

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 329**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2005** **E 05792052 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 1802329**

54 Título: **Una formulación farmacéutica que contiene insulina cristalina e insulina disuelta**

30 Prioridad:

05.10.2004 DK 200401519

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

28.08.2015

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

Novo Allé

2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

BERGLUND, PETTER;

HAMMELEV, CHARLOTTE;

ESKILDSSEN, LONE;

MADSEN, JOHANNE;

OLSEN, HELLE AALUND y

KIMER, LONE LØGSTRUP

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 544 329 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

Una formulación farmacéutica que contiene insulina cristalina e insulina disuelta.

5 Introducción

La presente invención se refiere a un método para preparar una formulación farmacéutica de Asp^{B28} insulina humana disuelta y cristalina.

10 Antecedentes de la invención

En el tratamiento de la diabetes mellitus, se han sugerido y utilizado muchas variedades de preparaciones de insulina, como la insulina regular, la insulina Semilente[®], la insulina isófana, las suspensiones de insulina zinc, la insulina protamina zinc y la insulina Ultralente[®]. Como los pacientes diabéticos se tratan con insulina durante varias décadas, existe una importante necesidad de preparaciones de insulina que mejoren la seguridad y la calidad de vida. Algunas de las preparaciones de insulina disponibles en el comercio se caracterizan por un inicio rápido de la acción y otras preparaciones tienen un inicio relativamente lento pero muestran una acción más o menos prolongada. Las preparaciones de insulina de acción rápida son generalmente soluciones de insulina, en tanto las preparaciones de insulina de acción retardada pueden ser suspensiones que contienen la insulina en forma cristalina y/o amorfa precipitada por adición de sales de zinc solas o por adición de protamina o por una combinación de ambas.

Además, algunos pacientes están empleando preparaciones que tienen tanto un inicio rápido de la acción como una acción más prolongada. Una preparación de ese tipo puede ser una solución de insulina en la que están suspendidos cristales de insulina protamina. La invención se refiere a una suspensión de ese tipo en una forma premezclada.

Acta Pharmaceutica Nordica 4(4), 1992, pp. 149-158 da a conocer preparaciones en las que la concentración de NaCl se varió en el intervalo de 0 a 250 mM. La mayor parte de las preparaciones, incluidas todas las preparaciones que comprenden además glicerol, contiene una cantidad de NaCl más bien alta, es decir 0.7% que corresponde aproximadamente a una concentración de 120 mM. En este documento se afirma que si bien el NaCl tiene un efecto estabilizante sobre las preparaciones de insulina, el glicerol y la glucosa conducen a un mayor deterioro químico.

US 5866538 da a conocer preparaciones de insulina con glicerol y/o manitol y bajas concentraciones de NaCl. Esta referencia no describe suspensiones ni la presencia de protamina.

US 6127334 da a conocer suspensiones de insulina AspB²⁸ que contienen ácido clorhídrico, solución de ZnCl₂, solución de sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, fosfato ácido disódico y agua. Otros ejemplos incluyen los ingredientes anteriores entre ellos manitol y/o NaCl y/o Lys^{B28}-Pro^{B29}-insulina. Los ejemplos difieren por lo tanto así como en los ingredientes en los métodos para preparar la formulación. Las preparaciones resuelven el problema de proporcionar suspensiones que sean resistentes al estrés físico.

US 5547930 describe soluciones de insulina AspB²⁸ que contienen ácido clorhídrico, solución de ZnCl₂, solución de sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, fosfato ácido disódico y agua. Los ejemplos difieren por lo tanto así como en los ingredientes en los métodos de preparación.

La invención proporciona un método nuevo para preparar dichas suspensiones de insulina

50 Descripción de la invención

[0009] Por "análogo de la insulina" según se usa en este documento se quiere dar a entender un polipéptido que tiene una estructura molecular que formalmente puede ser derivada de la estructura de una insulina de origen natural, por ej., la de la insulina humana, eliminando y/o sustituyendo al menos un residuo de aminoácido presente en la insulina natural y/o agregando al menos un residuo de aminoácido. Los residuos de aminoácidos agregados y/o sustituidos pueden ser residuos de aminoácidos codificables u otros residuos de aminoácidos de origen natural o residuos de aminoácidos puramente sintéticos. En un aspecto de la invención se modifican un máximo de 6 aminoácidos. En un aspecto de la invención se modifican un máximo de 5 aminoácidos. En un aspecto de la invención se modifican un máximo de 4 aminoácidos. En un aspecto de la invención se modifican un máximo de 3 aminoácidos. En un aspecto de la invención se modifican un máximo de 2 aminoácidos. En un aspecto de la invención se modifica 1 aminoácido.

Los análogos de la insulina pueden ser aquellos en los que la posición 28 de la cadena B puede ser modificada del residuo Pro natural a Asp, Lys o Ile. Asimismo, Asn en la posición A21 puede ser modificado a Ala, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val, en particular a Gly, Ala, Ser o Thr y preferentemente a Gly. Además, Asn en la posición B3 puede ser modificado a Lys o Asp. Otros ejemplos de análogos de la insulina son des(B30) insulina humana, análogos de la insulina en los que uno o ambos B1 y B2 han sido eliminados; análogos de la

insulina en los que la cadena A y/o la cadena B tienen una extensión N-terminal y análogos de la insulina en los que la cadena A y/o la cadena B tienen una extensión C-terminal. Otros análogos de la insulina son aquellos en los que. Uno o más de B26-B30 han sido eliminados. Si uno o más de los residuos de aminoácidos en las posiciones B26-B30 han sido eliminados, el residuo de aminoácido C-terminal de la cadena B será Lys. En un aspecto de la invención el análogo de la insulina es AspB²⁸.

Por "derivado de la insulina" según se usa en este documento se quiere dar a entender una insulina de origen natural o un análogo de la insulina que haya sido modificado químicamente, por ej. introduciendo una cadena lateral en una o más posiciones del esqueleto de la insulina u oxidando o reduciendo grupos de los residuos de aminoácidos de la insulina o convirtiendo un grupo carboxílico libre en un grupo éster o un grupo amida. Otros derivados se obtienen acilando un grupo amino libre o un grupo hidroxilo.

En el contexto de la presente invención el término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo razonable alrededor del valor indicado. El término puede representar el intervalo que es determinado por la precisión de la medición. En otras realizaciones el término "aproximadamente" significa +/-10% del valor.

En el contexto de la presente invención "un" o "una" significa uno(a) o más.

En el presente contexto la unidad "UI" corresponde aproximadamente a 6 nmol/mL.

En la presente invención la cantidad de una sal se refiere a la cantidad de sal agregada a la preparación de insulina, por ejemplo en forma de NaCl. En la formulación pueden existir otras fuentes de sal. Sin embargo, en la presente invención la cantidad de sal presente se refiere a la adición externa de sal.

En el presente contexto una sal significa una sal fisiológicamente aceptable. En un aspecto de la invención la sal se deriva de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio, y Cl, Br, SO₄²⁻, PO₄³⁻. En un aspecto de la invención la sal es NaCl.

En la presente invención "un compuesto fenólico" se refiere al fenol en sí mismo, a sus derivados y a mezclas de fenol y/o sus derivados. Los derivados de fenol son por ejemplo cresol en los diferentes isómeros o-, m- y p-cresol. En un aspecto de la invención el cresol utilizado en la presente invención es m-cresol. En un aspecto de la invención un compuesto fenólico significa una mezcla de fenol y m-cresol.

La presente invención se refiere a un método para preparar una formulación farmacéutica que contenga Asp^{B28} insulina humana cristalina y disuelta, protamina, Zn²⁺, tampón, un agente isotónico, un compuesto fenólico y una sal en una cantidad de 7 a 40 mM.

La formulación farmacéutica contiene Asp^{B28} insulina humana tanto disuelta como precipitada, preferentemente Asp^{B28} insulina humana cristalina en una relación en peso entre insulina Asp^{B28} disuelta y cristalina de 30:70.

En un aspecto de la invención las preparaciones contienen entre 600 y 6000 nmol/mL de insulina, uno de sus análogos o derivados. En un aspecto de la invención las preparaciones contienen entre 100 U/mL de insulina, uno de sus análogos o derivados. En un aspecto de la invención las preparaciones contienen entre 200 U/mL de insulina, uno de sus análogos o derivados.

La cantidad de protamina determina la cantidad de Asp^{B28} insulina humana cristalina en la formulación. La cantidad de protamina determina la relación en peso entre Asp^{B28} insulina humana disuelta y Asp^{B28} insulina humana cristalina y se ajusta en consecuencia. En una realización de la invención la protamina utilizada es entre 0.01 y 5.0 mg/mL.

En un aspecto de la invención se agrega zinc. El zinc puede provenir total o parcialmente de una sal de zinc como cloruro de zinc, sulfato de zinc o acetato de zinc. En un aspecto de la invención el zinc agregado está en forma de cloruro de zinc. La cantidad de Zn²⁺ agregada es entre 2 Zn²⁺:6 insulina a 5 Zn:6 insulina.

La formulación contiene un agente isotónico. En un aspecto de la invención, el agente isotónico se elige del grupo que consiste en un azúcar o alcohol de azúcar, un aminoácido (por ej. L-glicina, L-histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), un alditol (por ej. glicerol (glicerina), 1,2-propanodiol (propilenglicol), 1,3-propanodiol, 1,3-butanodiol) polietilenglicol (por ej. PEG400), o sus mezclas. Se puede emplear cualquier azúcar como mono, di o polisacáridos, o glucanos solubles en agua, incluidos por ejemplo fructosa, glucosa, manosa, sorbosa, xilosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, pululano, dextrina, ciclodextrina, almidón soluble, hidroxietil almidón y carboximetilcelulosa de sodio. En una realización, el aditivo azúcar es sacarosa. El alcohol de azúcar se define como un hidrocarburo C4-C8 que tiene al menos un grupo -OH e incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol y arabitól. En una realización, el aditivo alcohol de azúcar es manitol. Los azúcares o alcoholes de azúcares mencionados antes se pueden utilizar individualmente o en combinación. No existe límite fijo para la cantidad empleada, en tanto el azúcar o el alcohol de azúcar sean solubles en la preparación líquida y no afecten adversamente a los efectos estabilizantes logrados utilizando los métodos de la invención. En un aspecto de la invención el agente de isotonicidad incluido en las preparaciones es glicerol.

El agente de isotonicidad puede estar presente en una cantidad de 130 a 225 mM de la preparación final. Alternativamente, el agente de isotonicidad está presente en una cantidad de 150 a 200 mM o 160 a 190 mM de la preparación final o en una cantidad de 170 a 180 mM o de aproximadamente 174 mM de la preparación final. En un aspecto el agente de isotonicidad es glicerol.

También hay tampones incluidos en las preparaciones. Los tampones adecuados son en principio cualquier tampón farmacéuticamente aceptable para administración humana. En otra realización de la invención el tampón se elige del grupo que consiste en acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, fosfato ácido de sodio, fosfato ácido disódico, fosfato de sodio, y tris(hidroximetil)-aminometano, bicina, tricina, ácido málico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico o sus mezclas. Cada uno de estos tampones específicos constituye una realización alternativa de la invención. En un aspecto de la invención el tampón es un tampón de fosfato de sodio. En un aspecto de la invención el tampón es fosfato disódico dihidratado.

El tampón está generalmente en una cantidad de 2 a 20 mM, 6 a 10 mM o 7 mM. El tampón puede ser tampón de fosfato de sodio o de fosfato disódico dihidratado.

La invención se refiere a un método para preparar un producto farmacéutico que contenga Asp^{B28} insulina humana, protamina, Zn⁺⁺, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico y una sal en una cantidad de 7 a 40 mM, donde la relación en peso entre Asp^{B28} insulina humana disuelta y cristalina es 30:70, dicho método comprende los pasos de

- a) proporcionar una solución ácida que contenga Asp^{B28} insulina humana, una fuente de zinc, una cantidad adecuada de protamina, que opcionalmente contenga además un compuesto fenólico y/o un agente de isotonicidad y/o una sal
- b) proporcionar una solución alcalina que contenga una sustancia que actúe como un tampón a pH fisiológico, y que opcionalmente contenga una sal y/o un compuesto fenólico y/o un agente de isotonicidad, y
- c) mezclar las soluciones ácidas y alcalinas,
- d) dejar que la mezcla forme la composición farmacéutica compuesta por una fase soluble que contiene Asp^{B28} insulina humana disuelta, y una fase con la Asp^{B28} insulina humana cristalina, donde la mezcla de cristalización contiene 20 a 85% de la cantidad total de compuesto fenólico en el producto final, y
- e) agregar el compuesto fenólico restante y opcionalmente ajustar el pH y opcionalmente agregar la sal y/o el agente de isotonicidad remanentes,

donde el compuesto fenólico es fenol, m-cresol o una mezcla de éstos, y m-cresol sólo se agrega en el paso e).

En un aspecto la preparación se realiza mezclando una solución básica (Solución I) que contiene un tampón, que opcionalmente contiene un compuesto fenólico y/o una sal y/o glicerol, con una solución ácida (Solución II) que contiene insulina, una fuente de zinc, una cantidad adecuada de protamina, que opcionalmente contiene una sal y/o glicerol y/o un compuesto fenólico. La solución combinada se ajusta después opcionalmente con relación al volumen y el valor del pH y se deja cristalizar. Opcionalmente el resto del compuesto fenólico y/o del glicerol y/o de la sal se agregan a continuación. El valor de pH de la preparación final está preferentemente en el intervalo de 7.0 a 7.8.

En un aspecto de la invención la solución combinada dejada para cristalizar contiene 10 a 1000 U/mL de Asp^{B28} insulina humana. En un aspecto de la invención la solución combinada dejada para cristalizar contiene 100 U/mL de Asp^{B28} insulina humana. En un aspecto de la invención la solución combinada dejada para cristalizar contiene 200 U/mL de Asp^{B28} insulina humana. En un aspecto de la invención la solución combinada dejada para cristalizar contiene 400 U/mL de Asp^{B28} insulina humana.

En un aspecto de la invención la sal, el agente de isotonicidad y un compuesto fenólico están sólo en la solución I. En un aspecto de la invención la sal, el agente de isotonicidad y un compuesto fenólico están sólo en la solución II. En un aspecto de la invención la sal, el agente de isotonicidad y un compuesto fenólico se dividen en ambas soluciones I y II.

En un aspecto de la invención la solución combinada dejada para cristalizar contiene sólo una fracción de la cantidad total de agente de isotonicidad y un compuesto fenólico y una sal. Después de la cristalización se agregan la cantidad restante de un compuesto fenólico y/o la sal y/o el agente de isotonicidad. En un aspecto de la invención la solución combinada dejada para cristalizar contiene la cantidad total de la sal, sólo una fracción del agente de isotonicidad y sólo una fracción de la cantidad total de un compuesto fenólico. Después de la cristalización se agrega la cantidad restante de un compuesto fenólico y del agente de isotonicidad.

El compuesto fenólico es fenol o m-cresol, o fenol y m-cresol.

El compuesto fenólico puede estar presente en 20 a 40 mM de la preparación final, 32 mM de la preparación final, 10 a 40 mM de la preparación final, 32 mM de la preparación final, 10 a 20 mM de la preparación final, 14 a 18 mM o 16 mM de la preparación final.

El m-cresol puede estar presente en 10 a 40 mM, 32mM, 10 a 20 mM, 14 a 18 mM o en 16 mM de la preparación final.

La preparación de insulina tiene una buena capacidad de resuspensión. Como el producto es una suspensión, el usuario final debe resuspender el producto para tener una distribución uniforme del producto para inyección. Si el producto no se puede resuspender se debe desechar.

Esto puede ser controlado mediante el procedimiento siguiente: El producto se agita y se inspecciona visualmente a la luz de una fuente. El producto debe ser blanco y homogéneo.

En un aspecto de la invención la resuspensión del producto comprende hacer rodar el producto seguido de la inversión del mismo.

Ejemplo I

Se elaboró una preparación de insulina que contenía AspB²⁸ insulina humana tanto disuelta como cristalina de la manera siguiente:

Se preparó la solución I disolviendo 2.50 g de fosfato disódico dihidratado y 0.88 g de cloruro de sodio en agua para inyección. Se agregaron 1.24 g de fenol, 8 g de glicerol y 4.6 g de hidróxido de sodio 2 N durante la mezcla. El pH de la solución se midió hasta aproximadamente 10 y se agregó agua hasta 450 ml. Se preparó la solución II disolviendo 0.88 g de cloruro de sodio, 1.24 g de fenol y 4 g de glicerol en agua. Después se agregó 0.64 g de sulfato de protamina en solución a la solución mientras se mezclaba y se agregaron a la solución mientras se mezclaba 7.5 g de AspB²⁸ insulina humana disuelta en agua agregándole 3.4 g de ácido clorhídrico 2 N, y 1.04 g de solución de cloruro de zinc (4 mg/ml). Se agregaron 500 ml de agua. Las soluciones se mezclaron y el pH de la suspensión se reajustó, cuando fue necesario, a aproximadamente 7.2 mediante agregado de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Se agregaron 1000 ml de agua.

La suspensión resultante se dejó cristalizar. La forma de los cristales y la cantidad de partículas amorfas se controló por microscopía.

Se preparó la solución III disolviendo 0.62 g de fenol, 3.54 g de meta-cresol y 16 g de glicerol. Se agregó agua hasta 900 ml. La solución III y la mezcla de cristalización se mezclaron y el pH de la suspensión se reajustó, cuando fue necesario, a 7.2 mediante agregado de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Se agregaron 2000 ml de agua.

En la preparación resultante, la relación en peso entre insulina precipitada y disuelta fue de 70:30.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un producto farmacéutico que contenga Asp^{B28} insulina humana, protamina, Zn⁺⁺, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico y una sal en una cantidad de 7 a 40 mM, en el que la relación en peso entre Asp^{B28} insulina humana disuelta y cristalina es 30:70, dicho método comprende los pasos de:
 - a. proporcionar una solución ácida que contenga Asp^{B28} insulina humana, una fuente de zinc, una cantidad adecuada de protamina, que opcionalmente contenga además un compuesto fenólico y/o un agente de isotonicidad y/o una sal;
 - b. proporcionar una solución alcalina que contenga una sustancia que actúe como un tampón a pH fisiológico, y que opcionalmente contenga además una sal y/o un compuesto fenólico y/o un agente de isotonicidad;
 - c. mezclar las soluciones ácidas y alcalinas;
 - d. dejar que la mezcla forme la composición farmacéutica compuesta por una fase soluble que contiene la Asp^{B28} insulina humana disuelta, y una fase con la Asp^{B28} insulina humana cristalina, donde la mezcla de cristalización contiene 20 a 85% de la cantidad total de compuesto fenólico en el producto final; y
 - e. agregar el compuesto fenólico restante y opcionalmente ajustar el pH y opcionalmente agregar la sal y/o el agente de isotonicidad remanentes,donde el compuesto fenólico es fenol, m-cresol o una mezcla de éstos; y donde el m-cresol sólo se agrega en el paso e).
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tampón del paso (b) es fosfato disódico dihidratado.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de isotonicidad es glicerol.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que comprende además el paso de ajustar el valor del pH de la formulación farmacéutica a un pH de aproximadamente 7.0 a 7.8.