



(51) МПК
A61K 39/00 (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

A61M 5/31 (2013.01); *A61K 39/00* (2013.01); *A61L 31/08* (2013.01); *A61L 31/14* (2013.01)

(21) (22) Заявка: 2016149370, 26.05.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 26.05.2015

Дата регистрации:
 09.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 26.05.2014 EP 14305781.8

(43) Дата публикации заявки: 26.06.2018 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 09.04.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.12.2016

(86) Заявка РСТ:
 EP 2015/061594 (26.05.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2015/181173 (03.12.2015)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, Общество с ограниченной ответственностью "Ляпунов и партнеры"

(72) Автор(ы):

**АМЕЛЬ Жан-Бернар (FR),
 БОНУР Фабьен (FR),
 ЖУФФРЕЙ Себастьян (FR),
 БРАЛЕ Никола (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

БЕКТОН ДИКИНСОН ФРАНС (FR)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2013045571 A2, 04.04.13. WO 2008043774 A1, 17.04.08. RU 2230693 C2, 20.06.04.

(54) СПОСОБ ХРАНЕНИЯ ВАКЦИНЫ С ЭМУЛЬСИОННЫМ АДЬЮВАНТОМ В СМАЗАННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНЪЕКЦИОННОМ УСТРОЙСТВЕ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к способу хранения вакцины с эмульсионным адьювантом в медицинском инъекционном устройстве. Способ получения медицинского инъекционного устройства со смазочным покрытием, заполненного вакциной с эмульсионным адьювантом, включает в себя следующие этапы: берут медицинское инъекционное устройство, содержащее цилиндр, имеющий внутреннюю поверхность; формируют слой силиконового масла по меньшей мере на части внутренней

поверхности цилиндра, предназначенной для контактирования с вакциной; выполняют обработку окислительной плазмой указанного слоя, чтобы сшить по меньшей мере часть слоя силиконового масла и сформировать смазочное покрытие; заполняют цилиндр вакциной с эмульсионным адьювантом. Также раскрыты медицинское инъекционное устройство, полученное указанным способом, и применение силиконового масла, обработанного окислительной плазмой, в качестве смазочного

покрытия в медицинском инъекционном устройстве. Группа изобретений обеспечивает стабильность вакцины с эмульсионным

адьювантом в инъекционном устройстве. 3 н. и 13 з.п. ф-лы, 7 ил.

R U 2 6 8 4 4 0 0 C 2

R U 2 6 8 4 4 0 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(19) **RU** (11)**2 684 400**⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 39/00 (2006.01)*A61M 5/31* (2006.01)*A61L 31/08* (2006.01)*A61L 31/14* (2006.01)

(52) CPC

A61M 5/31 (2013.01); *A61K 39/00* (2013.01); *A61L 31/08* (2013.01); *A61L 31/14* (2013.01)(21) (22) Application: **2016149370, 26.05.2015**(24) Effective date for property rights:
26.05.2015Registration date:
09.04.2019

Priority:

(30) Convention priority:
26.05.2014 EP 14305781.8(43) Application published: **26.06.2018 Bull. № 18**(45) Date of publication: **09.04.2019 Bull. № 10**(85) Commencement of national phase: **26.12.2016**(86) PCT application:
EP 2015/061594 (26.05.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/181173 (03.12.2015)

Mail address:

**191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, Obshchestvo s
ogranichennoj otvetstvennostyu "Lyapunov i
partnery"**

(72) Inventor(s):

**AMEL Zhan-Bernar (FR),
BONUR Faben (FR),
ZHUFFREJ Sebastyan (FR),
BRALE Nikola (FR)**

(73) Proprietor(s):

BEKTON DIKINSON FRANS (FR)(54) **METHOD FOR STORING EMULSION-ADJUVANTED VACCINE IN LUBRICATED MEDICAL INJECTION DEVICE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a method for storing an emulsion-adjuvanted vaccine in a medical injection device. This method for obtaining a medical injection device with a lubricant coating filled with an emulsion-adjuvanted vaccine includes the following steps: providing a medical injection device comprising a barrel having an inner surface; forming a silicone oil layer on at least a part of the inner surface of the barrel that is intended to be in contact with a vaccine; carrying out an oxidizing plasma treatment of

said layer so as to crosslink at least part of the silicone oil layer and form a lubricant coating; filling the barrel with an emulsion-adjuvanted vaccine. Also disclosed are a medical injection device obtained by the above method and the use of an oxidizing plasma-treated silicone oil as a lubricant coating in said medical injection device.

EFFECT: group of inventions ensures the stability of an emulsion-adjuvanted vaccine in an injection device.

16 cl, 7 dwg

RU 2 684 400 C 2

RU 2 684 400 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу хранения вакцины с эмульсионным адьювантом в смазанном медицинском инъекционном устройстве.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 В настоящее время вакцины широко используют для профилактики ряда заболеваний, таких как туберкулез, полиомиелит или оспа. Для ликвидации серьезных заболеваний во многих регионах были успешно проведены кампании по систематической вакцинации. Обычно вакцины состоят из антигенного материала, предназначенного для
10 стимулирования иммунной системы, и адьювантов, предназначенных для усиления иммунного ответа. Как правило, такие вакцины вводят в жидкой форме при помощи инъекционных устройств.

Как правило, такие инъекционные устройства как шприцы, шприцы-ручки и автоинжекторы, содержат резервуар для помещения в него вводимой вакцины и шток поршня, предназначенный для перемещения поршня в резервуаре, чтобы во время
15 инъекции вытолкнуть вакцину из резервуара.

Вакцину могут либо хранить в ампуле и переместить ее в инъекционное устройство во время инъекции, либо предпочтительно хранить в инъекционном устройстве в готовом для применения виде.

В настоящее время широко распространены так называемые предварительно
20 заполненные инъекционные устройства, потому что они имеют ряд преимуществ, таких как предотвращение загрязнения вакцины во время перемещения из ампулы и уменьшение ошибок человека при выборе объема или типа вводимой пациенту вакцины. Кроме того, предварительно заполненные инъекционные устройства также могут использовать, чтобы упростить логистическую цепочку, обеспечивая единый пакет,
25 который является особенно ценным во время удаленных кампаний по вакцинации.

Однако вакцины изготавливают из биологического материала, и они чувствительны к окружающей среде. Они могут модифицироваться из-за условий хранения, в особенности из-за температуры, а также из-за самого резервуара вследствие
30 взаимодействия с его компонентами. Следовательно, существует необходимость, найти подходящий резервуар, способный сохранять целостность вакцин при длительном хранении в предварительно заполненных инъекционных устройствах. Кроме того, на внутреннюю поверхность резервуара и/или на поверхность поршня часто наносят смазочное покрытие, в частности, изготовленное из силикона, чтобы обеспечить смазку инъекционного устройства и тем самым уменьшить силу скольжения, т.е. усилие,
35 необходимое для перемещения поршня в резервуаре во время инъекции.

Кроме того, некоторые составы вакцин, в данном документе называемые «чувствительными композициями вакцин», могут обеспечивать некоторые взаимодействия с силиконом предварительно заполненного инъекционного устройства. В частности такие взаимодействия могут происходить с адьювантами, присутствующими
40 в фармацевтической композиции, чтобы в результате инъекции усилить иммунный ответ и тем самым повысить эффективность самой вакцины.

Как вспомогательное средство для этой цели широко используют алюминий, но разрешенная концентрация алюминия в вакцине в настоящее время сильно ограничена главой 21 свода федеральных постановлений США [610.15(a)]. При пониженной
45 концентрации некоторые адьюванты на основе алюминия не могут быть достаточно пригодными или сильными, чтобы сделать возможной разработку вакцин нового поколения.

Поэтому в качестве альтернативы был разработан новый класс адьювантов на

основе эмульсий, чтобы стимулировать более эффективный иммунный ответ [1].

Такие эмульсионные адъюванты могут быть отнесены либо к эмульсиям типа «вода в масле» либо к эмульсиям типа «масло в воде». Несколько эмульсионных адъювантов, используемых в настоящее время в вакцинах нового поколения, в качестве масляной фазы в эмульсии типа «масло в воде» содержат сквален вместе с неионогенными поверхностно-активными веществами (ПАВ) в качестве эмульгаторов, чтобы стабилизировать эмульсию [1].

Тем не менее, заявитель обнаружил, что такие эмульсии могут привести к сильному взаимодействию с силиконовым покрытием предварительно заполненного инъекционного устройства. В частности силикон может мигрировать в масляную фазу эмульсии, что приводит к изменению размера частиц эмульсии и состава этой фазы. Сам вакцинный антиген также может изменить естественные свойства и утратить свою биологическую функцию. Кроме того, введение населению такой измененной композиции будет неприемлемым, так как это может привести к значительным побочным эффектам, неадекватному иммунному ответу и неэффективной иммунизации.

И наоборот, взаимодействие между эмульсией и силиконовым покрытием может ухудшить функциональность смазочного покрытия, особенно его скользящие свойства. Действительно, силикон, удаленный из смазочного покрытия, может привести к возникновению на внутренней поверхности инъекционного устройства несмазанных мест, что приводит к затруднению движения при инъекции и неприемлемому риску травм во время инъекции.

В результате существует острая необходимость, иметь инъекционное устройство со смазочным покрытием, если и проявляющее взаимодействие с вакцинными адъювантами на основе эмульсии, то лишь небольшое, в то же время сохраняя очень высокую скользящую способность и легкость движения при инъекции.

Кроме того, целостность вакцины, целостность покрытия и скользящие свойства медицинского инъекционного устройства необходимо сохранять в течение долгого времени, т.е. они должны быть стабильными по меньшей мере в течение срока хранения инъекционного устройства.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, техническая проблема, решаемая изобретением, состоит в том, чтобы улучшить совместимость между смазочным покрытием и вакциной с эмульсионным адъювантом, хранящейся в медицинском резервуаре, содержащем это смазочное покрытие.

В частности целостность и скользящие свойства, обеспечиваемые смазочным покрытием, должны сохраняться даже после продолжительного хранения в контакте с вакциной с эмульсионным адъювантом. Активирующее усилие и сила скольжения должны сохраняться на как можно более низком уровне, чтобы обеспечить надежную и удобную инъекцию даже после продолжительного хранения медицинского резервуара с композицией вакцины. Химические свойства и эмульсионный состав также должны быть сохранены в течение длительного хранения, чтобы вакцину в тело человека могли ввести в ее наиболее эффективной форме.

В контексте настоящего документа под «вакциной с эмульсионным адъювантом» подразумевается вакцина, содержащая адъювант на основе эмульсии. Кроме того, дистальный конец компонента или аппарата следует понимать, как конец, расположенный дальше всего от руки пользователя, а проксимальный конец - как конец, расположенный наиболее близко к руке пользователя, если рассматривать инъекционное устройство, предназначенное для применения с этим компонентом или

аппаратом. Таким образом, в настоящей заявке под дистальным направлением следует понимать направление инъекции относительно инъекционного устройства, а под проксимальным направлением - противоположное направление, т.е. направление перемещения продукта из ампулы в инъекционное устройство.

5 В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения предлагается способ хранения вакцины с эмульсионным адьювантом в медицинском резервуаре, содержащем смазочное покрытие, включающий в себя этапы, на которых:

(a) берут медицинское инъекционное устройство (1), содержащее цилиндр, имеющий внутреннюю поверхность;

10 (b) формируют слой силиконового масла по меньшей мере на части внутренней поверхности цилиндра, предназначенной для контактирования с вакциной;

(c) выполняют обработку окислительной плазмой указанного слоя, чтобы сшить по меньшей мере часть слоя силиконового масла и сформировать смазочное покрытие;

(d) заполняют цилиндр вакциной с эмульсионным адьювантом.

15 Указанный способ позволяет поддерживать стабильность вакцины с эмульсионным адьювантом в течение длительного времени, в то же время сохраняя целостность смазочного покрытия во время хранения и транспортировки. Таким образом, во время инъекции людям могут ввести эффективную вакцину с высоким уровнем безопасности и удобства для медицинского персонала.

20 Эмульсия адьюванта на основе эмульсии предпочтительно представляет собой эмульсию типа «масло в воде», а масляная фаза предпочтительно может содержать сквален.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения цилиндр медицинского инъекционного устройства изготовлен из стекла.

25 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения перед плазменной обработкой силиконовое масло имеет вязкость от 900 до 1200 сантистокс при температуре 25°C.

Предпочтительно толщина смазочного покрытия, измеренная с помощью рефлектотрии, составляет от 90 до 400 нм.

30 Предпочтительно медицинское инъекционное устройство включает в себе шприц, внутренний объем которого составляет 1 мл.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения слой силиконового масла имеет массу от 0,1 до 0,4 мг.

35 В еще одном варианте осуществления изобретения способ хранения в соответствии с настоящим изобретением может включать обеспечение наличия поршня, находящегося в скользящем контакте с внутренней поверхностью цилиндра, формирование слоя силиконового масла по меньшей мере на части поршня, предназначенной для контактирования с вакциной, и воздействие на этот слой силиконового масла при помощи обработки окислительной плазмой, чтобы сформировать смазочное покрытие
40 на вышеуказанной части поршня. Поршень, смазанный в соответствии с этим вариантом осуществления, также способствует сохранению стабильности адьюванта на основе эмульсии и очень хороших скользящих свойств.

В соответствии с другими вариантами осуществления изобретения, которые могут быть рассмотрены независимо друг от друга или в комбинации:

45 - смазочным покрытием покрыто по меньшей мере 90% внутренней поверхности цилиндра;

- обработку окислительной плазмой выполняют в атмосфере, содержащей кислород и аргон;

- атмосфера вышеуказанной окислительной плазмы содержит кислород и аргон с соответствующими парциальными давлениями от 15 до 30% для кислорода и от 85 до 70% для аргона;

5 - воздействие плазмой на слой силиконового масла осуществляют в течение от 10 до 40 секунд;

- окислительную плазму генерируют при помощи высокой частоты, с мощностью от 50 до 300 ватт и в вакууме в диапазоне 1,33-13,3 Па (10-100 миллиторр) по абсолютной величине.

10 Еще одним аспектом данного изобретения является медицинское инъекционное устройство, имеющее смазочное покрытие и содержащее вакцину с эмульсионным адьювантом в контакте с этим смазочным покрытием, причем это медицинское инъекционное устройство получено непосредственно при помощи вышеописанного способа хранения. Это инъекционное устройство особенно ценно благодаря его низкому уровню взаимодействия между смазочным покрытием и вакциной с эмульсионным адьювантом. Следовательно, профиль и композицию эмульсии не изменяют, а 15 эффективность вакцины сохраняют до момента инъекции. Кроме того, сохраняют целостность смазочного покрытия и скользящие свойства, и обеспечивают безопасную и плавную инъекцию после длительного хранения и транспортировки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

20 Другие особенности и преимущества изобретения станут очевидными из следующего подробного описания со ссылками на прилагаемые чертежи, на которых изображено следующее.

Фиг. 1 представляет собой схематичный разрез медицинского инъекционного устройства, полученного в результате осуществления настоящего изобретения.

25 Фиг. 2 представляет собой график, показывающий долю смазки, вымываемой из цилиндра шприца, измеренную при помощи атомно-абсорбционной спектроскопии, в случае обычного способа хранения (Уровень техники) и предлагаемого способа (PTSi). Были исследованы два адьюванта на основе эмульсии (Композиция 1 и Композиция 2).

30 Фиг. 3 представляет собой график, показывающий изменение толщины смазочного покрытия, измеренной при помощи устройства ((Silicone Layer Explorer» («Измеритель силиконового слоя»), когда композицию 2 хранят в соответствии с настоящим изобретением (PTSi) и в соответствии с обычным способом (Уровень техники).

35 Фиг. 4А и 4В соответственно показывают активирующее усилие для каждого способа хранения, когда цилиндр шприца заполнен либо композицией 1, либо композицией 2. Измерения были выполнены сразу же после заполнения (T0), через 7 дней хранения (T+7) и через 30 дней хранения (T+30).

40 Фиг. 5А и 5В показывают максимальную силу скольжения поршня, когда композицию 1 и, соответственно, композицию 2 хранят в соответствии с известным способом и согласно предлагаемому способу. Измерения были выполнены сразу же после заполнения (T0), через 7 дней хранения (T+7) и через 30 дней хранения (T+30).

ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Медицинское инъекционное устройство

45 Как показано на фиг. 1, инъекционное устройство 1 включает в себя резервуар, например, цилиндр 2, и поршень 3, находящийся в скользящем контакте с цилиндром 2.

Цилиндр 2 инъекционного устройства может быть изготовлен из любого вида стекла или пластика, подходящего для медицинских применений.

Поршень 3 может быть изготовлен из любого эластомера, например, из резины, бутилкаучука, силиконового каучука, покрытого или не покрытого инертной пленкой.

Поршень 3 может быть выполнен с возможностью соединения, например, со штоком поршня шприца или впрыскивающим насосом (на чертеже не показан).

5 Для этого он включает в себя любые подходящие соединительные средства, например, резьбовую часть 31 и т.п.

Конец 20 цилиндра 2, противоположный поршню 3, может быть выполнен с возможностью соединения с иглой, колпачком или катетером, или он может вмещать несъемную иглу.

10 Цилиндр предназначен для содержания вышеописанной вакцины 6 с эмульсионным адьювантом. В других вариантах осуществления (на чертежах не показаны) цилиндр может содержать любые фармацевтические или диагностические композиции, содержащие эмульсии.

В соответствии с предлагаемым способом хранения по меньшей мере часть 15 внутренней стенки 21 цилиндра 2, контактирующая с вакциной, покрыта смазочным покрытием 5, являющимся результатом обработки окислительной плазмой слоя силиконового масла.

Как более подробно пояснено ниже, предлагаемый способ хранения делает 20 возможным низкий уровень взаимодействия между адьювантом вакцины на основе эмульсии и медицинским резервуаром.

В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения формирование 25 покрытия 5 предпочтительно включает, в качестве первого этапа, формирование слоя силиконового масла на внутренней стенке цилиндра.

Формирование указанного слоя могут осуществить, применяя любой подходящий 30 способ, например, распыление, погружение, нанесение покрытия центрифугированием и т.д., чтобы получить толщину слоя, составляющую от 90 до 400 нм, предпочтительно приблизительно 150 нм, в зависимости от характера поверхности, а также материала медицинского инъекционного устройства.

Как описано более подробно ниже, толщину слоя могут измерить с помощью 35 рефлектометрии, например, с помощью устройства «гар. ID Layer Explorer» («Измеритель слоя»).

В соответствии с одним из вариантов осуществления силиконовое масло по существу 40 состоит из полиалкилсилоксана или полидиалкилсилоксана, а алкильные боковые цепи включают в себе один или четыре атома углерода.

35 В соответствии с другими вариантами осуществления алкильные боковые цепи могут содержать реакционноспособные группы, например, гидроксил, формил, кетон, карбонил, или они могут включать простой эфир или этиленгликоль.

В предпочтительном варианте осуществления силикон по существу состоит из 40 полидиметилсилоксана (ПМС), и в этом предпочтительном решении вязкость ПМС составляет от 900 до 1200 сСт (сантистокс) при 25°C.

Более предпочтительно силиконовое масло представляет собой ПМС с вязкостью 1000 сантистокс (при 25°C), например, ПМС DC-360 фирмы Dow Corning®.

Силиконовое масло наносят так, чтобы покрыть большую часть внутренней стенки 21 цилиндра.

45 Предпочтительно силиконовое масло покрывает по меньшей мере 90% внутренней поверхности цилиндра 2. Например, в стандартном стеклянном шприце емкостью 1 мл силиконовое масло могут использовать в количестве от 0,1 до 0,4 мг, предпочтительнее от 0,4 до 0,5 мг.

На втором этапе применяют плазменную обработку, чтобы сшить силиконовое масло со смазочным покрытием. Плазменную обработку предпочтительно применяют в окислительной атмосфере.

5 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления эта атмосфера представляет собой смесь от 15 до 30% кислорода и от 85 до 70% аргона по парциальному давлению. Предпочтительнее эта атмосфера содержит 25% кислорода и 75% аргона.

10 Вообще говоря, плазму могут получить разными способами, такими как коронный разряд, микроволновое излучение, высокая частота или любой другой подходящий способ.

Предпочтительно применяют обработку высокочастотной плазмой, т.е. в диапазоне частот от 10 до 20 МГц, предпочтительнее от 11 до 14 МГц.

15 Мощность, применяемая для создания плазмы, может составлять от 50 до 300 Вт, предпочтительно от 100 до 250 Вт, а плазменную обработку могут выполнить при комнатной температуре (т.е., 25°C) и в вакууме в диапазоне от 1,33 до 13,3 Па (от 10 до 100 миллиторр) по абсолютной величине.

Длительность воздействия плазмой на слой силиконового масла, как правило, составляет от 10 до 40 секунд.

20 Вышеуказанные параметры зависят от геометрии плазменного реактора, поверхности и объема медицинского устройства, содержащего смазочное покрытие, расположения устройств в плазменном реакторе, толщины смазочного слоя и т.д.

Как следствие, малейшие изменения параметров могут привести к разным покрытиям. Специалист в данной области может выбрать параметры плазменной обработки с целью ее оптимизации в зависимости от используемого оборудования и обрабатываемых 25 устройств.

В результате плазменной обработки силиконовое масло окисляется и сшивается со смазочным покрытием.

Для стандартного шприца емкостью 1 мл, имеющего стеклянный цилиндр, предпочтительны следующие условия плазменной обработки:

- 30 - вид плазмы: емкостно-связанная плазма, полученная при помощи источника высокой частоты 13,56 МГц;
- продолжительность обработки: 30 с;
- мощность: 200 Вт;
- давление: 8 Па (0,06 торр);
35 - атмосфера: парциальное давление 15/75 O₂ и, соответственно, Ar.

Обработку применяют в отношении шприца, содержащего от 0,4 до 0,5 мг силиконового масла в виде слоя на внутренней поверхности цилиндра, что соответствует толщине от 90 до 400 нм.

40 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения, чтобы еще больше уменьшить силу скольжения, также смазывают поршень.

В предпочтительном примере поршень представляет собой резиновый поршень, покрытый фторполимерной ламинированной пленкой, например, поршень Flurotec®, продаваемый фирмой West Pharmaceutical Services, и дополнительно покрытый силиконом ПМС DC-360.

45 Плазменная обработка (если ее осуществляют), применяемая к поршню, представляет собой обработку, описанную применительно к цилиндру.

В соответствии с одним из вариантов осуществления медицинское инъекционное устройство преимущественно применяют в виде предварительно заполненного

инъекционного устройства, т.е. инъекционного устройства, заполняемого фармацевтической композицией перед продажей или передачей пользователям. Например, инъекционное устройство может представлять собой шприц, наполненный фармацевтической композицией, например, вакциной. В частности фармацевтические композиции, которые могут хранить в медицинских инъекционных устройствах, соответствующих настоящему изобретению, представляют собой вакцины, смешанные с эмульсионными адьювантами. Точнее, в шприц, предназначенный для заполнения и хранения перед применением, также могут поместить вакцину с эмульсионным адьювантом.

Предлагаемый способ хранения делает возможным хранение медицинского инъекционного устройства в различных условиях и положениях, даже в течение длительного периода, а также его транспортировку на большие расстояния, не нарушая целостности вакцины и функциональности смазочного покрытия, в частности благодаря низкому уровню взаимодействия с вакциной с эмульсионным адьювантом.

Состав вакцины

Вакцина с эмульсионным адьювантом содержит активное вещество, например, антиген, и эмульсию, действующую в качестве адьюванта активного вещества.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления эта эмульсия представляет собой эмульсию типа «масло в воде», и предпочтительно масляная фаза может содержать сквален. Не выходя за объем изобретения, могут выбрать другие масляные фазы, например, такие масла могут выбрать из терпенов, терпеноидов или их производных. Кроме того, изобретение не ограничено определенным видом активного вещества, и в соответствии с настоящим изобретением могут хранить все лекарства, требующие эмульсии. К масляной фазе добавляют эмульгатор, например, (поверхностно-активные вещества) ПАВ, чтобы стабилизировать эмульсию, в то время как активное вещество вакцины содержится в водной фазе эмульсии. Поверхностно-активные вещества могут выбрать из любых ПАВ, разрешенных для медицинского применения. К таким ПАВ, например, относятся сорбитаны, жирные кислоты, токоферолы, полисорбаты, жирные спирты, а также их комбинации и производные.

В данном изобретении были исследованы два разных адьюванта на основе эмульсий. Ниже приведена композиция такого адьюванта на основе эмульсии и соответствующий процесс эмульсификации.

Композиция 1: 4,3% (вес/объем) сквалена, 4,75% (вес/объем) α -токоферола, 1,94% (вес/объем) полисорбата 80 в физиологическом растворе, забуференном фосфатом pH 6,8; микрофлюидизация.

Композиция 2: 3,3% (вес/объем) сквалена, 0,57% (вес/объем) сорбитанмоноолеата, 0,72% (вес/объем) цетеарета-12 в физиологическом растворе, забуференном фосфатом pH 7,4; тепловой процесс с инверсией фаз,

причем полисорбат 80 представляет собой Tween® 80, сорбитанмоноолеат - Montane®80, а цетеарет-12 - Emulgin®B1 PH; физиологический раствор, забуференный фосфатом, представляет собой смесь NaCl, KCl, Na_2KHPO_4 и KH_2PO_4 , доведенную до требуемого значения pH.

Каждая из этих композиций была разбавлена физиологическим раствором, забуференным фосфатом, - с такой же степенью разбавления, которую применяют при смешивании этих композиций с вакцинным антигеном. Эта степень разбавления составляет 2 для композиции 1 и 1,5 для композиции 2:

Экспериментальные данные

Было осуществлено сравнение предлагаемого способа хранения со способом хранения

в соответствии с известным уровнем техники. При этом применялись две разных композиции, а именно, композиция 1 и композиция 2, описанные выше.

При этих экспериментах было испытано медицинское инъекционное устройство, полученное в соответствии с предлагаемым способом (именуемое в дальнейшем PTSi) и сравнено с известным медицинским инъекционным устройством, заключающим в себе стеклянный цилиндр и смазанным чистым ПМС DC-360 (1000 сСт), который ниже называется «Уровень техники». Шприцы PTSi представляли собой стандартные стеклянные шприцы емкостью 1 мл, покрытые 0,4 мг силикона ПМС DC-360 и подвергнутые плазменной обработке в соответствии с предлагаемым способом. Половину из этих шприцов заполнили композицией 1, другую половину - композицией 2. Все иглы были закрыты при помощи стандартного твердого защитного колпачка для иглы (ТЗК), шприцы были оснащены 3-реберными резиновыми поршнями, покрытыми силиконом, и хранились 6 недель при температуре 25°C и влажности 60%.

Эталоны «Уровня техники» были приготовлены с применением того же способа, но без предлагаемой плазменной обработки.

Были проведены эксперименты, чтобы измерить миграцию силикона из смазочного покрытия в адьюванты на основе эмульсии, чтобы оценить толщину смазочного покрытия, остающегося на внутренних поверхностях шприцев, и измерить активирующее усилие и силу скольжения между поршнем и цилиндром шприцев.

Миграция силикона

Миграцию силикона измерили для обоих эмульсионных адьювантов при хранении в покрытых силиконом шприцах в соответствии с известным способом и сравнили с хранением, осуществленным в соответствии с настоящим изобретением.

По истечении времени хранения 6 недель шприцы открыли и удалили жидкость. Смазку, оставшуюся на внутренней поверхности цилиндров шприцев, растворили, добавив в цилиндры шприцев метилизобутилкетон (МИБК).

Чтобы удостовериться в том, что вся смазка было растворена, шприцы, наполненные МИБК, поместили в ультразвуковую ванну VWR® USC1200D на 15 минут, при мощности 160 Вт и частоте 45 кГц. Температура ванны составляла 40°C.

Затем количество силикона (в мг), растворенного в МИБК, измерили способом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС), применяя в режиме пламенной фотометрии спектрометр Atomic Analyst 800 фирмы Perkin Elmer®. Кроме того, этот спектрометр оснастили лампой с полым катодом, применяемой при рабочей длине волны 251,6 нм и ширине спектра 0,2 нм. Лампу питали током 35 мА.

Перед анализом в горелку спектрометра в течение приблизительно 5 минут подавали смесь воздуха и ацетилена (соответственно 18,0 и 2,5 л/мин) для надлежащего нагрева, в то время как в аналитическую цепь насосом последовательно подавали воздух, воду и этанол.

Затем в горелку в течение 5 минут подавали смесь закиси азота и ацетилена (соответственно 16,0 и 5,8 л/мин), в то время как в аналитическую цепь насосом подавали этанол.

После такой подготовки оборудования осуществили холостой опыт с чистым МИБК, и путем последовательного разведения основного раствора 500 миллионных долей ПМС в МИБК (50 мг ПМС DC-360 с вязкостью 1000 сСт в 200 мл МИБК) построили калибровочную кривую.

Количество силикона, измеренное при этом эксперименте, представляет собой количество силикона, остающегося в смазочном покрытии по истечении времени хранения. Тогда количество силикона, мигрировавшего в эмульсию, получают по

разнице относительно первоначального количества силикона, введенного в цилиндр шприца. Наконец, относительное количество силикона, вымытого в эмульсию, получают, разделив количество мигрировавшего силикона на первоначальное количество силикона. Результат показан при помощи фиг. 2.

5 Как в случае композиции 1, так и в случае композиции 2 относительное количество смазки, вымываемой из цилиндра после хранения в течение 6 недель, значительно уменьшается, если композиции эмульсии хранят в соответствии с настоящим изобретением.

10 Действительно, из-за растворяющего действия состава адьюванта из цилиндра шприца, покрытого несшитым ПМС, удаляется более 30% количества смазки, в то время как в соответствии с предлагаемым способом было удалено только 10% покрытия после хранения в цилиндре композиции 1 и только 17% после хранения композиции 2.

15 В результате как в случае композиции 1, так и в случае композиции 2 на поверхности цилиндра все еще имеется более 80% смазки, что обеспечивает оптимальное скольжение поршня шприца во время инъекции. Тогда можно сделать вывод, что фармацевтическая композиция, содержащая эти адьюванты на основе эмульсии, может быть сохранена в течение продолжительного времени хранения и безопасно введена пациентам.

Толщина силиконового слоя

20 Применяя устройство «Layer Explorer» фирмы «rap. ID Particle Systems», при помощи рефлектометрии также измерили изменение силиконового покрытия по длине цилиндра.

25 При этом эксперименте шесть шприцев заполнили композицией 2. После хранения в течение 6 недель жидкость композиции 2 удалили из шприца и при помощи устройства «Layer Explorer» измерили толщину смазочного слоя. Показатель отражения установили равным 1, толщину слоя измерили на восьми различных линиях, проходящих по длине цилиндра, причем каждая линия отстояла от других линий на 45°. Толщину слоя на каждой линии измеряли на каждом миллиметре длины цилиндра. Затем на основе измеренных значений для восьми линий каждого контролируемого шприца вычислили арифметическое среднее толщины слоя.

30 Фиг. 3 иллюстрирует среднюю толщину (в нм) смазки, если композицию 2 хранят в соответствии с настоящим изобретением (непрерывная линия, треугольные метки) и в соответствии с известным способом (пунктирная линия, квадратные метки).

Правая часть графика, обозначенная как 0 мм, соответствует дистальной части цилиндра, в то время как левая часть графика, обозначенная как 29 мм, соответствует проксимальной части цилиндра.

35 Область, обозначенная серым цветом, соответствует положению поршня в цилиндре шприца.

40 Этот график показывает, что, если композицию хранят в соответствии с настоящим изобретением, то после длительного хранения с композицией 2, т.е. с композицией, содержащей адьювант на основе сквалена, сохраняется достаточная толщина покрытия, т.е. 200 нм.

В результате предлагаемый способ может обеспечить сохранение оптимальной смазки между поршнем и цилиндром шприца даже после продолжительного хранения.

45 Напротив, силиконовый слой, применяемый в качестве смазки для известных шприцев, частично растворяется составом адьюванта, и на внутренней поверхности цилиндра остается лишь слой недостаточной толщины. Таким образом, смазывание поршня в цилиндре шприца значительно снижается, и пациенты или медицинский персонал могут столкнуться со скачкообразным движением поршня. В некоторых случаях поршень даже может заблокироваться в цилиндре шприца, приводя к тому, что шприц становится

нефункциональным. Наконец, такие последствия могут привести к травмам во время иммунизации населения и снизить эффективность кампаний иммунизации.

Активирующее усилие

Активирующее усилие измерили, чтобы оценить функциональность инъекционного устройства, когда вакцину с эмульсионным адьювантом хранят в соответствии с
5 настоящим изобретением, по сравнению с известным способом.

Действительно, активирующее усилие представляет собой усилие, которое необходимо приложить к поршню для того, чтобы начать скользящее движение поршня в цилиндре.

Обычно поршень состоит из резины, и обычно имеет тенденцию со временем
10 прилипнуть к поверхности цилиндра, что ведет к увеличению активирующего усилия. Это явление можно объяснить давлением поршня на смазанный цилиндр шприца, при этом проявляется тенденция к выталкиванию смазки за пределы поверхности контакта. Итак, активирующее усилие непосредственно связано со способностью смазки, оставаться на поверхности контакта между поршнем и цилиндром поршня.

Большое активирующее усилие может привести к тому, что медицинское
15 инъекционное устройство становится неудобным, так как пользователю необходимо прикладывать больше усилий, чтобы переместить поршень. Кроме того, это может привести к травмам во время инъекции из-за неконтролируемых движений иглы шприца в теле человека или случайного укола медицинского персонала.

Чтобы измерить это активирующее усилие, шприцы наполнили композицией 1 и
20 композицией 2 в соответствии с вышеописанным протоколом (PTSi) и известным способом (Уровень техники). Наполненные шприцы подключили к стенду для испытаний на растяжение и сжатие (Llyod LRX Plus), чтобы вызвать скольжение поршня в резервуаре. Это испытание осуществили сразу же после закупорки (T₀), через 7 дней хранения (T+7) и через 30 дней хранения (T+30) при температуре 25°C и влажности 60%.
25 При каждом измерении активирующего усилия использовали пятнадцать шприцев.

Фиг. 4А и 4В показывают активирующее усилие, полученное в шприцах, если в них композицию 1 и, соответственно, композицию 2 хранили в соответствии с предлагаемым
30 способом (непрерывная линия, треугольные метки) и согласно обычному способу (пунктирная линия и квадратные метки). В обоих случаях активирующее усилие, полученное при помощи шприцев PTSi, составляет приблизительно от 9 до 12 Н, в то время как активирующее усилие, полученное при помощи известных шприцев, остается в пределах от 4 до 6 Н.

Общая тенденция такова, что со временем активирующее усилие увеличивается,
35 независимо от покрытия и состава эмульсии. Однако в сравнении с известными шприцами активирующее усилие остается на приемлемом уровне.

Кроме того, хотя покрытие PTSi не обеспечивает наименьшего активирующего
40 усилия, благодаря ему по прошествии длительного времени сохраняется по существу неизменное и предсказуемое активирующее усилие, что особенно ценно в случае предварительно заполненных шприцев, которые перед инъекцией обычно хранят в течение длительного периода времени. Следовательно, шприцы, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, в случае предварительно заполненных шприцев показывают надлежащее активирующее усилие, т.е. ниже 12 Н.

Сила скольжения

Сила скольжения также является параметром, определяющим функциональность
45 медицинского инъекционного устройства.

Действительно, сила скольжения представляет собой усилие, которое необходимо приложить к поршню для того, чтобы сохранить скользящее движение поршня в

цилиндре, т.е. после приведения поршня в движение благодаря активирующему усилию. Сила скольжения зависит от свойств смазочного слоя, а максимальная сила скольжения - это максимальное усилие, которое необходимо приложить пользователю, чтобы поддержать скользящее движение поршня.

5 Аналогично активирующему усилию, большая сила скольжения может привести к тому, что медицинское инъекционное устройство станет не удобным, так как из-за нее пользователю необходимо прикладывать больше усилий, чтобы перемещать поршень в цилиндре. Кроме того, неконтролируемое движение иглы в теле пациента также может быть результатом большой силы скольжения.

10 Фиг. 5А и 5В показывают максимальную силу скольжения поршня (в ньютонах) для каждого из испытанных шприцев и для композиции 1 и, соответственно, композиции 2 сразу же после заполнения (Т0), через 7 дней хранения (Т+7) и через 30 дней хранения (Т+30). Шприцы хранили при температуре 25°C и влажности 60%.

15 В случае хранения в соответствии с изобретением (PTSi) как композиция 1, так и композиция 2 (непрерывная линия, треугольные метки) с течением времени показывают небольшое увеличение максимальной силы скольжения. В самом деле, максимальная сила скольжения через 30 дней хранения меньше максимальной силы скольжения сразу же после заполнения. Это явление может быть объяснено тем, что с течением времени покрытие стабилизируется.

20 Напротив, шприцы, заполненные известным способом теми же композициями, показывают небольшое увеличение со временем максимальной силы скольжения, которая через 30 дней хранения становится больше, чем сразу же после заполнения. Это можно объяснить выделением силиконового масла из смазочного слоя в состав эмульсионного адьюванта. Это явление особенно вредно в случае предварительно
25 заполненных шприцев, которые перед применением хранят в течение длительного времени, так как максимальная сила скольжения может достичь высокого и непредсказуемого значения.

30 Следовательно, шприц, заполненный в соответствии с предлагаемым способом, ценен тем, что он может сохранять плавное скольжение поршня в цилиндре шприца во время инъекции, в частности после длительного хранения. В то время как благодаря такому плавному движению медицинский персонал может осуществить инъекции удобным способом, это плавное движение также позволяет избежать травм, которые могут случаться, если для осуществления инъекции требуется большое усилие.

Результаты и анализ

35 Авторы изобретения определили явление дестабилизации вакцин с эмульсионным адьювантом, которую предотвращают благодаря вышеописанному способу хранения.

Не привязываясь к какой-либо теории, авторы изобретения полагают, что сквален взаимодействует с силиконом, используемым в качестве смазки и, таким образом, вызывает миграцию силикона в композицию вакцины с эмульсионным адьювантом.

40 Авторы изобретения полагают, что растворенный силикон выделяется и заменяет сквален в составе эмульсии благодаря своему сходству со скваленом и поверхностно-активными веществами, применяемыми для стабилизации эмульсии.

45 Следовательно, эмульсия на основе адьюванта, загрязненная растворенным силиконом, проявляет тенденцию к превращению в две диссоциированные фазы, чтобы уменьшить поверхностное натяжение. После этого эмульсия теряет устойчивость, что может повлиять на эффективность вакцины.

С другой стороны, миграция силикона в вакцину ухудшает скользящие свойства смазочного покрытия, тем самым требуя больших усилий, чтобы поддержать движение

поршня в цилиндре шприца. В случае предварительно заполненных шприцев это явление происходит в течение всего времени хранения и может привести к нефункциональным или опасным шприцам.

Авторы изобретения обнаружили, что способ хранения в соответствии с настоящим изобретением, который основан на обработке силиконового масла окислительной плазмой, менее подвержен миграции силикона, вызываемой адьювантами на основе эмульсии сквалена, чем известные силиконовые покрытия.

В результате в случае хранения в соответствии с настоящим изобретением адьювант на основе эмульсии показывает высокую стабильность в течение длительного времени и не подвержен дестабилизирующим взаимодействиям с силиконовой смазкой. Это особенно ценно для поддержания эффективности вакцины в течение длительного времени и снижения риска непредсказуемых побочных эффектов для лиц, получающих вакцину.

Кроме того, так как выделение силикона из смазочного покрытия могут предотвратить или по меньшей мере ограничить, покрытие остается целостным в течение длительного периода времени, например, от 12 до 24 месяцев.

Это особенно важно, если предварительно заполненный медицинский резервуар хранят в течение длительного времени в разных условиях и положениях, транспортируют на большие расстояния, а затем, наконец используют для введения фармацевтической композиции людям. Инъекцию могут осуществить плавным и удобным способом, в то же время снижая риск травм, возникающих из-за большой силы скольжения или скачкообразного движения.

Еще одно преимущество предлагаемого способа состоит в том, что в медицинский резервуар не вводят дополнительных химических веществ, поскольку единственный химикат содержится в обычном силиконовом масле, уже используемом и разрешенным для такого применения. В частности это снижает риск непредсказуемых побочных эффектов.

Хотя со ссылкой на чертежи описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалист в данной области техники может внести в эти варианты изменения и модификации, не выходящие за пределы объема и сущности данного изобретения. Следовательно, вышеприведенное подробное описание предназначено для иллюстрации и ограничительного характера не имеет. Объем изобретения определен прилагаемой формулой изобретения, и в его объем входят все модификации изобретения, находящиеся в пределах сущности и эквивалентности формулы изобретения.

ССЫЛКИ

[1] J Haensler, "Oil emulsions as vaccine adjuvants" («Масляные эмульсии в качестве вакцинных адьювантов»), in Novel Immunologic Adjuvants, Rino Rappuoli & Ennio De Gregorio, Future Medicine Ltd., October 2011

(57) Формула изобретения

1. Способ получения медицинского инъекционного устройства со смазочным покрытием, заполненного вакциной с эмульсионным адьювантом, включающий в себя этапы, на которых:

(a) берут медицинское инъекционное устройство (1), содержащее цилиндр (2), имеющий внутреннюю поверхность (21);

(b) формируют слой силиконового масла по меньшей мере на части внутренней поверхности (21) цилиндра, предназначенной для контактирования с вакциной;

(с) выполняют обработку окислительной плазмой указанного слоя, чтобы сшить по меньшей мере часть слоя силиконового масла и сформировать смазочное покрытие (5);

(d) заполняют цилиндр вакциной (6) с эмульсионным адъювантом.

5 2. Способ по п. 1, в котором эмульсия представляет собой эмульсию типа «масло в воде».

3. Способ по п. 2, в котором масляная фаза адъюванта содержит сквален.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором цилиндр (2) изготовлен из стекла.

10 5. Способ по любому из пп. 1-3, в котором перед плазменной обработкой силиконовое масло имеет вязкость от 900 до 1200 сСт при температуре 25°C.

6. Способ по любому из пп. 1-3, в котором толщина смазочного покрытия (5) составляет от 90 до 400 нм.

7. Способ по любому из пп. 1-3, в котором медицинское инъекционное устройство (1) включает в себя шприц, внутренний объем которого составляет 1 мл.

15 8. Способ по п. 7, в котором слой силиконового масла имеет массу от 0,1 до 0,4 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-3 или 8, в котором дополнительно обеспечивают наличие поршня (3), находящегося в скользящем контакте с внутренней поверхностью цилиндра (2), формируют слой силиконового масла по меньшей мере на части поршня (3), предназначенной для контактирования с вакциной (6), и воздействуют на этот слой силиконового масла посредством обработки окислительной плазмой, чтобы сформировать смазочное покрытие на указанной части поршня.

10. Способ по любому из пп. 1-3 или 8, в котором указанным смазочным покрытием (5) покрывают по меньшей мере 90% внутренней поверхности цилиндра (2).

25 11. Способ по любому из пп. 1-3 или 8, в котором обработку окислительной плазмой выполняют в атмосфере, содержащей кислород и аргон.

12. Способ по п. 11, в котором атмосфера указанной окислительной плазмы содержит кислород и аргон с соответствующими парциальными давлениями от 15 до 30% для кислорода и от 85 до 70% для аргона.

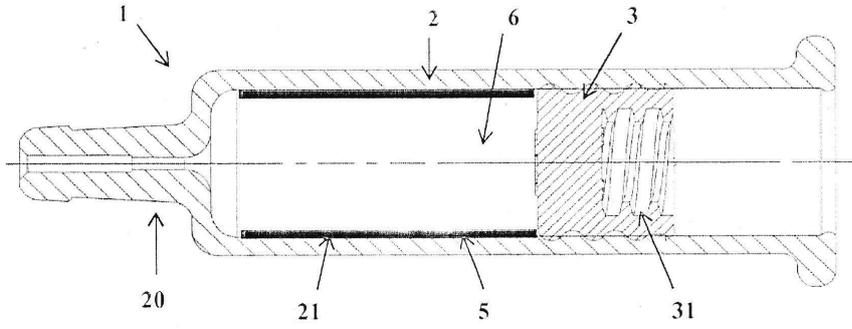
30 13. Способ по любому из пп. 1-3, 8 или 12, в котором воздействие плазмой на слой силиконового масла осуществляют в течение промежутка времени от 10 до 40 с.

14. Способ по любому из пп. 1-3, 8 или 12, в котором окислительную плазму генерируют при помощи радиочастоты с мощностью от 50 до 300 Вт и в условиях вакуума в диапазоне от 1,33 до 13,3 Па (10-100 мТорр) по абсолютной величине.

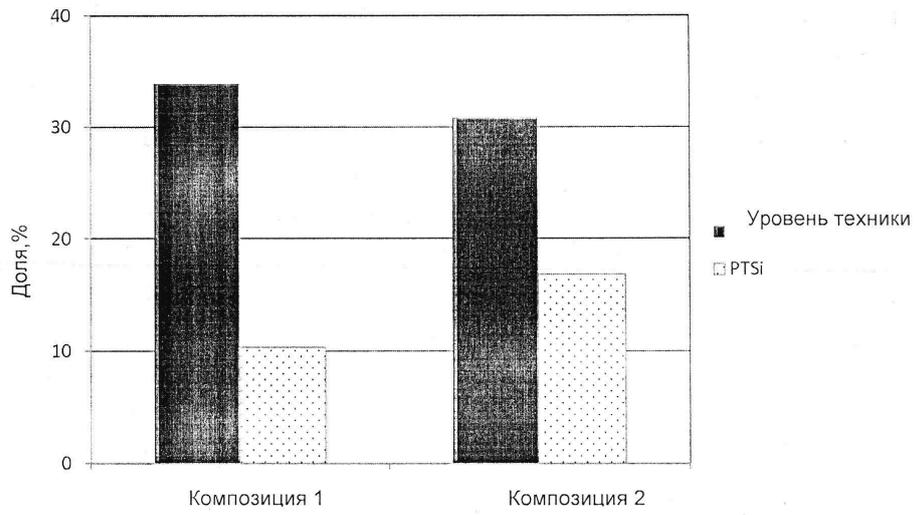
35 15. Медицинское инъекционное устройство (1), имеющее смазочное покрытие (5) и содержащее вакцину (6) с эмульсионным адъювантом в контакте со смазочным покрытием (5), полученное непосредственно способом по любому из пп. 1-14.

40 16. Применение силиконового масла, обработанного окислительной плазмой, в качестве смазочного покрытия (5) в медицинском инъекционном устройстве (1), содержащем цилиндр (2), для предотвращения миграции силикона из указанного смазочного покрытия (5) в вакцину (6) с эмульсионным адъювантом во время хранения вакцины (6) в медицинском инъекционном устройстве (1).

1

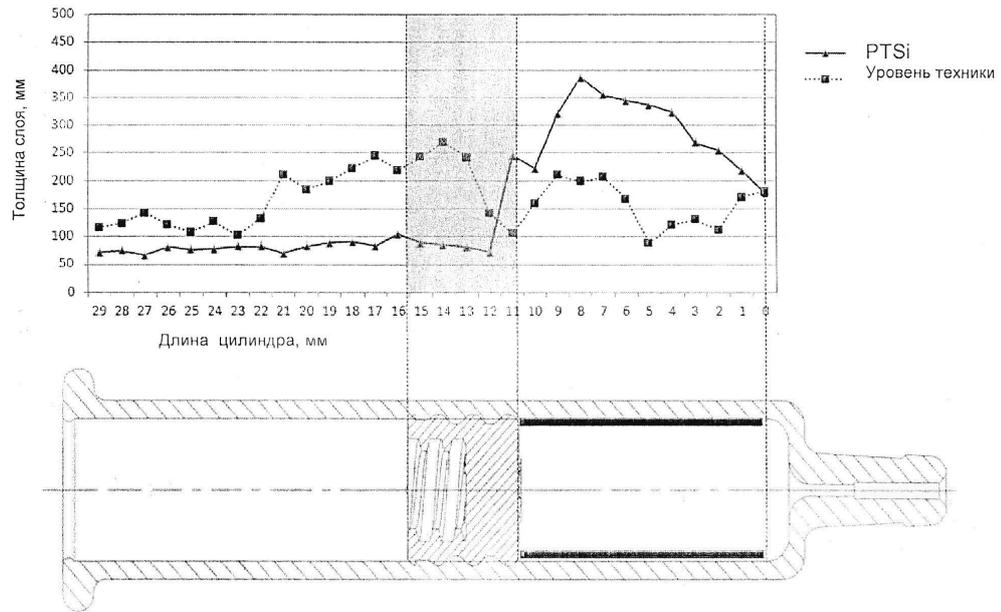


ФИГ. 1

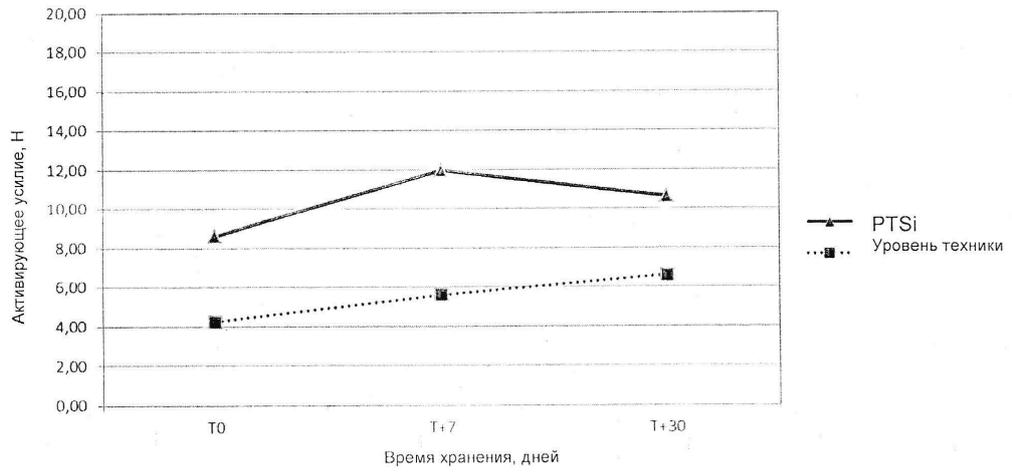


ФИГ. 2

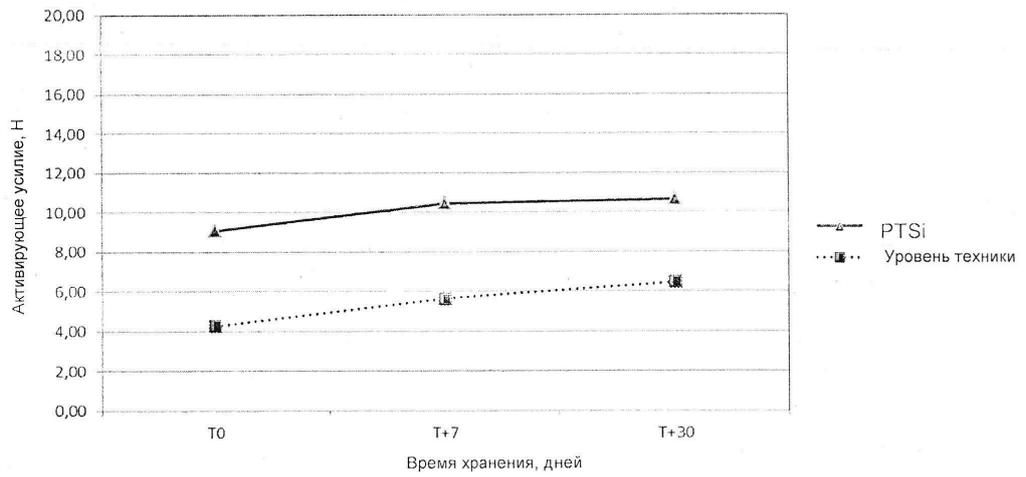
2



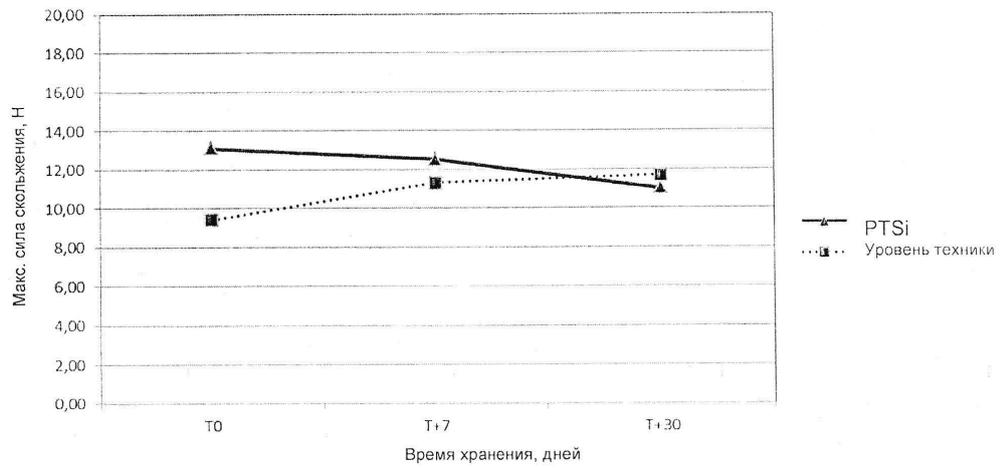
ФИГ. 3



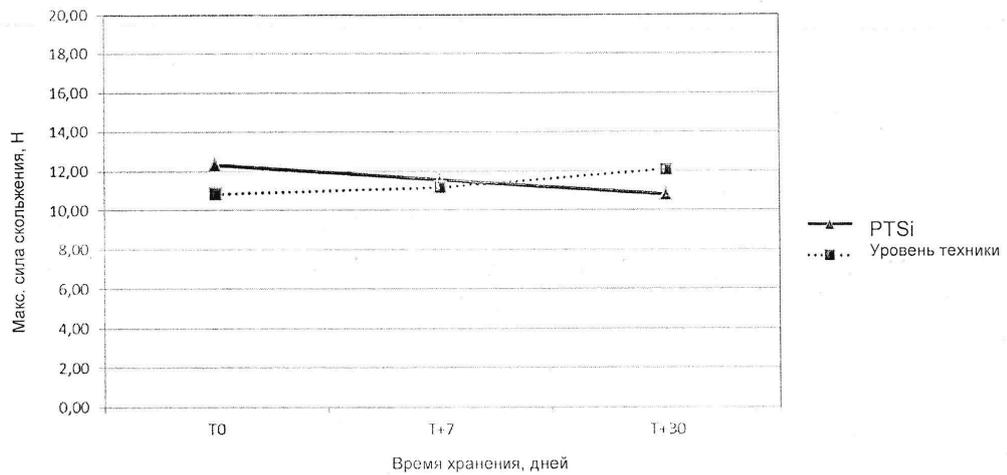
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 5А



ФИГ. 5В