

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 879**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2003 E 10178842 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2305288**

54 Título: **Preparaciones ácidas de insulina con estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

18.06.2002 DE 10227232

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.04.2021

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**BRUNNER-SCHWARZ, ANETTE y
LILL, NORBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 817 879 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones ácidas de insulina con estabilidad mejorada

5 La invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un polipéptido seleccionado de un grupo formado por insulina, un metabolito de insulina, un análogo de insulina, un derivado de insulina, o combinaciones de los mismos; un tensioactivo o combinaciones de dos o más tensioactivos; opcionalmente, un conservante o combinaciones de dos o más conservantes; y opcionalmente un agente isotonicante, tampones u otros excipientes adicionales o combinaciones de los mismos, teniendo la formulación farmacéutica un pH en el intervalo ácido.

10 Estas formulaciones se pueden emplear en el tratamiento de la diabetes, y son especialmente adecuadas para preparaciones en las que es necesaria una alta estabilidad a las tensiones térmica y/o físico-mecánica. Del mismo modo, la invención se refiere a preparaciones parenterales que contienen estas formulaciones y que se pueden utilizar en la diabetes, así como a métodos para producir las preparaciones y mejorar la estabilidad de preparaciones de insulina.

15 En todo el mundo, aproximadamente 120 millones de personas sufren de diabetes mellitus. De ellos, aproximadamente 12 millones son diabéticos tipo I, para los cuales la sustitución de la secreción endocrina ausente de insulina es la única terapia actualmente posible. Las personas afectadas dependen durante toda su vida de inyecciones de insulina, por lo general varias veces al día. En contraste con la diabetes tipo I, en la diabetes tipo II no existe básicamente un déficit de insulina, sino que, en un elevado número de casos, y en especial en los estadios avanzados, el tratamiento con insulina, opcionalmente en combinación con un antidiabético oral, se considera la forma más favorable de tratamiento.

25 En la persona sana, la liberación de insulina por el páncreas está directamente relacionada con la concentración de glucosa en sangre. Niveles elevados de glucosa en sangre, tales como se producen después de las comidas, se compensan rápidamente por un incremento correspondiente de la secreción de insulina. En ayunas, el nivel de insulina plasmática disminuye hasta un nivel basal, que resulta adecuado para garantizar un aporte continuo de glucosa a los órganos y tejidos sensibles a la insulina y para mantener la producción hepática de glucosa baja por la noche. Por lo general, la sustitución de la secreción endógena de insulina por la administración exógena, principalmente subcutánea, de insulina, no alcanza de manera aproximada la calidad de la regulación fisiológica de la glucosa en sangre anteriormente descrita. A menudo se producen desviaciones hacia arriba o hacia debajo de la glucosa en sangre que, en sus formas más graves, pueden suponer una amenaza para la vida del paciente. Además, sin embargo, el incremento de los niveles de glucosa en sangre durante años, sin síntomas iniciales, representa un riesgo considerable para la salud. El estudio DCCT a gran escala en los EE.UU. (The Diabetic Control and Complications Trial Research Group (1993), N. Engl. J. Med. 329, 977-986) demostró de forma clara que los niveles de glucosa en sangre crónicamente elevados son básicamente responsables del desarrollo de trastornos diabéticos tardíos. Los trastornos diabéticos tardíos están formados por alteraciones microvasculares y macrovasculares que se manifiestan, bajo determinadas circunstancias, como retinopatías, nefropatías o neuropatías y que conducen a la pérdida de visión, insuficiencia renal y pérdida de extremidades, y que, además, se acompaña de un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares. Se desprende de esto que una terapia mejorada de la diabetes debe estar dirigida, principalmente, a mantener la glucosa en sangre lo más próxima posible a los niveles fisiológicos. De acuerdo con el concepto de terapia intensificada con insulina, esto se debe conseguir mediante inyecciones diarias repetidas de preparaciones de insulina de acción rápida y lenta. Las formulaciones de acción rápida se administran en las comidas, para nivelar el incremento postprandial de glucosa en sangre. Las insulinas de acción lenta deben asegurar el aporte básico de insulina, en particular durante la noche, sin provocar hipoglucemia.

45 La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos, dividido en 2 cadenas de aminoácidos: la cadena A, que tiene 21 aminoácidos, y la cadena B, que posee 30 aminoácidos. Las cadenas están conectadas entre sí mediante 2 puentes de disulfuro. Se han empleado preparaciones de insulina en la terapia de la diabetes durante muchos años. En este caso, no se utilizan solamente insulinas de origen natural, sino que recientemente se emplean también derivados y análogos de insulina.

50 Los análogos de insulina son análogos de insulinas de origen natural, concretamente insulina humana o insulinas animales, que difieren por la sustitución de al menos un residuo aminoácido, que se presenta en la naturaleza, con otros aminoácidos y/o adición/eliminación de al menos un residuo aminoácido de la correspondiente insulina de origen natural, que por lo demás es idéntica. En este caso, los aminoácidos pueden ser también los que no se presentan en la naturaleza.

60 Los derivados de insulina son derivados de una insulina de origen natural o de un análogo de insulina, que se obtienen por modificación química. La modificación química puede consistir, por ejemplo, en la adición de uno o más grupos químicos específicos a uno o más aminoácidos. Por norma, los derivados de insulina y los análogos de insulina tienen una acción modificada de alguna forma, en comparación con la insulina humana.

65 En los documentos EP 0 214 826, EP 0 375 437 y EP 0 678 522 se describen análogos de insulina con un inicio acelerado de acción. El documento EP 0 124 826 se refiere, entre otros, a sustituciones en B27 y B28. El documento EP 0 678 522 describe análogos de insulina que, en la posición B29, tienen varios aminoácidos, preferentemente prolina, pero no ácido glutámico.

El documento EP 0 375 437 incluye análogos de insulina con lisina o arginina en B28 que, opcionalmente, se pueden modificar adicionalmente en B3 y/o A21.

En el documento EP 0 419 504 se describen análogos de insulina que están protegidos contra modificaciones químicas, en los cuales están modificados asparagina en B3 y al menos otro aminoácido adicional en las posiciones A5, A15, A18 o A21.

Por lo general, los derivados de insulina y los análogos de insulina tienen una acción algo modificada en comparación con la insulina humana.

En el documento WO 92/00321 se describen análogos de insulina en los que al menos un aminoácido de las posiciones B1-B6 está reemplazado por lisina o arginina. De acuerdo con el documento WO 92/00321, las insulinas de este tipo tienen una acción prolongada. Los análogos de insulina descritos en el documento EP-A 0 368 187 tienen también una acción retardada.

Las preparaciones de insulina de insulinas de origen natural, comercializadas para la sustitución de insulina, difieren en el origen de la insulina (por ejemplo, insulina bovina, porcina o humana), así como en su composición, por lo que el perfil de acción (inicio de la acción y duración de acción) puede verse influido. Mediante la combinación de diversas preparaciones de insulina, se pueden obtener muy diferentes perfiles de acción, siendo posible establecer valores de azúcar en sangre lo más fisiológicos posibles. La tecnología de DNA recombinante, en la actualidad, hace posible la preparación de insulinas modificadas de este modo. Éstas incluyen insulina glargina (insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)), con una duración prolongada de acción. La insulina glargina se inyecta como una solución ácida y transparente y precipita gracias a sus propiedades de solución en el intervalo de pH fisiológico del tejido subcutáneo como un asociado hexámero estable. La insulina glargina se inyecta una vez al día y se distingue, en comparación con otras insulinas de acción prolongada, por su perfil plano en suero y por la reducción del peligro de hipoglucemia nocturna asociada con este tipo de insulinas (Schubert-Zsilavec et al., 2:125-130 (2001)).

La preparación específica de insulina glargina, que conduce a la duración prolongada de acción, se caracteriza, en contraste con preparaciones anteriormente descritas, por una solución transparente con un pH ácido. Sin embargo, sobre todo a pH ácido, las insulinas muestran una estabilidad disminuida y una propensión aumentada a la agregación bajo condiciones de tensión térmica y físico-mecánica, que se puede manifestar por turbidez y precipitación (formación de partículas) (Brange et al., J. Ph. Sci. 86:517-525 (1997)).

La propensión a la agregación se puede potenciar, adicionalmente, por las superficies hidrófobas que están en contacto con la solución (Sluzky et al., Pro. Natl. Acad. Sci. 88:9377-9381 (1991)). Superficies que se pueden considerar hidrófobas son los viales de vidrio de la preparación, el material del tapón de sellado o la superficie limítrofe de la solución con el sobrenadante de aire. Además, gotas muy pequeñas de silicona pueden actuar como núcleos adicionales de agregación hidrófoba en la administración de la dosis diaria de insulina por medio de las jeringuillas silicónadas habituales de insulina, y acelerar el proceso.

El documento WO 01/43762 describe preparaciones farmacéuticas acuosas parenterales que comprenden un polipéptido y glicerol, en las que la estabilización de la preparación se alcanza eliminando por purificación los componentes desestabilizadores del glicerol.

El documento WO 00/23098 describe preparaciones de insulina estabilizadas mediante el uso de polisorbato 20 o poloxámero 188 para administración pulmonar, pero no describe la estabilización en una solución ácida contra núcleos de agregación.

La solicitud de patente internacional PCT/EP02/02625 (no publicada) describe preparaciones de insulina libres de cinc y pobres en cinc, cuya estabilidad está mejorada por la adición de tensioactivos a temperatura ambiente y corporal y bajo tensión mecánica, pero no describe la estabilización de preparaciones ácidas de insulina contra núcleos hidrófobos de agregación.

Por consiguiente, la presente invención se basó en el objeto de encontrar preparaciones para insulinas ácido-solubles que contienen tensioactivos, que se distinguen por una elevada estabilidad a largo plazo a la tensión debida a las tensiones de temperatura o físico-mecánicas, y que toleran una alta tensión con los núcleos de agregación hidrófobos.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que la adición de tensioactivos puede aumentar en gran medida la estabilidad de preparaciones ácidas de insulina, y que se pueden producir preparaciones incluso que garanticen una estabilidad superior a los núcleos de agregación hidrófobos durante varios meses bajo tensión de temperatura.

Las preparaciones farmacéuticas contienen 60-6000 nmol/ml, preferentemente 240-3000 nmol/ml de una insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32).

Como tensioactivos se emplean Tween 20® y Tween 80®. Los tensioactivos están presentes en la composición farmacéutica en una concentración de 5-200 µg/ml, preferentemente 5-120 µg/ml y, de forma especialmente preferida, 20-75µg/ml.

La preparación puede contener, adicionalmente, conservantes (por ejemplo, fenol, cresol, parabenos), agentes isotonicantes (por ejemplo, manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa, trehalosa, cloruro sódico, glicerol), sustancias tamponantes, sales, ácidos y álcalis y, también, otros excipientes adicionales. Estas sustancias pueden estar presentes, en cada caso, de manera individual o, de forma alternativa, como mezclas.

En la preparación farmacéutica glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol y manitol están habitualmente presentes en una concentración de 100-250 mM, NaCl en una concentración de hasta 150 mM. Sustancias tamponantes, tales como, por ejemplo, fosfato, acetato, citrato, arginina, glicilglicina o tampón TRIS (es decir, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) y las sales correspondientes, están presentes en una concentración de 5-250 mM, preferentemente 10-100 mM. Excipientes adicionales pueden ser, entre otros, sales o arginina.

En la patente US 4 994 430 se dan a conocer composiciones de proteínas o péptidos para la administración a través de membranas que muestran una baja toxicidad y una permeación eficaz, estando contenida una mezcla de una sal o fusidato del ácido biliar con un detergente no iónico.

En la solicitud de patente francesa con el número de publicación 2 456 522 se dan a conocer preparados de insulina con coadyuvantes para la resorción de la mucosa. Estos coadyuvantes representan ácidos inorgánicos y diferentes ácidos carboxílicos.

En la solicitud de patente alemana con el número de publicación 41 40 186 A1 se dan a conocer formas de aplicación perorales con una matriz de gelatina o un derivado de gelatina, en los que el principio activo, en particular insulina, está repartido en la matriz.

Por lo tanto, objeto de la invención es una formulación farmacéutica según la reivindicación 1.

Se prefiere una formulación farmacéutica en la que el conservante se selecciona de un grupo que contiene fenol, cresol, parabenos; el agente isotonicante se selecciona de un grupo que contiene manitol, sorbitol, cloruro sódico, glicerol; los excipientes se seleccionan de un grupo que contiene sustancias tamponantes, ácidos, álcalis.

Un objeto adicional de la invención es una formulación farmacéutica como la anteriormente descrita, en la cual la insulina, el análogo de insulina, el metabolito activo de insulina y/o el derivado de insulina se encuentran presentes en una concentración de 60-6000 nmol/ml, preferentemente en una concentración de 240-3000 nmol/ml (correspondiente aproximadamente a una concentración de 1,4-35 mg/ml o 40-500 unidades/ml); en la cual el tensioactivo está presente en una concentración de 5-200 µg/ml, preferentemente de 5-120 µg/ml y, de forma especialmente preferida, de 20-75 µg/ml.

Un objeto adicional de la invención es una formulación farmacéutica como la mencionada anteriormente, en la cual glicerol y/o manitol se encuentran presentes en una concentración de 100-250 mM, y/o NaCl está preferentemente presente en una concentración de hasta 150 mM.

Un objeto adicional de la invención es una formulación farmacéutica como la mencionada anteriormente, en la que una sustancia tamponante está presente en una concentración de 5-250 mM.

Un objeto adicional de la invención es una formulación farmacéutica de insulina que contiene otros aditivos, tales como, por ejemplo, sales que retardan la liberación de insulina. Se incluyen también mezclas de estas insulinas de liberación retardada con las formulaciones anteriormente descritas.

Un objeto adicional de la invención es un método para la producción de estas formulaciones farmacéuticas. Del mismo modo, un objeto adicional de la invención es la aplicación de tales formulaciones para el tratamiento de Diabetes Mellitus.

Un objeto adicional de la invención es el uso o la adición de tensioactivos como estabilizadores durante el proceso para la producción de insulina, análogos de insulina o derivados de insulina, o de sus preparaciones.

La solicitud se describe a continuación con la ayuda de algunos ejemplos que, en modo alguno, pretenden limitar la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el concepto de la invención con mayor detalle, sin limitarla.

Investigaciones comparativas: Se elaboran diferentes preparaciones que contienen el análogo de insulina glargina (insulina humana Gly(A21),Arg(B32)). Con este objetivo, se suspende insulina glargina en una parte de agua para inyección, se disuelve a pH 3-4, se añaden los otros componentes, el pH se ajusta a 4,0 +/- 0,2 utilizando ácido clorhídrico/NaOH y la mezcla se enrasa hasta el volumen final. La concentración de insulina glargina en cada uno de los experimentos descritos a continuación es 3,6378 mg/ml (correspondiente a 100 unidades/ml). Se elabora una segunda preparación de manera idéntica, pero se añade, adicionalmente, una cantidad específica de un tensioactivo. Las soluciones se envasan en viales de vidrio de 10 ml y se equipan con tapones de rosca. Seguidamente, estos viales se exponen a condiciones simuladas de uso o de tensión físico-mecánica:

1. Ensayo de uso: Los viales se depositan en cajas con las tapas abiertas y se almacenan durante el período de investigación de 28 días a +25°C y humedad ambiental controlada, con exclusión de luz. Para simular la administración al paciente, se retiran una vez al día aproximadamente 5 UI de las soluciones, utilizando una jeringuilla para insulina habitual, y se descartan. Al comienzo y al final de la semana laborable, este procedimiento se repite dos veces para simular la administración durante el fin de semana. Antes de cada retirada, se lleva a cabo una evaluación visual de la solución en los viales, analizando la formación de turbidez y/o partículas.
2. Ensayo de agitación: Los viales se colocan en una caja con una tapa levantada, depositada sobre una agitadora de laboratorio que posee una incubadora y un termostato, y se agitan a 25°C con 90 movimientos/min, paralelos al movimiento horizontal, durante un período de tiempo de 10 días. Después de tiempos definidos, se determina el valor de turbidez de las muestras por medio de un fotómetro de turbidez de laboratorio (nefelómetro) en unidades nefelométricas de formaldehído (unidad nefelométrica de formaldehído = FNU). El valor de turbidez corresponde a la intensidad de la radiación dispersada de la luz incidente sobre partículas suspendidas en la muestra.

Ejemplo 1: Estabilización del período de uso de insulina glargina, utilizando polisorbato 20 (Tween® 20).

a) La solución se filtra bajo condiciones estériles a través de una combinación de filtros de 0,2 µm y 0,1 µm. A continuación, se vierte en viales de inyección de 10 ml y se sellan utilizando tapones de rosca que tienen un disco de sellado insertado.

b) Se prepara de forma idéntica una solución de comparación, pero en primer lugar se suspende una cantidad adecuada de tensioactivo (10-30 ppm de polisorbato 20) en agua para inyección.

Las muestras se almacenan a +5°C, 25°C y 37°C durante un período establecido de tiempo. A continuación, se someten 10 muestras en cada caso a un ensayo de uso. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Almacenamiento durante 3 meses a 5°C

Muestra de ensayo	Nº de viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina	7	10	10	10
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	1
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0

Almacenamiento durante 6 meses a 5°C

Muestra de ensayo	Nº de viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina	1	10	10	10
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	1
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	1
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	1	0

Almacenamiento durante 3 meses a 25°C

Muestra de ensayo	Nº de viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina	9	10	10	10
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	2	2	2	2
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	1
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0

Almacenamiento durante 6 meses a 25°C

5

Muestra de ensayo	Nº de viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina	10	10	10	10
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	1
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	1	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0

Almacenamiento durante 1 mes a 37°C

Muestra de ensayo	Nº de viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina	0	10	10	10
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	3	3	5
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0

10 Almacenamiento durante 3 meses a 37°C

Muestra de ensayo	Nº de viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina	5	9	10	10
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	1	1	1	1
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0

Almacenamiento durante 6 meses a 37°C

Muestra de ensayo	Nº de viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina	10	10	10	10
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	1	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	1	1	1	1

5 Sin la adición de polisorbato 20, se puede producir formación de partículas en la solución, incluso después de 7 días de uso. Mediante la adición de polisorbato 20, la formación de partículas se puede suprimir de manera destacada durante el período de uso.

La acción estabilizadora del polisorbato 20 se mantiene incluso con un almacenamiento a temperaturas elevadas durante un período de 3 meses.

10 No se detecta ningún descenso de la acción estabilizadora, causado por una posible hidrólisis del polisorbato en el medio ácido de la solución, comparándolo con los datos después de un almacenamiento durante 1 mes.

Ejemplo 2: Estabilización de insulina glargina utilizando polisorbato 20 bajo carga de tensión físico-mecánica

15 a) La solución se filtra bajo condiciones estériles a través de una combinación de filtros de 0,2 µm y 0,1 µm. A continuación, se vierte en viales de inyección de 10 ml y se sellan usando tapones de rosca con un disco de sellado insertado.

20 b) Se prepara de forma idéntica una solución de comparación, pero en primer lugar se suspende una cantidad adecuada de tensioactivo (0,010-0,030 mg/ml de polisorbato 20) en agua para inyección.

Las muestras se almacenan a +5°C, 25°C y 37°C durante un período establecido de tiempo. A continuación, se someten 5 muestras en cada caso a un ensayo de agitación. Los resultados se muestran en la tabla siguiente, y el límite de 15 FNU corresponde a una turbidez apreciable a la luz del día.

25 Almacenamiento durante 1 mes a 5°C

Muestra de ensayo	Número de viales > 15 FNU								
	0 días	0,5 días	1 día	2 días	3 días	4 días	6 días	8 días	10 días
Insulina glargina	0	0	0	2	3	3	4	4	4
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	1	3	4	5
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ES 2 817 879 T3

Almacenamiento durante 1 mes a 25°C

Muestra de ensayo	Número de viales > 15 FNU								
	0 días	0,5 días	1 día	2 días	3 días	4 días	6 días	8 días	10 días
Insulina glargina	0	0	0	1	1	1	1	2	3
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Almacenamiento durante 1 mes a 37°C

5

Muestra de ensayo	Número de viales > 15 FNU								
	0 días	0,5 días	1 día	2 días	3 días	4 días	6 días	8 días	10 días
Insulina glargina	0	0	0	2	5	5	5	5	5
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,015 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,020 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargina + 0,030 mg/ml de polisorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Sin la adición de polisorbato 20, incluso después de 2 días de tensión físico-mecánica intensa, se puede producir una turbidez visible en la solución. Mediante la adición de polisorbato 20, la formación de turbidez durante la tensión físico-mecánica se puede retrasar de manera destacada. La acción estabilizadora de polisorbato 20 se mantiene incluso con el almacenamiento a temperaturas elevadas.

10

No se detecta ningún descenso de la acción estabilizadora causado por una posible hidrólisis del polisorbato en el medio ácido de la solución.

15

Ejemplo 3: Comparación de la estabilización en período de uso de insulina glargina, utilizando polisorbato 20 (Tween® 20) y polisorbato 80 (Tween® 80)

Abrir 10 viales en cada caso para añadir 5 ml de solución para inyección de insulina glargina y

20

- a) añadir 0,001 mg/ml de polisorbato 20
- b) añadir 0,01 mg/ml de polisorbato 20
- c) añadir 0,001 mg/ml de polisorbato 80
- d) añadir 0,01 mg/ml de polisorbato 80

en forma de una solución madre concentrada.

A continuación, las muestras se someten a un ensayo de uso.

Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

25

ES 2 817 879 T3

Muestra de ensayo	Viales con formación de partículas después de			
	7 días	14 días	21 días	28 días
Insulina glargina + 0,001 mg/ml de polisorbato 20	No	sí	Sí, aparecen partículas en aumento	Sí, aparecen partículas en aumento
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 20	No	no	no	no
Insulina glargina + 0,001 mg/ml de polisorbato 80	No	sí	Sí, aparecen partículas en aumento	Sí, aparecen partículas en aumento
Insulina glargina + 0,010 mg/ml de polisorbato 80	No	no	no	no

La adición de polisorbato 20 o de polisorbato 80, en una concentración de 0,010 mg/ml, es igualmente capaz de estabilizar la solución contra la formación de partículas durante el período de uso.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n farmac3utica que contiene insulina humana Gly(A21),Arg(B31),Arg(B32) y un tensioactivo, elegido de un grupo que contiene Tween 20® y Tween 80®;
5 siendo la formulaci3n farmac3utica una soluci3n transparente que tiene un pH en el intervalo 3,5-4,5).
2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, estando contenido un conservante seleccionado de un grupo que comprende fenol, cresol, clorocresol, alcohol benc3ilico, parabenos.
- 10 3. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 2, estando contenido un agente isotonicante seleccionado de un grupo que comprende manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa, trehalosa, cloruro s3dico, glicerol.
4. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 3, estando contenido un excipiente seleccionado de un grupo que comprende sustancias tamponantes tales como, por ejemplo, TRIS, fosfato, citrato, acetato, glicilglicina o sustancias adicionales, tales como 3cidos, 3lcalis, sales.
15
5. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones precedentes, en la que el an3logo de insulina est3 presente en una concentraci3n de 60-6000 nmol/ml.
- 20 6. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 8, en la que el an3logo de insulina est3 presente en una concentraci3n de 240-3000 nmol/ml.
7. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones precedentes, en la que el tensioactivo est3 presente en una concentraci3n de 5-200 µg/ml.
25
8. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 7, en la que el tensioactivo est3 presente en una concentraci3n de 5-120 µg/ml.
9. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 8, en la que el tensioactivo est3 presente en una concentraci3n de 20-75 µg/ml.
30
10. Formulaci3n farmac3utica seg3n una o varias de las reivindicaciones 4-9, en la que glicerol y/o manitol est3n presentes en una concentraci3n de 100-250 mM.
- 35 11. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 10, en la que NaCl est3 presente en una concentraci3n de hasta 150 mM.
12. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que una sustancia tamponante est3 presente en una concentraci3n de 5-250 mM.