливаются на ось сигнального пути HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), такие как полностью человеческие моноклональные антитела, которые нейтрализуют фактор роста гепатоцитов/рассеивающий фактор (HGF/SF), описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0118643 и PCT-публикации № WO 2005/017107, huL2G7, описанное в

патенте США № 7220410, и ОА-5d5, описанное в патентах США №№ 5686292 и 6468529 и в РСТ-публикации № WO 96/38557, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают HGF;

[00107] специфические в отношении TRAIL-R2 антитела, пептитела, родственные белки и т. п., такие как описанные в патенте США № 7521048, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TRAIL-R2;

[00108] специфические в отношении активина А антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2009/0234106, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают активин А;

[00109] специфические в отношении TGF-бета антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в патенте США № 6803453 и публикации заявки на патент США № 2007/0110747, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TGF-бета;

[00110] специфические в отношении бета-амилоидного белка антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в РСТ-публикации № WO 2006/081171, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают бета-амилоидные белки. Одним рассматриваемым антителом является антитело, имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO:8, и переменную область легкой цепи, имеющую SEQ ID NO:6, раскрытые в вышеуказанной публикации;

[00111] специфические в отношении с-Kit антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2007/0253951, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают с-Kit и/или другими рецепторами факторов стволовых клеток;

[00112] специфические в отношении OX40L антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2006/0002929, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают OX40L и/или другие лиганды рецептора OX40; и

[00113] Другие иллюстративные белки, в том числе Activase® (алтеплаза, tPA); Aranesp® (дарбэпоэтин-альфа); Epopogen® (эпоэтин-альфа или эритропоэтин); GLP-1, Avonex® (интерферон-бета-1a); Vexxar® (тозитумомаб, моноклональное антитело к CD22); Betaseron® (интерферон-бета); Campath® (алемтузумаб, моноклональное антитело

к CD52); Дуперо® (эпозтин-дельта); Velcade® (бортезомиб); MLN0002 (mAb к $\alpha 4\beta 7$); MLN1202 (mAb к хемокиновому рецептору CCR2); Enbrel® (этанерцепт, слитые белок TNF-рецептор/Fc, блокатор TNF); Eprex® (эпозтин-альфа); Erbitux® (цетуксимаб, антитело к EGFR/HER1/c-ErbB-1); Genotropin® (соматропин, гормон роста человека); Herceptin® (трастузумаб, mAb к рецептору HER2/neu (erbB2)); Humatrope® (соматропин, гормон роста человека); Humira® (адалимумаб); инсулин в растворе; Infergen® (интерферон альфакон-1); Natrecor® (несиритид; рекомбинантный натрийуретический пептид человека типа В (hBNP)); Kineret® (анакинра); Leukine® (сарграмостим, rhuGM-CSF); LymphoCide® (эпратузумаб, mAb к CD22); Benlysta™ (лимфостат-В, белимумаб, mAb к BlyS); Metalyse® (тенектеплаза, аналог t-PA); Mircera® (метоксиполиэтиленгликоль-эпозтин-бета); Mylotarg® (гемтузумаб озогамидин); Raptiva® (эфализумаб); Cimzia® (цертолизумаб пегол, CDP 870); Soliris™ (экулизумаб); пекселизумаб (антитело к компоненту C5 системы комплемента); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ранибизумаб); Panorex® (17-1A, эдреколомаб); Trabio® (лерделимумаб); TheraCim hR3 (нимотузумаб); Omnitarg (пертузумаб, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (визилизумаб); кантузумаб мертансин (huC242-DM1); NeoRecormon® (эпозтин-бета); Neumega® (опрелвекин, интерлейкин-11 человека); Neulasta® (пегилированный филграстим, пегилированный G-CSF, пегилированный hu-Met-G-CSF); Neupogen® (филграстим, G-CSF, hu-MetG-CSF); Orthoclone OKT3® (муромонаб-CD3, моноклональное антитело к CD3); Procrit® (эпозтин-альфа); Remicade® (инфликсимаб, моноклональное антитело к TNF α); Reopro® (абциксимаб, моноклональное антитело к рецептору GP IIb/IIIa); Actemra® (mAb к рецептору IL6); Avastin® (бевацизумаб), HuMax-CD4 (занолимумаб); Rituxan® (ритуксимаб, mAb к CD20); Tarceva® (эрлотиниб); Roferon-A®-(интерферон альфа-2a); Simulect® (базиликсимаб); Prexige® (люмиракоксиб); Synagis® (паливизумаб); 146B7-CHO (антитело к IL15, см. патент США № 7153507); Tysabri® (натализумаб, mAb к интегрину $\alpha 4$); Valortim® (MDX-1303, mAb к защитному антигену B. anthracis); ABthrax™; Vectibix® (панитумумаб); Xolair® (омализумаб); ETI211 (mAb к MRSA); ловушка IL-1 (Fc-часть IgG1 человека и внеклеточные домены обоих компонентов рецептора IL-1 (рецептора типа I и вспомогательного белка рецептора)); ловушка VEGF (Ig-домены VEGFR1, слитые с Fc IgG1); Zenarax® (даклизумаб); Zenarax® (даклизумаб, mAb к IL-2R α); Zevalin® (ибритутумаб тиуксетан); Zetia® (эзетимиб); Ogencia® (атацицепт, TACI-Ig); моноклональное антитело к CD80 (галиксимаб); mAb к CD23 (лумиликсимаб); BR2-Fc (слитый белок huBR3/huFc, антагонист растворимого BAFF); CNTO 148 (голимумаб, mAb к TNF α); HGS-ETR1 (мапатумумаб; mAb к TRAIL-рецептору 1 человека); HuMax-CD20 (окрелизумаб, mAb к CD20 человека); HuMax-EGFR (залутумумаб); M200 (волоциксимаб, mAb к интегрину $\alpha 5\beta 1$); MDX-010 (ипилимумаб, mAb к CTLA-4 и VEGFR-1 (IMC-18F1)); mAb к BR3; mAb к токсину А и токсину В C. difficile C, MDX-066 (CDA-1) и MDX-1388); конъюгаты dsFv к CD22-PE38 (CAT-3888 и CAT-8015); mAb к CD25 (HuMax-TAC); mAb к CD3 (NI-0401); адекватумумаб; mAb к CD30 (MDX-060); MDX-1333 (антитело к IFNAR); mAb к CD38

(HuMax CD38); mAb к CD40L; mAb к Cripto; антитело к CTGF, применяемое при идиопатическом легочном фиброзе в исследовании фазы I (FG-3019) от Fibrogen; mAb к CTLA4; mAb к эотаксину-1 (CAT-213); mAb к FGF8; mAb к ганглиозиду GD2; mAb к ганглиозиду GM2; mAb к GDF-8 человека (MYO-029); mAb к рецептору GM-CSF (CAM-3001); mAb к HepC (HuMax HepC); mAb к IFN α (MEDI-545, MDX-1103); mAb к IGF1R; mAb к IGF-1R (HuMax-Inflam); mAb к IL12 (ABT-874); mAb к IL12/IL23 (CNTO 1275); mAb к IL13 (CAT-354); mAb к IL2Ra (HuMax-TAC); mAb к рецептору IL5; mAb к рецепторам интегринов (MDX-018, CNTO 95); mAb к IP10, применяемое при язвенном колите (MDX-1100); антитело к LLY; BMS-66513; mAb к рецептору маннозы/hCG β (MDX-1307); конъюгат dsFv к мезотелине-PE38 (CAT-5001); mAb к PD1 (MDX-1106 (ONO-4538)); антитело к PDGFR α (IMC-3G3); mAb к TGF β (GC-1008); mAb к TRAIL-рецептору-2 человека (HGS-ETR2); mAb к TWEAK; mAb к VEGFR/Flt-1; mAb к ZP3 (HuMax-ZP3); NVS-антитело № 1 и NVS-антитело № 2.

[00114] Также может быть включено антитело к склеростину, такое как без ограничения ромосозумаб, блосозумаб или BPS 804 (Novartis). Кроме того, могут быть включены терапевтические средства, такие как рилотумумаб, биксаломер, требананиб, ганитумаб, конатумумаб, мотесаниба дифосфат, бродалумаб, видупипрант, панитумумаб, деносумаб, NPLATE, PROLIA, VECTIBIX или XGEVA. Кроме того, в устройство можно включать моноклональное антитело (IgG), которое связывает пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) человека, например, описанное в патенте США № 8030547, публикации заявки на патент США № 2013/0064825, WO 2008/057457, WO 2008/057458, WO 2008/057459, WO 2008/063382, WO 2008/133647, WO 2009/100297, WO 2009/100318, WO 2011/037791, WO 2011/053759, WO 2011/053783, WO 2008/125623, WO 2011/072263, WO 2009/055783, WO 2012/0544438, WO 2010/029513, WO 2011/111007, WO 2010/077854, WO 2012/088313, WO 2012/101251, WO 2012/101252, WO 2012/101253, WO 2012/109530 и WO 2001/031007.

[00115] Также может быть включен талимоген лагерпарепвек или другой онколитический HSV для лечения меланомы или других типов рака. Примеры онколитического HSV включают без ограничения талимоген лагерпарепвек (патенты США №№ 7223593 и 7537924); OncoVEXGALV/CD (патент США No. 7,981,669); OrienX010 (Lei et al. (2013), World J. Gastroenterol., 19:5138-5143); G207, 1716; NV1020; NV12023; NV1034 and NV1042 (Vargehes et al. (2002), Cancer Gene Ther., 9(12):967-978).

[00116] Также включены TIMP. TIMP представляют собой эндогенные тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) и играют важную роль во многих естественных процессах. TIMP-3 экспрессируется различными клетками и/или присутствует во внеклеточном матриксе; он ингибирует все основные разрушающие хрящ металлопротеазы и может участвовать в развитии многих деструктивных заболеваний соединительной ткани, в том числе ревматоидного артрита и остеоартрита, а также рака и сердечно-сосудистых состояний. Аминокислотная последовательность TIMP-3 и последовательность нуклеиновой кислоты молекулы ДНК, которая кодирует TIMP-3,

раскрыты в патенте США № 6562596, выданном 13 мая 2003 г., раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки. Описание мутаций в TIMP можно найти в публикации заявки на патент США № 2014/0274874 и PCT-публикации № WO 2014/152012.

[00117] Также включены антитела, оказывающие антагонистическое действие на рецептор кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) человека, и молекула биспецифического антитела, которое нацеливается на рецептор CGRP и другие мишени, связанные с развитием головной боли. Дополнительную информацию, касающуюся данных молекул, можно найти в PCT-заявке № WO 2010/075238.

[00118] В дополнение к этому в способах, раскрытых в данном документе, можно применять биспецифические молекулы-рекрутеры Т-клеток (BiTE®), например BLINCYTO® (блинатумомаб). В качестве альтернативы в устройство может быть включен высокомолекулярный агонист APJ, например апелин или его аналоги. Информацию, связанную с такими молекулами, можно найти в PCT-публикации № WO 2014/099984.

[00119] В определенных вариантах осуществления лекарственный препарат содержит терапевтически эффективное количество антитела к тимусному стромальному лимфопоэтину (TSLP) или рецептору TSLP. Примеры антител к TSLP, которые можно применять в таких вариантах осуществления, включают без ограничения таковые, описанные в патентах США №№ 7982016 и 8232372 и публикации заявки на патент США № 2009/0186022. Примеры антител к рецептору TSLP включают без ограничения таковые, описанные в патенте США № 8101182. В особенно предпочтительных вариантах осуществления лекарственный препарат содержит терапевтически эффективное количество антитела к TSLP, обозначенного как A5 в патенте США № 7982016.

[00120] Хотя вышеуказанные способы и их элементы были описаны в рамках примерных вариантов осуществления, они не ограничиваются ими. Подробное описание следует интерпретировать как приведенное только в качестве примера, и в нем не описан каждый возможный вариант осуществления настоящего изобретения, поскольку описание каждого возможного варианта осуществления было бы непрактичным, если не невозможным. Могут быть реализованы многочисленные альтернативные варианты осуществления с использованием либо современной технологии, либо технологии, разработанной после даты подачи настоящего патента, которые, тем не менее, находятся в пределах объема формулы изобретения, определяющей настоящее изобретение.

[00121] Следует понимать, что объем правовой охраны настоящего изобретения определен формулировками формулы изобретения, изложенной далее, в конце этого патента. Приложенную формулу изобретения следует интерпретировать в широком смысле с включением других вариантов и вариантов его осуществления, которые могут быть созданы специалистами в данной области техники без отхода от объема и сферы действия эквивалентов устройств, систем, способов и их элементов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ наполнения флакона, при этом способ включает:
обеспечение помпы, соответствующей флакону;
установку любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов; и
установку нерегулируемого предела для массы наполнения флакона как T1, при этом T1 находится на уровне или в диапазоне приблизительно на 2% больше или меньше, чем масса наполнения целевой массы наполнения T0;
при этом индекс Срк (Срк) производительности процесса для флакона на всем протяжении цикла наполнения превышает минимальное значение.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что установка любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов, включает установку параметра капельного отведения для помпы как одного из 10 градусов, 20 градусов или любого значения в диапазоне от 10 градусов до 20 градусов.
3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что дополнительно включает установку значения капельного отведения как 290 градусов при установке параметра капельного отведения на 20 градусов или установку значения капельного отведения как 280 градусов при установке параметра капельного отведения на 10 градусов.
4. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что обеспечение помпы, соответствующей флакону, включает обеспечение помпы, соответствующей флакону линии шприцов и флаконов гнездового размещения.
5. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что обеспечение помпы, соответствующей флакону, включает обеспечение одного или более из первого набора для наполнения или второго набора для наполнения, при этом первый набор для наполнения содержит узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром, составляющим приблизительно 2,0 мм, а второй набор для наполнения содержит узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром, составляющим приблизительно 3,0 мм.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что Срк для флакона превышает минимальное значение на всем протяжении цикла наполнения, что включает одно или более из: (1) Срк для флакона превышает значение 1,33; или (2) Срк для флакона превышает минимальное значение в пределах диапазона температур на всем протяжении цикла наполнения, при этом диапазон температур является одним из: (1) 5 (+/-3) градусов Цельсия; (2) 20 (+/-5) градусов Цельсия; или (3) 10-19 градусов Цельсия.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что дополнительно включает наполнение флакона лекарственным средством с помощью помпы, при этом лекарственное средство имеет одну или более из следующих характеристик: (а) плотность в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; (б) вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и (с) поверхностное натяжение в диапазоне

приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что лекарственное средство имеет плотность в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

9. Способ по п. 7 или 8, отличающийся тем, что лекарственное средство содержит низкомолекулярный лекарственный препарат или биологический лекарственный препарат.

10. Способ наполнения множества флаконов линии шприцов и флаконов гнездового размещения, при этом способ включает:

обеспечение множества помп, соответствующих множеству флаконов линии шприцов и флаконов гнездового размещения;

установку любого значения параметра капельного отведения для каждой помпы из множества помп, которое равно или меньше 20 градусов; и

наполнение каждого флакона из множества флаконов лекарственным средством посредством соответствующей помпы из множества помп; и

при этом индекс (Срк) производительности процесса для каждого флакона из множества флаконов на всем протяжении цикла наполнения превышает минимальное значение.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что дополнительно включает установку нерегулируемого предела для массы наполнения каждого флакона как T1, при этом T1 находится на уровне или в диапазоне приблизительно на 2% больше или меньше, чем масса наполнения целевой массы наполнения T0.

12. Способ по любому из п. 10 или п. 11, отличающийся тем, что установка любого значения параметра капельного отведения для каждой помпы, которое равно или меньше 20 градусов, включает установку параметра капельного отведения для помпы как одного из 10 градусов, 20 градусов или любого значения в диапазоне от 10 градусов до 20 градусов.

13. Способ по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что дополнительно включает установку значения капельного отведения как 290 градусов при установке параметра капельного отведения на 20 градусов или установку значения капельного отведения как 280 градусов при установке параметра капельного отведения на 10 градусов.

14. Способ по любому из пп. 10-13, отличающийся тем, что наполнение каждого флакона из множества флаконов лекарственным средством посредством соответствующей помпы из множества помп включает наполнение каждого флакона из множества флаконов лекарственным средством на основе моноклонального антитела.

15. Способ по любому из пп. 10-14, отличающийся тем, что Срк для каждого флакона из множества флаконов превышает минимальное значение на всем протяжении цикла наполнения включает одно или более из: (1) Срк превышает значение 1,33; или (2) Срк для каждого флакона из множества флаконов превышает минимальное значение в

пределах диапазона температур на всем протяжении цикла наполнения, при этом диапазон температур является одним из: (1) 5 (+/-3) градусов Цельсия; (2) 20 (+/-5) градусов Цельсия; или (3) 10-19 градусов Цельсия.

16. Способ по любому из пп. 10-15, отличающийся тем, что наполнение каждого флакона лекарственным средством посредством соответствующей помпы из множества помп включает наполнение каждого флакона лекарственным средством с помощью помпы, при этом лекарственное средство имеет одну или более из следующих характеристик: (1) плотность в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; (2) вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и/или (3) поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что лекарственное средство имеет плотность в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; вязкость в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и поверхностное натяжение в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

18. Способ по п. 16 или 17, отличающийся тем, что лекарственное средство содержит биологический лекарственный препарат или низкомолекулярный лекарственный препарат.

19. Способ оптимизации процедуры наполнения для линии шприцов и флаконов гнездового размещения, при этом способ включает:

установку любого значения параметра капельного отведения для по меньшей мере одной помпы в автономной производственной системе, соответствующей по меньшей мере одному контейнеру, которое равно или меньше 20 градусов;

отслеживание производительности по меньшей мере одной помпы с параметром капельного отведения по меньшей мере одной помпы, который установлен на значение, равное или меньше 20 градусов;

получение по меньшей мере минимального значения для индекса (Срк) производительности процесса для по меньшей мере одного контейнера на всем протяжении по меньшей мере одного цикла наполнения и для по меньшей мере одного лекарственного средства, с использованием по меньшей мере одной помпы в автономной производственной системе; и

доработку процедуры наполнения для линии шприцов и флаконов гнездового размещения с использованием данных циклов наполнения по меньшей мере одного лекарственного средства, с использованием по меньшей мере одной помпы в автономной производственной системе.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что дополнительно включает отслеживание производительности процедуры наполнения в линии шприцов и флаконов гнездового размещения и получение по меньшей мере минимального значения Срк для по меньшей мере одного контейнера для каждой помпы из множества помп в линии шприцов и флаконов гнездового размещения.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что установка любого значения параметра капельного отведения для по меньшей мере одной помпы в автономной производственной

системе, соответствующей по меньшей мере одному контейнеру, которое равно или меньше 20 градусов, включает установку параметра капельного отведения для первого набора для наполнения, включающего помпу, и второго набора для наполнения, включающего помпу, для каждого из первого и второго наборов для наполнения в автономной производственной системе, при этом каждый из первого набора для наполнения и второго набора для наполнения имеет соответствующий контейнер для наполнения.

22. Способ по любому из пп. 19-21, отличающийся тем, что получение по меньшей мере минимального значения S_{pk} для контейнера на всем протяжении по меньшей мере одного цикла наполнения и для по меньшей мере одного лекарственного средства включает получение по меньшей мере минимального значения S_{pk} 1,33 для каждого контейнера при одной или более из температур 5 (+/-3) градусов Цельсия, 20 (+/-5) градусов Цельсия или любого значения в диапазоне от 10 градусов до 20 градусов Цельсия на всем протяжении цикла наполнения, при этом минимальное значение S_{pk} составляет 1,33 для каждого контейнера.

23. Способ по любому из пп. 19-22, отличающийся тем, что получение по меньшей мере минимального значения S_{pk} для контейнера на всем протяжении цикла наполнения и для по меньшей мере одного лекарственного средства включает получение по меньшей мере минимального значения S_{pk} для контейнера на всем протяжении по меньшей мере одного цикла наполнения и для по меньшей мере одного лекарственного средства, при этом по меньшей мере одно лекарственное средство включает одно или более из: (1) состава на основе моноклонального антитела; или (2) лекарственного средства, имеющего одно или более из: (а) плотности в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; (б) вязкости в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и (с) поверхностного натяжения в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

24. Способ по любому из пп. 19-23, отличающийся тем, что после установки параметра капельного отведения для по меньшей мере одной помпы в автономной производственной системе дополнительно включает наполнение по меньшей мере одного контейнера лекарственным средством с помощью по меньшей мере одной помпы, при этом наполнение контейнера лекарственным средством с помощью по меньшей мере одной помпы включает наполнение контейнера лекарственным средством, включающим одно или более из: (1) состава на основе моноклонального антитела; или (2) лекарственного средства, имеющего одно или более из: (а) плотности в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; (б) вязкости в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и (с) поверхностного натяжения в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

25. Способ по любому из пп. 19-24, отличающийся тем, что дополнительно включает установку нерегулируемого предела для массы наполнения контейнера как T_1 , при этом T_1 находится на уровне или в диапазоне приблизительно на 2% больше или меньше, чем масса наполнения целевой массы наполнения T_0 , после установки параметра капельного отведения.

26. Способ по любому из пп. 19-25, отличающийся тем, что дополнительно включает одно или более из: установки начального дозирования помпы на 40 градусов, установки линейного изменения в начале дозирования помпы на 90 градусов, установки линейного изменения при остановке дозирования помпы на 210 градусов, установки конечного дозирования помпы на 260 градусов, установки параметра капельного отведения на 290 градусов, и установки параметра расстояния, пройденного за одну дозу, на 766 градусов.

27. Способ наполнения флакона, при этом способ включает:

обеспечение помпы, соответствующей флакону;

установку любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов; и

установку любого значения для нерегулируемого предела для массы наполнения флакона в диапазоне целевой массы наполнения T0 и T1, причем T1 находится на уровне или в диапазоне от целевой массы наполнения T0 до T2,

при этом превышает минимальное значение индекса C_{pk} (C_{pk}) производительности процесса для флакона на всем протяжении цикла наполнения.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что установка любого значения параметра капельного отведения для помпы, которое равно или меньше 20 градусов, включает установку параметра капельного отведения для помпы как одного из 10 градусов, 20 градусов или любого значения в диапазоне от 10 градусов до 20 градусов.

29. Способ по любому из п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что дополнительно включает установку значения капельного отведения как 290 градусов при установке параметра капельного отведения на 20 градусов или установку значения капельного отведения как 280 градусов при установке параметра капельного отведения на 10 градусов.

30. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что обеспечение помпы, соответствующей флакону, включает обеспечение помпы, соответствующей флакону линии шприцов и флаконов гнездового размещения.

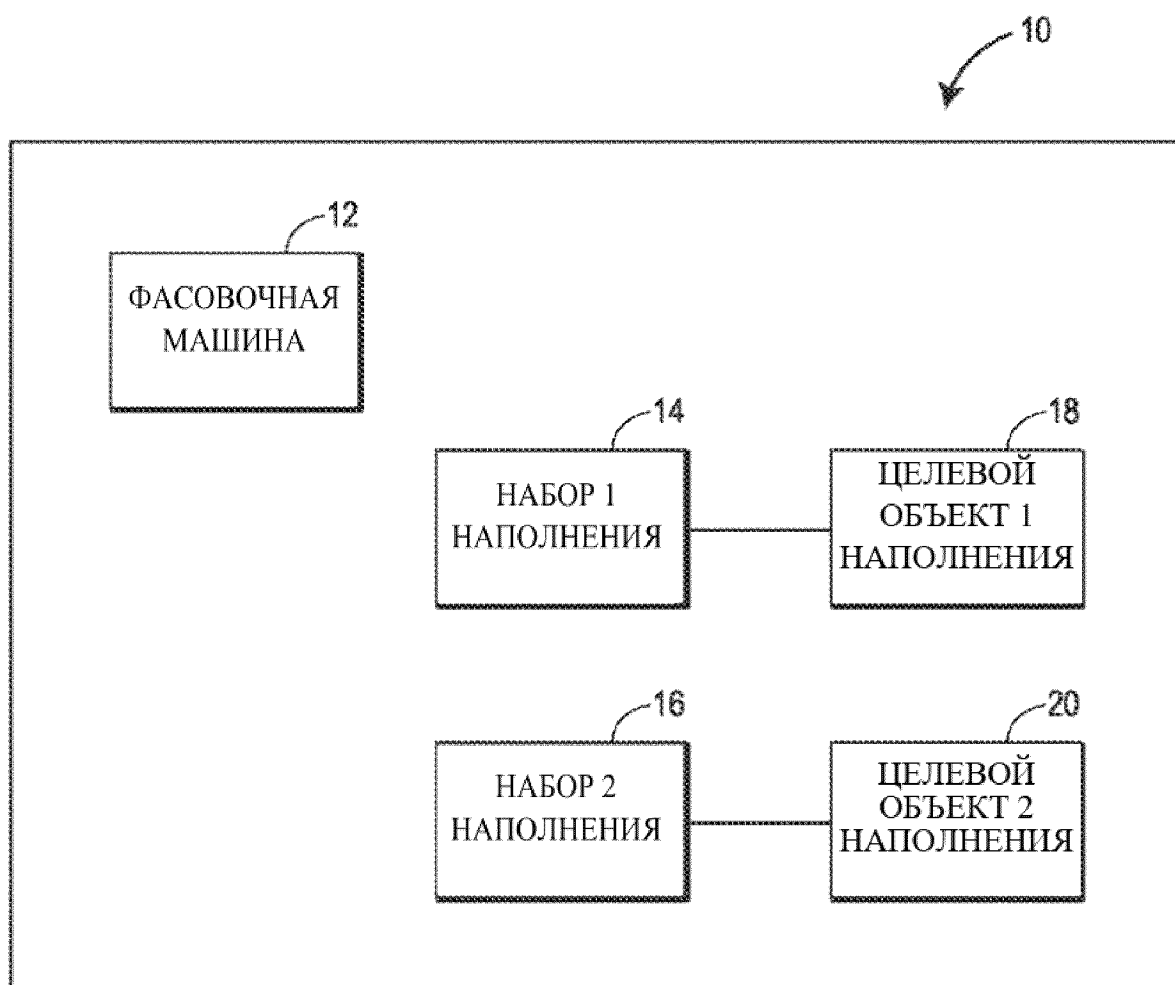
31. Способ по любому из пп. 27-30, отличающийся тем, что обеспечение помпы, соответствующей флакону, включает обеспечение одного или более из первого набора для наполнения или второго набора для наполнения, причем первый набора для наполнения содержит узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром, составляющим приблизительно 2,0 мм, и второй набора для наполнения содержит узел перистальтической помпы для наполнения, имеющий иглу с внешним диаметром, составляющим приблизительно 3,0 мм.

32. Способ по любому из пп. 27-31, отличающийся тем, что C_{pk} для флакона превышает минимальное значение на всем протяжении цикла наполнения, что включает одно или более из: (1) C_{pk} для флакона превышает значение 1,33; или (2) C_{pk} для флакона превышает минимальное значение в пределах диапазона температур на всем протяжении цикла наполнения, при этом диапазон температур является одним из: (1) 5 (+/-3) градусов

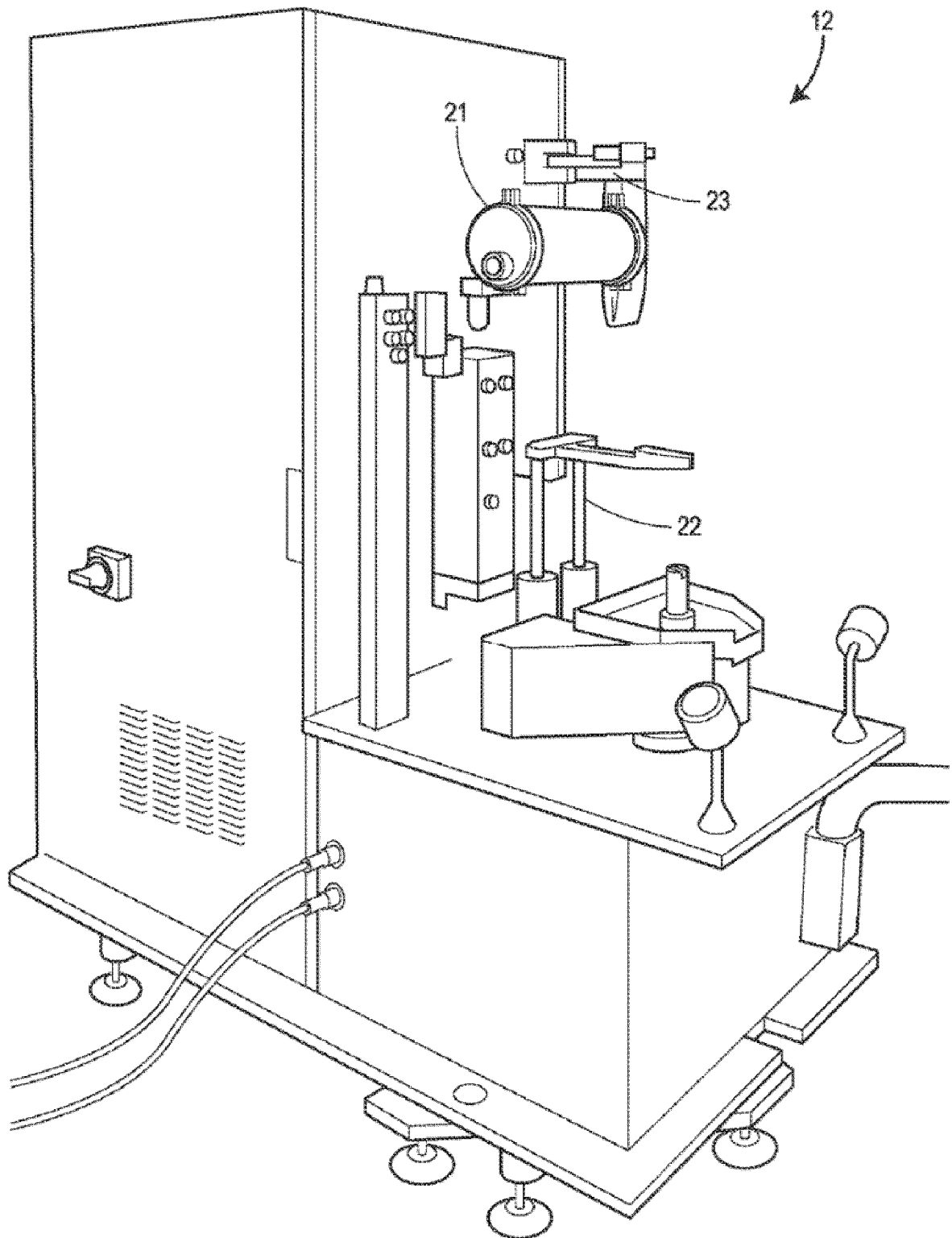
Цельсия; (2) 20 (+/-5) градусов Цельсия; или (3) 10-19 градусов Цельсия.

33. Способ по любому из пп. 27-32, отличающийся тем, что дополнительно включает наполнение флакона лекарственным средством с помощью помпы, при этом наполнение флакона лекарственным средством с помощью помпы включает наполнение флакона лекарственным средством, включающим одно или более из: (1) плотности в диапазоне приблизительно 1,0-1,2 г/см³; и/или (2) вязкости в диапазоне приблизительно 1,0-10,0 сП; и/или (3) поверхностного натяжения в диапазоне приблизительно 40,0-72,7 мН/м.

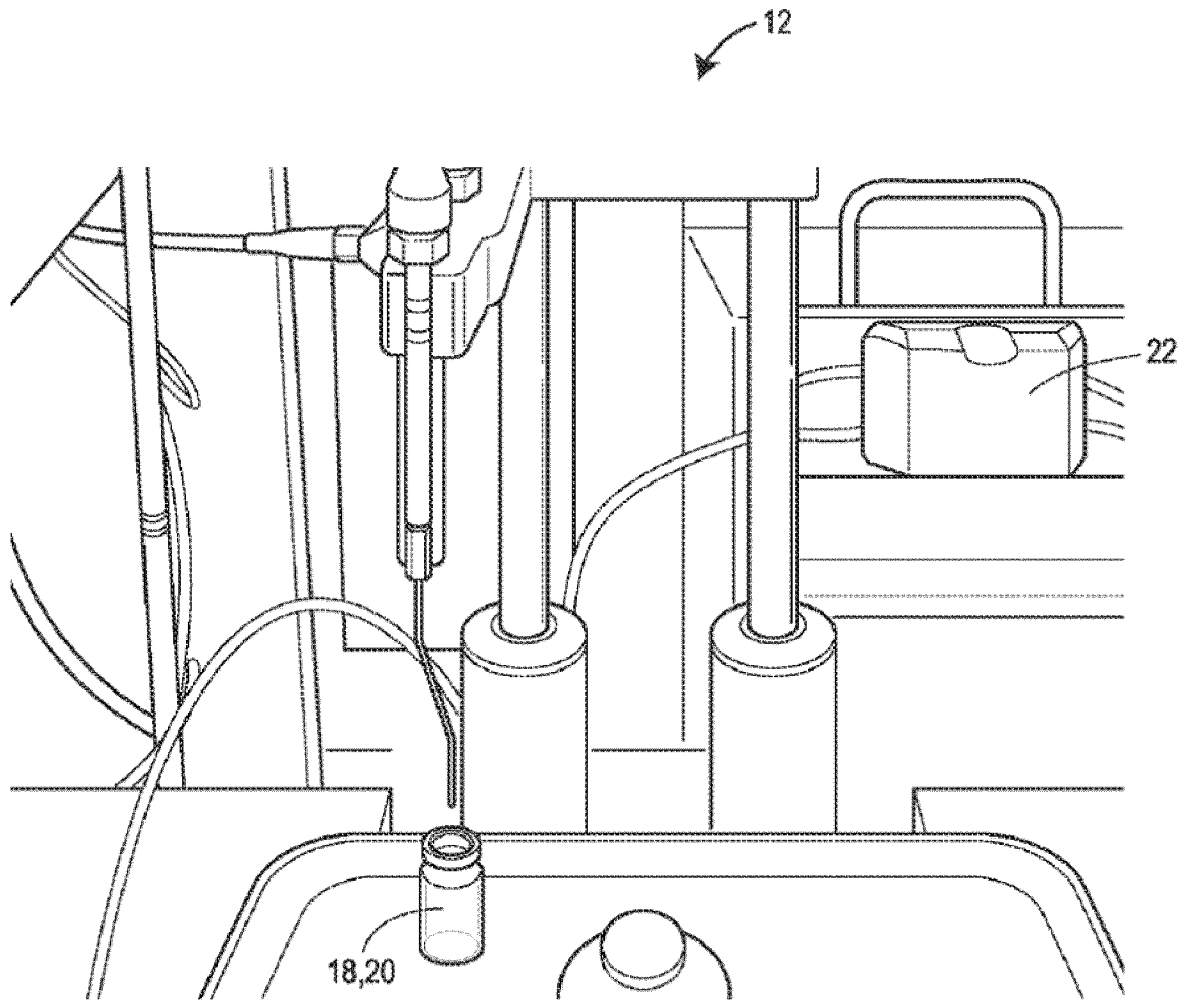
По доверенности



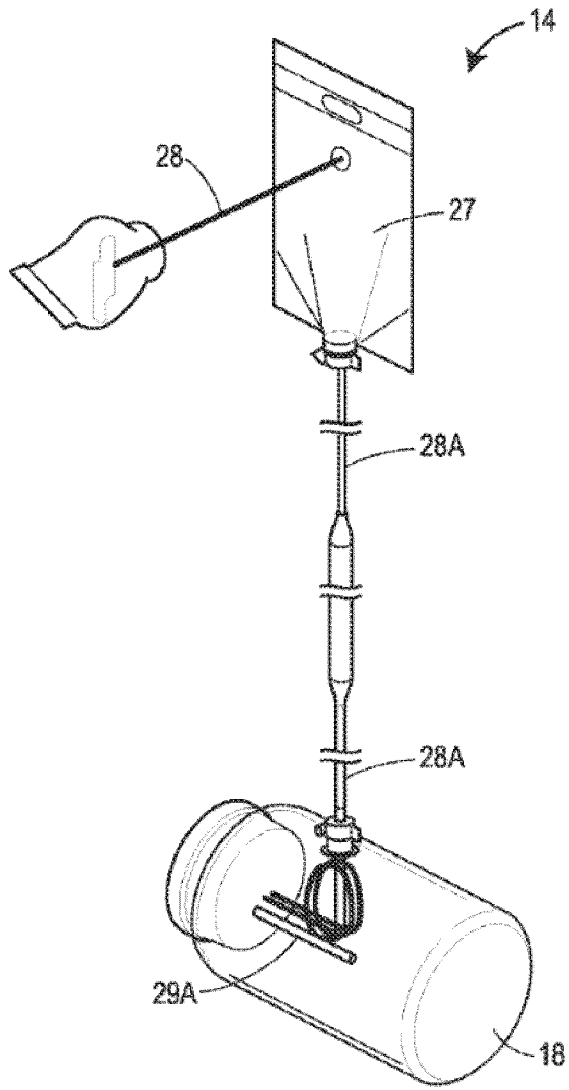
ФИГ. 1



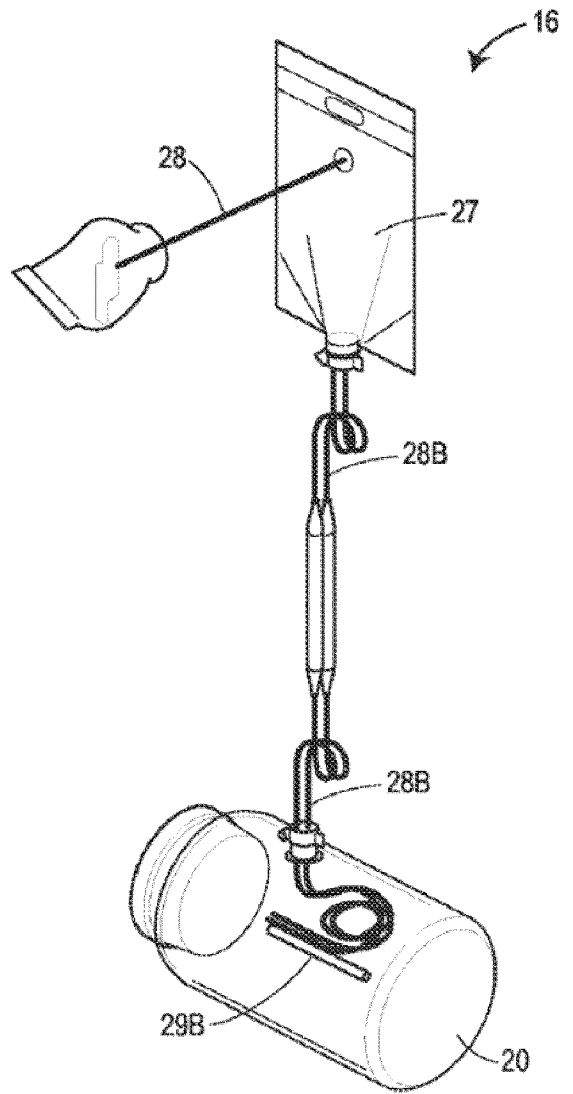
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В

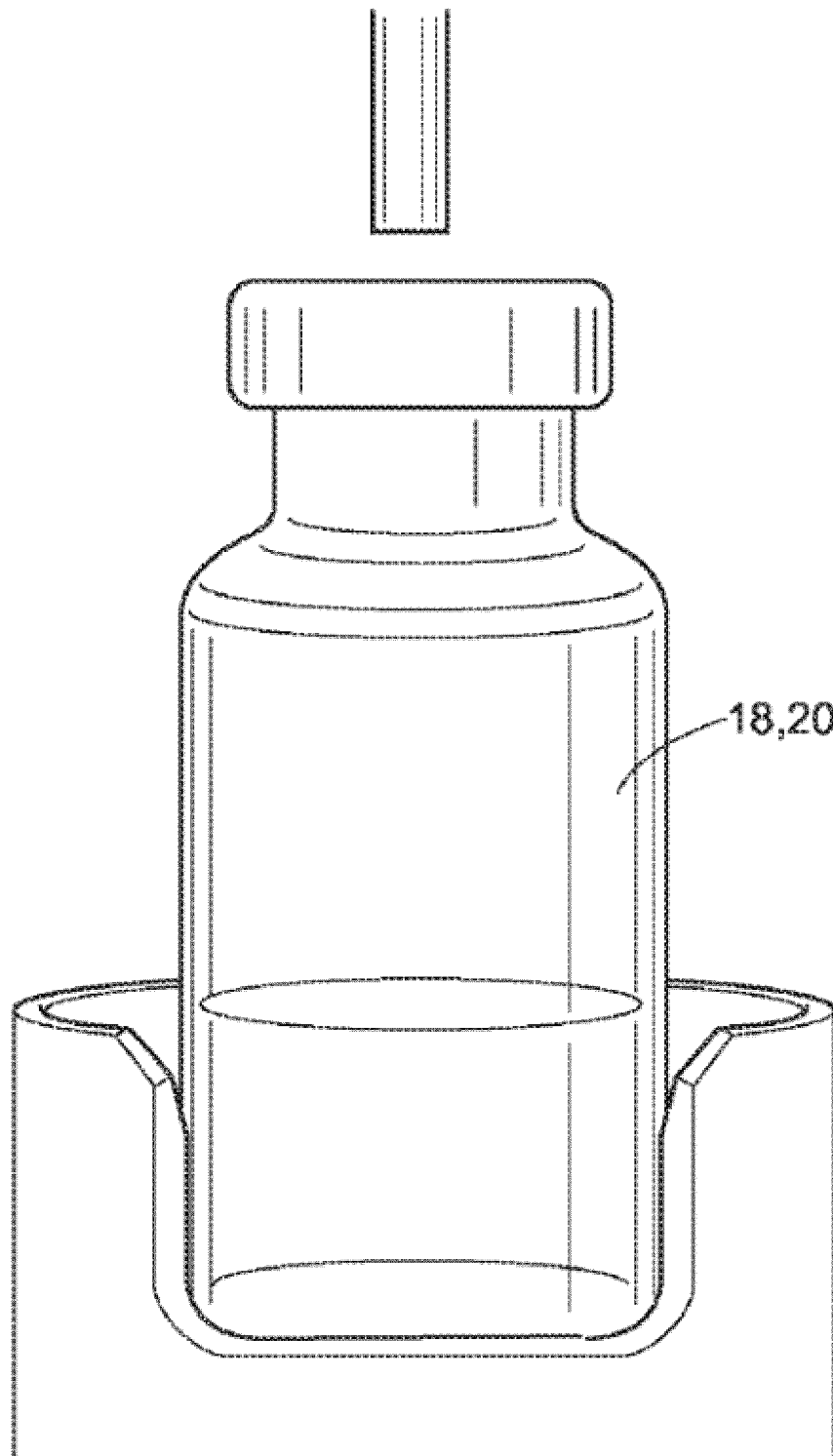


ФИГ. 2С



ФИГ. 2D

5/21



ФИГ. 2Е

6/21

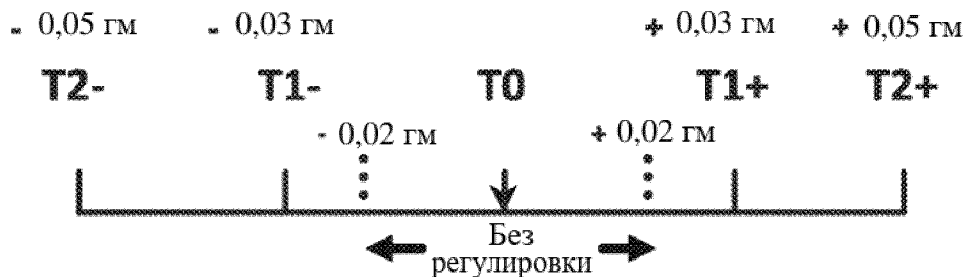
Набор 1 для наполнения и набор 2 для наполнения

№ набора для наполнения	Описание/Технология наполнения/НД иглы	НД иглы набора для наполнения мм	ВД иглы набора для наполнения мм	ВД трубки РР
Набор 1 для наполнения	Узел перистальтической помпы для наполнения, игла 2,0 мм	2,0	1,6	1,6 мм
Набор 2 для наполнения	Узел перистальтической помпы для наполнения, игла 3,0 мм	3,0	2,6	1,6 мм

ФИГ. 3А

Параметры контроля процесса (IPC)

Целевые для наполнения	T0 (Целевые)	Без регулировки (80 % от T1)		T1		T2	
		(+/-0,02 г)		(+/-0,03 г)		(+/-0,05 г)	
Объем (мл)	1,3						
Масса (г)	1,365	1,345	1,385	1,335	1,395	1,315	1,415



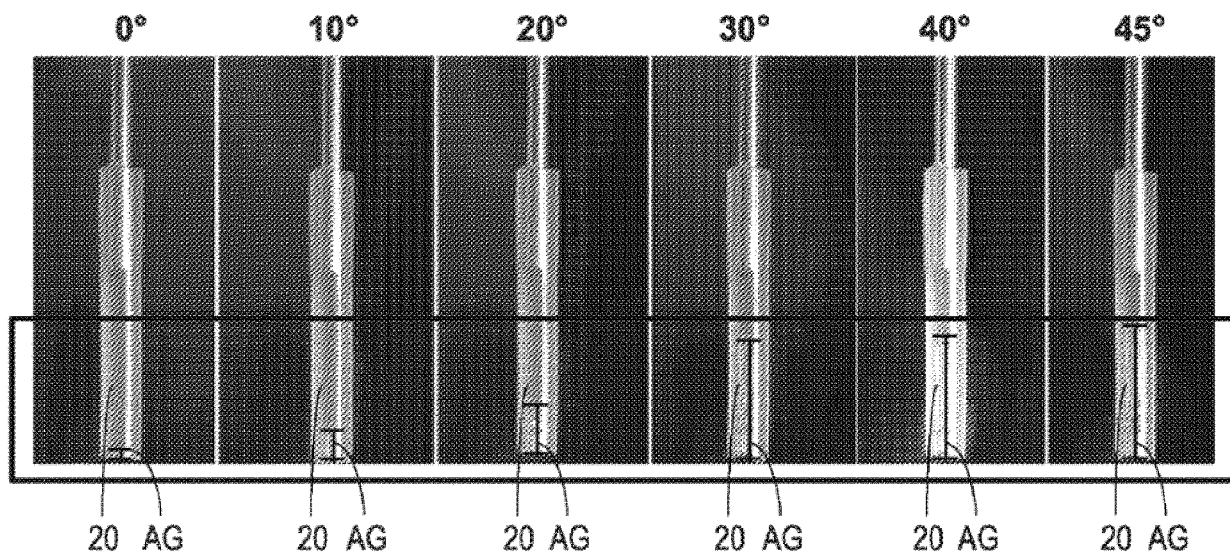
ФИГ. 3В

Плотность	DP1	DP2
5С	1,055	1,054
25С	1,05	1,049
Вязкость		
5С	4,855	4,07
25С	2,604	2,19
Поверхностное натяжение		
25С	41.63	43.716

ФИГ. 3С



ФИГ. 4



ФИГ. 5А

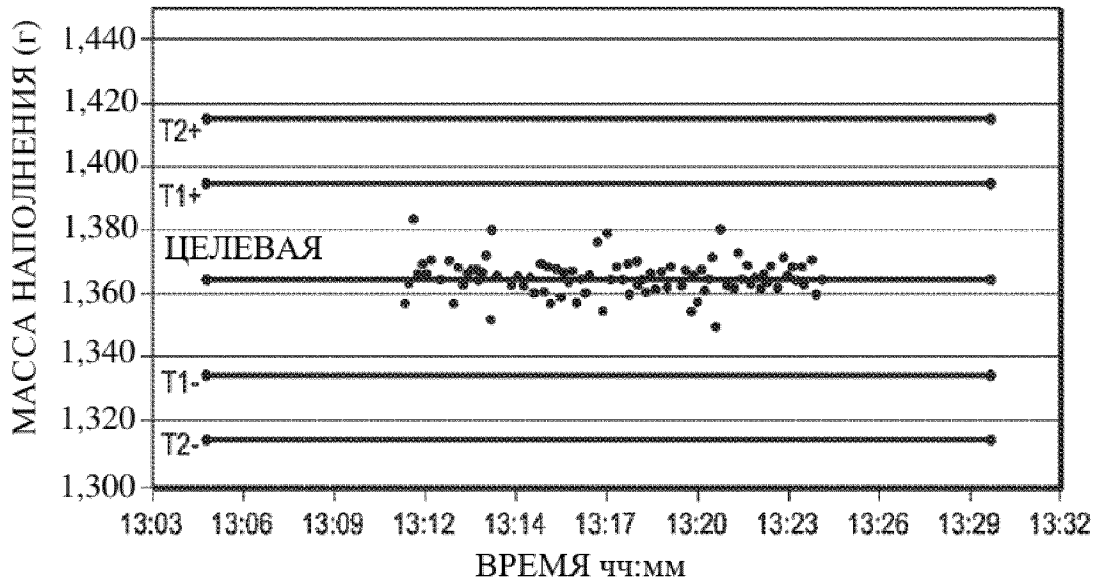
Процедура наполнения	Параметры на стендовой установке
Начальное дозирование помпы °	40
Линейное изменение в начале дозирования помпы °	90
Линейное изменение при остановке дозирования помпы °	210
Конечное дозирование помпы °	260
Конечное капельное отведение °	310
Расстояние прохождения помпы для капельного отведения °	0-40
Расстояние, пройденное за одну дозу (помпа I)	766

ФИГ. 5В

9/21

Начальное дозирование помпы °	Линейное изменение в начале дозирования помпы °	Линейное изменение при остановке дозирования помпы °	Конечное дозирование помпы °	Конечное капельное отведение °	Ход помпы для капельного отведения °	Расстояние, пройденное за одну дозу (помпа I) °
40	90	210	260	290	20	766

ФИГ. 6А



ФИГ. 6В

Количество наполнений	103
Минимум (г)	1,348
Максимум (г)	1,384
Среднее (г)	1,366
Стандартное отклонение (г)	0,006
СрК к T2	2,69

ФИГ. 6С

Параметры иглы

Процедура наполнения	Параметры на стендовой установке	Параметры на NSVL
Установочный размер иглы (мм)	134,5	39,0
Исходное положение иглы (мм)	7	7
Начальная игла в положении вниз (°)	25	25
Игла в начале дозирования (мм)	10	10
Игла в положении вниз (°)	60	60
Игла в положении вниз (мм)	23	23
Начальная игла в положении вверх (°)	125	125
Игла в конце дозирования (мм)	13	13
Игла в конце дозирования (°)	310	310
Начальная игла – в положение отсекания (°)	315	315
Положение отсекания достигнуто (мм)	13	13
Положение отсекания достигнуто (°)	315	315
Начальная игла – в исходное положение (°)	315	315
Исходное положение иглы достигнуто (°)	359	359

50



ФИГ. 7А

Параметры помпы

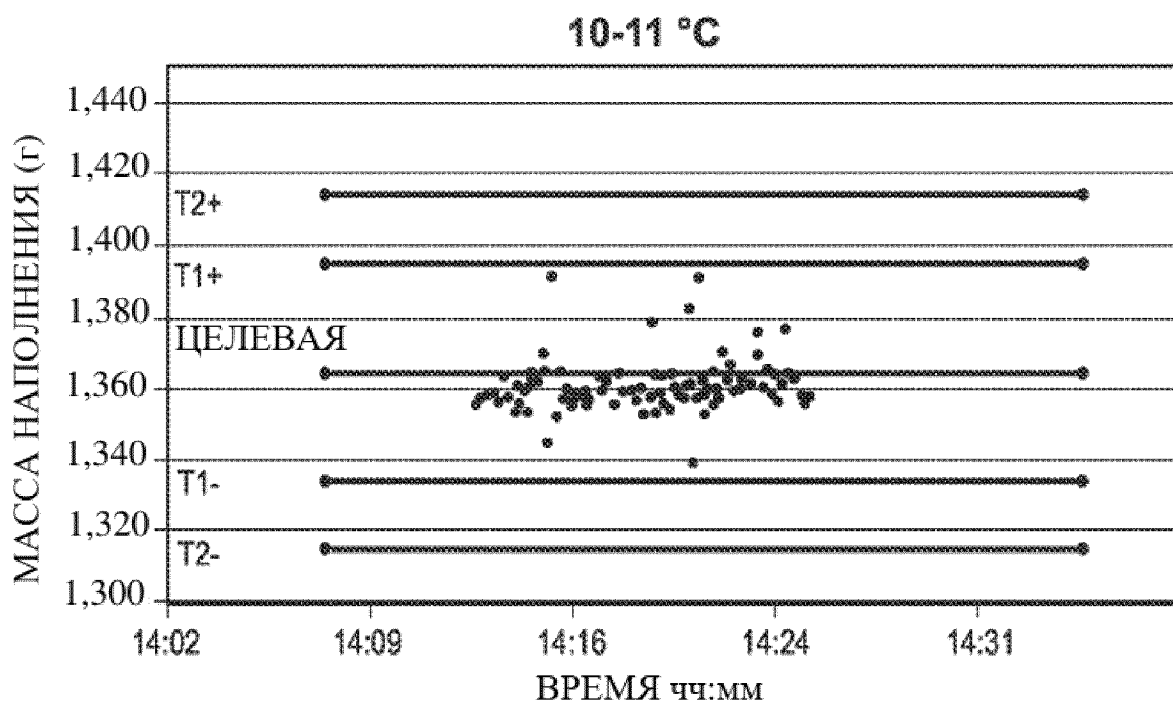
Процедура наполнения	Параметры на стендовой установке	Параметры на NSVL
Начальное дозирование помпы °	40	40
Линейное изменение в начале дозирования помпы °	90	90
Линейное изменение при остановке дозирования помпы °	210	210
Конечное дозирование помпы °	260	260
Конечное капельное отведение °	290	290
Расстояние прохождения помпы для капельного отведения °	20	20
Расстояние, пройденное за одну дозу (помпа 1) °	766	766

50



ФИГ. 7В

11/21

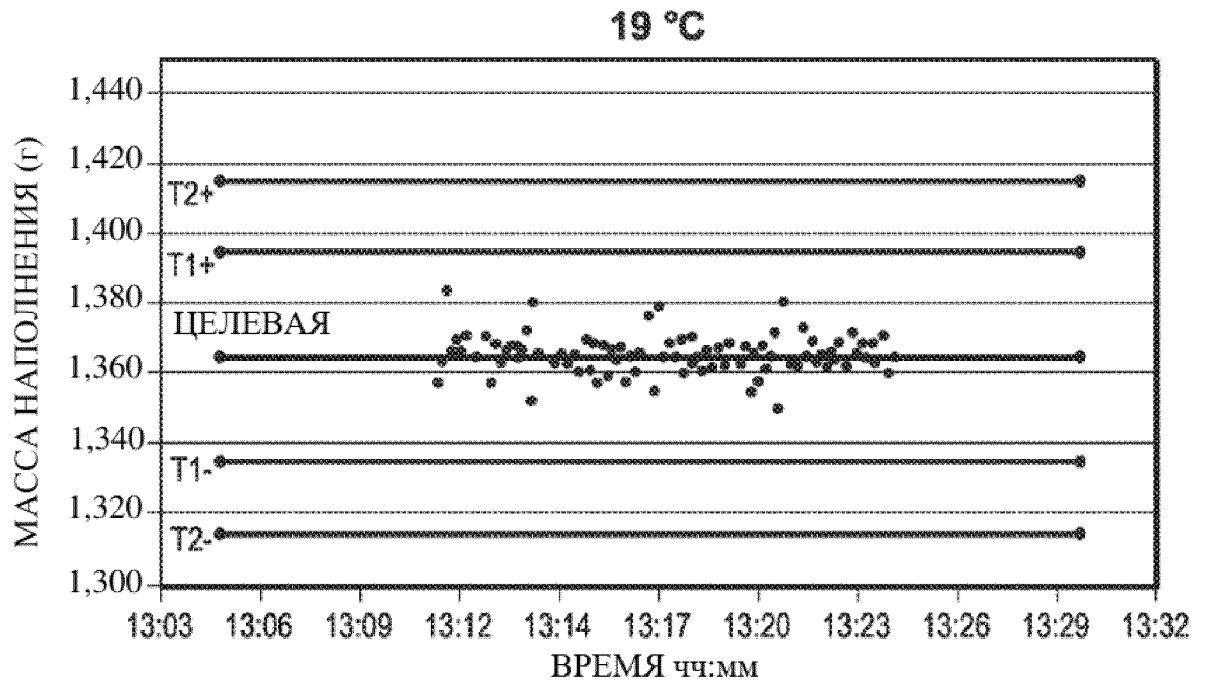


ФИГ. 8А

Количество наполнений	103
Минимум (г)	1,340
Максимум (г)	1,393
Среднее (г)	1,362
Стандартное отклонение (г)	0,008
СрК к T2	1,95

ФИГ. 8В

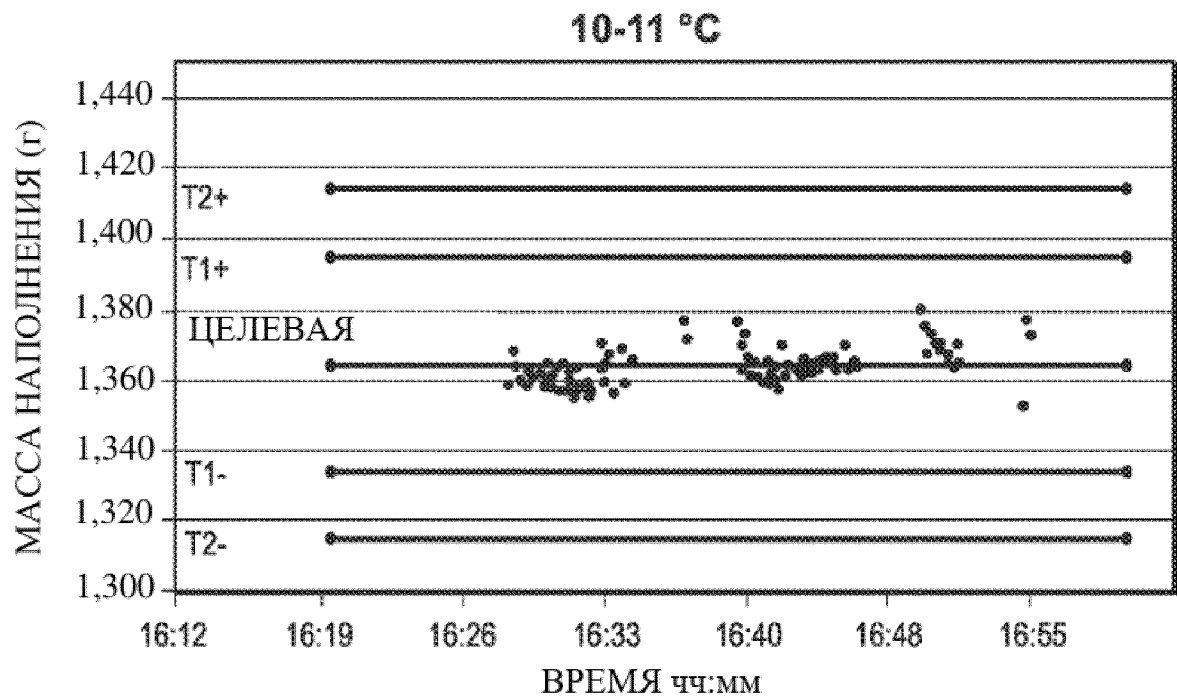
12/21



ФИГ. 9А

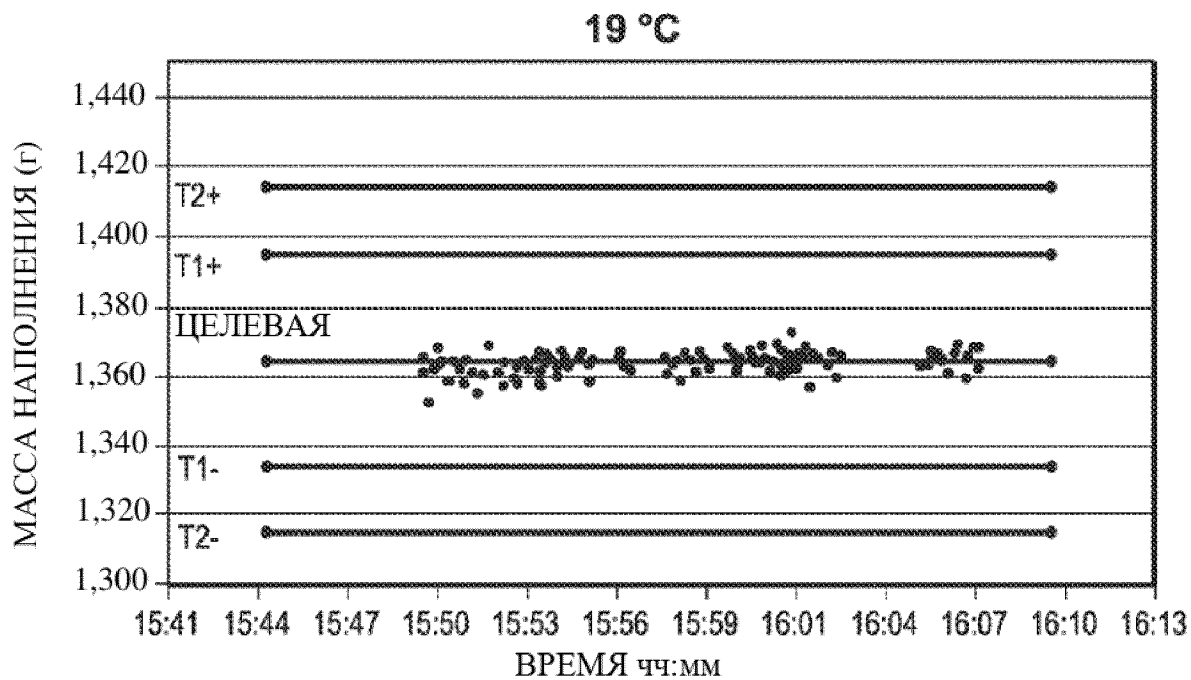
Количество наполнений	103
Минимум (г)	1,348
Максимум (г)	1,384
Среднее (г)	1,366
Стандартное отклонение (г)	0,006
СрК к Т2	2,69

ФИГ. 9В



Количество наполнений	100
Минимум (г)	1,354
Максимум (г)	1,380
Среднее (г)	1,365
Стандартное отклонение (г)	0,005
СрК к Т2	3,16

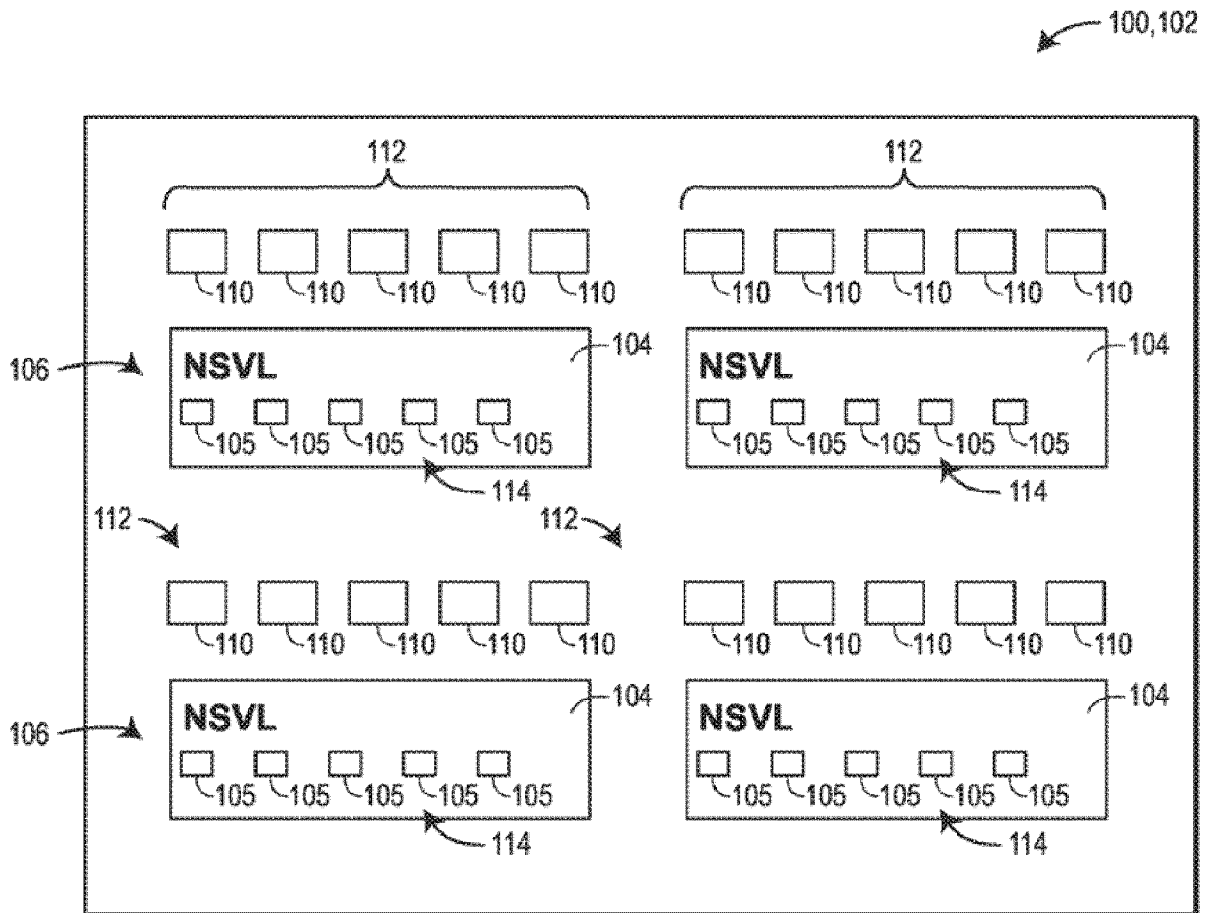
ФИГ. 10В



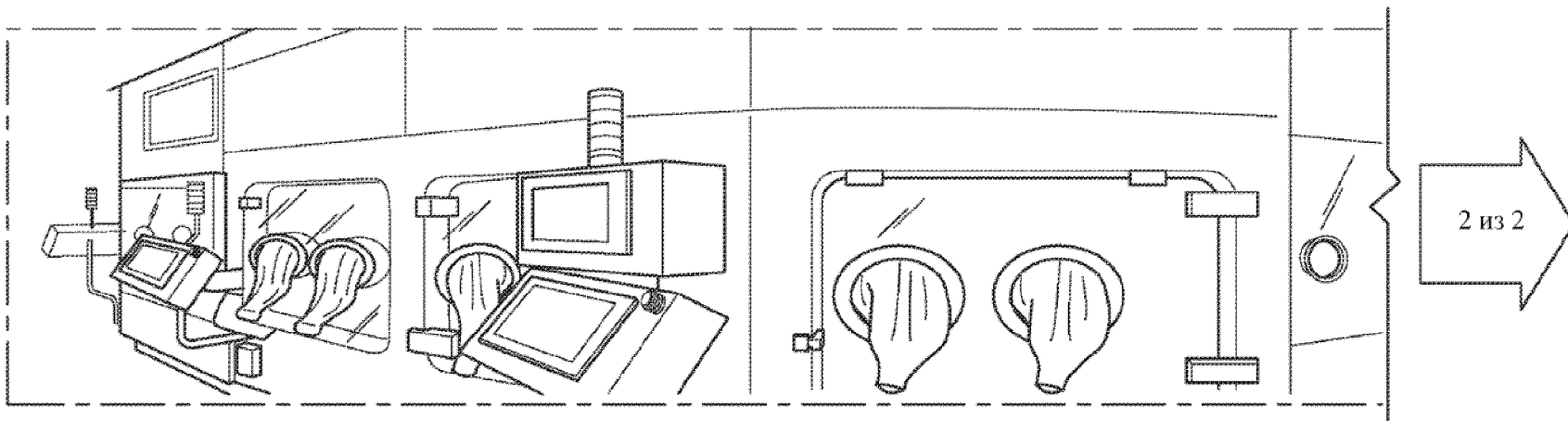
ФИГ. 11А

Количество наполнений	120
Минимум (г)	1,352
Максимум (г)	1,373
Среднее (г)	1,362
Стандартное отклонение (г)	0,004
СрК к Т2	3,61

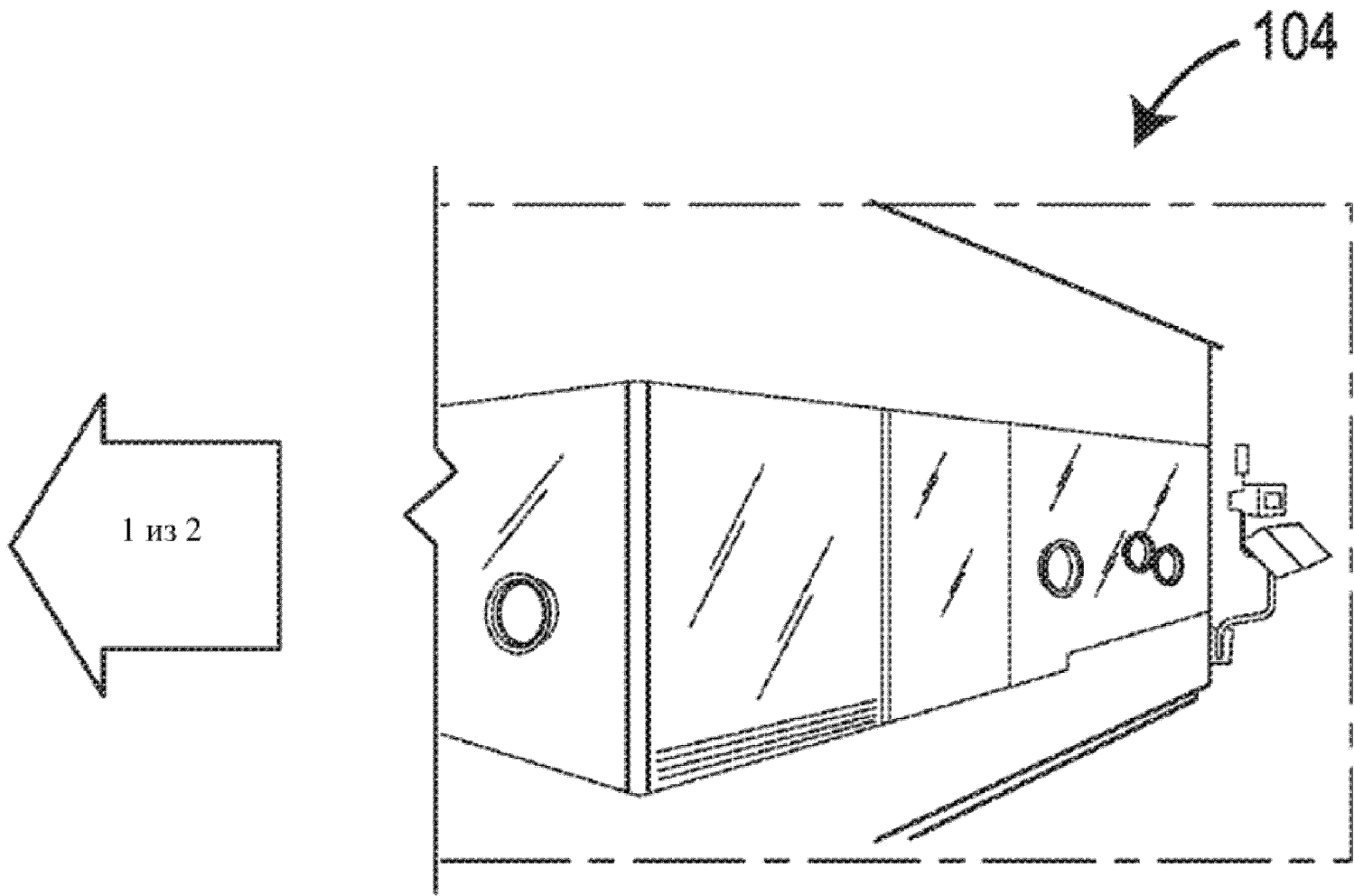
ФИГ. 11В



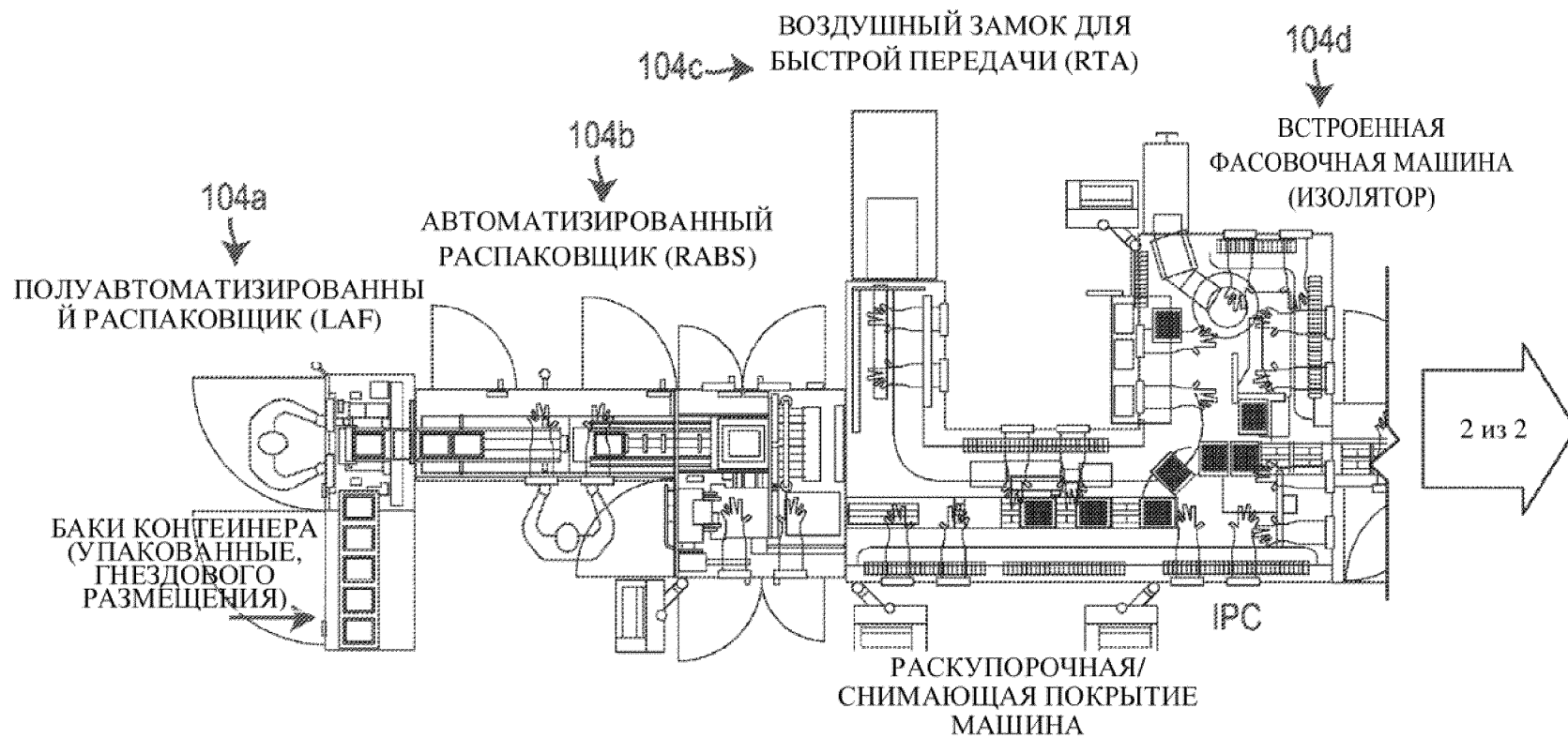
ФИГ. 12



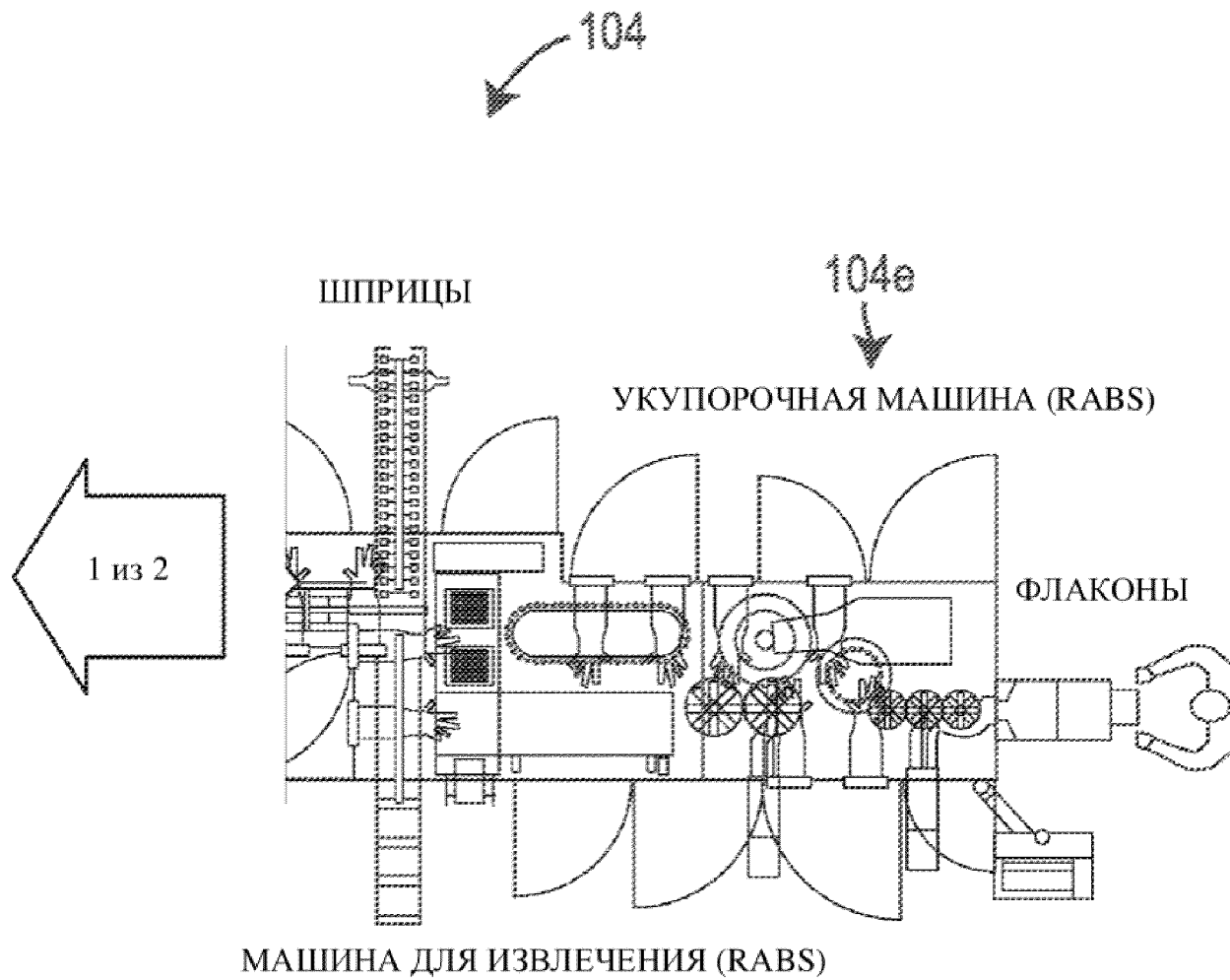
ФИГ. 13А
(1 из 2)



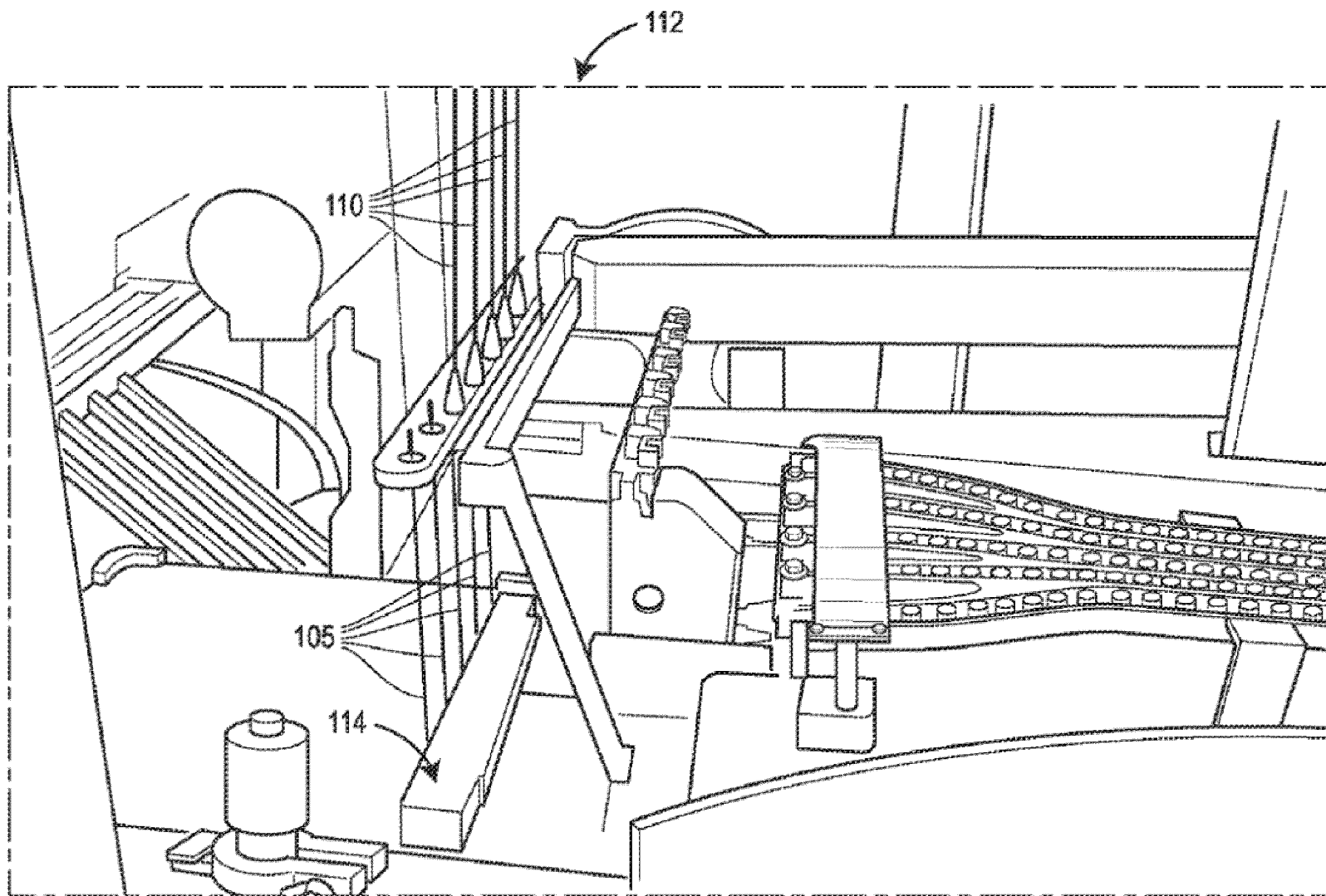
ФИГ. 13А
(2 из 2)



ФИГ. 13В
(1 из 2)



ФИГ. 13В
(2 из 2)



ФИГ. 13С

Новая универсальная процедура

Средство (партия)	Общий цикл оптимизации	Критерии производительности	Сопло 1	Сопло 2	Сопло 3	Сопло 4	Сопло 5	Все сопла
DP1	4	Срк	1,61	1,63	1,45	1,31	2,05	1,4

ФИГ. 14

Предыдущая процедура

Средство (партия)	Общий цикл оптимизации	Критерии производительности	Сопло 1	Сопло 2	Сопло 3	Сопло 4	Сопло 5	Все сопла
DP3	174	Срк	0,9	0,8	0,9	1	0,8	0,9
DP3	93	Срк	0,9	0,9	1	0,8	1	0,9
DP4	66	Срк	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8
DP5	12	Срк	1,1	1	1	1	1,1	1
DP6	8	Срк	1,2	1,3	0,8	0,8	1,2	1
Плацебо	76	Срк	1,2	0,5	1,1	1,1	1,2	0,8
DP6	58	Срк	0,8	1,6	1,4	0,9	1,3	1,1
DP3	76	Срк	1,1	0,9	0,9	0,9	1	1

ФИГ. 15

Все <1,33