

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 984**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2018** **PCT/US2018/037092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18231820**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2018** **E 18816847 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024** **EP 3638312**

54 Título: **Granulado multiparticulado que comprende insulina**

30 Prioridad:

12.06.2017 US 201762518271 P

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

25.06.2024

73 Titular/es:

**ELGAN PHARMA LTD. (100.0%)
New Generation Technologies NGT3,
13 Wadi El-Haj Street
1711102 Nazareth, IL**

72 Inventor/es:

SAFONOV, ROMAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 973 984 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

Granulado multiparticulado que comprende insulina

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad respecto de la solicitud provisional de los Estados Unidos n.º 62/518.271, presentada el 12 de junio de 2017

Antecedentes de la invención

- 10 Los bebés prematuros tienen un tracto gastrointestinal (GI) subdesarrollado que los pone en alto riesgo de malabsorción intestinal y, a menudo, conduce a una dependencia prolongada del apoyo nutricional parenteral. Sin embargo, la nutrición enteral durante las primeras etapas de la vida desempeña un papel importante en el crecimiento y desarrollo del tracto gastrointestinal y, como tal, los lactantes prematuros deben realizar la transición a nutrición enteral (preferentemente alimentación enteral exclusiva) lo antes posible.

- 15 De forma similar, los bebés prematuros y a término que padecen síndrome del intestino corto (SIC), una afección de malabsorción en la que los pacientes no pueden absorber suficientes nutrientes y líquidos de los alimentos que ingieren debido a la resección quirúrgica de una gran parte de sus intestinos, requieren soporte nutricional parenteral prolongado. La evidencia sugiere que las tasas de supervivencia en lactantes después de una resección masiva del intestino delgado dependen de la capacidad del intestino residual para adaptarse y al mismo tiempo disminuyen la probabilidad de comorbilidades asociadas a la nutrición parenteral. Por otra parte, la adaptación intestinal exitosa permite a los pacientes con SIC crecer y mantenerse saludables mientras reciben nutrición oral o nutrición enteral. Por lo tanto, la terapia más importante para los bebés con SIC es la introducción temprana de nutrición enteral, que ayuda al crecimiento y desarrollo del tracto gastrointestinal.

- 25 La insulina juega un papel en el crecimiento intestinal, maduración y diferenciación celular y se ha demostrado que mejora la adaptación intestinal. La evidencia surgida sugiere que la insulina administrada por vía oral y nasogástrica acelera el curso natural de la adaptación y maduración intestinal en bebés prematuros y con SIC y, como tal, acelera la transición de la nutrición parenteral a la nutrición enteral en estos lactantes.

- 30 En consecuencia, existe la necesidad de composiciones que contengan insulina que sean adecuadas para su uso en lactantes prematuros y con SIC. La presente invención aborda esta y otras necesidades.

- 35 Asimismo, "History of Changes for Study: NCT02510560", 26 de julio de 2015 (26/07/2015), XP055742556 divulga datos relacionados con ensayos clínicos iniciales para la formulación NTRA-2112 basada en una premezcla seca de insulina concentrada mezclada adicionalmente con maltodextrina en una proporción de 1:5 a 1:8 para lograr la concentración deseada de insulina por gramo de producto terminado; y "Nutrinia Announces First Patient Enrolled in Phase III Trial", 3 de noviembre de 2016 (03/11/2016), XP055742562 divulga más datos relacionados con ensayos clínicos iniciales para una formulación mejorada de NTRA-2112.

- 40 Sumario

- 45 La invención reivindicada proporciona una composición granulada multiparticulada que comprende gránulos, cada uno de los cuales incluye partículas de insulina dispersadas en partículas de maltodextrina, en donde la relación en peso de maltodextrina:insulina es de aproximadamente 140.000:1 a aproximadamente 750.000:1, en donde el granulado multiparticulado está sustancialmente exento de capas de insulina y maltodextrina, y además en donde el granulado multiparticulado tiene una uniformidad de contenido de aproximadamente 90-120 % con una desviación estándar relativa (DER) de no más de aproximadamente 5 %.

- 50 Descripción detallada

- En un aspecto, la presente divulgación proporciona un granulado multiparticulado que comprende partículas de insulina y partículas de un excipiente nutricional para lactantes, en donde el granulado multiparticulado está sustancialmente exento de capas de insulina y excipiente.

- 55 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar un granulado multiparticulado que comprende partículas de insulina y partículas de un excipiente nutricional para lactantes, el granulado multiparticulado está sustancialmente exento de capas de insulina y excipiente.

- 60 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un envase lleno de un granulado multiparticulado que comprende partículas de insulina y partículas de un excipiente nutricional para lactantes, el granulado multiparticulado está sustancialmente exento de capas de insulina y excipiente.

- 65 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en el lactante, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de granulado multiparticulado que comprende partículas de insulina y partículas de un excipiente nutricional para lactantes, el granulado multiparticulado

está sustancialmente exento de capas de insulina y excipiente.

Breve descripción de las figuras

- 5 La Figura 1 muestra una imagen de microscopía de un cogramulado multiparticulado de la presente divulgación.
- La Figura 2 muestra la distribución del tamaño de partículas monomodal de tres muestras del cogramulado multiparticulado de la presente divulgación.
- 10 La Figura 3 muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido del exterior de un cogramulado multiparticulado de la presente divulgación.
- La Figura 4 muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido del interior de un cogramulado multiparticulado de la presente divulgación.

Descripción más detallada

La insulina administrada por vía oral y nasogástrica son terapias prometedoras para el tratamiento de bebés prematuros y con SIC. Sin embargo, hay problemas inherentes al desarrollo de terapias basadas en insulina, especialmente una terapia nasogástrica, para estos pacientes.

En primer lugar, los bebés prematuros y con SIC generalmente no pueden tragar formas farmacéuticas sólidas, por lo que, antes de la administración oral o nasogástrica, una composición sólida que contiene insulina debe disolverse en un disolvente adecuado. Sin embargo, la insulina es poco soluble en la mayoría de los disolventes acuosos, que son los preferidos para pacientes lactantes, por lo que reconstituir el medicamento sólido para su administración es problemático. Después, la cantidad de insulina necesaria para tratar a pacientes lactantes es baja y, como tal, el medicamento (y su proceso de fabricación) debe proporcionar consistentemente un contenido de insulina en dosis bajas preciso. Asimismo, generalmente es difícil proporcionar dosis nasogástricas precisas de insulina porque la insulina no se une específicamente a los plásticos (incluidos los utilizados en la mayoría de las sondas nasogástricas), lo que da como resultado una diferencia en la concentración de insulina antes y después de que la solución nasogástrica pase a través de la sonda nasogástrica. Finalmente, la insulina se degrada durante los métodos de procesamiento farmacéutico estándar y durante el almacenamiento de los medicamentos, complicando así el diseño de los medicamentos que contienen insulina y sus métodos de fabricación.

En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de composiciones de insulina en dosis bajas que proporcionen una uniformidad de contenido constante, se disuelvan fácilmente en disolventes acuosos y sean estables durante la fabricación del medicamento y el almacenamiento a largo plazo. Los presentes inventores han descubierto un granulado multiparticulado que contiene insulina que satisface estas necesidades.

Definiciones

El término "aproximadamente" cuando precede inmediatamente a un valor numérico significa un intervalo de más o menos 10 % de ese valor, p. ej., "aproximadamente 50" significa 45 a 55, "aproximadamente 25.000" significa 22.500 a 27.500, etc., a menos que el contexto de la divulgación indique lo contrario, o sea inconsistente con dicha interpretación. Por ejemplo, en una lista de valores numéricos tal como "aproximadamente 49, aproximadamente 50, aproximadamente 55, ...", "aproximadamente 50" significa un intervalo que se extiende a menos de la mitad del intervalo(s) entre los valores anteriores y posteriores, p. ej., más de 49,5 a menos de 52,5. Asimismo, las expresiones "menos de aproximadamente" un valor o "más de aproximadamente" un valor deben entenderse en vista de la definición del término "aproximadamente" que se proporciona en este documento.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se utilizan indistintamente en la presente divulgación y se refieren a una cantidad de un compuesto o una sal, solvato o éster del mismo, que, cuando se administra a un paciente, es capaz de realizar el resultado deseado. La cantidad real que comprende la "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de numerosas condiciones, entre las que se incluyen, aunque no de forma limitativa, la gravedad de la afección, el tamaño del paciente y la vía de administración. Un especialista médico puede determinar fácilmente la cantidad adecuada usando métodos conocidos en la técnica médica.

La expresión "excipiente nutricional para lactantes" significa cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para su administración a pacientes lactantes, especialmente bebés prematuros y bebés con síndrome del intestino corto.

El término "farmacéutico" o la expresión "farmacéuticamente aceptable" cuando se utiliza en el presente documento como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no nocivo para el receptor. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a esos compuestos, materiales, composiciones, vehículos y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados

para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "profármaco" o la expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* para producir el compuesto original, por ejemplo mediante hidrólisis. Como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" está abarcado por el término "derivado". Las dosis efectivas de insulina y los otros principios activos en esta divulgación pueden ser las mismas que las descritas anteriormente para el compuesto particular y modificarse de acuerdo con los conocimientos habituales en la técnica.

El término "sales" tal como se utiliza en el presente documento abarca sales farmacéuticamente aceptables habitualmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos de ácidos libres y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. El término "sales" también incluye solvatos de sales de adición, tales como los hidratos, así como polimorfos de sales de adición. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos y heterocíclicos que contienen ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Granulado multiparticulado

La presente divulgación proporciona un granulado multiparticulado que comprende partículas de insulina y partículas de un excipiente nutricional para lactantes, en donde el granulado multiparticulado está sustancialmente exento de capas de insulina y excipiente, por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, laminado sobre las partículas de insulina. En algunas realizaciones, la insulina es insulina humana recombinante. En el contexto del granulado multiparticulado de la presente divulgación, la insulina y el excipiente nutricional para lactantes forman una estructura sustancialmente aglomerada en lugar de una estructura en capas.

De acuerdo con la invención reivindicada, las partículas de insulina están dispersas en partículas del excipiente nutricional para lactantes. Por ejemplo, las partículas de insulina se pueden depositar o dispersar en partículas relativamente más grandes de un excipiente nutricional para lactantes, tal como el descrito en el presente documento. En otras realizaciones, las partículas de insulina pueden granularse con partículas del excipiente nutricional para lactantes. En otras realizaciones más, algunas partículas de insulina están dispersas en las partículas de nutrientes para lactantes mientras que otras no (es decir, las partículas de insulina están parcialmente dispersas en las partículas de nutrientes para lactantes). El experto en la materia reconocerá que cuando las partículas de insulina se dispersan en partículas del excipiente nutricional para lactantes, alguna porción de la insulina puede existir en la composición como partículas separadas, que no se adhieren a las partículas del excipiente nutricional para lactantes.

En algunos casos, el excipiente nutricional para lactantes es un polisacárido o alcohol de azúcar modificado o no modificado. En determinados casos, el excipiente nutricional para lactantes se selecciona del grupo formado por maltodextrina, sorbitol, maltosa, fructosa, sacarosa, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa, carboximetilcelulosa, manitol, xilitol y mezclas de los mismos.

De acuerdo con la invención reivindicada, el excipiente nutricional para lactantes es la maltodextrina. En realizaciones adicionales, la maltodextrina tiene un valor equivalente de dextrosa (ED) de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20, incluyendo aproximadamente 19, aproximadamente 18, aproximadamente 17, aproximadamente 16, aproximadamente 15, aproximadamente 14, aproximadamente 13, aproximadamente 12, aproximadamente 11, aproximadamente 10, aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4 y aproximadamente 3, incluidos todos los intervalos intermedios. En otras realizaciones adicionales, la maltodextrina tiene un valor ED de menos de aproximadamente 20, menos de aproximadamente 19, menos de aproximadamente 18, menos de aproximadamente 17, menos de aproximadamente 16, menos de aproximadamente 15, menos de aproximadamente 14, menos de aproximadamente 13, menos de aproximadamente 12, menos de aproximadamente 11, menos de aproximadamente 10, menos de aproximadamente 9, menos de aproximadamente 8, menos de aproximadamente 7, menos de aproximadamente 6, menos de aproximadamente 5, menos de aproximadamente 4, menos de aproximadamente 3 o menos de aproximadamente 2.

En determinadas realizaciones, el excipiente nutricional para lactantes es maltodextrina que tiene un valor equivalente de dextrosa (ED) de aproximadamente 20, aproximadamente 19, aproximadamente 18, aproximadamente 17, aproximadamente 16, aproximadamente 15, aproximadamente 14, aproximadamente 13, aproximadamente 12, aproximadamente 11, aproximadamente 10, aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7,

aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3 o aproximadamente 2.

En algunos casos, la relación en peso entre excipiente nutricional para lactantes e insulina en el granulado multiparticulado varía de aproximadamente 2.500 a 1 a de aproximadamente 750.000 a 1. En casos particulares, la relación en peso entre excipiente nutricional para lactantes e insulina en el granulado multiparticulado es de aproximadamente 700.000 a 1; de aproximadamente 650.000 a 1; de aproximadamente 600.000 a 1; de aproximadamente 550.000 a 1; de aproximadamente 500.000 a 1; de aproximadamente 450.000 a 1; de aproximadamente 400.000 a 1; de aproximadamente 350.000 a 1; de aproximadamente 300.000 a 1; de aproximadamente 250.000 a 1; de aproximadamente 200.000 a 1; de aproximadamente 150.000 a 1; de aproximadamente 140.000 a 1; de aproximadamente 100.000 a 1; de aproximadamente 50.000 a 1; y de aproximadamente 6.000 a 1, incluyendo todos los intervalos intermedios. En realizaciones particulares, la relación en peso entre excipiente nutricional para lactantes e insulina en el granulado multiparticulado está entre aproximadamente 500.000 y 1 y entre aproximadamente 700.000 y 1. En casos particulares, la relación en peso entre excipiente nutricional para lactantes e insulina en el granulado multiparticulado está entre aproximadamente 50.000 y 1 y aproximadamente 200.000 y 1. De acuerdo con la invención reivindicada, la relación en peso entre maltodextrina: insulina es de aproximadamente 140.000:1 a aproximadamente 750.000:1.

Como alternativa, las cantidades relativas de insulina y excipiente nutricional para lactantes pueden expresarse como porcentaje en peso (% en peso). Por ejemplo, la cantidad de insulina puede variar de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 0,04 % en peso, incluyendo aproximadamente 0,0001, aproximadamente 0,00012, aproximadamente 0,00014, aproximadamente 0,00016, aproximadamente 0,00018, aproximadamente 0,0002, aproximadamente 0,00022, aproximadamente 0,00024, aproximadamente 0,00026, aproximadamente 0,00028, aproximadamente 0,0003, aproximadamente 0,00032, aproximadamente 0,00034, aproximadamente 0,00036, aproximadamente 0,00038, aproximadamente 0,0004, aproximadamente 0,00042, aproximadamente 0,00044, aproximadamente 0,00046, aproximadamente 0,00048, aproximadamente 0,0005, aproximadamente 0,00052, aproximadamente 0,00054, aproximadamente 0,00056, aproximadamente 0,00058, aproximadamente 0,0006, aproximadamente 0,00062, aproximadamente 0,00064, aproximadamente 0,00066, aproximadamente 0,00068, aproximadamente 0,0007, aproximadamente 0,00072, aproximadamente 0,00074, aproximadamente 0,00076, aproximadamente 0,00078, aproximadamente 0,0008, aproximadamente 0,00082, aproximadamente 0,00084, aproximadamente 0,00086, aproximadamente 0,00088, aproximadamente 0,0009, aproximadamente 0,00092, aproximadamente 0,00094, aproximadamente 0,00096, aproximadamente 0,00098, aproximadamente 0,001, aproximadamente 0,0012, aproximadamente 0,0014, aproximadamente 0,0016, aproximadamente 0,0018, aproximadamente 0,002, aproximadamente 0,0022, aproximadamente 0,0024, aproximadamente 0,0026, aproximadamente 0,0028, aproximadamente 0,003, aproximadamente 0,0032, aproximadamente 0,0034, aproximadamente 0,0036, aproximadamente 0,0038, aproximadamente 0,004, aproximadamente 0,0042, aproximadamente 0,0044, aproximadamente 0,0046, aproximadamente 0,0048, aproximadamente 0,005, aproximadamente 0,0052, aproximadamente 0,0054, aproximadamente 0,0056, aproximadamente 0,0058, aproximadamente 0,006, aproximadamente 0,0062, aproximadamente 0,0064, aproximadamente 0,0066, aproximadamente 0,0068, aproximadamente 0,007, aproximadamente 0,0072, aproximadamente 0,0074, aproximadamente 0,0076, aproximadamente 0,0078, aproximadamente 0,008, aproximadamente 0,0082, aproximadamente 0,0084, aproximadamente 0,0086, aproximadamente 0,0088, aproximadamente 0,009, aproximadamente 0,0092, aproximadamente 0,0094, aproximadamente 0,0096, aproximadamente 0,0098, aproximadamente 0,01, aproximadamente 0,012, aproximadamente 0,014, aproximadamente 0,016, aproximadamente 0,018, aproximadamente 0,02, aproximadamente 0,022, aproximadamente 0,024, aproximadamente 0,026, aproximadamente 0,028, aproximadamente 0,03, aproximadamente 0,032, aproximadamente 0,034, aproximadamente 0,036, aproximadamente 0,038, o aproximadamente 0,04 % en peso, incluyendo todos los intervalos intermedios.

La cantidad de excipiente nutricional para lactantes es generalmente de al menos aproximadamente el 95 %, o en algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 96 % en peso, al menos el 97 % en peso, al menos el 98 % en peso, al menos el 99 % en peso, incluyendo todos los intervalos intermedios. En otras realizaciones más, la cantidad de excipiente nutricional para lactantes es al menos aproximadamente 99,5 % en peso, al menos aproximadamente 99,6 % en peso, al menos aproximadamente 99,7 % en peso, o al menos 99,8 % en peso, incluyendo todos los intervalos intermedios.

En algunas realizaciones, el granulado multiparticulado comprende uno o más antioxidantes. En algunas realizaciones, el antioxidante es la vitamina C.

En algunas realizaciones, el granulado multiparticulado tiene un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 125 μm a aproximadamente 1000 μm , incluyendo aproximadamente 150 μm , aproximadamente 175 μm , aproximadamente 200 μm , aproximadamente 225 μm , aproximadamente 250 μm , aproximadamente 275 μm , aproximadamente 300 μm , aproximadamente 325 μm , aproximadamente 350 μm , aproximadamente 375 μm , aproximadamente 400 μm , aproximadamente 425 μm , aproximadamente 450 μm , aproximadamente 475 μm , aproximadamente 500 μm , aproximadamente 525 μm , aproximadamente 550 μm , aproximadamente 575 μm , aproximadamente 600 μm , aproximadamente 625 μm , aproximadamente 650 μm , aproximadamente 675 μm , aproximadamente 700 μm , aproximadamente 725 μm , aproximadamente 750 μm , aproximadamente 775 μm , aproximadamente 800 μm , aproximadamente 825 μm , aproximadamente 850 μm , aproximadamente 875 μm ,

aproximadamente 900 µm, aproximadamente 925 µm, aproximadamente 950 µm y aproximadamente 975 µm, incluyendo todos los intervalos intermedios.

5 En algunas realizaciones, el granulado multiparticulado tiene un tamaño de partícula promedio que varía de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 650 µm, incluyendo aproximadamente 225 µm, aproximadamente 250 µm, aproximadamente 275 µm, aproximadamente 300 µm, aproximadamente 325 µm, aproximadamente 350 µm, aproximadamente 375 µm, aproximadamente 400 µm, aproximadamente 425 µm, 450 µm, aproximadamente 475 µm, aproximadamente 500 µm, aproximadamente 525 µm, aproximadamente 550 µm, aproximadamente 575 µm, aproximadamente 600 µm y aproximadamente 625 µm, incluyendo todos los intervalos intermedios. En realizaciones
10 particulares, el granulado multiparticulado tiene un tamaño de partícula promedio que varía de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 600 µm.

En algunas realizaciones, el granulado multiparticulado tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D₁₀ en el intervalo de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 250 µm, incluyendo aproximadamente 25 µm, aproximadamente 50 µm, aproximadamente 75 µm, aproximadamente 100 µm, aproximadamente 125 µm, aproximadamente 150 µm, aproximadamente 175 µm, aproximadamente 200 µm y aproximadamente 225 µm, incluyendo todos los intervalos intermedios.

20 En otras realizaciones, el granulado multiparticulado tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D₅₀ en el intervalo de aproximadamente 150 µm a aproximadamente 450 µm, incluyendo aproximadamente 175 µm, aproximadamente 200 µm, aproximadamente 225 µm, aproximadamente 250 µm, aproximadamente 275 µm, aproximadamente 300 µm, aproximadamente 325 µm, aproximadamente 350 µm, aproximadamente 375 µm, aproximadamente 400 µm y aproximadamente 425 µm, incluyendo todos los intervalos intermedios.

25 En otras realizaciones más, el granulado multiparticulado tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D₉₀ en el intervalo de aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1000 µm, incluyendo aproximadamente 525 µm, aproximadamente 550 µm, aproximadamente 575 µm, aproximadamente 600 µm, aproximadamente 625 µm, aproximadamente 650 µm, aproximadamente 675 µm, aproximadamente 700 µm, aproximadamente 725 µm, aproximadamente 750 µm, aproximadamente 775 µm, aproximadamente 800 µm, aproximadamente 825 µm, aproximadamente 850 µm, aproximadamente 875 µm, aproximadamente 900 µm, aproximadamente 925 µm, aproximadamente 950 µm y aproximadamente 975 µm, incluyendo todos los intervalos intermedios.

30 En realizaciones particulares, el granulado multiparticulado tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D₁₀ en el intervalo de aproximadamente 175 µm a aproximadamente 225 µm; un D₅₀ en el intervalo de aproximadamente 375 µm a aproximadamente 450 µm y un D₉₀ en el intervalo de aproximadamente 675 µm a aproximadamente 750 µm.

En algunas realizaciones, la distribución del tamaño de partícula del granulado multiparticulado es monomodal.

40 Algunas realizaciones proporcionan un granulado multiparticulado, en donde la cantidad de insulina por gramo de granulado multiparticulado es aproximadamente 0,04 UI/g, aproximadamente 0,2 UI/g, aproximadamente 4 UI/g o aproximadamente 8 UI/g.

45 Algunas realizaciones proporcionan un granulado multiparticulado, en donde la uniformidad del contenido de insulina, según se prueba usando los métodos establecidos en la monografía USP <905> Uniformidad de unidades de dosificación, está dentro del intervalo farmacéuticamente aceptable. Ciertas realizaciones proporcionan un granulado multiparticulado, en donde la uniformidad del contenido de insulina según se prueba usando los métodos establecidos en la monografía USP <905> Uniformidad de unidades de dosificación proporciona un valor de aceptación de no más de 15, no más de 14, no más de 13, no más de 12, no más de 11, no más de 10, no más de 9, no más de 8, no más de 7, no más de 6, o no más de 5, incluyendo todos los intervalos intermedios. En determinadas realizaciones, el
50 granulado multiparticulado proporciona un valor de aceptación de no más de 15.

De acuerdo con la invención reivindicada, la uniformidad aparente de las composiciones de granulado multiparticulado varía de aproximadamente 90-120 %, con una DER de no más del 5,0 %.

55 En algunas realizaciones, los granulados multiparticulados de la presente divulgación se disuelven rápidamente en un medio acuoso. En determinadas realizaciones, al menos el 60 % de los granulados multiparticulados, al menos el 65 % de los granulados multiparticulados, al menos el 70 % de los granulados multiparticulados, al menos el 75 % de los granulados multiparticulados, al menos el 80 % de los granulados multiparticulados, al menos el 85 % de los granulados multiparticulados, al menos el 90 % de los granulados multiparticulados o al menos el 95 % de los granulados multiparticulados se disuelven en 5 minutos cuando los granulados se suspenden en solución salina al 0,9 % (relación en peso entre granulado y solución salina de aproximadamente 2 a 3) a aproximadamente 25 °C y la suspensión se mezcla con vórtice a 600 rpm.

60 En algunas realizaciones, los granulados multiparticulados de la presente divulgación se disuelven rápidamente en la leche materna. En determinadas realizaciones, al menos el 60 % de los granulados multiparticulados, al menos el

65 % de los granulados multiparticulados, al menos el 70 % de los granulados multiparticulados, al menos el 75 % de los granulados multiparticulados, al menos el 80 % de los granulados multiparticulados, al menos el 85 % de los granulados multiparticulados, al menos el 90 % de los granulados multiparticulados o al menos el 95 % de los granulados multiparticulados se disuelven en 5 minutos cuando los granulados se suspenden en leche materna (relación en peso entre granulado y leche materna de aproximadamente 2 a 3) a aproximadamente 25 °C y la suspensión se mezcla con vórtice a 600 rpm.

En algunas realizaciones, el granulado multiparticulado tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6,5 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5,5 %, no más de aproximadamente el 5 % o no más de aproximadamente el 4,5 % en peso.

En algunas realizaciones, la insulina del granulado multiparticulado no contiene más de aproximadamente el 5,5 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4,5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3,5 %, no más de aproximadamente el 3 %, no más de aproximadamente el 2,5 %, no más de aproximadamente el 2,0 %, no más de aproximadamente el 1,5 %, no más de aproximadamente el 1 % o no más de aproximadamente el 0,5 % en peso de desamido insulina humana A21.

En algunas realizaciones, la insulina del granulado multiparticulado contiene no más de aproximadamente el 16 %, no más de aproximadamente el 15 %, no más de aproximadamente el 14 %, no más de aproximadamente el 13 %, no más de aproximadamente el 12 %, no más de aproximadamente el 11 %, no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 % o no más de aproximadamente el 5 % en peso del total de proteínas relacionadas.

En algunas realizaciones, la actividad insulínica del granulado multiparticulado disminuye no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, o no más de aproximadamente el 2 % cuando el granulado se almacena a 25 °C (± 2 °C) y 60 % de humedad relativa (± 5 %) durante 12 meses. En determinadas realizaciones, la actividad insulínica del granulado multiparticulado disminuye no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, o no más de aproximadamente el 2 % cuando el granulado se almacena a 25 °C (± 2 °C) y 60 % de humedad relativa (± 5 % HR) durante 24 meses.

Métodos para fabricar granulado multiparticulado

La presente divulgación proporciona un método para preparar un granulado multiparticulado que comprende partículas de insulina y partículas de un excipiente nutricional para lactantes, el granulado multiparticulado está sustancialmente exento de capas de insulina y excipiente.

En algunos casos, el método comprende (a) disolver insulina en agua acidificada, (b) ajustar el pH de la solución de insulina resultante con una base, (c) combinar la solución de pH ajustado resultante con solución salina para formar una solución de insulina, (d) disolver un excipiente nutricional para lactantes en la solución de insulina de (c), (e) granular partículas de un excipiente nutricional para lactantes en presencia de la solución de la etapa (d); y (f) secar las partículas granuladas.

En algunos casos, el método consiste en (a) disolver insulina en agua acidificada, (b) ajustar el pH de la solución de insulina resultante con una base, (c) combinar la solución de pH ajustado resultante con solución salina para formar una solución de insulina, (d) disolver un excipiente nutricional para lactantes en la solución de insulina de (c), (e) granular partículas de un excipiente nutricional para lactantes en presencia de la solución de la etapa (d); y (f) secar las partículas granuladas.

En algunos casos, el método consiste esencialmente en (a) disolver insulina en agua acidificada, (b) ajustar el pH de la solución de insulina resultante con una base, (c) combinar la solución de pH ajustado resultante con solución salina para formar una solución de insulina, (d) disolver un excipiente nutricional para lactantes en la solución de insulina de (c), (e) granular partículas de un excipiente nutricional para lactantes en presencia de la solución de la etapa (d); y (f) secar las partículas granuladas.

En algunos casos, la concentración de insulina en la solución de la etapa (a) es aproximadamente 50 UI/g, 75 UI/g, 100 UI/g o 125 UI/g.

En algunos casos, el pH del agua acidificada en la etapa (a) es aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5 o aproximadamente 3,0. En determinados casos, el pH del agua acidificada es de aproximadamente 2,4. En ciertos casos adicionales, el agua acidificada es ácido clorhídrico acuoso.

En algunos casos, el pH de la solución después de la etapa (b) es aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,75,

aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,25, aproximadamente 8,5 o aproximadamente 8,75. En determinados casos, el pH de la solución después de la etapa (b) es aproximadamente 8,25. En ciertos casos adicionales, la base de la etapa (b) es hidróxido de sodio acuoso.

En casos particulares, las partículas de excipiente nutricional para lactantes de la etapa (e) varían en tamaño de aproximadamente 125 µm a aproximadamente 500 µm, incluyendo aproximadamente 150 µm, aproximadamente 175 µm, aproximadamente 200 µm, aproximadamente 225 µm, aproximadamente 250 µm, aproximadamente 275 µm, aproximadamente 300 µm, aproximadamente 325 µm, aproximadamente 350 µm, aproximadamente 375 µm, aproximadamente 400 µm, aproximadamente 425 µm, 450 µm y aproximadamente 475 µm, incluyendo todos los intervalos intermedios.

En algunos casos, la etapa de granulación (e) se lleva a cabo a una temperatura de no más de aproximadamente 25 °C; no más de aproximadamente 30 °C; no más de aproximadamente 35 °C, no más de aproximadamente 37 °C, no más de aproximadamente 40 °C, no más de aproximadamente 45 °C, no más de aproximadamente 50 °C o no más de aproximadamente 55 °C. En ciertos casos, la etapa de granulación (e) se lleva a cabo durante no más de aproximadamente 10 horas, no más de aproximadamente 9 horas, no más de aproximadamente 8 horas, no más de aproximadamente 7 horas, no más de aproximadamente 6 horas, no más de aproximadamente 5 horas, no más de aproximadamente 4 horas, no más de aproximadamente 3 horas, o no más de aproximadamente 2 horas.

En algunos casos, la etapa de secado (f) se lleva a cabo a una temperatura de no más de aproximadamente 25 °C; no más de aproximadamente 30 °C; no más de aproximadamente 35 °C, no más de aproximadamente 37 °C, no más de aproximadamente 40 °C, no más de aproximadamente 45 °C, no más de aproximadamente 50 °C o no más de aproximadamente 55 °C. En ciertos casos, la etapa (f) se lleva a cabo durante no más de aproximadamente 10 horas, no más de aproximadamente 9 horas, no más de aproximadamente 8 horas, no más de aproximadamente 7 horas, no más de aproximadamente 6 horas, no más de aproximadamente 5 horas, no más de aproximadamente 4 horas, no más de aproximadamente 3 horas, o no más de aproximadamente 2 horas.

En determinados casos, después de la etapa de secado (f), el contenido de humedad del granulado multiparticulado no es más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6,5 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5,5 %, no más de aproximadamente el 5 % o no más de aproximadamente el 4,5 % en peso.

En determinados casos, después de la etapa (f), las partículas granuladas desecadas resultantes no requieren reducción de tamaño (es decir, sustancialmente no están aglomeradas) y pueden llenarse directamente en un envase de dosis unitaria/de un solo uso. La falta de necesidad de reducción de tamaño mejora la pureza del producto final y evita la degradación de la insulina.

En algunos casos adicionales, el método comprende opcionalmente además tamizar las partículas granuladas desecadas de la etapa (f) para proporcionar un granulado multiparticulado que tiene un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 125 µm a aproximadamente 1000 µm, incluyendo aproximadamente 150 µm, aproximadamente 175 µm, aproximadamente 200 µm, aproximadamente 225 µm, aproximadamente 250 µm, aproximadamente 275 µm, aproximadamente 300 µm, aproximadamente 325 µm, aproximadamente 350 µm, aproximadamente 375 µm, aproximadamente 400 µm, aproximadamente 425 µm, aproximadamente 450 µm, aproximadamente 475 µm, aproximadamente 500 µm, 525 µm, aproximadamente 550 µm, aproximadamente 575 µm, aproximadamente 600 µm, aproximadamente 625 µm, aproximadamente 650 µm, aproximadamente 675 µm, aproximadamente 700 µm, aproximadamente 725 µm, aproximadamente 750 µm, aproximadamente 775 µm, aproximadamente 800 µm, aproximadamente 825 µm, aproximadamente 850 µm, aproximadamente 875 µm, aproximadamente 900 µm, aproximadamente 925 µm, aproximadamente 950 µm y aproximadamente 975 µm, incluyendo todos los intervalos intermedios.

Ciertos casos, proporcionan un granulado multiparticulado preparado de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Soluciones farmacéuticas y acondicionamiento

En un caso, la presente divulgación proporciona una solución farmacéutica que comprende un granulado multiparticulado de la presente divulgación que se reconstituye en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes. Los medios acuosos farmacéuticamente aceptables, las leches maternas y las fórmulas para lactantes son conocidos por los expertos en la materia y se puede utilizar cualquier líquido adecuado de acuerdo con la presente divulgación. Sin embargo, en casos particulares, el medio acuoso farmacéuticamente aceptable es solución salina. En otros casos particulares, la leche materna es leche materna de donante.

Algunas realizaciones proporcionan granulados multiparticulados, en donde cuando se reconstituyen los granulados, la insulina disuelta no presenta sustancialmente ninguna unión no específica a superficies de plástico o vidrio. En realizaciones específicas, el plástico es caucho, poliuretano, polipropileno o silicona.

En algunas realizaciones, no se pierde más de aproximadamente el 10 % de la insulina en una muestra reconstituida del granulado multiparticulado en un estudio de recuperación de sonda nasogástrica de reconstitución utilizando un tubo de poliuretano o silicona (tamaño 4, 5, 6 u 8 Fr).

5 Se ha descubierto inesperadamente que la reconstitución del granulado multiparticulado en la leche materna, en lugar de solución salina, aumenta la recuperación de envases de plástico y sondas nasogástricas que normalmente se utilizan con fines de almacenamiento o para administrar tratamiento a pacientes lactantes.

10 En algunos casos, cuando se utiliza leche materna para preparar la solución farmacéutica entre aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 99 %, incluyendo aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 95 %, incluyendo todos los intervalos y valores intermedios, de la insulina en una muestra reconstituida del granulado multiparticulado se recupera en un estudio de recuperación de sonda nasogástrica de reconstitución utilizando un tubo de poliuretano o silicona (tamaño 4, 5, 6 u 8 Fr).

15 En algunos casos, cuando se utiliza leche materna para preparar la solución farmacéutica entre aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 99 %, incluyendo aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 % y aproximadamente el 95 %, incluyendo todos los intervalos y valores intermedios, de la insulina en una muestra reconstituida del granulado multiparticulado se recupera en un estudio de recuperación con jeringa de reconstitución utilizando una jeringa de polipropileno (tamaño 1 ml o 2,5 ml).

20 En algunos casos, cuando se utiliza leche materna para preparar la solución farmacéutica, no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, o no más de aproximadamente el 2 % de la insulina
25 en una muestra reconstituida del granulado multiparticulado se pierde en un estudio de recuperación de sonda nasogástrica de reconstitución utilizando un tubo de poliuretano o silicona (tamaño 4, 5, 6 u 8 Fr).

30 En algunos casos, cuando se utiliza leche materna para preparar la solución farmacéutica, no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, o no más de aproximadamente el 2 % de la insulina en una muestra reconstituida del granulado multiparticulado se pierde en un estudio de recuperación con jeringa de reconstitución utilizando una jeringa de polipropileno (tamaño 1 ml o 2,5 ml).

35 Los pacientes lactantes con tracto gastrointestinal subdesarrollado tienen un alto riesgo de malabsorción intestinal. Por lo tanto, esta población de pacientes es particularmente susceptible a posibles efectos secundarios asociados con la administración oral de fármacos (tales como soluciones farmacéuticas que contienen el granulado multiparticulado actualmente divulgado). Por ejemplo, la administración oral de soluciones hipertónicas puede provocar diarrea grave en los lactantes tratados, un efecto potencialmente mortal en una población de pacientes tan frágil. Sin quedar ligado
40 a teoría alguna, se cree que las soluciones reconstituidas de NTRA-2112 que tienen un valor de osmolalidad similar al de la leche materna (es decir, aproximadamente isoosmolar) deberían reducir los efectos secundarios adversos en comparación con la administración oral de líquidos que son hipoosmolares o hiperosmolares respecto a la leche materna.

45 En algunos casos, la presente divulgación proporciona una solución farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del granulado multiparticulado de la presente divulgación y (b) un líquido reconstituyente seleccionado de un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes, en donde la solución farmacéutica es aproximadamente isoosmolar con respecto a la leche materna. En algunos casos, el líquido reconstituyente es leche materna.

50 En algunos casos, la presente divulgación proporciona una solución farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del granulado multiparticulado de la presente divulgación y (b) un líquido reconstituyente seleccionado de un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes, en donde la solución farmacéutica proporciona una osmolalidad entre aproximadamente 250 mOsmol/kg y aproximadamente 370
55 mOsmol/kg, incluyendo aproximadamente 250 mOsmol/kg, aproximadamente 260 mOsmol/kg, aproximadamente 270 mOsmol/kg, aproximadamente 280 mOsmol/kg, aproximadamente 290 mOsmol/kg, aproximadamente 300 mOsmol/kg, aproximadamente 310 mOsmol/kg, aproximadamente 320 mOsmol/kg, aproximadamente 330 mOsmol/kg, aproximadamente 340 mOsmol/kg, aproximadamente 350 mOsmol/kg, aproximadamente 360 mOsmol/kg o aproximadamente 370 mOsmol/kg, incluyendo todos los intervalos y valores intermedios.

60 En algunos casos, la presente divulgación proporciona una solución farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del granulado multiparticulado de la presente divulgación y (b) un líquido reconstituyente seleccionado de un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes, en donde la solución farmacéutica proporciona una osmolalidad de entre aproximadamente 290 mOsmol/kg y aproximadamente
65 340 mOsmol/kg, incluyendo aproximadamente 290 mOsmol/kg, aproximadamente 295 mOsmol/kg, aproximadamente 300 mOsmol/kg, aproximadamente 305 mOsmol/kg, aproximadamente 310 mOsmol/kg, aproximadamente

315 mOsmol/kg, aproximadamente 320 mOsmol/kg, aproximadamente 325 mOsmol/kg, aproximadamente 330 mOsmol/kg, aproximadamente 335 mOsmol/kg, aproximadamente 340 mOsmol/kg, incluyendo todos los intervalos y valores intermedios.

5 En algunos casos, la presente divulgación proporciona una solución farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del granulado multiparticulado de la presente divulgación y (b) un líquido reconstituyente seleccionado de un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes, en donde la solución farmacéutica proporciona una osmolalidad de entre 302 mOsmol/kg y aproximadamente 330 mOsmol/kg, incluyendo aproximadamente 302 mOsmol/kg, aproximadamente 304 mOsmol/kg, aproximadamente 306 mOsmol/kg, aproximadamente 308 mOsmol/kg, aproximadamente 310 mOsmol/kg, aproximadamente 312 mOsmol/kg, aproximadamente 314 mOsmol/kg, aproximadamente 316 mOsmol/kg, aproximadamente 318 mOsmol/kg, aproximadamente 320 mOsmol/kg, aproximadamente 322 mOsmol/kg, aproximadamente 324 mOsmol/kg, aproximadamente 326 mOsmol/kg, aproximadamente 328 mOsmol/kg o aproximadamente 330 mOsmol/kg, incluyendo todos los intervalos y valores intermedios.

15 En algunos casos, la presente divulgación proporciona una solución farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del granulado multiparticulado de la presente divulgación y (b) un líquido reconstituyente seleccionado de un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes, en donde la solución farmacéutica proporciona una osmolalidad seleccionada de aproximadamente 290 mOsmol/kg, aproximadamente 295 mOsmol/kg, aproximadamente 300 mOsmol/kg, aproximadamente 305 mOsmol/kg, aproximadamente 310 mOsmol/kg, aproximadamente 315 mOsmol/kg, aproximadamente 320 mOsmol/kg, aproximadamente 325 mOsmol/kg, aproximadamente 330 mOsmol/kg, aproximadamente 335 mOsmol/kg, o aproximadamente 340. En otros casos más, la osmolalidad de la solución farmacéutica es de aproximadamente 300 mOsmol/kg. En otros casos más, la osmolalidad de la solución farmacéutica es de aproximadamente 305 mOsmol/kg. En otros casos más, la osmolalidad de la solución farmacéutica es de aproximadamente 310 mOsmol/kg. En otros casos más, la osmolalidad de la solución farmacéutica es de aproximadamente 315 mOsmol/kg. En otros casos más, la osmolalidad de la solución farmacéutica es de aproximadamente 320 mOsmol/kg. En otros casos más, la osmolalidad de la solución farmacéutica es de aproximadamente 325 mOsmol/kg. En otros casos más, la osmolalidad de la solución farmacéutica es de aproximadamente 330 mOsmol/kg.

30 En un caso de la presente divulgación, se proporciona un envase lleno con el granulado multiparticulado de la presente divulgación.

35 En algunos casos, el envase en un sobre tubular. En casos específicos, la divulgación proporciona un envase tubular lleno con un granulado multiparticulado que comprende aproximadamente 0,02 UI (o 20000 μ U) de insulina por sobre tubular (por ejemplo, 0,5 g/sobre tubular, a una concentración de insulina de aproximadamente 0,04 UI/g), aproximadamente 0,1 UI (o 100.000 μ U) de insulina por sobre tubular (p. ej., 0,5 g/sobre tubular, a una concentración de insulina de aproximadamente 0,2 UI/g), aproximadamente 4 UI de insulina por sobre tubular (p. ej., 1 g/sobre tubular, a una concentración de insulina de aproximadamente 4 UI/g) o aproximadamente 8 UI de insulina por sobre tubular (por ejemplo, 1 g/sobre tubular, a una concentración de insulina de aproximadamente 8 UI/g). En otros casos específicos, el sobre tubular se llena con aproximadamente 500 mg o 1 gramo del granulado multiparticulado.

45 En algunos casos, el envase es un sobre. En casos específicos, la divulgación proporciona un sobre lleno de un granulado multiparticulado que comprende aproximadamente 0,02 UI (o 20000 μ U) de insulina por sobre (por ejemplo, 0,5 g/sobre, a una concentración de insulina de aproximadamente 0,04 UI/g), aproximadamente 0,1 UI (o 100.000 μ U) de insulina por sobre (p. ej., 0,5 g/sobre, a una concentración de insulina de aproximadamente 0,2 UI/g), aproximadamente 4 UI de insulina por sobre (p. ej., 1 g/sobre, a una concentración de insulina de aproximadamente 4 UI/g) o aproximadamente 8 UI de insulina por sobre (p. ej., 1 g/sobre, a una concentración de insulina de aproximadamente 8 UI/g). En otros casos específicos, el sobre se llena con aproximadamente 500 mg o 1 gramo del granulado multiparticulado.

55 En algunos casos, el envase es una cápsula dispersable. En casos específicos, la divulgación proporciona una cápsula dispersable llena con un granulado multiparticulado que comprende aproximadamente 0,02 UI (o 20000 μ U) de insulina por cápsula dispersable (por ejemplo, 0,5 g/cápsula dispersable, a una concentración de insulina de aproximadamente 0,04 UI/g), aproximadamente 0,1 UI (o 100.000 μ U) de insulina por cápsula dispersable (p. ej., 0,5 g/cápsula dispersable, a una concentración de insulina de aproximadamente 0,2 UI/g), aproximadamente 4 UI de insulina por cápsula dispersable (p. ej., 1 g/cápsula dispersable, a una concentración de insulina de aproximadamente 4 UI/g) o aproximadamente 8 UI de insulina por cápsula dispersable (por ejemplo, 1 g/cápsula dispersable, a una concentración de insulina de aproximadamente 8 UI/g). En otros casos específicos, la cápsula dispersable se llena con aproximadamente 500 mg o 1 gramo del granulado multiparticulado.

En algunos casos, el envase comprende una lámina de aluminio. En determinados casos, la lámina de aluminio comprende tereftalato de polietileno/aluminio/polietileno o papel/aluminio/polietileno.

65 En algunos casos, el envase proporciona una barrera contra la humedad y/o el oxígeno. En determinados casos, el envase proporciona una tasa de transmisión de vapor de humedad (MVTR) de menos de aproximadamente 0,1

g/m²/24 h y una tasa de transmisión de oxígeno (OTR) de menos de aproximadamente 0,1 cm³/m²/24 h.

Cuando se acondiciona como se describe en el presente documento, las presentes composiciones granuladas multiparticuladas son muy estables y pueden almacenarse durante períodos prolongados. En algunos casos, la suma de la insulina y la desamido insulina A-21 del granulado multiparticulado envasado disminuye en no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, o no más de aproximadamente el 2 % cuando el granulado envasado se almacena entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C durante 12 meses. En algunos casos, la suma de la insulina y la desamido insulina A-21 del granulado multiparticulado envasado disminuye en no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, o no más de aproximadamente el 2 % cuando el granulado envasado se almacena entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C durante 24 meses. En algunos casos, la suma de la insulina y la desamido insulina A-21 del granulado multiparticulado envasado disminuye en no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, o no más de aproximadamente el 2 % cuando el granulado envasado se almacena a aproximadamente 23 °C durante 3 meses.

El granulado multiparticulado de la presente divulgación comprende maltodextrina, un sólido que absorbe fácilmente la humedad. Si el granulado multiparticulado absorbe cantidades sustanciales de agua, el flujo del granulado multiparticulado desde el envase puede verse obstaculizado y puede producirse crecimiento microbiano, contaminando así el producto envasado. En algunos casos, el contenido de agua del granulado multiparticulado envasado aumenta en no más de aproximadamente el 3 % en peso, no más de aproximadamente el 2 % en peso, o no más de aproximadamente el 1 % en peso de agua cuando el granulado envasado se almacena entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C durante 24 meses. En algunos casos, el contenido de agua del granulado multiparticulado envasado aumenta en no más de aproximadamente el 3 % en peso, no más de aproximadamente el 2 % en peso, o no más de aproximadamente el 1 % en peso de agua cuando el granulado envasado se almacena a aproximadamente 23 °C durante 3 meses.

En algunos casos, el contenido de agua del granulado multiparticulado envasado no es más de aproximadamente el 4,5 % en peso, no más de aproximadamente el 5,0 % en peso, no más de aproximadamente el 5,5 % en peso, no más de aproximadamente el 6,0 % en peso, no más de aproximadamente el 6,5 % en peso, o no más de aproximadamente el 7,0 % en peso cuando el granulado envasado se almacena entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C durante 24 meses. En determinados casos, el contenido de agua del granulado multiparticulado envasado no es más de aproximadamente el 6,5 % en peso cuando el granulado envasado se almacena entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C durante 24 meses.

En algunos casos, el contenido de agua del granulado multiparticulado envasado no es más de aproximadamente el 4,5 % en peso, no más de aproximadamente el 5,0 % en peso, no más de aproximadamente el 5,5 % en peso, no más de aproximadamente el 6,0 % en peso, no más de aproximadamente el 6,5 % en peso, o no más de aproximadamente el 7,0 % en peso cuando el granulado envasado se almacena a aproximadamente 23 °C durante 3 meses. En determinados casos, el contenido de agua del granulado multiparticulado envasado no es más de aproximadamente el 6,5 % en peso cuando el granulado envasado se almacena a aproximadamente 23 °C durante 3 meses.

Métodos de tratamiento

La divulgación proporciona métodos para tratar enfermedades o trastornos que afectan a pacientes lactantes mediante la disolución del granulado multiparticulado de la presente divulgación en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes para proporcionar una solución que contiene insulina y administrar (por ejemplo, por vía oral) una cantidad terapéuticamente eficaz de la solución a un bebé que la necesita.

En algunos casos, la concentración de insulina administrada al lactante es de aproximadamente 200 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes a aproximadamente 4.000 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes. En otros casos más, la concentración de insulina administrada al lactante es de aproximadamente 300 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes a aproximadamente 3.000 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes. En otros casos más, la concentración de insulina es de aproximadamente 400 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes a aproximadamente 2.000 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes. En algunos casos, la concentración de insulina es de aproximadamente 200 µU/ml, aproximadamente 300 µU/ml, 400 µU/ml, aproximadamente 500 µU/ml, aproximadamente 600 µU/ml, aproximadamente 700 µU/ml, aproximadamente 800 µU/ml, aproximadamente 900 µU/ml, aproximadamente 1.000 µU/ml, aproximadamente 1.100 µU/ml, aproximadamente 1.200 µU/ml, aproximadamente 1.300 µU/ml, aproximadamente 1.400 µU/ml, aproximadamente 1.500 µU/ml, aproximadamente 1.600 µU/ml, aproximadamente

1.700 µU/ml, aproximadamente 1.800 µU/ml, aproximadamente 1.900 µU/ml, aproximadamente 2.000 µU/ml, aproximadamente 2.100 µU/ml, aproximadamente 2.200 µU/ml, aproximadamente 2.300 µU/ml, aproximadamente 2.400 µU/ml, aproximadamente 2.500 µU/ml, aproximadamente 2.600 µU/ml, aproximadamente 2.700 µU/ml, aproximadamente 2.800 µU/ml, aproximadamente 2.900 µU/ml, aproximadamente 3.000 µU/ml, aproximadamente 3.100 µU/ml, 3.200 µU/ml, aproximadamente 3.300 µU/ml, aproximadamente 3.400 µU/ml, aproximadamente 3.500 µU/ml, aproximadamente 3.600 µU/ml, aproximadamente 3.700 µU/ml, aproximadamente 3.800 µU/ml, aproximadamente 3.900 µU/ml, o aproximadamente 4.000 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes. En algunos casos, la insulina se administra en una composición que comprende la concentración de insulina citada (por ejemplo, una composición que comprende insulina en una concentración de aproximadamente 200 µU/ml a aproximadamente 4.000 µU/ml en la composición, o una concentración de aproximadamente 400 µU/ml o aproximadamente 2.000 µU/ml en la composición). En otros casos, la insulina se administra en una dosis total de aproximadamente 200 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes a aproximadamente 4.000 µU/ml de medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes, en donde la concentración de insulina se basa en la cantidad de insulina administrada al lactante en el medio acuoso farmacéuticamente aceptable total del lactante, leche materna o fórmula para lactantes en una sesión de administración, incluyendo medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes administrado antes de, durante y/o después de la administración de una composición que comprende insulina.

En algunos casos, la enfermedad o trastorno es enteropatía o malabsorción intestinal en bebés prematuros. En determinados casos, se proporciona un método para tratar la enteropatía o la malabsorción intestinal en bebés prematuros mediante la disolución de un granulado multiparticulado de la presente divulgación en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes para proporcionar una dosis de al menos aproximadamente 400 µU de insulina/ml y administrar la insulina disuelta al bebé prematuro. En casos particulares, la dosis es de aproximadamente 400 µU de insulina/ml o 2000 µU de insulina/ml.

En otros casos, la enfermedad o trastorno es el síndrome del intestino corto neonatal. En determinados casos, se proporciona un método para tratar el síndrome del intestino corto neonatal en bebés mediante la disolución de un granulado multiparticulado de la presente divulgación en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, leche materna o fórmula para lactantes para proporcionar una dosis de al menos aproximadamente 4 U de insulina/ml y administrar la insulina disuelta al bebé. En casos particulares, la dosis es de aproximadamente 4 U de insulina/ml u 8 U de insulina/ml.

En algunos casos, el medio acuoso farmacéuticamente aceptable es salino o semisalino. En otros casos particulares, la leche materna es leche materna de donante.

En algunos casos, el granulado multiparticulado se proporciona en los sobres tubulares descritos en el presente documento.

En algunos casos, la dosis se administra por vía nasogástrica. En otros casos, la dosis se administra mediante administración oral.

Co-terapia

Si bien las composiciones de insulina de la presente divulgación se pueden administrar como único ingrediente farmacéutico activo en los métodos descritos en el presente documento, en otros casos, se pueden usar en combinación con uno o más ingredientes o agentes activos que se sabe que se usan en el tratamiento de bebés prematuros. Por ejemplo, dichos ingredientes o agentes activos adicionales pueden incluir probióticos tales como los conocidos en la técnica, prebióticos tales como oligosacáridos e inhibidores de la bomba de protones (tales como omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol e ilaprazol) conocidos en la técnica.

Por ejemplo, en algunos casos, los presentes métodos pueden emplear la composición junto con uno o más probióticos o prebióticos. En algunos casos, agentes activos adicionales combinados con la insulina, incluyen inhibidores de la bomba de protones como se describe en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de granulado multiparticulado:

Se llevaron a cabo estudios de optimización para establecer un método para fabricar el granulado multiparticulado (NTRA-2112) de la presente divulgación. En particular, se evaluaron procesos que utilizaron diferentes secuencias de granulación y secado para mejorar la eficiencia general del proceso (mediante, por ejemplo, la reducción del tiempo de ciclo del proceso) al tiempo que se proporciona un granulado multiparticulado que cumple con los estándares de calidad clínica (minimizando, por ejemplo, la degradación del producto causada por la exposición de la insulina a altas temperaturas). A continuación se muestra una comparación de tres variantes del proceso, así como datos obtenidos de muestras del granulado multiparticulado producido por cada proceso. En todas las variantes del proceso se utilizó

un recubridor por pulverización inferior (recubridor Wurster) para las etapas de granulación.

Proceso 1:

- 5 El proceso 1 utilizó dos etapas de granulación separadas (Etapas 2 y 3, a continuación) y dos etapas de secado (Etapas 2 y 3). El proceso se llevó a cabo utilizando un tiempo de ciclo de 10 h.

10 Etapa 1: Preparación de líquido granulador de insulina: La insulina se disuelve en ácido clorhídrico acuoso (0,1 N) para proporcionar una solución ácida de insulina (100 UI de insulina/g de solución). El pH de la solución ácida de insulina se ajusta a aproximadamente 8,25 usando hidróxido sódico acuoso (0,5 N). El líquido de granulación de insulina se prepara agregando la solución de pH ajustado a una solución de cloruro de sodio y luego se agrega maltodextrina a la solución, lo que proporciona una solución que es adecuada como líquido de granulación.

15 Etapa 2: Granulación con líquido granulador de insulina: Las partículas de maltodextrina se pasan a través de un tamiz para proporcionar partículas que tienen un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 125 µm a aproximadamente 500 µm. A continuación se granulan las partículas de maltodextrina tamizadas con el líquido de granulación proporcionado en la Etapa 1 y se seca el granulado resultante.

20 Etapa 3: Granulación con líquido de granulación de maltodextrina: El granulado desecado de la Etapa 2 se granula con un líquido de granulación que comprende agua, maltodextrina y cloruro de sodio y el granulado multiparticulado resultante se seca para proporcionar un contenido de humedad de no más del 6,5 % en peso.

25 Etapa 4: Tamizado y acondicionamiento: El granulado multiparticulado desecado de la Etapa 3 se pasa a través de un tamiz para proporcionar partículas que tienen un tamaño de partícula comprendido entre aproximadamente 125 µm y aproximadamente 850 µm. Se llena un sobre tubular con 1 o 0,5 gramos del granulado multiparticulado tamizado y el envase se sella usando métodos estándar. Normalmente, concentraciones de insulina más altas, como 4 y 8 UI/g, se envasan en sobres tubulares de 1 gramo, mientras que las concentraciones de insulina más bajas, como 0,04 y 0,2 UI/g, se envasan en sobres tubulares de 0,5 g.

30 La temperatura durante todo el proceso se mantiene a no más de 37 °C.

35 En la Figura 1 se muestra una imagen de microscopía de un granulado multiparticulado preparado de acuerdo con este método. La distribución del tamaño de partículas de un granulado multiparticulado preparado de acuerdo con este método se muestra en la Figura 2. La imagen de microscopio electrónico de barrido del exterior y el interior del granulado multiparticulado preparado de acuerdo con este método se muestra en las Figuras 3 y 4, respectivamente. Las imágenes muestran que el producto es un granulado multiparticulado y no una formulación en capas.

Proceso 2:

- 40 El proceso 2 utilizó dos etapas de granulación separadas (Etapas 2 y 3, a continuación) y una etapa de secado (Etapa 3). El proceso se llevó a cabo utilizando un tiempo de ciclo de 2,5 h (Proceso corto 2) y un tiempo de ciclo de 3,5 h (Proceso largo 2).

45 Etapa 1: Preparación de líquido granulador de insulina: La insulina se disuelve en ácido clorhídrico acuoso (0,1 N) para proporcionar una solución ácida de insulina (100 UI de insulina/g de solución). El pH de la solución ácida de insulina se ajusta a aproximadamente 8,25 usando hidróxido sódico acuoso (0,5 N). El líquido de granulación de insulina se prepara agregando la solución de pH ajustado a una solución de cloruro de sodio y luego se agrega maltodextrina a la solución, lo que proporciona una solución que es adecuada como líquido de granulación.

50 Etapa 2: Granulación con líquido granulador de insulina: Las partículas de maltodextrina se pasan a través de un tamiz para proporcionar partículas que tienen un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 125 µm a aproximadamente 500 µm. Las partículas de maltodextrina tamizadas se granulan a continuación con el líquido de granulación proporcionado en la etapa 1 y se usan directamente en la siguiente etapa sin secar.

55 Etapa 3: Granulación con líquido de granulación de maltodextrina: El granulado sin secar de la Etapa 2 se granula con un líquido de granulación que comprende agua, maltodextrina y cloruro de sodio y el granulado multiparticulado resultante se seca para proporcionar un contenido de humedad de no más del 6,5 % en peso.

60 Etapa 4: Tamizado y acondicionamiento: El granulado multiparticulado desecado de la Etapa 3 se pasa a través de un tamiz para proporcionar partículas que tienen un tamaño de partícula comprendido entre aproximadamente 125 µm y aproximadamente 850 µm. Se llena un sobre tubular con 1 o 0,5 gramos del granulado multiparticulado tamizado y el envase se sella usando métodos estándar. Normalmente, concentraciones de insulina más altas, como 4 y 8 UI/g, se envasan en sobres tubulares de 1 gramo, mientras que las concentraciones de insulina más bajas, como 0,04 y 0,2 UI/g, se envasan en sobres tubulares de 0,5 g.

65

Proceso 3:

El proceso 3 utilizó una etapa de granulación (Etapa 2, a continuación) y una etapa de secado (Etapa 2). El proceso se llevó a cabo utilizando un ciclo de 1,5 h (Proceso 3, Corto), Tiempo de ciclo de 2 h (Proceso 3, Medio) y tiempo de ciclo de 3,5 h (Proceso 3, Largo).

Etapa 1: Preparación de líquido granulador de insulina: La insulina se disuelve en ácido clorhídrico acuoso (0,1 N) para proporcionar una solución ácida de insulina (100 UI de insulina/g de solución). El pH de la solución ácida de insulina se ajusta a aproximadamente 8,25 usando hidróxido sódico acuoso (0,5 N). El líquido de granulación de insulina se prepara agregando la solución de pH ajustado a una solución de cloruro de sodio y luego se agrega maltodextrina a la solución, lo que proporciona una solución que es adecuada como líquido de granulación. La cantidad total de maltodextrina y cloruro de sodio utilizada en la Etapa 1 es equivalente a las cantidades totales combinadas utilizadas en las Etapas 1 y 3 de los Procesos 1 y 2.

Etapa 2: Granulación con líquido granulador de insulina: Las partículas de maltodextrina se pasan a través de un tamiz para proporcionar partículas que tienen un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 125 µm a aproximadamente 500 µm. Las partículas de maltodextrina tamizadas se granulan a continuación con el líquido de granulación proporcionado en la Etapa 1, y el granulado multiparticulado resultante se seca para proporcionar un contenido de humedad de no más del 6,5 % en peso.

Etapa 3: Tamizado y acondicionamiento: El granulado multiparticulado desecado de la Etapa 2 se pasa a través de un tamiz para proporcionar partículas que tienen un tamaño de partícula comprendido entre aproximadamente 125 µm y aproximadamente 850 µm. Se llena un sobre tubular con 1 o 0,5 gramos del granulado multiparticulado tamizado y el envase se sella usando métodos estándar. Normalmente, concentraciones de insulina más altas, como 4 y 8 UI/g, se envasan en sobres tubulares de 1 gramo, mientras que las concentraciones de insulina más bajas, como 0,04 y 0,2 UI/g, se envasan en sobres tubulares de 0,5 g.

El granulado multiparticulado preparado de acuerdo con los Procesos 1, 2 y 3 se sometió a pruebas de ensayo de insulina, contenido de A21-desamido, sustancias relacionadas y degradantes, contenido de agua, uniformidad y estabilidad del contenido (según lo determinado por los estudios de estabilidad de ICH) que cumplan con los estándares de calidad del producto clínico. Los datos se muestran en la tabla 1, a continuación.

Análisis: El contenido de agua se midió utilizando un Glatt PV 1553 o Analyst (SOP 09.570). Todos los demás ensayos se llevaron a cabo en un Heppeler HPLC DAD/FLD (SOP 0772) o Analyst (SOP 09.654).

Comparación de especificaciones del proceso

Tabla 1. Resultados de las pruebas para los Procesos 1-3

Proceso	Duración (~h)	Uniformidad de contenido (%) - Media (DER)	Ensayo (insulina + A21-desamido) 90 %-120 %	A21-desamido (no más de 5 %)	Productos de degradación total (No más de 15 %)	Contenido de agua (no más de 6,5 %)
Proceso 1	10	113,75 (0,5)	112,0	1,1	0,9	5,4
Proceso 2, Largo	3,5	-	110,4	1,0	0,8	5,8
Proceso 3, Largo	3,5	-	108,6	1,1	1,7	5,3
Proceso 3, Medio	2	-	109,6	1,1	1,2	5,1
Proceso 3, Corto	1,5	111,41 (0,7)	111,8	1,1	1,0	4,5

Resultados: El granulado multiparticulado preparado de acuerdo con los Procesos 1, 2 y 3 presentó unos resultados en el ensayo de insulina, contenido de A21-desamido, sustancias relacionadas y degradantes, contenido de agua, uniformidad y estabilidad del contenido (según lo determinado por los estudios de estabilidad de ICH) que cumplan con los estándares de calidad del producto clínico. Por lo tanto, los procesos 2 y 3 reducen el tiempo de procesamiento sin un efecto perjudicial en los parámetros de calidad del producto descritos en la Tabla 1.

Ejemplo 2: Estudios de recuperación

Se llevaron a cabo estudios para determinar la estabilidad de las soluciones farmacéuticas que contienen los granulados multiparticulados de la presente divulgación utilizando solución salina y leche materna como líquido reconstituyente. Los estudios evaluaron el porcentaje de recuperación de insulina de muestras reconstituidas almacenadas en recipientes que son clínicamente relevantes para el uso de las composiciones de la presente divulgación. En particular, los recipientes probados incluyen tubos de polipropileno, jeringas y sondas de alimentación

nasogástrica.

Ejemplo 2a - Estudios de recuperación a partir de solución salina: Se estudió la recuperación en uso de insulina humana en NTRA-2112 reconstituido en soluciones salinas que tenían una concentración de 0,01 UI/ml y 0,05 UI/ml. El objetivo era determinar la cantidad de insulina humana recuperada en distintos momentos durante el almacenamiento en jeringas de plástico (jeringas Vygon nutrisafe2, n.º de cat. 1015.012). Estas jeringas se pueden usar para administrar NTRA-2112 reconstituido a través de una sonda nasogástrica de acuerdo con los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. Por lo tanto, para proporcionar una dosificación precisa, es importante determinar cuánta insulina, en caso de producirse, se pierde por unión no específica (p. ej., adsorción superficial) y/o degradación en recipientes de plástico que normalmente se utilizan para el almacenamiento. Los siguientes estudios comparan la estabilidad durante el almacenamiento de composiciones granuladas multiparticuladas reconstituidas en solución salina.

Preparación de la muestra

1. Solución de 0,01 UI/ml: NTRA-2112 se reconstituyó en tubos de ensayo de polipropileno usando solución salina a una concentración de 0,01 UI/ml diluyendo 3 sobres tubulares (0,02 UI/ST) en 4,5 ml de solución salina.

2. Solución de 0,05 UI/ml: NTRA-2112 se reconstituyó en tubos de ensayo de polipropileno usando solución salina a una concentración de 0,05 UI/ml diluyendo 3 sobres tubulares (0,1 UI/ST) en 4,5 ml de solución salina.

Análisis de las muestras:

1. Se prepararon tres soluciones de cada concentración, se restauraron y se ensayaron directamente en tubos de ensayo de polipropileno de 50 ml (Tabla 2).

2. Para el tiempo cero, se llenaron tres jeringas de 1 ml con 1 ml de cada concentración y posteriormente se decantó todo el contenido y se restituyó en tubo de ensayo de polipropileno de 50 ml.

3. Para la prueba de estabilidad de 4 horas, se llenaron tres jeringas de 1 ml con 1 ml de cada concentración y se colocaron a 5 °C. Después de ~4 horas, todo el contenido se decantó y se restituyó en un tubo de ensayo de polipropileno de 50 ml.

4. Para la prueba de estabilidad de 16 horas, se llenaron tres jeringas de 1 ml con 1 ml de cada concentración y se colocaron a 5 °C. Después de ~16 horas, todo el contenido se decantó y se restituyó en un tubo de ensayo de polipropileno de 50 ml.

5. Para la prueba de estabilidad de 24 horas, se llenaron tres jeringas de 1 ml con 1 ml de cada concentración y se colocaron a 5 °C. Después de ~24 horas, todo el contenido se decantó y se restituyó en un tubo de ensayo de polipropileno de 50 ml.

Método de cuantificación: La recuperación de insulina humana a partir de soluciones salinas almacenadas en jeringas de 1 ml (después de decantación y restauración en tubos de ensayo de polipropileno de 50 ml) se calcula frente a la solución directamente restaurada. Lo presentado en la Tabla 3 es el valor medio de la insulina humana recuperada de los experimentos realizados en tres experimentos. El porcentaje de recuperación calculado de insulina humana resumido en la Tabla 3 se calcula a partir de la relación entre el valor medio recuperado de jeringas de 1 ml y el valor de recuperación medio inicial proporcionado en la Tabla 2 para soluciones salinas de insulina humana almacenadas en tubos de polipropileno.

Tabla 2. Cantidad de insulina humana recuperada para 0,01 UI/ml y 0,05 UI/ml de NTRA-2112 reconstituida en solución salina y restaurada directamente en tubos de ensayo de polipropileno (control).

NTRA-2112 (g)	Volumen de muestra (ml)	Insulina humana recuperada - UI/ml
1722	5,616	0,012
1632	5,534	0,062

Tabla 3. Cantidad y porcentaje de recuperación de insulina humana para 0,01 UI/ml y 0,05 UI/ml de NTRA-2112 reconstituido en solución salina y almacenado en jeringas de 1 ml.

Muestra	Insulina humana recuperada - UI/ml (% de recuperación)			
	t = 0 h	t = 4,5 h	t = 16 h	t = 24 h
NTRA-2112 0,01 UI/ml	0,010 (81,2)	0,008 (66,7)	0,007 (55,6)	0,005 (39,4)
NTRA-2112 0,05 UI/ml	0,036 (58,1)	0,018 (28,4)	0,011 (18,0)	0,0108 (17,4)

Resultados: Los resultados de recuperación de las soluciones salinas de 0,01 UI/ml indican que se produce una rápida adsorción de la insulina humana, de modo que después de 4,5 h sólo se recupera el 67 % de la insulina humana. La recuperación disminuyó aún más para cada período posterior, con un mínimo de 39 % obtenido a las 24 h (Tabla 3).

Los resultados de recuperación de las soluciones salinas de 0,05 UI/ml son inferiores a los de las soluciones salinas de 0,01 UI/ml. A esta concentración, después de 4,5 h la recuperación media fue del 28 %. Al cabo de 24 h, la recuperación media fue del 17 % (Tabla 3).

Ejemplo 2b - Estudios de recuperación utilizando leche materna:

Se estudió la recuperación en uso de insulina humana en NTRA-2112 reconstituido en leche materna con una concentración de 0,0094 UI/ml y 0,047 UI/ml y se comparó con los resultados obtenidos utilizando soluciones salinas. La recuperación se registró a las 0 h, 24 h, 48 h y 72 h a partir de soluciones almacenadas en tubos de ensayo de polipropileno de 50 ml, así como en jeringas de 1 ml y 2,5 ml enfriadas a 5 °C.

El propósito del estudio fue determinar la cantidad de insulina humana recuperada en varios momentos durante el almacenamiento en jeringas de plástico (jeringas Vygon nutrisafe2 - n.º cat. 1015.012) y/o el paso a través de sondas de alimentación nasogástrica, ya que ambas pueden usarse para administrar soluciones de los granulados multiparticulados descritos en el presente documento a pacientes lactantes. Sin embargo, proporcionar una dosis precisa de insulina a través de sondas nasogástricas es un desafío porque, como se ha descrito anteriormente, la insulina se une de forma no específica a la superficie de dichos materiales plásticos. Por lo tanto, sería muy ventajosa una solución farmacéutica que proporcione altos niveles de recuperación de insulina después del almacenamiento y/o contacto con recipientes de plástico. Los siguientes estudios de recuperación muestran que las soluciones farmacéuticas que utilizan leche materna como líquido de reconstitución muestran una recuperación de insulina significativamente mayor en comparación con las soluciones farmacéuticas que utilizan solución salina como líquido de reconstitución.

Preparación de la muestra: Preparación de soluciones madre de bajo volumen (lv) y alto volumen (hv) en tubos de ensayo de polipropileno de 50 ml de acuerdo con lo siguiente para pruebas en uso (Tablas 4 y 5): Cada solución anterior se preparó agregando la cantidad especificada de leche materna y posteriormente la cantidad especificada de sobres tubulares. Las muestras se mezclaron con un agitador rotatorio y un vórtice hasta que se disolvieron por completo. El volumen total de muestra en la tabla anterior se basa en el peso de llenado promedio del medicamento utilizado teniendo en cuenta las densidades de la leche materna (1,025 g/ml) y la densidad general de la muestra (1,106 g/ml). Las densidades se midieron utilizando un picnómetro; se supone que las variaciones de peso en relación con los 0,5 g nominales del medicamento no tienen ningún efecto significativo sobre la densidad y se desestimaron.

Tabla 4. Preparación de soluciones en tubos de ensayo de polipropileno NTRA-2112 (0,02 UI/ST).

	Tubos de ensayo de PP de 50 ml (LV)	Tubos de ensayo de PP de 50 ml (HV)
N.º de réplicas:	12	12
Medicamento:	0,02 UI/st	0,02 UI/st
N.º, de sobres tubulares:	4	7
Leche materna humana (ml):	7,2	12,6
Volumen total (ml):	8,5	14,8
LV - Volumen bajo; HV - Volumen alto		

Tabla 5. Preparación de soluciones en tubos de ensayo de polipropileno NTRA-2112 (0,01 UI/ST).

	Tubos de ensayo de PP de 50 ml (LV)	Tubos de ensayo de PP de 50 ml (HV)
N.º de réplicas:	12	12
Medicamento:	0,1 UI/st	0,1 UI/st
Número de sobres tubulares:	4	7
Leche materna humana (ml):	7,2	12,6
Volumen total (ml):	8,4	14,8
LV - Volumen bajo; HV - Volumen alto		

Preparación de muestras para uso en jeringas de 1 y 2,5 ml:

Se prepararon soluciones madre individuales que contienen 25 sobres tubulares de NTRA-2112 0,1 UI/ST y NTRA-2112 0,02 UI/ST en 45 ml de leche materna. Las soluciones se mezclaron con un agitador rotatorio y se agitaron hasta que se disolvieron. A continuación, se llenaron doce jeringas de 1 ml y doce jeringas de 2,5 ml con 1 ml y 2,5 ml de solución, respectivamente de cada concentración. En cada intervalo de prueba, las jeringas se vaciaron en tubos de ensayo de polipropileno de 50 ml y se pesó el contenido para registrar la cantidad exacta administrada. Nota: las jeringas no fueron cebadas antes de su uso.

Tabla 6. Cantidad y porcentaje de recuperación de insulina humana para 0,0094 UI/ml y 0,047 UI/ml de NTRA-2112 reconstituido en leche materna y almacenado en tubos de ensayo de polipropileno de 50 ml (volumen bajo frente a alto) o jeringas de plástico de 1 ml y 2,5 ml.

Entrada	Muestra	Envase de almacenamiento	Insulina humana recuperada - UI/ml (% de recuperación)			
			t = 0 h	t = 24 h	t = 48 h	t = 72 h
1	NTRA-2112 0,0094 UI/ml	Tubo de ensayo de PP (volumen bajo ^a)	0,0092	0,008 (100)	0,0078 (84 ^b)	0,0086 (93)
2	NTRA-2112 0,0094 UI/ml	Tubo de ensayo de PP (volumen alto ^a)	0,0093	0,0094 (100)	0,079 (84 ^b)	0,0081 (87)
3	NTRA-2112 0,047 UI/ml	Tubo de ensayo de PP (volumen bajo ^a)	0,048	0,049 (102)	0,041 (85 ^b)	0,045 (93)
4	NTRA-2112 0,047 UI/ml	Tubo de ensayo de PP (volumen alto ^a)	0,049	0,049 (100)	0,042 (85 ^b)	0,047 (95)
5	NTRA-2112 0,0094 UI/ml	Jeringa de 1 ml	0,0092	0,0092 (99)	0,0079 (85 ^b)	0,0087 (94)
6	NTRA-2112 0,0094 UI/ml	Jeringa de 2,5 ml	0,0088	0,0085 (96)	0,076 (86 ^b)	0,0086 (98)
7	NTRA-2112 0,047 UI/ml	Jeringa de 1 ml	0,049	0,047 (96)	0,044 (90 ^b)	0,046 (94)
8	NTRA-2112 0,047 UI/ml	Jeringa de 2,5 ml	0,048	0,0046 (96)	0,042 (88 ^b)	0,046 (95)

^a Consulte las Tablas 4 y 5 para conocer la definición de formulaciones de volumen bajo (lv) y alto (hv). ^b Consulte el análisis a continuación para obtener una explicación de los resultados en el punto temporal de 48 h.

Resultados: Las recuperaciones resultantes de soluciones de 0,0094 y 0,047 UI/ml indican que la formulación en la leche materna es estable durante 72 h a 5 °C (nominal) en un tubo de ensayo de polipropileno de 50 ml con recuperaciones ≥ 87 % (Tabla 6, entradas 1-4).

También se encontró que las formulaciones de 0,0094 y 0,047 UI/ml eran estables cuando se almacenaron durante 72 h a 5 °C en jeringas de 1 ml y 2,5 ml con recuperaciones ≥ 94 % (Tablas 6, entradas 5-8). Los resultados en el intervalo de prueba de 48 horas son valores estimados, que son ~5 % más bajos de lo esperado de acuerdo con los datos de otros puntos temporales. Esto se debió a una aberración en la preparación de la curva de calibración estándar. Aún así, los datos muestran claramente que no hubo pérdida en la recuperación de 0 a 24 h, de 24 - 48 h, y de 48 - 72 h.

De acuerdo con los resultados de la Tabla 6, la reconstitución de NTRA-2112 en la leche materna mostró inesperadamente una mejora significativa en la recuperación de insulina en comparación con la misma en solución salina. Sin quedar ligados a teoría particular alguna, el uso de leche materna parece reducir sustancialmente la cantidad de insulina que se pierde por adsorción en la superficie plástica tanto de la jeringa como de la sonda de alimentación nasogástrica utilizada para administrar el tratamiento. También se encuentra que las composiciones son estables durante toda la duración del ensayo.

Preparación de muestras para uso en sondas de alimentación nasogástrica: Una solución madre única que contiene 10 sobres tubulares de NTRA-2112 0,1 UI/ST y NTRA-2112 0,02 UI/ST en 18 ml de leche materna. Las soluciones se mezclaron con un agitador rotatorio y se agitaron hasta que se disolvieron. A continuación, se llenaron tres jeringas de 5 ml con aproximadamente 5 ml de cada concentración y se montaron en una sonda de alimentación nasogástrica y la solución se empujó suavemente hacia un tubo de ensayo de polipropileno previamente pesado. Se volvió a pesar el tubo de ensayo para registrar la cantidad exacta de fórmula administrada. Las jeringas y las sondas nasogástricas no se cebaron antes de su uso. Todas las muestras se procesaron en cada intervalo de prueba diluyendo las soluciones de NTRA-2112 0,02 UI/st 20 veces en diluyente antes de la inyección y diluyendo cada solución preparada

en NTRA-2112 0,1 UI/st 100 veces antes de la inyección. La concentración nominal de inyección fue entonces de 0,0005 UI/ml de insulina humana.

Tabla 7. Cantidad y porcentaje de recuperación de insulina humana para 0,0094 UI/ml y 0,047 UI/ml de NTRA-2112 reconstituido en leche materna e inyectado con jeringas de 5 ml a través de sondas de alimentación nasogástrica.

Muestra	Ensayo	Insulina humana recuperada - UI/ml	% Recuperación de insulina humana - UI/ml
NTRA-2112 0,0094 UI/ml	Ensayo directo- en tubo de ensayo de PP ^a	0,0092	-
NTRA-2112 0,0094 UI/ml	Ensayo después de sonda ng ^b con jeringa de 5 ml	0,091	98
NTRA-2112 0,047 UI/ml	Ensayo directo- en tubo de ensayo de PP ^a	0,0485	-
NTRA-2112 0,047 UI/ml	Ensayo después de sonda ng ^b con jeringa de 5 ml	0,0476	98

^a PP = polipropileno ^b ng = nasogástrica

Resultados: Se encontró que las recuperaciones de formulaciones de 0,0094 y 0,047 UI/ml decantadas (alícuotas de 5 ml) a través de sondas de alimentación fueron del 98 %, lo que sugiere que no hay pérdidas significativas de insulina humana debido a la adsorción en la superficie del tubo (Tabla 7). Este sorprendente descubrimiento debería proporcionar dosis administradas más precisas y constantes cuando NTRA-2112 se reconstituya en la leche materna.

Ejemplo 3: Estudios de osmolalidad

Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que las soluciones farmacéuticas que son aproximadamente isoosmolares con respecto a la leche materna minimizarán los posibles efectos secundarios gastrointestinales en pacientes lactantes a los que se les administran por vía oral estos líquidos isoosmolares en comparación con pacientes a los que se les administran líquidos hipo o hiperosmolares. Se realizaron estudios para determinar la osmolalidad de las soluciones farmacéuticas que contienen los granulados multiparticulados de la presente divulgación. Los siguientes estudios demuestran que la reconstitución de NTRA-2112 en la leche materna proporciona valores de osmolalidad que son sustancialmente similares (es decir, aproximadamente isoosmolares) a los de una solución madre de leche materna.

Procedimiento general: Se reconstituyó un sobre tubular (0,02 UI/ST o 0,1 UI/ST) en 1,8 ml de solución salina. La osmolalidad se midió en el tiempo = 0 y después de 24 h y se comparó con una solución de control salina al 0,9 % p/v utilizando el método descrito en la Ph. Eur. 9.2 (01/2012:20235).

Tabla 8. Osmolalidad de la insulina reconstituida en solución salina

NTRA-2112 en sobre tubular (st) conc. UI/st	Solución de prueba	T (h)	Osmolalidad (mOsmol/kg)
-	0,9 % (p/v) de solución salina	0	284
-	0,9 % (p/v) de solución salina	24	284
0,1	1 sobre tubular en 1,8 ml de solución salina (0,9 % p/v)	0	559
0,1	1 sobre tubular en 1,8 ml de solución salina (0,9 % p/v)	24	564
0,02	1 sobre tubular en 1,8 ml de solución salina (0,9 % p/v)	0	552
0,02	1 sobre tubular en 1,8 ml de solución salina (0,9 % p/v)	24	550

Resultados: Los datos de la Tabla 8 muestran que NTRA-2112 reconstituido en solución salina presenta un aumento sustancial en la osmolalidad en comparación con la solución salina al 0,9 % p/v de referencia. La osmolalidad fue independiente de la concentración de insulina, ya que se obtuvieron resultados similares tanto para 0,02 UI/ST como para 0,1 UI/ST.

Procedimiento general: Se reconstituyó un sobre tubular (0,02 UI/ST o 0,1 UI/ST) en 1,8 ml de solución salina o leche materna, respectivamente. Se diluyeron 200 µl de solución reconstituida a 5,0 ml con leche materna y se midió la osmolalidad utilizando el método descrito en la Ph. Eur. 9.4, (01/2012:20235).

Tabla 9. Osmolalidad de la insulina reconstituida en leche materna (o solución salina) y diluida con leche materna.

Sobre tubular de NTRA-2112 (uds) (UI/uds)	Disolvente de reconstitución	Osmolalidad (mOsmol/kg)
0,02	solución salina	322
0,02	solución salina	323
0,1	solución salina	323
0,1	solución salina	329
Referencia: solución salina (NaCl 0,9 %)		284
0,02	leche humana	323
0,02	leche humana	321
0,1	leche humana	326
0,1	leche humana	329
Referencia - leche humana		306-308
Ref. - 0,4 ml de solución salina hasta 10 ml de leche materna humana		303-305

Resultados: El medicamento NTRA-2112 se reconstituyó en solución salina o leche materna y se diluyó de acuerdo con el manual de farmacia (1:25) para imitar el escenario de tratamiento de la vida real. A modo de comparación, también se prepararon dos soluciones de control: leche humana, así como una solución salina/leche humana. Independientemente del disolvente de reconstitución y del sobre tubular utilizados, la osmolalidad medida se mantuvo en un intervalo estrecho de 321 a 329 mOsmol/kg (Tabla 9). Asimismo, se encontró que los controles tenían una osmolalidad similar en el intervalo de 303-308. Esto muestra que el producto después de la reconstitución no tiene una osmolalidad significativamente mayor o diferente en comparación con la leche materna humana.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición granulada multiparticulada que comprende gránulos, incluyendo cada uno partículas de insulina dispersadas en partículas de maltodextrina, en donde la relación en peso entre maltodextrina:insulina es de aproximadamente 140.000:1 a aproximadamente 750.000:1, en donde el granulado multiparticulado está sustancialmente exento de capas de insulina y maltodextrina, y además en donde el granulado multiparticulado tiene una uniformidad de contenido de aproximadamente 90-120 % con una desviación estándar relativa (DER) de no más de aproximadamente 5 %.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, que tiene un tamaño de partícula que varía de aproximadamente 125 μm a aproximadamente 1000 μm y un tamaño de partícula promedio que varía de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 600 μm , distribución monomodal.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de insulina en las partículas de insulina varía de aproximadamente 0,0001 % en peso a aproximadamente 0,04 % en peso.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente el 6,5 % en peso.
- 20 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde las partículas de insulina incluyen no más de aproximadamente el 5 % en peso de desamino insulina A-21 humana.
- 25 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde las partículas de insulina incluyen no más de aproximadamente el 15 % en peso de proteínas relacionadas totales.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde al menos el 80 % de la composición de materia se disuelve en 5 minutos cuando se dispersa en 2/3 en peso de solución salina al 0,9 % a 25 °C mezclando con vórtice a 600 rpm.
- 30 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la concentración de insulina en el producto terminado es de 0,04 a 8 UI/g.
- 35 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que tiene un índice de fluidez de 10 a 30 segundos por 100 g cuando se pasa a través de un orificio de 10 mm.

Fig. 1

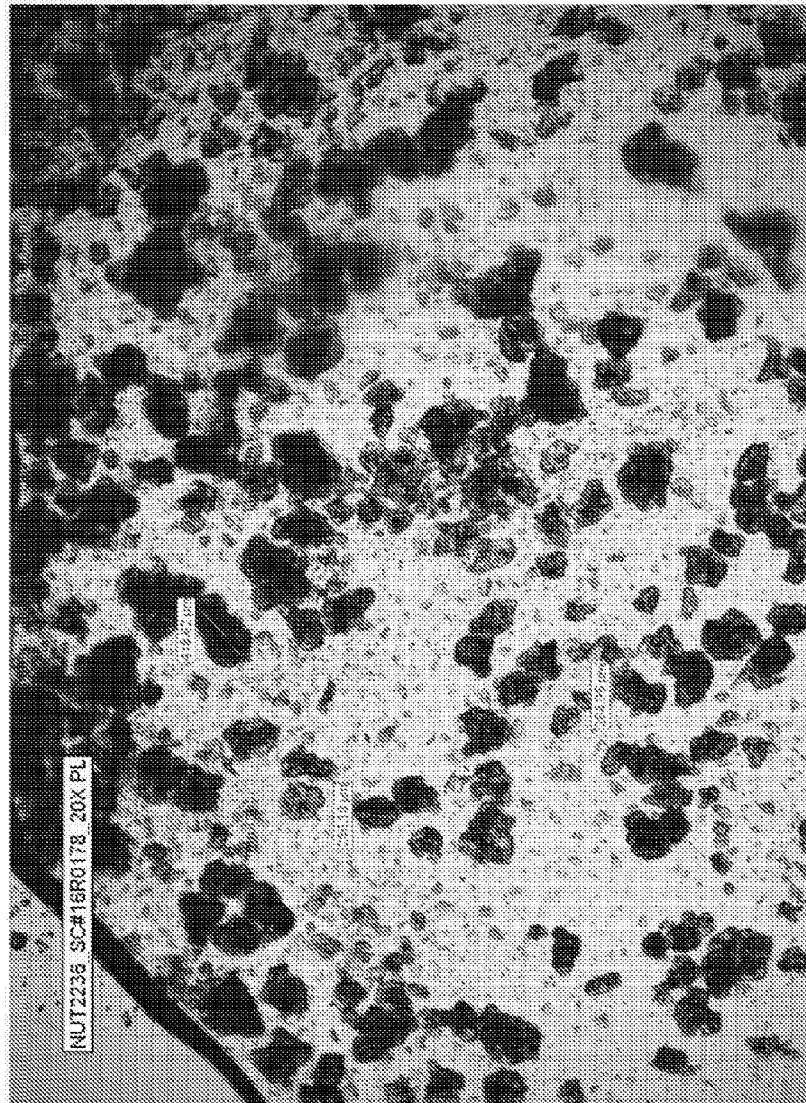


Fig. 2

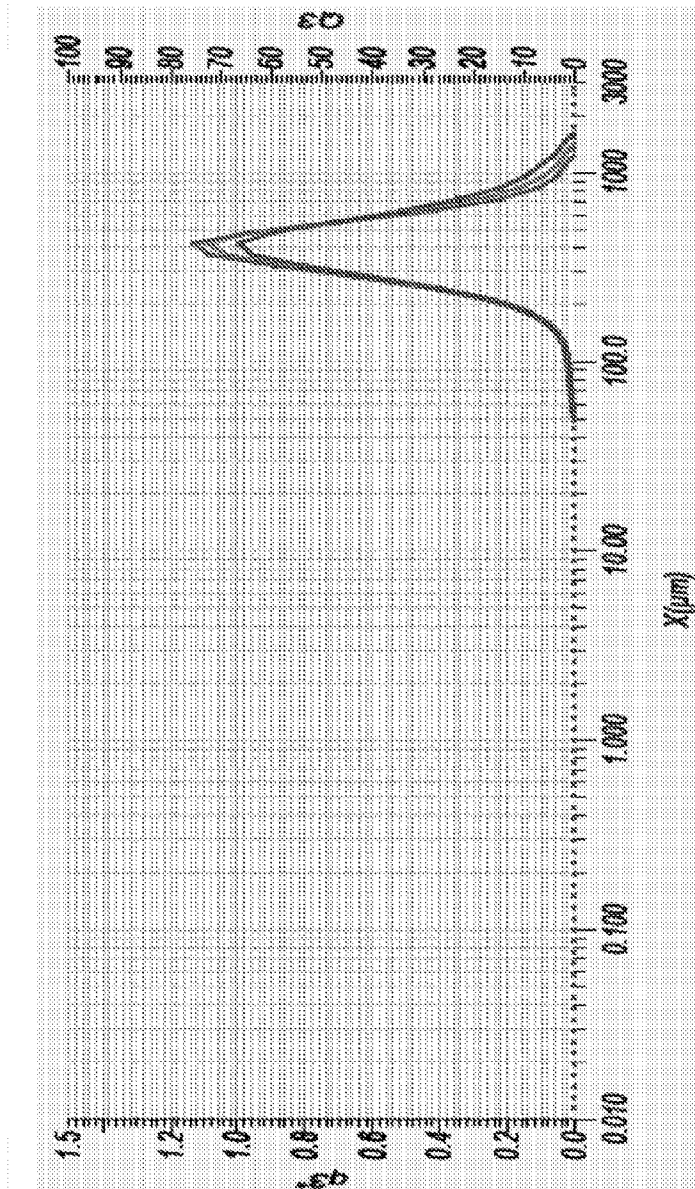


Fig. 3

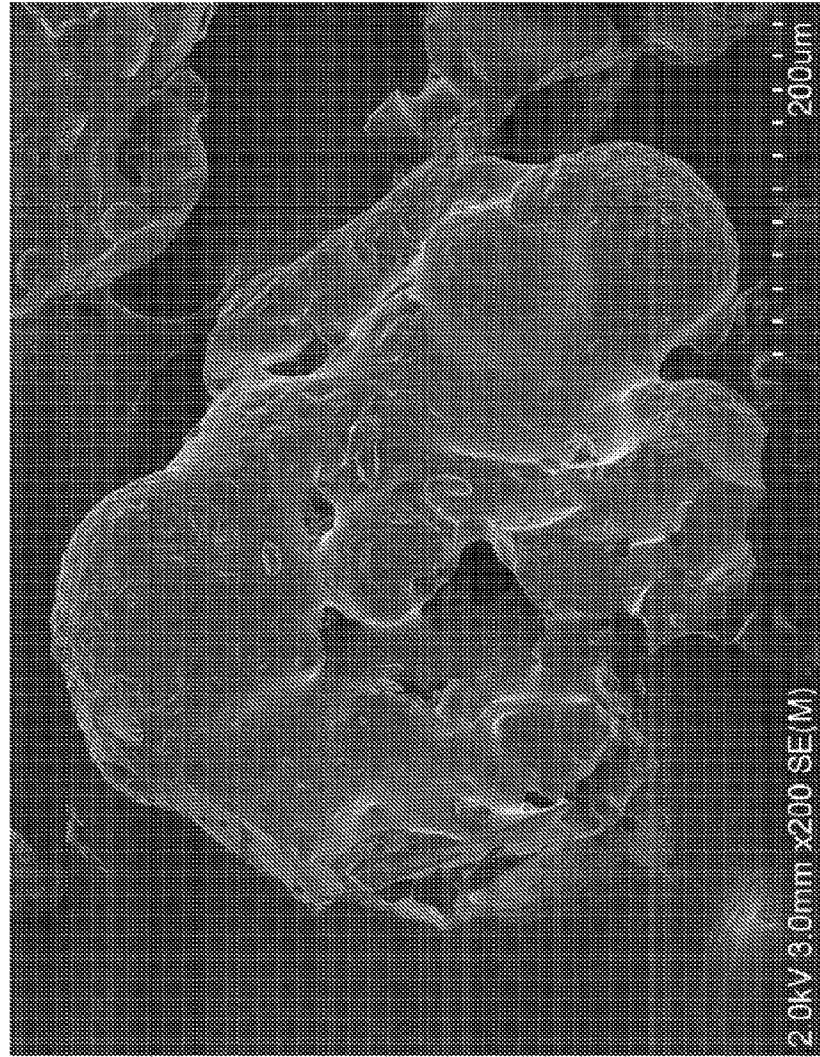


Fig. 4

