

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 180**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 38/28	(2006.01)
A61K 33/30	(2006.01)
A61K 38/06	(2006.01)
A61P 5/50	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2017 PCT/GB2017/052940**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018 WO18060735**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2017 E 17780865 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2023 EP 3518892**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de insulina**

30 Prioridad:

29.09.2016 GB 201616509
21.10.2016 GB 201617866
05.05.2017 GB 201707190

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2023

73 Titular/es:

ARECOR LIMITED (100.0%)
Chesterford Research Park, Little Chesterford,
Saffron Walden
CB10 1XL, GB

72 Inventor/es:

GERRING, DAVID;
HOWELL, SARAH;
JEZEK, JAN y
ZAKRZEWSKI, LEON

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

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

ES 2 954 180 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

Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de insulina

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere *inter alia* a formulaciones líquidas acuosas de acción rápida de insulina y análogos de insulina. Dichas composiciones son adecuadas para el tratamiento de sujetos que padecen de diabetes mellitus, especialmente diabetes mellitus de Tipo I.

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus ("diabetes") es un trastorno metabólico asociado con un mal control de los niveles de azúcar en la sangre que conduce a hipo o hiperglucemia. La diabetes no tratada puede provocar complicaciones microvasculares y macrovasculares graves, incluyendo enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética. Los dos tipos principales de diabetes son (i) la diabetes de Tipo 1 que resulta de que el páncreas no produce insulina para la cual el tratamiento habitual es la terapia de reemplazo de insulina y (ii) la diabetes de Tipo 2 en la que los pacientes producen insulina insuficiente o tienen resistencia a la insulina y para la cual los tratamientos incluyen agentes sensibilizantes a la insulina (tales como metformina o pioglitazona), secretagogos de insulina tradicionales (tales como sulfonilureas), inhibidores de SGLT2 (tales como dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina) que reducen la absorción de glucosa en los riñones y así promueven la excreción de glucosa, agonistas de GLP-1 (tales como exenatida y dulaglutida) que estimulan la liberación de insulina de las células beta pancreáticas e inhibidores de DPPIV (tales como sitagliptina o vildagliptina) que inhiben la degradación de GLP-1, lo que provoca un aumento de la secreción de insulina. Los

20

25

Para pacientes que requieren terapia de reemplazo de insulina, es posible un rango de opciones terapéuticas. El uso de insulina humana recombinante ha sido superado recientemente por el uso de análogos de insulina que tienen propiedades modificadas, por ejemplo, tienen una acción más prolongada o acción más rápida que la insulina normal. Por lo tanto, un régimen común para un paciente implica recibir una insulina basal de acción prolongada suplementada con una insulina de acción rápida a la hora de las comidas.

30

La insulina es una hormona peptídica formada por dos cadenas (cadena A y cadena B, con una longitud, respectivamente, de 21 y 30 aminoácidos) unidas mediante puentes disulfuro. La insulina existe normalmente a pH neutro en forma de hexámero, comprendiendo cada hexámero tres dímeros unidos entre sí por iones de zinc. Se sabe que los residuos de histidina en la insulina están implicados en la interacción con los iones de zinc. La insulina se almacena en el cuerpo en forma hexamérica, pero la forma de monómero es la forma activa. Tradicionalmente, las composiciones terapéuticas de insulina también se han formulado en forma hexamérica en presencia de iones de zinc. Típicamente, hay aproximadamente tres cationes de zinc por hexámero de insulina. Se ha apreciado que la forma hexamérica se absorbe desde el sitio de la inyección considerablemente más lentamente que las formas monomérica y dimérica. Por lo tanto, se puede lograr un inicio más rápido de la acción de la insulina si la forma hexamérica se desestabiliza, lo que permite una disociación más rápida del hexámero unido al zinc en dímeros y monómeros en el espacio subcutáneo después de la inyección. Se han diseñado por ingeniería genética tres análogos de insulina con este principio en mente. Un primero es la insulina lispro (Humalog®) en la que los residuos 28 y 29 de la cadena B (Pro y Lys respectivamente) están invertidos, un segundo es la insulina aspart (NovoRapid®/NovoLog®) en la que el residuo 28 de la cadena B, normalmente Pro, se reemplaza por Asp, y un tercero es la insulina glulisina (Apidra®) en la que el residuo 3 de la cadena B, normalmente Asn, se reemplaza por Lys y el residuo 29 de la cadena B, normalmente Lys, se reemplaza por Glu.

35

40

45

50

Si bien los análogos de insulina de acción rápida existentes pueden lograr un inicio de acción más rápido, se ha apreciado que se pueden lograr insulinas de acción aún más rápida ("acción ultrarrápida") eliminando los cationes de zinc de la insulina en total. Desafortunadamente, la consecuencia de la disociación del hexámero es típicamente un deterioro considerable en la estabilidad de la insulina tanto con respecto a la estabilidad física (p. ej., estabilidad frente a la agregación) como a la estabilidad química (p. ej., estabilidad frente a la desamidación). Por ejemplo, se sabe que la insulina o los análogos de insulina monoméricos que tienen un inicio de acción rápido se agregan y se vuelven físicamente inestables muy rápidamente debido a que la formulación de agregados insolubles procede a través de monómeros de insulina. En la técnica se han descrito varios enfoques para abordar este problema:

55

60

US5.866.538 (Norup) describe preparaciones de insulina con una estabilidad química superior que comprenden insulina humana o un análogo o derivado de la misma, glicerol y/o manitol y 5 mM a 100 mM de un halogenuro (p. ej., NaCl).

65

US7.205.276 (Boderke) aborda los problemas de estabilidad asociados con la preparación de formulaciones

libres de zinc de insulina y derivados y análogos de insulina y describe una formulación líquida acuosa que comprende al menos un derivado de insulina, al menos un tensioactivo, opcionalmente al menos un conservante y, opcionalmente, al menos uno de un agente de isotonicidad, un tampón y un excipiente, en donde la formulación es estable y libre de o contiene menos del 0,4 % (p. ej., menos del 0,2 %) en peso de zinc basado en el contenido de insulina de la formulación. El tensioactivo preferido parece ser el polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán polioxietilenado (20)).

US2008/0194461 (Maggio) describe formulaciones de péptidos y polipéptidos que incluyen insulina que contienen un glucósido de alquilo, cuyo componente se dice que reduce la agregación y la inmunogenicidad.

WO2012/006283 (Pohl) describe formulaciones que contienen insulina junto con un quelante de zinc tal como etilendiaminotetraacetato (EDTA). Se dice que la modulación del tipo y la cantidad de EDTA cambia el perfil de absorción de la insulina. El EDTA de calcio es la forma preferida de EDTA ya que se dice que está asociado con la reducción del dolor en el sitio de la inyección y es menos probable que elimine el calcio del cuerpo. Las formulaciones preferidas también contienen citrato que se dice que mejora aún más la absorción y mejora la estabilidad química de la formulación.

US2010/0227795 (Steiner) describe una composición que comprende insulina, un agente disociante tal como ácido cítrico o citrato de sodio y un quelante de zinc tal como EDTA en donde la formulación tiene un pH fisiológico y es una solución acuosa transparente. Se dice que las formulaciones tienen una estabilidad mejorada y un inicio de acción rápido.

WO2015/120457 (Wilson) describe formulaciones de insulina de acción ultrarrápida estabilizadas que comprenden insulina en combinación con un quelante de zinc tal como EDTA, un agente de disolución/estabilización tal como ácido cítrico, una sal de magnesio, un compuesto de zinc y, opcionalmente, excipientes.

Se han descrito enfoques adicionales para acelerar la absorción y el efecto de la insulina mediante el uso de aditivos acelerantes específicos:

WO91/09617 (Jorgensen) informa que la nicotinamida o el ácido nicotínico o una sal del mismo aumenta la velocidad de absorción de la insulina de las preparaciones acuosas administradas por vía parenteral.

WO2010/149772 (Olsen) describe una formulación que comprende insulina, un compuesto nicotínico y arginina. Se dice que la presencia de arginina mejora la estabilidad química de la formulación.

WO2015/171484 (Christe) describe formulaciones de insulina de acción rápida en donde el inicio de la acción y/o la absorción de la insulina es más rápida debido a la presencia de treprostnil.

US2013/0231281 (Soula) describe una composición en solución acuosa que comprende insulina o un análogo de insulina y al menos un oligosacárido cuyo grado promedio de polimerización está entre 3 y 13 y cuyo índice de polidispersidad es superior a 1,0, teniendo dicho oligosacárido grupos funcionales carboxilo parcialmente sustituidos, siendo salificables los grupos funcionales carboxilo no sustituidos. Se dice que dicha formulación es de acción rápida.

PCT/GB2017/051254 (Arecor Limited) describe una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende insulina o un análogo de insulina, zinc iónico, un agente quelante y polisorbato 80.

WO2016/100042 (Eli Lilly and Company) describe una composición de insulina humana o análogo de insulina que incluye concentraciones específicas de citrato, cloruro, en algunos casos incluyendo la adición de cloruro de sodio, zinc y, opcionalmente, cloruro de magnesio y/o tensioactivo, que se dice que tiene una acción farmacocinética y/o farmacodinámica más rápida que las formulaciones comerciales de productos análogos de insulina existentes.

WO2011/094632 (The UAB Research Foundation) divulga composiciones farmacéuticas que incluyen glicósidos de alquilo mezclados con al menos uno de los análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada para el tratamiento de trastornos tales como la diabetes.

US7.998.927 (Aegis Therapeutics, LLC) divulga composiciones que contienen glucósidos de alquilo y métodos para aumentar la estabilidad, reducir la agregación y la inmunogenicidad, aumentar la actividad biológica y reducir o prevenir la formación fibrilar de péptido-1 similar al glucagón.

Las formulaciones de insulina de acción rápida disponibles comercialmente están disponibles como formulaciones de 100 U/ml (Humalog® (insulina lispro), NovoRapid® (también conocida como NovoLog®, insulina aspart) y Apidra® (insulina glulisina)) y formulaciones de 200 U/ml (Humalog®). Las formulaciones que tienen una mayor concentración de compuesto de insulina son deseables, p. ej., para pacientes que requieren

dosis de insulina más altas, tales como pacientes obesos o pacientes que han desarrollado resistencia a la insulina. Las formulaciones que tienen una mayor concentración de insulina son, por lo tanto, deseables para estas categorías de pacientes, ya que la dosis alta requerida puede administrarse en un volumen más pequeño. Si bien el desarrollo de la formulación de Humalog® de 200 U/ml fue un paso importante hacia la comodidad del paciente en las situaciones descritas anteriormente, sigue existiendo una gran necesidad de desarrollar formulaciones de insulinas de acción rápida en concentraciones considerablemente más altas, tales como 500 U/ml o 1.000 U/ml manteniendo el inicio rápido de acción.

Sin embargo, un problema conocido asociado con el uso de formulaciones que contienen concentraciones más altas de compuesto de insulina, en particular compuestos de insulina de acción rápida, es que se reducen los efectos de acción rápida observados en formulaciones de baja concentración (o bajo contenido), p. ej., 100 U/ml de compuesto de insulina. Por lo tanto, se ha observado que el aumento de la concentración del compuesto de insulina conduce a un inicio de acción más lento incluso si se administra la misma dosis, véase, por ejemplo, de la Peña et al. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Human Regular U-500 Insulin Versus Human Regular U-100 Insulin in Healthy Obese Subjects*, *Diabetes Care*, 34, p 2496-2501, 2011.

Sería deseable que estuvieran disponibles análogos o formulaciones de insulina que fueran de acción ultrarrápida, por lo que se asemejarían más a la actividad de la insulina fisiológica. También sigue existiendo la necesidad en la técnica de proporcionar formulaciones adicionales, y preferiblemente mejoradas, de insulina y análogos de insulina que sean de acción rápida y estables. Además, existe la necesidad de proporcionar formulaciones de concentración más alta de compuesto de insulina, en donde se mantenga la velocidad de inicio de la acción del compuesto de insulina.

Breve compendio de la invención

Según la invención, se proporciona una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C ("la formulación de la invención"). En algunas realizaciones, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo. En realizaciones adicionales, la especie de unión a zinc es citrato.

Las formulaciones de la invención proporcionan insulina en una forma que es de acción rápida o ultrarrápida con buena estabilidad física y química. Como se señaló en la discusión de antecedentes anterior, el uso de EDTA para quelar los iones de zinc en la insulina hexamérica aumenta la rapidez de acción, pero a costa de una estabilidad muy reducida. Sin limitarse a la teoría, los presentes inventores han apreciado que el uso de zinc junto con especies que se unen al zinc con menor fuerza puede lograr efectos similares en términos de velocidad de acción y sus efectos moderadamente desestabilizadores pueden reducirse o eliminarse mediante el uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo.

Las formulaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de sujetos que padecen de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus de Tipo 1, especialmente para la administración a la hora de las comidas.

Como puede verse a partir de los ejemplos adjuntos, las formulaciones de la invención son significativamente más estables que las correspondientes formulaciones sin tensioactivo no iónico. Las formulaciones logran una rápida velocidad de acción de la insulina y son más estables que las formulaciones de insulina de acción rápida de la técnica anterior que contienen EDTA.

Descripción del listado de secuencias

SEQ ID NO: 1: cadena A de insulina humana

SEQ ID NO: 2: cadena B de insulina humana

SEQ ID NO: 3: cadena B de insulina lispro

SEQ ID NO: 4: cadena B de insulina aspart

SEQ ID NO: 5: cadena B de insulina glulisina

Figuras

5 Fig. 1. Perfiles farmacodinámicos de las Formulaciones 1-3 del Ejemplo 4 en un modelo validado de cerdo miniatura diabético de Yucatán.

Fig. 2. Perfil farmacodinámico de las Formulaciones 13A y 13B del Ejemplo 13 en un modelo validado de cerdo miniatura diabético de Yucatán.

10

Fig. 3. Perfiles farmacodinámicos de las Formulaciones 14A-14D del Ejemplo 14 en un modelo validado de cerdo miniatura diabético de Yucatán.

15 Fig. 4. Perfiles farmacocinéticos de las Formulaciones 14A-14C del Ejemplo 14 en un modelo validado de cerdo miniatura diabético de Yucatán.

Fig. 5. Perfiles farmacodinámicos de las Formulaciones 15A-15D del Ejemplo 15 en un modelo validado de cerdo miniatura diabético de Yucatán.

20 Fig. 6. Perfiles farmacocinéticos de las Formulaciones 15A, 15B y 15D del Ejemplo 15 en un modelo validado de cerdo miniatura diabético de Yucatán.

Descripción detallada de la invención

25 Tal y como se usa en la presente memoria, "compuesto de insulina" se refiere a insulina y análogos de insulina.

Tal y como se usa en la presente memoria, "insulina" se refiere a insulina humana nativa que tiene una cadena A y una cadena B como se muestra en las SEQ ID NO. 1 y 2 y que contienen y están conectadas por puentes disulfuro como en la molécula nativa (Cys A6-Cys A11, Cys B7 a Cys A7 y Cys-B19-Cys A20). La insulina es adecuadamente insulina recombinante.

30

"Análogo de insulina" se refiere a un análogo de insulina que es un agonista del receptor de insulina y tiene una secuencia de aminoácidos modificada, tal como que contiene 1 o 2 cambios de aminoácidos en la secuencia de la cadena A o B (especialmente, la cadena B). Deseablemente, dichas modificaciones de aminoácidos pretenden reducir la afinidad de la molécula por el zinc y, por lo tanto, aumentar la velocidad de acción. Así, deseablemente, un análogo de insulina tiene una velocidad de acción que es la misma o preferiblemente mayor que la de la insulina. La velocidad de acción de la insulina o un análogo de la insulina puede determinarse en el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse Ejemplos, Métodos Generales (c)). Los análogos de insulina ejemplares incluyen análogos de acción más rápida tales como insulina lispro, insulina aspart e insulina glulisina. Estas formas de insulina tienen la cadena A de la insulina humana, pero cadenas B variantes - véanse las SEQ ID NO. 3-5. Otros análogos de acción más rápida se describen en EP0214826, EP0375437 y EP0678522. Adecuadamente, el compuesto de insulina es un compuesto de insulina de acción rápida, en donde "acción rápida" se define como un compuesto de insulina que tiene una velocidad de acción que es mayor que la de la insulina humana nativa, p. ej., según se mide usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse Ejemplos, Métodos Generales (c)).

35

40

45

En una realización, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante. En otra realización, es insulina lispro. En otra realización, es insulina aspart. En otra realización, es insulina glulisina.

50

El término "formulación farmacéutica líquida acuosa", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una formulación adecuada para uso terapéutico en la que el componente acuoso es o comprende agua, preferiblemente agua destilada, agua desionizada, agua para inyección, agua estéril para inyección o agua bacteriostática para inyección. Las formulaciones farmacéuticas líquidas acuosas de la invención son formulaciones en solución en las que todos los componentes se disuelven en agua.

55

La concentración del compuesto de insulina en la formulación estará típicamente en el rango de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, p. ej., 50-200 U/ml. Una formulación ejemplar contiene compuesto de insulina a una concentración de 100 U/ml (alrededor de 3,6 mg/ml). Otro rango de interés es 500-1.000 U/ml, p. ej., 800-1.000 U/ml y otra formulación ejemplar contiene compuesto de insulina a una concentración de 1.000 U/ml (alrededor de 36 mg/ml). Otro rango de interés es 50-1.000 U/ml.

60

En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 10-500 U/ml, p. ej., 10-500 U/ml, 20-500 U/ml, 20-500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-500 U/ml, 100-500 U/ml o 100-500 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 10-400 U/ml, p. ej., 10 a 400 U/ml, 20-400 U/ml, 20-400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-400 U/ml, 100-400 U/ml o 100-400 U/ml. En una

65

- realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 10-300 U/ml, p. ej., 10-<300 U/ml, 20-300 U/ml, 20-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml o 100-<300 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 10-250 U/ml, p. ej., 10-<250 U/ml, 20-250 U/ml, 20-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml o 100-<250 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 10-200 U/ml, p. ej., 10-<200 U/ml, 20-200 U/ml, 20-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml o 100-<200 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 10-100 U/ml, p. ej., 10-<100 U/ml, 20-100 U/ml, 20-<100 U/ml, 50-100 U/ml o 50-<100 U/ml.
- 10 En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 400-1.000 U/ml, p. ej., >400-1.000 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 500-1.000 U/ml, p. ej., >500-1.000 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 600-1.000 U/ml, p. ej., >600-1.000 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 700-1.000 U/ml, p. ej., >700-1.000 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 750-1.000 U/ml, p. ej., >750-1.000 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 800-1.000 U/ml, p. ej., >800-1.000 U/ml. En una realización, la concentración del compuesto de insulina en la formulación es 900-1.000 U/ml, p. ej., >900-1.000 U/ml.
- 15 "U/ml", tal y como se usa en la presente memoria, describe la concentración del compuesto de insulina en términos de una unidad por volumen, en donde "U" es la unidad internacional de actividad de la insulina (véase, p. ej., la Farmacopea Europea 5.0, Insulina Humana, p 1800 -1802).
- 20 Las formulaciones de la invención contienen zinc iónico, es decir, iones Zn^{2+} . La fuente del zinc iónico será típicamente una sal de zinc soluble en agua tal como $ZnCl_2$, ZnO , $ZnSO_4$, $Zn(NO_3)_2$ o $Zn(\text{acetato})_2$ y más adecuadamente $ZnCl_2$ o ZnO .
- 25 La concentración del zinc iónico en la formulación típicamente será más del 0,05 %, p. ej., más del 0,1 %, p. ej., más del 0,2 %, más del 0,3 % o más del 0,4 % en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación. Por lo tanto, la concentración del zinc iónico en la formulación puede ser superior al 0,5 % en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación, por ejemplo, 0,5-1 %, p. ej., 0,5-0,75 %, p. ej., 0,5-0,6 % en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación. Para los propósitos del cálculo, se excluye el peso del contraión respecto al zinc. La concentración del zinc iónico en la formulación (por ejemplo, para una formulación que contiene 100 U/ml de compuesto de insulina) típicamente será más de 0,015 mM, p. ej., más de 0,03 mM, p. ej., más de 0,06 mM, más de 0,09 mM o más de 0,12 mM. Por lo tanto, la concentración de zinc iónico en la formulación puede ser más de 0,15 mM, por ejemplo, 0,15-0,60 mM, p. ej., 0,20-0,45 mM, p. ej., 0,25-0,35 mM.
- 30 En una formulación, p. ej., que contiene 1.000 U/ml de compuesto de insulina, la concentración del zinc iónico será típicamente más de 0,15 mM, p. ej., más de 0,3 mM, p. ej., más de 0,6 mM, más de 0,9 mM o más de 1,2 mM. Así, la concentración de zinc iónico en la formulación puede ser más de 1,5 mM, por ejemplo, 1,5-6,0 mM, p. ej., 2,0-4,5 mM, p. ej., 2,5-3,5 mM.
- 35 Las formulaciones de la invención contienen una especie de unión a zinc. La especie de unión a zinc debe ser capaz de formar complejos con el zinc iónico y tendrá una constante de estabilidad de unión al metal $\log K$ con respecto a la unión del ion de zinc de 4,5-12,3, según se determina a 25 °C. Se pueden usar las constantes de estabilidad de unión de metales enumeradas en la base de datos de referencia 46 del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (Constantes de Estabilidad Seleccionadas Críticamente de Complejos Metálicos). La base de datos típicamente enumera las constantes $\log K$ determinadas a 25 °C. Por lo tanto, la idoneidad de una especie de unión de zinc para la presente invención puede determinarse en base a su constante de estabilidad para la unión de metal $\log K$ con respecto a la unión de zinc, medida a 25 °C y citada por la base de datos. La especie de unión a zinc también se puede describir como un "acelerante" en las formulaciones según la invención. Las especies de unión a zinc ejemplares incluyen aniones orgánicos polidentados. Por lo tanto, una especie de unión a zinc preferida es el citrato ($\log K = 4,93$) que puede, por ejemplo, emplearse como citrato trisódico. Los ejemplos adicionales incluyen pirofosfato ($\log K = 8,71$), aspartato ($\log K = 5,87$), glutamato ($\log K = 4,62$), cisteína ($\log K = 9,11$), cistina ($\log K = 6,67$) y glutatión ($\log K = 7,98$). Otras posibles especies de unión a zinc incluyen sustancias que pueden contribuir con un par de electrones solitarios o densidad de electrones para la interacción con el zinc iónico, tales como las aminas polidentadas, incluidas la etilendiamina ($\log K = 5,69$), la dietilentriamina (DETA, $\log K = 8,88$) y la trietilentetramina (TETA, $\log K = 11,95$); y sustancias aromáticas o heteroaromáticas que pueden contribuir con un par de electrones solitarios, especialmente aquellas que comprenden un resto de imidazol tal como la histidina ($\log K = 6,51$). Por lo tanto, en una realización, la especie de unión a zinc que tiene un $\log K$ con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-12,3 se selecciona de citrato, pirofosfato, aspartato, glutamato, cisteína, cistina, glutatión, etilendiamina, histidina, DETA y TETA.
- 40 En una realización, la especie de unión a zinc tendrá una constante de estabilidad de unión de metal $\log K$ con

respecto a la unión de iones de zinc de 4,5-10 a 25 °C.

5 La concentración más adecuada de la especie de unión a zinc dependerá del agente y su valor de logK y típicamente estará en el rango de 1-100 mM, p. ej., 1-50 mM, 5-50 mM, 10-50 mM, 20-50 mM, 30-50 mM, 40-50 mM, 15-60 mM, 30-60 mM, 20-30 mM o 10-30 mM, en particular, 15-60 mM, p. ej., 20-50 mM. La concentración de la especie de unión a zinc se puede ajustar de acuerdo con la concentración particular del compuesto de insulina presente en la composición con el fin de proporcionar el efecto acelerante deseado. En una realización particular, la especie de unión a zinc es citrato. En una realización adicional, el concentrado del citrato es de 1-100 mM, p. ej., 15 -60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM.

10 Por ejemplo, la concentración de la especie de unión a zinc en la formulación puede estar típicamente en el rango de 1-50 mM, más preferiblemente 5-50 mM, p. ej., 10-50 mM, p. ej., 10-30 mM, más preferiblemente alrededor de 20 mM (p. ej., 22 mM), especialmente cuando la especie de unión a zinc es citrato o histidina y especialmente para formulaciones de 100 U/ml de compuesto de insulina. Adecuadamente, la concentración de la especie de unión a zinc en la formulación es 10-50 mM, p. ej., 30-50 mM, p. ej., 40-50 mM, más preferiblemente alrededor de 44 mM cuando la especie de unión a zinc es citrato o histidina para formulaciones de 1.000 U/ml de compuesto de insulina.

20 En una realización, la concentración de la especie de unión a zinc es 10 mM o más. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato y la concentración del citrato es 10 mM o más, p. ej., 1-100 mM, 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM.

25 Las especies aniónicas de unión a zinc pueden emplearse en forma de ácido libre o de sal, tal como una forma de sal con iones de sodio o calcio, especialmente iones de sodio.

Se puede emplear una mezcla de especies de unión a zinc, aunque se prefiere una sola especie de unión a zinc.

30 Adecuadamente, la relación molar de zinc iónico a especie de unión a zinc en la formulación está en el rango 1:1 a 1:1.000, p. ej., 1:1 a 1:500, p. ej., 1:1 a 1:250 o 1:3 a 1:500, p. ej., 1:3 a 1:175.

35 Por ejemplo, una relación molar adecuada de zinc iónico a especie de unión a zinc es 1:10-1:500, p. ej., 1:20-1:500, p. ej., 1:20-1:100 o 1:40- 1:250, p. ej., 1:40-1:90 o 1:60-1:200, p. ej., 1:60-1:80, especialmente para citrato o histidina como especies de unión a zinc. Los siguientes rangos son de particular interés, especialmente para citrato o histidina como especies de unión a zinc: 1:10-1:500, p. ej., 1:10-1:200, p. ej., 1:10 a 1:100, p. ej., 1:10-1:50, p. ej., 1:10 a 1:30, p. ej., 1:10 a 1:20 (especialmente para la formulación de 1.000 U/ml de compuesto de insulina) o 1:50-1:100, p. ej., 1:60-1:80 (especialmente para la formulación de 100 U/ml compuesto de insulina).

40 Por ejemplo, una formulación que contiene 100 U/ml de compuesto de insulina puede contener alrededor de 0,3 mM de zinc iónico (es decir, alrededor de 19,7 µg/ml de zinc iónico, es decir, alrededor del 0,54 % en peso de zinc basado en el peso de compuesto de insulina en la formulación) y alrededor de 15-30 mM, p. ej., 20-30 mM de especie de unión a zinc (especialmente citrato).

45 Por ejemplo, una formulación que contiene 1.000 U/ml de compuesto de insulina puede contener alrededor de 3 mM de zinc iónico (es decir, alrededor de 197 µg/ml de zinc iónico, es decir, alrededor del 0,54 % en peso de zinc basado en el peso de compuesto de insulina en la formulación) y alrededor de 30-60 mM, p. ej., 40-60 mM de especie de unión a zinc (especialmente citrato).

50 En una realización, la relación entre la concentración del compuesto de insulina (U/ml) y la especie de unión a zinc (mM) en la formulación está en el rango 100:1 a 2:1, p. ej., 50:1 a 2:1, p. ej., 40:1 a 2:1.

55 Las formulaciones de la invención están sustancialmente libres de especies de unión a zinc que tienen una constante de estabilidad de unión de metal logK con respecto a la unión de zinc de más de 12,3 según se determina a 25 °C. Específicamente, las formulaciones de la invención están sustancialmente libres de EDTA (logK = 14,5). Los ejemplos adicionales de especies de unión a zinc que tienen una constante de estabilidad de unión al metal logK con respecto a la unión al zinc de más de 12,3 a evitar incluyen EGTA (logK = 12,6). En general, las formulaciones de la invención estarán sustancialmente libres de ligandos tetradentados o ligandos de mayor denticidad. En una realización, las formulaciones de la invención también están sustancialmente libres de especies de unión a zinc que tienen una constante de estabilidad de unión de metal logK con respecto a la unión de ion de zinc de 10-12,3 según se determina a 25 °C. "Sustancialmente libre" significa que la concentración de especie de unión a zinc que tienen una constante de estabilidad de unión al metal logK con respecto a la unión de zinc como se especifica (tal como EDTA) es menos de 0,1 mM, tal como menos de 0,05 mM, tal como menos de 0,04 mM o menos de 0,01 mM.

65 Las especies de unión a iones de zinc que tienen formas ácidas (p. ej., ácido cítrico) pueden introducirse en

las formulaciones acuosas de la invención en forma de una sal del ácido, tal como una sal de sodio (p. ej., citrato trisódico). Alternativamente, se pueden introducir en forma de ácido con el ajuste posterior del pH al nivel requerido. Por lo tanto, en una realización, la fuente del citrato como especie de unión al ion de zinc es ácido cítrico.

5

En una realización, se proporciona una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina a una concentración de 50-500 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C. Adecuadamente, el citrato está presente en la formulación a una concentración de 10-30 mM.

10

15

20

En otra realización, se proporciona una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina a una concentración de 400-1.000 U/ml, p. ej., 500-1.000 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C. Adecuadamente, el citrato está presente en la formulación a una concentración de 30-50 mM.

25

30

Las formulaciones de la invención contienen un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo, especialmente maltósido de dodecilo. En otra realización, el glucósido de alquilo es glucopiranosido de decilo. Otros glucósidos de alquilo incluyen glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa. La concentración del tensioactivo no iónico en la formulación estará típicamente en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización, el tensioactivo no iónico está presente a una concentración de 10-400 µg/ml, p. ej., 20-400 µg/ml, 50-400 µg/ml, 10-300 µg/ml, 20-300 µg/ml, 50-300 µg/ml, 10-200 µg/ml, 20-200 µg/ml, 50-200 µg/ml, 10-100 µg/ml, 20-100 µg/ml o 50-100 µg/ml.

35

40

45

En una realización, la concentración del compuesto de insulina es 10-250 U/ml y el tensioactivo no iónico está presente a una concentración de 50-100 µg/ml. En esta realización, adecuadamente el tensioactivo no iónico es maltósido de dodecilo.

50

En otra realización, la concentración del compuesto de insulina es 10-400 U/ml, p. ej., 20-400 U/ml, 50-400 U/ml, 10-300 U/ml, 20-300 U/ml, 50-300 U/ml, 10-200 U/ml, 20-200 U/ml, 50-200 U/ml, 10-100 U/ml, 20-100 U/ml o 50-100 U/ml, y el tensioactivo no iónico está presente a una concentración de 50-200 µg/ml. En esta realización, adecuadamente el tensioactivo no iónico es maltósido de dodecilo.

55

En otra realización, la concentración del compuesto de insulina es 400-1.000 U/ml, p. ej., 500-1.000 U/ml y el tensioactivo no iónico está presente a una concentración de 50-200 µg/ml. En esta realización, adecuadamente el tensioactivo no iónico es maltósido de dodecilo.

60

Adecuadamente, el pH de las formulaciones acuosas de la invención está en el rango 5,5-9,0, especialmente 6,5-8,0, p. ej., 7,0-7,8, p. ej., 7,0-7,5. Con el fin de minimizar el dolor de la inyección, el pH es preferiblemente cercano al pH fisiológico (alrededor de pH 7,4). Otro pH de interés es 7,6-8,0, p. ej., alrededor de 7,8. Un pH adicional de interés es 7,2-7,8, p. ej., alrededor de 7,6.

65

Adecuadamente, la composición de la invención comprende un tampón (p. ej., uno o más tampones) con el fin de estabilizar el pH de la formulación, que también se puede seleccionar para mejorar la estabilidad de la proteína. En una realización, se selecciona un tampón para que tenga un pKa cercano al pH de la composición; por ejemplo, la histidina se emplea adecuadamente como tampón cuando el pH de la composición está en el rango 5,0-7,0. Dicho tampón puede emplearse en una concentración de 0,5-20 mM, p. ej., 2-5 mM. Si la

histidina se incluye en la formulación como una especie de unión a zinc, también tendrá un papel tamponador a este pH. Como otro ejemplo, el fosfato, p. ej., fosfato sódico, se emplea adecuadamente como tampón cuando el pH de la composición está en el rango 6,1-8,1. Dicho tampón puede emplearse en una concentración de 0,5-20 mM, p. ej., 2-5 mM, p. ej., 2 mM. Alternativamente, en otra realización, la formulación de la invención se estabiliza adicionalmente como se divulga en WO2008/084237, que describe una formulación que comprende una proteína y uno o más aditivos, caracterizada porque el sistema está sustancialmente libre de un tampón convencional, es decir, un compuesto con un grupo ionizable que tiene un pKa dentro de 1 unidad del pH de la formulación en el rango de temperatura previsto de almacenamiento de la composición, tal como 25 °C. En esta realización, el pH de la formulación se establece en un valor en el que la formulación tiene la máxima estabilidad mensurable con respecto al pH; el uno o más aditivos (tampones desplazados) son capaces de intercambiar protones con el compuesto de insulina y tienen valores de pKa de al menos 1 unidad más o menos que el pH de la formulación en el rango de temperatura previsto de almacenamiento de la formulación. Los aditivos pueden tener grupos ionizables que tengan un pKa entre 1 a 5 unidades de pH, preferiblemente entre 1 a 3 unidades de pH, lo más preferiblemente entre 1,5 a 2,5 unidades de pH, del pH de la formulación acuosa en el rango de temperatura previsto de almacenamiento de la composición (p. ej., 25 °C). Dichos aditivos se pueden emplear típicamente a una concentración de 0,5-10 mM, p. ej., 2-5 mM.

Las formulaciones acuosas de la presente invención cubren un amplio rango de osmolaridad, incluidas las composiciones hipotónicas, isotónicas e hipertónicas. Preferiblemente, las formulaciones de la invención son sustancialmente isotónicas. Adecuadamente, la osmolaridad de la formulación se selecciona para minimizar el dolor según la ruta de administración, p. ej., tras la inyección. Las formulaciones preferidas tienen una osmolaridad en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mOsm/L. Preferiblemente, la osmolaridad está en el rango de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/L. Más preferiblemente, la osmolaridad es aproximadamente 300 mOsm/L.

La tonicidad de la formulación se puede ajustar con un agente modificador de la tonicidad (p. ej., uno o más agentes modificadores de la tonicidad). Los agentes modificadores de la tonicidad pueden estar cargados o no cargados. Los ejemplos de agentes modificadores de la tonicidad cargados incluyen sales tales como una combinación de iones de sodio, potasio, magnesio o calcio, con iones de cloruro, sulfato, carbonato, sulfito, nitrato, lactato, succinato, acetato o maleato (especialmente cloruro de sodio o sulfato de sodio, particularmente cloruro de sodio). Las formulaciones de compuestos de insulina de la invención pueden contener una concentración residual de NaCl de 2-4 mM como resultado del uso de etapas estándar de acidificación y posterior neutralización empleadas en la preparación de formulaciones de insulina. También se pueden usar para este propósito aminoácidos tales como arginina, glicina o histidina. El agente modificador de la tonicidad cargado (p. ej., NaCl) se usa preferiblemente a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM. En una realización, la formulación de la invención comprende cloruro >60 mM, p. ej., cloruro de sodio, por ejemplo, >65 mM, >75 mM, >80 mM, >90 mM, >100 mM, >120 mM o >140 mM, tal como >60-300 mM, >60-200 mM, 50-175 mM, 75-300 mM, 75-200 mM o 75-175 mM. En una realización, el agente modificador de la tonicidad cargado en la formulación es cloruro de sodio a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM.

En una realización, el compuesto de insulina es insulina lispro a una concentración de 50-500 U/ml, p. ej., 50-200 U/ml tal como 100 U/ml, y el agente modificador de la tonicidad cargado en la formulación es cloruro de sodio a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM.

En una realización, el compuesto de insulina es insulina aspart a una concentración de 50-500 U/ml, p. ej., 50-200 U/ml tal como 100 U/ml, y el agente modificador de la tonicidad cargado en la formulación es cloruro de sodio a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM.

En una realización, el compuesto de insulina es insulina glulisina a una concentración de 50-500 U/ml, p. ej., 50-200 U/ml tal como 100 U/ml, y el agente modificador de la tonicidad cargado en la formulación es cloruro de sodio a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM.

Los ejemplos de agentes modificadores de la tonicidad no cargados incluyen azúcares, alcoholes de azúcar y otros polioles, como trehalosa, sacarosa, manitol, glicerol, 1,2-propanodiol, rafinosa, lactosa, dextrosa, sorbitol o lactitol (especialmente trehalosa, manitol, glicerol o 1,2-propanodiol, particularmente glicerol). El agente modificador de la tonicidad no cargado se usa preferiblemente a una concentración de 200-500 mM, p. ej., alrededor de 300 mM. Otro rango de interés es 100-500 mM. En una realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado se usa a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o alrededor de 174 mM. En una realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado es glicerol a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o alrededor de 174 mM.

Cuando el compuesto de insulina es insulina lispro, en particular a una concentración de >400 U/ml, p. ej., >400-1.000 U/ml, tal como >500 U/ml, p. ej., >500-1.000 U/ml o 1.000 U/ml, la tonicidad se ajusta adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado, preferiblemente a una concentración de 200-500 mM, p. ej., alrededor de 300 mM. En esta realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado se

ES 2 954 180 T3

selecciona adecuadamente del grupo que consiste en trehalosa, manitol, glicerol y 1,2-propanodiol (más adecuadamente glicerol). En otra realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado se usa a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o alrededor de 174 mM. En una realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado es glicerol a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o alrededor de 174 mM.

Cuando el compuesto de insulina es insulina aspart a una concentración de >400 U/ml; tal como >500 U/ml (p. ej., 1.000 U/ml), la tonicidad se ajusta adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado, preferiblemente a una concentración de 200-500 mM, p. ej., alrededor de 300 mM. En esta realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado se selecciona adecuadamente del grupo que consiste en trehalosa, manitol, glicerol y 1,2-propanodiol (más adecuadamente glicerol). En una realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado se usa a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o alrededor de 174 mM. En una realización, el agente modificador de la tonicidad no cargado es glicerol a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o alrededor de 174 mM.

15

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

La fuerza iónica de una formulación se puede calcular según la fórmula la: en la que c_x es la concentración molar del ion x (mol L^{-1}), z_x es el valor absoluto de la carga del ion x y la suma cubre todos los iones (n) presentes en la composición. La contribución del propio compuesto de insulina debe ignorarse para los propósitos del cálculo. La contribución de la especie de unión a zinc debe ignorarse para los propósitos del cálculo. Adecuadamente, la contribución del zinc iónico debe incluirse para los propósitos del cálculo. Para zwitteriones, el valor absoluto de la carga es la carga total excluyendo la polaridad, p. ej., para la glicina, los posibles iones tienen una carga absoluta de 0, 1 o 2 y para el aspartato, los posibles iones tienen una carga absoluta de 0, 1, 2 o 3.

20

25 En general, la fuerza iónica de la formulación está adecuadamente en el rango de alrededor de 1 mM hasta alrededor de 500 mM.

En una realización, el compuesto de insulina está presente a una concentración >400 U/ml o >500 U/ml, p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800 -1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml, y la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones de la formulación excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina es menos de 40 mM, p. ej., menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM tal como 1-10 mM. En una realización adicional, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina es menos de 35 mM, menos de 30 mM, menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-<40 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado.

30

35

40 Cuando el compuesto de insulina es insulina lispro, en particular insulina lispro a una concentración de >400 U/ml o >500 U/ml, p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml, la fuerza iónica de la formulación se mantiene adecuadamente en un nivel mínimo ya que las formulaciones de mayor fuerza iónica son menos estables que las formulaciones de menor fuerza iónica, particularmente a altas concentraciones de insulina. Adecuadamente, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina, es menos de 40 mM, p. ej., menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM tal como 1-10 mM. En particular, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina es menos de 35 mM, menos de 30 mM, menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-<40 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado.

45

50

55 Cuando el compuesto de insulina es insulina aspart a una concentración de >400 U/ml o >500 U/ml (p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml), la fuerza iónica de la formulación se mantiene adecuadamente en un nivel mínimo ya que las formulaciones de mayor fuerza iónica son menos estables que las formulaciones de menor fuerza iónica. Adecuadamente, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina, es menos de 40 mM, p. ej., menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM. En particular, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina es menos de 35 mM, menos de 30 mM, menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-<40 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente

60

modificador de la tonicidad no cargado.

5 Cuando el compuesto de insulina es insulina glulisina a una concentración de >400 U/ml o >500 U/ml (p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml), la fuerza iónica de la formulación se mantiene adecuadamente en un nivel mínimo ya que las formulaciones de mayor fuerza iónica pueden ser menos estables que las formulaciones de menor fuerza iónica. Adecuadamente, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina, es menos de 40 mM, p. ej., menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM. En particular, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc y el compuesto de insulina es menos de 35 mM, menos de 30 mM, menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-<40 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado.

15 En otra realización, la fuerza iónica de una formulación se puede calcular según la fórmula lb:

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

20 en la que c_x es la concentración molar del ion x (mol L^{-1}), z_x es el valor absoluto de la carga del ion x y la suma cubre todos los iones (n) presentes en la composición, en donde la contribución del compuesto de insulina, la especie de unión a zinc y el zinc iónico deben ignorarse para los propósitos del cálculo. Para zwitteriones, el valor absoluto de la carga es la carga total excluyendo la polaridad, p. ej., para la glicina, los posibles iones tienen una carga absoluta de 0, 1 o 2 y para el aspartato, los posibles iones tienen una carga absoluta de 0, 1, 2 o 3.

25 En esta realización, la fuerza iónica de la formulación está adecuadamente en el rango de alrededor de 1 mM hasta alrededor de 500 mM.

30 En una realización, el compuesto de insulina está presente a una concentración >400 U/ml o >500 U/ml, p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800 -1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml, y la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones de la formulación excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico es menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM tal como 1-10 mM. En una realización adicional, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico es menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-<30 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado.

40 Cuando el compuesto de insulina es insulina lispro, en particular insulina lispro a una concentración de >400 U/ml o >500 U/ml, p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml, la fuerza iónica de la formulación se mantiene adecuadamente en un nivel mínimo ya que las formulaciones de mayor fuerza iónica son menos estables que las formulaciones de menor fuerza iónica, particularmente a altas concentraciones de insulina. Adecuadamente, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico, es menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM tal como 1-10 mM. En particular, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico es menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-<30 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado.

50 Alternativamente, cuando el compuesto de insulina es insulina aspart a una concentración de >400 U/ml o >500 U/ml (p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml), la fuerza iónica de la formulación se mantiene adecuadamente en un nivel mínimo ya que las formulaciones de mayor fuerza iónica son menos estables que las formulaciones de menor fuerza iónica. Adecuadamente, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico, es menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM. En particular, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico es menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-<30 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado.

60 Alternativamente, cuando el compuesto de insulina es insulina glulisina a una concentración de >400 U/ml

o >500 U/ml (p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml, >900-1.000 U/ml o 1.000 U/ml), la fuerza iónica de la formulación se mantiene adecuadamente en un nivel mínimo ya que las formulaciones de mayor fuerza iónica pueden ser menos estables que las formulaciones de menor fuerza iónica. Adecuadamente, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico, es menos de 30 mM, p. ej., menos de 20 mM, p. ej., menos de 10 mM. En particular, la fuerza iónica teniendo en cuenta los iones en la formulación, excepto la especie de unión a zinc, el compuesto de insulina y el zinc iónico es menos de 25 mM, menos de 20 mM, menos de 15 mM, o menos de 10 mM, o está en el rango de 5-30 mM, 5-30 mM, 5-20 mM, 2-20 mM, 1-10 mM, 2-10 mM o 5-10 mM. La tonicidad puede ajustarse adecuadamente usando un agente modificador de la tonicidad no cargado.

Las formulaciones de la invención pueden incluir opcionalmente un conservante (p. ej., uno o más conservantes), preferiblemente fenol, m-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, propilparabeno, metilparabeno, cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio. En una realización, la formulación incluye fenol o m-cresol. En una realización, se emplea una mezcla de conservantes, p. ej., fenol y m-cresol.

Las formulaciones de la invención pueden comprender opcionalmente nicotinamida. La presencia de nicotinamida puede aumentar aún más la velocidad de inicio de la acción de la insulina formulada en las composiciones de la invención. Adecuadamente, la concentración de nicotinamida está en el rango 10-150 mM, preferiblemente en el rango 20-100 mM, tal como alrededor de 80 mM.

Las formulaciones de la invención pueden comprender opcionalmente ácido nicotínico o una sal del mismo. La presencia de ácido nicotínico o una sal del mismo también puede aumentar aún más la velocidad de inicio de la acción de la insulina formulada en las composiciones de la invención. Adecuadamente, la concentración de ácido nicotínico o una sal del mismo está en el rango 10-150 mM, preferiblemente en el rango 20-100 mM, tal como alrededor de 80 mM. Las sales de ejemplo incluyen sales de metales tales como sales de sodio, potasio y magnesio.

Típicamente, se puede incluir en la formulación uno de nicotinamida y ácido nicotínico (o como una sal del mismo), pero no ambos.

Las formulaciones de la invención pueden comprender opcionalmente treprostnil o una sal del mismo. La presencia de treprostnil puede aumentar aún más la velocidad de inicio de la acción de la insulina formulada en las composiciones de la invención. Adecuadamente, la concentración de treprostnil en la formulación está en el rango de 0,1-12 µg/ml, p. ej., 0,1-10 µg/ml, 0,1-9 µg/ml, 0,1-8 µg/ml, 0,1-7 µg/ml, 0,1-6 µg/ml, 0,1-5 µg/ml, 0,1-4 µg/ml, 0,1-3 µg/ml, 0,1-2 µg/ml, 0,5-2 µg/ml, p. ej., aproximadamente 1 µg/ml.

En una realización, la formulación no contiene un vasodilatador. En una realización adicional, la formulación no contiene treprostnil, nicotinamida, ácido nicotínico o una sal del mismo.

Las formulaciones de la invención pueden incluir opcionalmente otros componentes beneficiosos que incluyen agentes estabilizantes. Por ejemplo, se pueden incluir aminoácidos tales como arginina o prolina que pueden tener propiedades estabilizantes. Así, en una realización, las formulaciones de la invención comprenden arginina.

En una realización de la invención, las formulaciones están libres de ácidos seleccionados de ácido glutámico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido adípico y ácido acético y también están libres de las formas iónicas correspondientes de estos ácidos.

En una realización de la invención, las formulaciones están libres de arginina.

En una realización de la invención, las formulaciones están libres de protamina y sales de protamina.

En una realización de la invención, las formulaciones están libres de iones de magnesio.

La adición de iones de magnesio, p. ej., en forma de cloruro de magnesio puede proporcionar un efecto estabilizante. Por lo tanto, en una realización de la invención, una formulación contiene iones de magnesio, p. ej., MgCl₂.

En una realización de la invención, las formulaciones están libres de iones de calcio.

Las formulaciones de la invención pueden comprender además un agente terapéuticamente activo adicional (un "agente activo"), en particular un agente de uso en el tratamiento de la diabetes (es decir, además del compuesto de insulina en particular el compuesto de insulina de acción rápida), p. ej., un análogo de amilina o un agonista de GLP-1. En una realización, la formulación comprende además un análogo de amilina tal como

pramlintida, adecuadamente a una concentración de 0,1-10 mg/ml, p. ej., 0,2-6 mg/ml. En una realización, la formulación comprende además un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida, adecuadamente a una concentración de 10 µg/ml a 50 mg/ml, p. ej., 200 µg/ml a 10 mg/ml o 1-10 mg/ml.

5

Adecuadamente, las formulaciones de la invención son lo suficientemente estables como para que la concentración de especies de alto peso molecular permanezca baja tras un almacenamiento prolongado. El término "especies de alto peso molecular", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier componente formado irreversiblemente del contenido de proteínas que tiene un peso molecular aparente de al menos aproximadamente el doble del peso molecular del compuesto de insulina parental, según se detecta mediante un método analítico adecuado, tal como cromatografía de exclusión por tamaño. Es decir, las especies de alto peso molecular son agregados multiméricos del compuesto de insulina parental. Los agregados multiméricos pueden comprender las moléculas de proteína parental con una conformación considerablemente alterada o pueden ser un ensamblaje de las unidades de proteína parental en la conformación nativa o casi nativa. La determinación de especies de alto peso molecular se puede realizar usando métodos conocidos en la técnica, que incluyen cromatografía de exclusión por tamaño, electroforesis, ultracentrifugación analítica, dispersión de luz, dispersión de luz dinámica, dispersión de luz estática y fraccionamiento de flujo de campo.

10

15

20

Adecuadamente, las formulaciones de la invención son lo suficientemente estables como para permanecer sustancialmente libres de partículas visibles después del almacenamiento a 30 °C durante al menos uno, dos o tres meses. Las partículas visibles se detectan adecuadamente usando la Monografía de la Farmacopea Europea 2.9.20. (Contaminación por Partículas: Partículas Visibles). Por ejemplo, una formulación está sustancialmente libre de partículas visibles si tiene una puntuación Visual según el Método B de Evaluación Visual de 1, 2 o 3, especialmente 1 o 2 según la definición dada en la sección de Ejemplos.

25

Adecuadamente, las formulaciones de la invención son lo suficientemente estables como para que la concentración de especies relacionadas permanezca baja tras un almacenamiento prolongado. El término "especies relacionadas", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier componente del contenido de proteína formado por una modificación química del compuesto de insulina parental, particularmente formas de insulina desamido o imida cíclica. Las especies relacionadas se detectan adecuadamente mediante RP-HPLC.

30

En una realización preferida, la formulación de la invención retiene al menos el 95 %, p. ej., al menos el 96 %, p. ej., al menos el 97 %, p. ej., al menos el 98 %, p. ej., al menos el 99 % del compuesto de insulina parental (en peso de proteína total) después del almacenamiento a 30 °C durante uno, dos o tres meses. El porcentaje de compuesto de insulina (en peso de proteína total) puede determinarse mediante cromatografía de exclusión por tamaño o RP-HPLC.

35

40

En una realización preferida, la formulación de la invención comprende no más del 4 % (en peso de proteína total), preferiblemente no más del 2 % de especies de alto peso molecular después del almacenamiento a 30 °C durante uno, dos o tres meses.

45

En una realización preferida, la formulación de la invención comprende no más del 4 % (en peso de proteína total), preferiblemente no más del 2 %, preferiblemente no más del 1 % de la forma desamido A-21 del compuesto de insulina después del almacenamiento a 30 °C durante uno, dos o tres meses.

50

En realizaciones preferidas, una composición de la presente invención debe exhibir un aumento en las especies de alto peso molecular durante el almacenamiento que es al menos un 10 % menor, preferiblemente al menos un 25 % menor, más preferiblemente al menos un 50 % menor, que una composición que carece del tensioactivo no iónico, pero por lo demás idéntica, después de un almacenamiento en las mismas condiciones (p. ej., 30 °C) y período de tiempo (p. ej., uno, dos o tres meses).

55

En realizaciones preferidas, una composición de la presente invención debe exhibir un aumento en las especies relacionadas durante el almacenamiento que es al menos un 10 % menor, preferiblemente al menos un 25 % menor, más preferiblemente al menos un 50 % menor, que una composición que carece del tensioactivo no iónico, pero por lo demás idéntica, después de un almacenamiento en las mismas condiciones (p. ej., 30 °C) y período de tiempo (p. ej., uno, dos o tres meses).

60

La velocidad de acción de una formulación de la invención se puede determinar en el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)). En realizaciones preferidas, una composición de la presente invención muestra un $T_{m\acute{a}x}$ (es decir, tiempo hasta la concentración máxima de insulina) que es al menos un 20 % más corto, por ejemplo, preferiblemente al menos un 30 % más corto que una composición que carece de las especies de unión a zinc que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango 4,5-12,3 (p. ej., en el rango 4,5-10) a 25 °C, pero por lo demás idéntica, usando el modelo. En realizaciones preferidas, una composición de la presente invención exhibe un área bajo

65

la curva en el perfil farmacodinámico dentro de los primeros 45 minutos después de la inyección que es al menos un 20 % mayor, preferiblemente al menos un 30 % mayor que una composición que carece de las especies de unión a zinc que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango 4,5-12,3 (p. ej., en el rango 4,5-10) a 25 °C, pero por lo demás idéntica, usando el modelo.

5

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, p. ej., una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un T_{MÁX} (es decir, tiempo hasta la concentración máxima de insulina) que es al menos un 20 % más corto, preferiblemente al menos un 30 % más corto que una formulación que carece de la especie de unión a zinc y el tensioactivo no iónico que es un alquilglucósido, pero por lo demás idéntica, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

10

15

20

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, p. ej., a una concentración de 400 U/ml o <400 U/ml, p. ej., 10-400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-200 U/ml, 10-100 U/ml o 100 U/ml (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C que exhibe un T_{MÁX} (es decir, tiempo hasta la concentración máxima de insulina) que es al menos un 20 % más corto, preferiblemente al menos un 30 % más corto que una formulación que carece de la especie de unión a zinc y tensioactivo no iónico que es un alquilglucósido, pero por lo demás idéntica, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

25

30

35

40

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina lispro, p. ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un T_{MÁX} (es decir, tiempo hasta la concentración máxima de insulina) sustancialmente el mismo que (p. ej., en ±20 %, p. ej., ±10 %) que el de una formulación acuosa que consiste en: insulina lispro (100 U/ml), fosfato de sodio (13,2 mM), glicerol (174 mM), m-cresol (29 mM), zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraíón) ajustada a pH 7,3, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

45

50

55

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina lispro, p. ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de

60

65

sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un T_{MÁX} (es decir, tiempo hasta la concentración máxima de insulina) que es al menos un 20 % más corto, preferiblemente al menos un 30 % más corto que una formulación acuosa que consiste en:

5 insulina lispro (100 U/ml), fosfato de sodio (13,2 mM), glicerol (174 mM), m-cresol (29 mM), zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraíón) ajustada a pH 7,3, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, p. ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie

15 de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un área bajo la curva en el perfil farmacodinámico en los primeros 45 minutos después de la inyección que es al menos un 20 % más corto, preferiblemente al menos un 30 % más corto que la de una formulación que carece de la especie de unión a zinc y el tensioactivo no iónico que es un alquilglucósido, pero por lo demás idéntica, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos generales (c)).

20

25

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, p. ej., a una concentración de 400 U/ml o <400 U/ml, p. ej., 10-400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-200 U/ml, 10-100 U/ml o 100

30 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un área bajo la curva en el perfil farmacodinámico en los primeros 45 minutos después de la inyección que es al menos un 20 % mayor, preferiblemente al menos un 30 % mayor que la de una formulación que carece de la especie de unión a zinc y el tensioactivo no iónico que es un alquilglucósido, pero por lo demás idéntica, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos generales (c)).

35

40

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina lispro, p. ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un área bajo la curva en el perfil farmacodinámico en los primeros 45 minutos después de la inyección que es sustancialmente la misma que (p. ej., en ±20 %, p. ej., ±10 %) que la de una formulación acuosa que consiste en: insulina lispro (100 U/ml), fosfato de sodio (13,2 mM), glicerol (174 mM), m-cresol (29 mM), zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraíón) ajustada a pH 7,3, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

50

55

60

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina lispro, p. ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de

65

5 octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de
 10 sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un área bajo la curva en el perfil farmacodinámico en los primeros 45 minutos después de la inyección que es al menos un 20 % mayor, preferiblemente al menos un 30 % mayor que una formulación acuosa que consiste en: insulina lispro (100 U/ml), fosfato de sodio (13,2 mM), glicerol (174 mM), m-cresol (29
 15 mM), zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraíón) ajustada a pH 7,3, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina aspart, p.
 15 ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo,
 20 maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un T_{máx} (es decir, tiempo hasta la concentración máxima de insulina) que es al menos
 25 un 20 % más corto, preferiblemente al menos un 30 % más corto que una formulación acuosa que consiste en: insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (7 mM), glicerol (174 mM), cloruro de sodio (10 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM) y zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraíón) ajustada a pH 7,4, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

30 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina aspart, p. ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de
 35 sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un T_{máx} (es decir, tiempo hasta la concentración máxima de insulina) que es sustancialmente el mismo que (p. ej., ±20 %, p. ej., ±10 %) que el de una formulación acuosa que consiste en: insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (7 mM), glicerol (174 mM), cloruro de sodio (10 mM), fenol (15,9 mM) m-cresol (15,9 mM) y zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraíón) ajustada a pH 7,4, usando el Modelo
 40 Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina aspart, p.
 45 ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de
 50 sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un área bajo la curva en el perfil farmacodinámico en los primeros 45 minutos después de la inyección que es al menos un 20 % mayor, preferiblemente al menos un 30 % mayor que una formulación acuosa que consiste en: insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (7 mM), glicerol (174 mM), cloruro de sodio (10 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM) y zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraíón) ajustada a
 55 pH 7,4, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

60 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) insulina aspart, p. ej., a una concentración de 400-1.000 U/ml o 500-1.000 U/ml, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc

a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C, que exhibe un área bajo la curva en el perfil farmacodinámico en los primeros 45 minutos después de la inyección que es sustancialmente la misma que (p. ej., en ± 20 %, p. ej., ± 10 %) la de una formulación acuosa que consiste en: insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (7 mM), glicerol (174 mM), cloruro de sodio (10 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM) y zinc iónico (19,7 $\mu\text{g/ml}$, excluyendo el contraión) ajustada a pH 7,4, usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético (véanse los Ejemplos, Métodos Generales (c)).

En otro aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart a una concentración de 400-1.000 U/ml y (ii) zinc iónico; en donde la formulación es bioequivalente a una formulación correspondiente que comprende el compuesto de insulina a una concentración de 100 U/ml.

Tal y como se usa en la presente memoria, "bioequivalente" significa que la formulación de la invención tiene un perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) equivalente o similar a una formulación correspondiente. Por ejemplo, la formulación de la invención exhibe un $T_{\text{MÁX}}$ o $T_{\frac{1}{2}\text{MÁX}}$ (medido según el modelo farmacocinético/farmacodinámico de cerdo diabético descrito en la sección (c) de Métodos Generales) que es sustancialmente el mismo que (p. ej., en ± 20 %, p. ej., en ± 10 %) que el de la formulación correspondiente. La bioequivalencia también se puede establecer aplicando la prueba t de Student a los resultados farmacocinéticos/farmacodinámicos logrados usando dos composiciones diferentes como se describe en el modelo farmacocinético/farmacodinámico de cerdo diabético descrito en la sección (c) de Métodos Generales.

Por "formulación correspondiente" se entiende una formulación estándar, p. ej., una formulación disponible comercialmente del mismo compuesto de insulina a una concentración de 100 U/ml tal como Humalog® (para insulina lispro) o NovoRapid® (para insulina aspart) o Apidra® (para insulina glulisina).

En una realización, el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml, p. ej., >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, p. ej., 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el compuesto de insulina está presente a una concentración de 1.000 U/ml.

En una realización se proporciona una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) insulina lispro a una concentración de 500-1.000 U/ml y (ii) zinc iónico; en donde la formulación es bioequivalente a una formulación comercial de insulina lispro a una concentración de 100 U/ml, p. ej., una formulación acuosa que consiste en: insulina lispro (100 U/ml), fosfato de sodio (13,2 mM), glicerol (174 mM), m-cresol (29 mM), zinc iónico (19,7 $\mu\text{g/ml}$, excluyendo el contraión) ajustada a pH 7,3 (es decir, la formulación de Humalog®).

En una realización se proporciona una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) insulina aspart a una concentración de 500-1.000 U/ml y (ii) zinc iónico; en donde la formulación es bioequivalente a una formulación comercial de insulina aspart a una concentración de 100 U/ml, p. ej., una formulación acuosa que consiste en: insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (7 mM), glicerol (174 mM), cloruro de sodio (10 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM) y zinc iónico (19,7 $\mu\text{g/ml}$, excluyendo el contraión) ajustada a pH 7,4 (es decir, la formulación de NovoRapid®).

En una realización de la formulación, el porcentaje de aumento total en especies relacionadas durante el almacenamiento (p. ej., a 30 °C durante 1, 2 o 3 meses) no es superior al de una formulación correspondiente que comprende el compuesto de insulina a una concentración de 100 U/ml. En otra realización, la formulación comprende una especie de unión de zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-12,3 a 25 °C, que es adecuadamente citrato. En una realización, la concentración de especies de unión a zinc es de 30 mM a 50 mM. En una realización, la formulación comprende un tensioactivo no iónico que es un glicósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, p. ej., maltósido de dodecilo. En una realización, la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 12,3 a 25 °C. En una

realización, una prueba t de Student aplicada al $T_{MÁX}$ de la formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende un compuesto de insulina a una concentración de 500-1.000 U/ml y la formulación correspondiente que comprende el mismo compuesto de insulina a una concentración de 100 U/ml proporciona un valor p de $\geq 0,05$. En una realización, la formulación no contiene un vasodilatador. En una realización adicional, la formulación no contiene treprostínil, nicotinamida, ácido nicotínico o una sal del mismo.

Según aspectos adicionales de la invención, se proporciona una formulación de la invención para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece de diabetes mellitus.

Una dosis típica de compuesto de insulina de la composición de la invención es de 2-30 U, p. ej., 5-15 U. La administración debería ocurrir adecuadamente en la ventana entre 15 minutos antes de comer (es decir, antes del inicio de una comida) y 15 minutos después de comer (es decir, después del final de una comida).

En una realización, la formulación de la invención se coadministra con una insulina de acción prolongada tal como insulina glargina o insulina degludec, adecuadamente a una concentración de 50-1.000 U/ml, p. ej., 100-500 U/ml o 100-200 U/ml.

En una realización, la composición de la invención es para administración por inyección o infusión intravenosa, o inyección subcutánea o intramuscular. En una realización, la composición de la invención no es para administración por la ruta intranasal.

Un aspecto de la invención es un contenedor, p. ej., hecho de plástico o vidrio que contiene una dosis o una pluralidad de dosis de la formulación de la invención. El contenedor puede ser, por ejemplo, un cartucho diseñado para ser un artículo reemplazable para usar con un dispositivo de inyección.

Las formulaciones de la invención pueden envasarse adecuadamente para inyección, especialmente inyección subcutánea o intramuscular. Se prefiere la administración subcutánea. La inyección puede ser con una jeringa convencional o más preferiblemente mediante un dispositivo de pluma adaptado para su uso por sujetos diabéticos. Los dispositivos de pluma ejemplares incluyen el dispositivo Kwikpen® y el dispositivo Flexpen®.

Un aspecto de la invención es un dispositivo de inyección, particularmente un dispositivo adaptado para inyección subcutánea o intramuscular, para uso único o múltiple que comprende un contenedor que contiene una dosis o una pluralidad de dosis de la formulación de la invención junto con una aguja de inyección. En una realización, el contenedor es un cartucho reemplazable que contiene una pluralidad de dosis. En una realización, la aguja es reemplazable, p. ej., después de cada ocasión de uso.

Otro aspecto de la invención es un dispositivo médico que comprende un reservorio que comprende una pluralidad de dosis de la formulación de la invención y una bomba adaptada para operación automática o remota de manera que en la operación automática o remota una o más dosis de la formulación de la invención se administran al cuerpo, p. ej., por vía subcutánea o intramuscular. Dichos dispositivos pueden llevarse en el exterior del cuerpo o implantarse en el cuerpo.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse mezclando los ingredientes. Por ejemplo, el compuesto de insulina se puede disolver en una formulación acuosa que comprende los otros componentes. Alternativamente, el compuesto de insulina se puede disolver en un ácido fuerte (típicamente HCl), después de la disolución se diluye con una formulación acuosa que comprende los otros componentes y luego se ajusta el pH al pH deseado con la adición de álcali (p. ej., NaOH). Como una variación de este método, se puede realizar un paso de neutralización de la solución ácida antes del paso de dilución y luego puede no ser necesario ajustar el pH después del paso de dilución (o solo puede ser necesario un pequeño ajuste).

Según otro aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica sólida seca adecuada para reconstitución con un medio acuoso que comprende, después de la reconstitución, (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, p. ej., a una concentración del 0,05 % o más, p. ej., 0,5 % o más en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa; y en donde la composición está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C. Por lo tanto, se puede preparar una formulación de la invención disolviendo dicha composición farmacéutica sólida seca en un medio acuoso, p. ej., agua o solución salina. Dicha composición farmacéutica sólida seca se puede preparar deshidratando (p. ej., liofilizando) una

formulación de la invención. La invención también proporciona un contenedor que contiene una dosis o una pluralidad de dosis de dicha composición farmacéutica sólida seca.

Los aspectos adicionales de la invención incluyen:

5

• Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, p. ej., a una concentración del 0,05 % o más, p. ej., 0,5 % o más en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación y (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, a la formulación. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie que se une a zinc es citrato y la concentración de citrato en la formulación es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

• Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, p. ej., a una concentración del 0,05 % o más, p. ej., 0,5 % o más en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación; (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, a la formulación. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato y la concentración de citrato en la formulación es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

55

60

65

• Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, p. ej., a una concentración del 0,05 % o más, p. ej., 0,5 % o más en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación; (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, a la formulación. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en

el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato y la concentración de citrato en la formulación es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, p. ej., a una concentración del 0,05 % o más, p. ej., 0,5 % o más en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación y (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato y la concentración de citrato en la formulación es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, p. ej., a una concentración del 0,05 % o más, p. ej., 0,5 % o más en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación; (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato y la concentración de citrato en la formulación es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, p. ej., a una concentración del 0,05 % o más, p. ej., 0,5 % o más en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación; (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como

fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato y la concentración de citrato en la formulación es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii)

opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión de zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión de zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión de zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión de zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el

compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- 5 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión de zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 20 25 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 30
- 35 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión de zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una 50 55 realización adicional, la concentración de citrato es de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 60
- 65 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de

hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión de zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM, p. ej., 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y (v) teprostenil o una sal del mismo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión de zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml,

1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el treprostínil está a una concentración en el rango 0,1-12 µg/ml, p. ej., 0,1-10 µg/ml, 0,1-9 µg/ml, 0,1-8 µg/ml, 0,1-7 µg/ml, 0,1-6 µg/ml, 0,1-5 µg/ml, 0,1-4 µg/ml, 0,1-3 µg/ml, 0,1-2 µg/ml, 0,5-2 µg/ml, p. ej., aproximadamente 1 µg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) teprostínil o una sal del mismo; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión de zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-300 U/ml, 10-300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el treprostínil está a una concentración en el rango 0,1-12 µg/ml, p. ej., 0,1-10 µg/ml, 0,1-9 µg/ml, 0,1-8 µg/ml, 0,1-7 µg/ml, 0,1-6 µg/ml, 0,1-5 µg/ml, 0,1-4 µg/ml, 0,1-3 µg/ml, 0,1-2 µg/ml, 0,5-2 µg/ml, p. ej., aproximadamente 1 µg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) teprostínil o una sal del mismo; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como

50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el treprostínil está a una concentración en el rango 0,1-12 µg/ml, p. ej., 0,1-10 µg/ml, 0,1-9 µg/ml, 0,1-8 µg/ml, 0,1-7 µg/ml, 0,1 -6 µg/ml, 0,1-5 µg/ml, 0,1-4 µg/ml, 0,1-3 µg/ml, 0,1-2 µg/ml, 0,5-2 µg/ml, p. ej., aproximadamente 1 µg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y (v) nicotinamida, ácido nicotínico o una sal del mismo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, la nicotinamida, el ácido nicotínico o la sal del mismo está a una concentración en el rango de 10-150 mM, por ejemplo, 20-100 mM tal como alrededor de 80 mM. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y (v) un análogo de amilina tal como pramlintida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el análogo de amilina, p. ej.,

pramlintida, está a una concentración en el rango 0,1-10 mg/ml, p. ej., 0,2-6 mg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

10 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) un análogo de amilina tal como pramlintida; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el análogo de amilina, p. ej., pramlintida, está a una concentración en el rango 0,1-10 mg/ml, p. ej., 0,2-6 mg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

40 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) un análogo de amilina tal como pramlintida; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el análogo de amilina, p. ej., pramlintida, está a una concentración en el rango 0,1-10 mg/ml, p. ej., 0,2-6 mg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el

compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- 5 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y (v) un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el agonista de GLP-1, p. ej., liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida está en un rango de concentración de 10 µg/ml a 50 mg/ml, 200 µg/ml a 10 mg/ml, o 1-10 mg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 35 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el agonista de GLP-1, p. ej., liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida está en un rango de concentración de 10 µg/ml a 50 mg/ml, 200 µg/ml a 10 mg/ml, o 1-10 mg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el agonista de GLP-1, p. ej., liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida está en un rango de concentración de 10 µg/ml a 50 mg/ml, 200 µg/ml a 10 mg/ml, o 1-10 mg/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, p. ej., 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) nicotinamida, ácido nicotínico o una sal del mismo; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión de iones de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, la nicotinamida, el ácido nicotínico o la sal del mismo está a una concentración en el rango de 10-150 mM, p. ej., 20-100 mM tal como alrededor de 80 mM. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con

respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C, (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) nicotinamida, ácido nicotínico o una sal del mismo; (vi) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vii) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; y (viii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml, tal como 50-500 U/ml, 50-200 U/ml, 100 U/ml, 1.000 U/ml, 50-1.000 U/ml, 10-500 U/ml, 10 a <500 U/ml, 50-500 U/ml, 50-<500 U/ml, 100-500 U/ml, 100-<500 U/ml, 10-400 U/ml, 10 a <400 U/ml, 50-400 U/ml, 50-<400 U/ml, 100-400 U/ml, 100-<400 U/ml, 10-300 U/ml, 10-<300 U/ml, 50-300 U/ml, 50-<300 U/ml, 100-300 U/ml, 100-<300 U/ml, 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml, 100-<200 U/ml, 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, la nicotinamida, el ácido nicotínico o la sal del mismo está a una concentración en el rango de 10-150 mM, p. ej., 20-100 mM tal como alrededor de 80 mM. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina a una concentración de 50-500 U/ml, p. ej., 50-200 U/ml, p. ej., alrededor de 100 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más (adecuadamente 10-50 mM, p. ej., 10-30 mM, p. ej., alrededor de 20 mM tal como 22 mM), y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, tal como maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C (por ejemplo, está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C). En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina a una concentración de 50-500 U/ml, p. ej., 50-200 U/ml, p. ej., alrededor de 100 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más (adecuadamente, 10-50 mM, p. ej., 10-30 mM, p. ej., alrededor de 20 mM tal como 22 mM), (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, tal como maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente NaCl, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM, y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C

(por ejemplo, está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C). En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es 1-100 mM, p. ej., 15 -60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

10 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina a una concentración de 50-500 U/ml, p. ej., 50-200 U/ml, p. ej., alrededor de 100 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más (adecuadamente, 10-50 mM, p. ej., 10-30 mM, p. ej., alrededor de 20 mM tal como 22 mM), (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, tal como maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente NaCl, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM, y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es 1-100 mM, p. ej., 15 -60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

35 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina a una concentración de 50-1.000 U/ml, p. ej., 800-1.000 U/ml, p. ej., alrededor de 1.000 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más (adecuadamente 30-50 mM, p. ej., 40-50 mM, p. ej., alrededor de 44 mM), y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, tal como maltósido de dodecilo; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C (por ejemplo, está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C). En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es 1-100 mM, p. ej., 15 -60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

50 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina a una concentración de 500-1.000 U/ml, p. ej., 800-1.000 U/ml, p. ej., alrededor de 1.000 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más (adecuadamente, 30-50 mM, p. ej., 40-50 mM, p. ej., alrededor de 44 mM), (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, tal como maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de

- 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o 174 mM, y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C (por ejemplo, está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C). En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 15 • Una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina a una concentración de 500-1.000 U/ml, p. ej., 800-1.000 U/ml, p. ej., alrededor de 1.000 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más (adecuadamente, 30-50 mM, p. ej., 40-50 mM, p. ej., alrededor de 44 mM), (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, tal como maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o 174 mM, y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la concentración de citrato es 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 20 • Una composición farmacéutica sólida seca adecuada para reconstitución con un medio acuoso que comprende, después de la reconstitución, (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; y en donde la composición está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 30 • Una composición farmacéutica sólida seca adecuada para reconstitución con un medio acuoso que consiste en, después de la reconstitución, (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o 174 mM, y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 35 • Una composición farmacéutica sólida seca adecuada para reconstitución con un medio acuoso que consiste en, después de la reconstitución, (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, 170-180 mM o 174 mM, y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; y en donde la composición está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Una composición farmacéutica sólida seca adecuada para reconstitución con un medio acuoso que consiste en, después de la reconstitución, (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo; (v) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (vi) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vii) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (viii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico y (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida,

exenatida o lixisenatida; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico y (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml o 100-<200 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente NaCl, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de

- amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml o 100-<200 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 20 • Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente NaCl, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml o 100-<200 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 45 • Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico y (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
- 65 • Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida

acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, p. ej., 170-180 mM o 174 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, p. ej., 170-180 mM o 174 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

- Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico y (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM,

20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

5

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 1-1.000 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

10

15

20

25

30

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-10 a 25 °C, p. ej., citrato; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl; y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

35

40

45

50

55

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico y (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml o 100-<200 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una

60

65

realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el

5

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente NaCl, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml o 100-<200 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

10

15

20

25

30

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente NaCl, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., alrededor de 150 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-250 U/ml, 10-<250 U/ml, 50-250 U/ml, 50-<250 U/ml, 100-250 U/ml, 100-<250 U/ml, 10-200 U/ml, 10-<200 U/ml, 50-200 U/ml, 50-<200 U/ml, 100-200 U/ml o 100-<200 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

35

40

45

50

55

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico y (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga

60

65

un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, p. ej., 170-180 mM o 174 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 10 a 25 °C, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

• Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, particularmente maltósido de dodecilo, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que consiste en (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más; (iv) opcionalmente, uno o más tampones, p. ej., fosfato tal como fosfato de sodio; (v) opcionalmente, uno o más conservantes, p. ej., fenol y m-cresol; (vi) opcionalmente, uno o más modificadores de la tonicidad, p. ej., glicerol o NaCl, adecuadamente glicerol, p. ej., a una concentración de 100-300 mM, p. ej., 150-200 mM, p. ej., 170-180 mM o 174 mM, y (vii) opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como un análogo de amilina, tal como pramlintida o un agonista de GLP-1 tal como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, exenatida o lixisenatida, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml, >400-1.000 U/ml, 500-1.000 U/ml, >500-1.000 U/ml, 600-1.000 U/ml, >600-1.000 U/ml, 700-1.000 U/ml, >700-1.000 U/ml, 750-1.000 U/ml, >750-1.000 U/ml, 800-1.000 U/ml, >800-1.000 U/ml, 900-1.000 U/ml o >900-1.000 U/ml. En una realización, el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo a una concentración en el rango 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, p. ej., 10-200 µg/ml, tal como 10-100 µg/ml, especialmente alrededor de 50 µg/ml. En una realización adicional, la especie de unión a zinc es citrato a una concentración de 1-100 mM, p. ej., 15-60 mM, 20-50 mM, 20-30 mM o 30-60 mM. En una primera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina lispro. En una segunda realización adicional, el compuesto de insulina es insulina aspart. En una tercera realización adicional, el compuesto de insulina es insulina glulisina. En una cuarta realización adicional, el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.

Se espera que las formulaciones de la invención en al menos algunas realizaciones tengan una o más de las siguientes propiedades ventajosas:

- rápida velocidad de acción, típicamente más rápida que la insulina humana normal, tras la administración a un sujeto;

5 • buena estabilidad física durante el almacenamiento, especialmente medida por la cantidad de HMWS o detección visual de partículas;

10 • buena estabilidad química tras el almacenamiento, especialmente medida por la cantidad de productos relacionados, p. ej., productos de desamidación.

Abreviaturas

DETA dietilentriamina

15 EDTA etilendiaminatetraacetato

EGTA etilenglicoltetraacetato

HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento

20 HMWS especies de alto peso molecular

RP fase inversa

25 SEC cromatografía de exclusión por tamaño

TETA trietilentetramina

PD farmacodinámica

30 PK farmacocinética

Ejemplos

35 Métodos Generales

(a) Cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)

40 La cromatografía de exclusión por tamaño de rendimiento ultra alto de preparaciones de insulina se realizó usando el sistema Waters ACQUITY H-class Bio UPLC® con un material de empaquetamiento de poros de 125 Å híbrido con puente de etileno de 1,7 µm en una columna de 300 mm por 4,6 mm. La columna se equilibró en 0,65 mg/ml de L-arginina, 20 % v/v de acetonitrilo, 15 % v/v de ácido acético glacial de fase móvil y 10 µl de muestra, acidificada con HCl 0,01 M, se analizó a 0,4 ml/min, con detección UV a 276 nm. Todos los análisis se realizaron a temperatura ambiente.

45 (b) Cromatografía de fase inversa (RP-HPLC)

50 La cromatografía de fase inversa de rendimiento ultra alto se realizó usando el sistema Waters ACQUITY H-class Bio UPLC® con una partícula híbrida con puente de etileno de 1,7 µm, resina de poro de 130 Å trifuncionalmente inmovilizada con un ligando C18 en una columna de 50 mm por 2,1 mm. Las muestras de insulina se unieron en una fase móvil de Na₂SO₄ al 82 % p/v, acetonitrilo al 18 % v/v, pH 2,3 y se eluyeron en un gradiente de flujo de Na₂SO₄ al 50 % p/v, acetonitrilo al 50 % v/v. Se acidificaron 2 µl de muestra con HCl 0,01 M y se analizaron a 0,61 ml/min, con detección UV a 214 nm. Todos los análisis se realizaron a 40 °C.

55 (c) Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico del Cerdo Diabético: Método para determinar la velocidad de acción:

60 Se usaron 10 cerdos miniatura Yucatán machos diabéticos. Se inyectó a los cerdos por vía subcutánea una muestra de la formulación de ensayo y se extrajo sangre (1 o 2 ml) en varios puntos de tiempo (min) con respecto a la inyección hasta alrededor de 240 min después de la inyección. Para el perfil farmacodinámico, se analizó la glucosa en suero (usando un glucómetro disponible comercialmente). Para el perfil farmacocinético, la concentración de insulina se determinó en el suero usando un inmunoensayo.

65 Con el fin de evaluar la bioequivalencia de las formulaciones, se calcularon los valores medios de T_{MÁX} (es decir, el tiempo para alcanzar la concentración máxima de insulina en suero) y la desviación estándar correspondiente en todo el conjunto de 10 cerdos usados en el estudio. De manera similar, se calcularon los

valores medios de $T_{\frac{1}{2}MÁX}$ (es decir, el tiempo para alcanzar la mitad de la concentración máxima) y la desviación estándar correspondiente en todo el conjunto de 10 cerdos usados en el estudio. Posteriormente, se aplicó la prueba t de Student (intervalo de confianza del 95 %) para permitir la evaluación de la bioequivalencia entre cualesquiera dos formulaciones ensayadas. Si el valor p de la prueba t aplicada a las poblaciones de resultados de dos muestras era $\geq 0,05$, las muestras se consideraban bioequivalentes; si el resultado era $< 0,05$, entonces las muestras se consideraban no bioequivalentes.

5

(d) Evaluación visual

10 Las partículas visibles se detectan adecuadamente usando la Monografía de la Farmacopea Europea 2.9.20. (Contaminación por Partículas: Partículas Visibles). El aparato requerido consiste en una estación de observación que comprende:

- 15 • un panel negro mate de tamaño apropiado sostenido en posición vertical
- un panel blanco antideslumbrante de tamaño apropiado sostenido en posición vertical al lado del panel negro
- 20 • un portalámparas ajustable equipado con una fuente de luz blanca adecuada, sombreada y con un difusor de luz adecuado (es adecuado un iluminador de observación que contenga dos tubos fluorescentes de 13 W, cada uno de 525 mm de longitud). La intensidad de iluminación en el punto de observación se mantiene entre 2.000 lux y 3.750 lux.

25 Cualquier etiqueta adherida se retira del contenedor y el exterior se lava y se seca. El contenedor se agita suavemente o se invierte, asegurándose de que no se introduzcan burbujas de aire, y se observa durante aproximadamente 5 s frente al panel blanco. El procedimiento se repite frente al panel negro. Se registra la presencia de cualquier partícula.

30 Las puntuaciones visuales se clasifican de la siguiente manera:

Método de puntuación de evaluación visual A

- Puntuación visual 1: solución transparente libre de partículas visibles
- Puntuación visual 2: ligera formación de partículas
- Puntuación visual 3: precipitación más significativa

Método de puntuación de evaluación visual B

35

- Puntuación visual 1: Solución transparente, virtualmente libre de partículas
- Puntuación visual 2: ~ 5 partículas muy pequeñas
- Puntuación visual 3: -10-20 partículas muy pequeñas
- Puntuación visual 4: 20-50 partículas, incluidas partículas más grandes
- Puntuación visual 5: >50 partículas, incluidas partículas más grandes

40 Mientras que las partículas en muestras con puntuaciones visuales 4 y 5 son claramente detectables en una evaluación visual casual bajo luz normal, las muestras con puntuaciones visuales 1-3 generalmente aparecen como soluciones transparentes en la misma evaluación. Las muestras con puntuaciones visuales 1-3 se consideran "Aprobadas"; las muestras con una puntuación visual 4-5 se consideran "Fallidas".

Ejemplo 1 - Formulaciones de ejemplo

45 Se pueden preparar las siguientes formulaciones de ejemplo:

ES 2 954 180 T3

Ejemplo A:

Insulina lispro	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Citrato (como sal trisódica)	22 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

Ejemplo B:

Insulina aspart	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Citrato (como sal trisódica)	22 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

5 Ejemplo C:

Insulina aspart	100 U/ml
-----------------	----------

ES 2 954 180 T3

Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Citrato (como sal trisódica)	22 mM
NaCl	150 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl adicional	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

Ejemplo D:

Insulina glulisina	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Citrato (como sal trisódica)	22 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

5 Ejemplo E:

Insulina lispro	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM

ES 2 954 180 T3

fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	22 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,8	

Ejemplo F:

Insulina aspart	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	22 mM
NaCl	150 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

5 Ejemplo G:

Insulina aspart	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM

ES 2 954 180 T3

Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	22 mM
NaCl	150 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl adicional	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM

pH ajustado a 7,8

Ejemplo H:

Insulina aspart	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	44 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM

pH ajustado a 7,4

5 Ejemplo I:

Insulina lispro	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	44 mM

ES 2 954 180 T3

Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

Ejemplo J:

Insulina glulisina	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	44 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

5 Ejemplo K:

Insulina aspart	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	44 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)

ES 2 954 180 T3

Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,8	

Ejemplo L:

Insulina lispro	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	44 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,8	

5 Ejemplo M:

Insulina glulisina	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
Ácido cítrico	44 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.

ES 2 954 180 T3

NaCl residual La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM

pH ajustado a 7,8

Ejemplo N:

Insulina lispro	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	0,5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM

pH ajustado a 7,4

5 Ejemplo O:

Insulina aspart	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	0,5 mM
NaCl	150 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM

pH ajustado a 7,4

Ejemplo P:

Insulina aspart	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

5 Ejemplo Q:

Insulina lispro	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	0,5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,8	

Ejemplo R:

Insulina aspart	100 U/ml
-----------------	----------

ES 2 954 180 T3

Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	0,5 mM
NaCl	150 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,8	

Ejemplo S:

Insulina aspart	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,8	

5 Ejemplo T:

Insulina lispro	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM

ES 2 954 180 T3

m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
DETA	5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

Ejemplo U:

Insulina aspart	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
DETA	5 mM
NaCl	150 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

5 Ejemplo V:

Insulina aspart	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación

ES 2 954 180 T3

DETA	5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,4	

Ejemplo W:

Insulina lispro	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
DETA	0,5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM
pH ajustado a 7,8	

5 Ejemplo X:

Insulina aspart	100 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	19,7 µg/ml (0,3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	0,5 mM
NaCl	150 mM

ES 2 954 180 T3

Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM

pH ajustado a 7,8

Ejemplo Y:

Insulina aspart	1.000 U/ml
Fosfato de sodio	2 mM
fenol	15,9 mM
m-cresol	15,9 mM
Zinc iónico (como ZnCl ₂)	197 µg/ml (3 mM), equivale al 0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación
TETA	5 mM
Glicerol	174 mM
Tensioactivo	maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)
Agua para la inyección	c.s.
NaCl residual	La acidificación y posterior neutralización durante la preparación da como resultado la formación de NaCl 2-4 mM

pH ajustado a 7,8

5 Método para la preparación de las formulaciones anteriores:

- Se añade polvo de insulina a agua y se añade HCl hasta que el polvo se disuelve completamente (el pH tiene que ser <3 con el fin de lograr la disolución completa). Se añade ZnCl₂ hasta el nivel requerido. Una vez disuelto, el pH se ajusta a aproximadamente 7 y el volumen se ajusta con agua para que la concentración de insulina sea 2x la concentración requerida. A continuación, la composición se mezcla 1:1 (v/v) con una mezcla de excipientes adicionales (todos a 2x la concentración requerida).

Ejemplo 2 - Estabilidad de las formulaciones de insulina aspart de la invención en presencia de citrato

- 15 Se investigó el efecto del citrato sobre la estabilidad de la insulina aspart. Además, en este experimento se investigó cómo varios tensioactivos influyen en el efecto del citrato sobre la estabilidad de la insulina aspart. Los efectos se investigaron tanto en presencia de NaCl como en presencia de glicerol como modificadores de la tonicidad. La estabilidad de la insulina aspart se evaluó mediante:
- 20 • Evaluación Visual (tal como se describe en Métodos Generales usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual A)
 - SEC (formación de agregados solubles, como se describe en Métodos Generales)
- 25 Tabla 1: Estabilidad de la insulina aspart evaluada usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual A después del almacenamiento a 30 °C durante 4 y 8 semanas. Todas las formulaciones contenían insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (2 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), NaCl (150 mM) y 19,7 µg/ml de zinc (0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación, como ZnCl₂) y se ajustaron

a pH 7,4. La extensión de la precipitación visible se clasifica en una escala 1-3; 1 = solución transparente libre de partículas visibles; 2 = ligera formación de partículas, 3 = precipitación más significativa.

Aditivo(s)	Evaluación visual (0 semanas)	Evaluación visual (4 semanas)	Evaluación visual (8 semanas)
Ninguno	1	1	1
Citrato (22 mM)	1	2	3
Citrato (22 mM) + Tween 20 (0,05 mg/ml)	1	2	2
Citrato (22 mM) + maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)	1	1	1

- 5 Tabla 2: Estabilidad de la insulina aspart evaluada por SEC después del almacenamiento a 30 °C durante 4 y 8 semanas. Todas las formulaciones contenían insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (2 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), NaCl (150 mM) y 19,7 µg/ml de zinc (0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4.

Aditivo	Pico principal en SEC (%) (0 semanas)	Pico principal en SEC (%) (4 semanas)	Pico principal en SEC (%) (8 semanas)
Ninguno	99,83	99,62	99,43
Citrato (22 mM)	99,82	99,50	99,22
Citrato (22 mM) + Tween 20 (0,05 mg/ml)	99,82	99,51	99,27
Citrato (22 mM) + maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)	99,82	99,71	99,55

10

Tabla 3: Estabilidad de la insulina aspart evaluada usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual A después del almacenamiento a 30 °C durante 4 y 8 semanas. Todas las formulaciones contenían insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (2 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), glicerol (174 mM) y 19,7 µg/ml de zinc (0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4. La extensión de la precipitación visible se clasifica en una escala 1-3; 1 = solución transparente libre de partículas visibles; 2 = ligera formación de partículas, 3 = precipitación más significativa.

15

Aditivo(s)	Evaluación visual (0 semanas)	Evaluación visual (4 semanas)	Evaluación visual (8 semanas)
Ninguno	1	1	1
Citrato (22 mM)	1	3	3
Citrato (22 mM) + Tween 20 (0,05 mg/ml mM)	1	2	3
Citrato (22 mM) + maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml)	1	1	1

Tabla 4: Estabilidad de la insulina aspart evaluada por SEC después del almacenamiento a 30 °C durante 4 y

8 semanas. Todas las formulaciones contenían insulina aspart (100 U/ml), fosfato de sodio (2 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), glicerol (174 mM) y 19,7 µg/ml de zinc (0,55 % (p/p) basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4.

Aditivo	Pico principal en SEC (%) (0 semanas)	Pico principal en SEC (%) (4 semanas)	Pico principal en SEC (%) (8 semanas)
Ninguno	99,82	99,69	99,48
Citrato (22 mM)	99,80	98,58	97,43
Citrato (22 mM) + Tween 20 (0,05 mg/ml)	99,80	98,59	97,86
Citrato (22 mM) + maltósido de dodecilo (0,1 mg/ml)	99,80	98,99	98,24

5

Mediante el uso de NaCl como modificador de la tonicidad, se mostró (Tablas 1 y 2) que la adición de citrato (22 mM) a la composición de insulina aspart dio lugar a un deterioro de la estabilidad de la insulina aspart, particularmente con respecto a la formación de partículas visibles. Se observó una clara formación de partículas después de 4 semanas de incubación a 30 °C, y se observó una precipitación más significativa después de 8 semanas. La adición de citrato también tuvo un ligero impacto negativo en la formación de agregados solubles (expresado como retención del pico principal en el cromatograma SEC en la Tabla 2). El efecto perjudicial del citrato pareció revertirse completamente en presencia de maltósido de dodecilo. También se observó alguna mejoría en presencia de Tween 20, pero el efecto no fue tan claro como en el caso del maltósido de dodecilo. Todavía se observó una clara formación de partículas después de 8 semanas de incubación a 30 °C en presencia de Tween 20.

10

15

Mediante el uso de glicerol como modificador de la tonicidad (Tablas 3 y 4), también se observaron efectos similares del citrato y los tensioactivos. Sin embargo, en este caso la desestabilización de la insulina aspart por el citrato fue más significativa. Aunque también se observó un efecto estabilizante del maltósido de dodecilo, particularmente con respecto a la evaluación visual, la estabilidad global fue peor que en las composiciones correspondientes en presencia de NaCl. Por lo tanto, a 100 U/ml de insulina aspart, las formulaciones de baja fuerza iónica pueden ser menos estables que las formulaciones de mayor fuerza iónica. El Tween 20 también tuvo un leve efecto estabilizante, pero no fue tan significativo como el del maltósido de dodecilo.

20

25

Ejemplo 3 - Estabilidad de formulaciones de insulina aspart en presencia de TETA y EDTA

Se investigó el efecto de TETA y EDTA sobre la estabilidad de la insulina aspart. La estabilidad se comparó con la de la formulación de acción ultrarrápida divulgada en WO2010/149772 (Formulación K en el Ejemplo 1 de WO2010/149772). Todas las formulaciones ensayadas comprendían insulina aspart (100 U/ml), fenol (16 mM), m-cresol (16 mM) y zinc (de ZnCl₂, 19,7 µg/ml con respecto a zinc = 0,3 mM) y se ajustaron a pH 7,4. Los componentes adicionales de cada formulación se enumeran en la Tabla 5.

30

Tabla 5: Componentes adicionales en las formulaciones de insulina aspart ensayadas.

Formulación	Fosfato de Na (mM)	TRIS (mM)	NaCl (mM)	Glicerol (mM)	EDTA (mM)	TETA (mM)	Nicotinamida (mM)	Arginina (mM)	Maltósido de dodecilo (mg/ml)
<u>3A</u> NovoRapid® control)	13.2		10	174					
<u>3B</u> (= Formulación K en WO2010/149772)		7	10	83.6			80	30	
<u>3C</u>	2		150		0.5				
<u>3D</u>	2		150		2				
<u>3E</u>	2		150		0.5				0.05
<u>3F</u>	2		150		2				0.05
<u>3G</u>	2		150			0.5			
<u>3H</u>	2		150			2			
<u>3I</u>	2		150			0.5			0.05
<u>3J</u>	2		150			2			0.05

La estabilidad de la insulina aspart se ensayó usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B, como se describe en Métodos Generales. Los resultados se muestran en la Tabla 6. La composición de NovoRapid® se mantuvo transparente y libre de partículas después de 4 semanas de almacenamiento a 30 °C. La composición basada en nicotinamida (Formulación K en el Ejemplo 1 de WO2010/149772) también mostró una buena estabilidad durante 4 semanas a 30 °C, aunque se observó una ligera formación de partículas en el punto de tiempo de 4 semanas. Se observó una precipitación significativa en las formulaciones basadas en EDTA. Mientras que la presencia de maltósido de dodecilo parecía retrasar la precipitación, todavía se observó una formación significativa de partículas en el punto de tiempo de 4 semanas. También se observó una precipitación lenta en la formulación basada en TETA. Sin embargo, en presencia de maltósido de dodecilo, las formulaciones a base de TETA permanecieron transparentes y libres de partículas después de 4 semanas de almacenamiento a 30 °C.

Tabla 6: Puntuaciones visuales de las composiciones de insulina aspart usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a 30 °C. Puntuación visual 1: solución transparente, virtualmente libre de partículas; puntuación visual 2: ~ 5 partículas muy pequeñas; puntuación visual 3: -10-20 partículas muy pequeñas; puntuación visual 4: 20-50 partículas, incluidas partículas más grandes; puntuación visual 5: >50 partículas, incluidas partículas más grandes.

	0 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas
Formulación 3A (NovoRapid® control)	1	1	1	1
Formulación 3B (= Formulación K en WO2010/149772)	1	1	1	2
Formulación 3C	1	3	4	5
Formulación 3D	1	4	5	5
Formulación 3E	1	1	3	4
Formulación 3F	1	3	4	5
Formulación 3G	1	1	2	3
Formulación 3H	1	2	3	5
Formulación 3I	1	1	1	1
Formulación 3J	1	1	1	1

Ejemplo 4 - Comparación de perfiles farmacodinámicos de formulaciones de insulina aspart en presencia de (a) TETA, (b) EDTA y (c) nicotinamida

El perfil farmacodinámico de las siguientes composiciones se ensayó usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico de Cerdo Diabético (véanse los Métodos Generales (c)):

Formulación 1: insulina aspart (100 U/ml), NaCl (10 mM), TRIS (7 mM), glicerol (83,6 mM), arginina (30 mM), nicotinamida (80 mM), fenol (16 mM), m-cresol (16 mM), zinc (de ZnCl₂, 19,7 µg/ml con respecto al zinc), pH 7,4

Formulación 2: insulina aspart (100 U/ml), NaCl (150 mM), fosfato de sodio (2 mM), EDTA (0,5 mM), maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml), fenol (16 mM), m-cresol (16 mM), zinc (de ZnCl₂, 19,7 µg/ml con respecto al zinc), pH 7,4

Formulación 3: insulina aspart (100 U/ml), NaCl (150 mM), fosfato de sodio (2 mM), TETA (0,5 mM), maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml), fenol (16 mM), m-cresol (16 mM), zinc (de ZnCl₂, 19,7 µg/ml con respecto al zinc), pH 7,4

La Formulación 1 es idéntica a la Formulación K en el Ejemplo 1 de WO2010/149772, que se mostró que tenía

un inicio de acción significativamente más rápido que el del producto disponible comercialmente NovoRapid® (Formulación A en el Ejemplo 1 de WO2010/149772) - véanse las Figuras 4 y 5 de WO2010/149772. Las Formulaciones 1, 2 y 3 son también las mismas que las Formulaciones 3B, 3E y 3I, respectivamente, a las que se hace referencia en el Ejemplo 3 de la presente solicitud.

5 Los resultados se muestran en la Figura 1. Se mostró que la formulación que comprendía TETA (Formulación 3) dio como resultado un perfil de PD comparable al de la composición que comprendía nicotinamida (Formulación 1). La disminución de la concentración de glucosa pareció ser ligeramente más rápida en la formulación basada en TETA en los primeros 50 minutos después de la inyección, pero pareció disminuir más allá de ese punto.

10 La formulación que comprendía EDTA (Formulación 2) dio como resultado una disminución de glucosa más rápida en comparación con la formulación basada en TETA y la basada en nicotinamida. Sin embargo, como se muestra en el Ejemplo 3, esta formulación es inestable y, por lo tanto, no es adecuada para un producto farmacéutico viable.

Ejemplo 5 - Efecto del pH y la fuente de citrato sobre la estabilidad de la insulina aspart

20 La estabilidad de la insulina aspart (100 U/ml) en la formulación del producto de acción rápida NovoRapid® actualmente comercializado (formulación 5A en la Tabla 7) se comparó con la de la insulina aspart en varias composiciones que comprendían maltósido de dodecilo y citrato trisódico o ácido cítrico (formulaciones 5B-5I en la Tabla 7) después del almacenamiento a 37 °C y 30 °C.

Las formulaciones se prepararon de la siguiente manera:

25 Se añadió polvo de insulina a agua y se añadió HCl hasta que el polvo se disolvió completamente (el pH tiene que ser <3 con el fin de lograr la disolución completa). Se añadió ZnCl₂ hasta el nivel requerido. Una vez que el ZnCl₂ se disolvió completamente, se ajustó el pH a aproximadamente 7 y el volumen se ajustó con agua desionizada para que la concentración de insulina fuera 200 U/ml. Por separado, se preparó una solución de fondo para cada una de las formulaciones ensayadas que contenía todos los excipientes requeridos a 2x la concentración requerida. A continuación, cada solución de fondo se ajustó al nivel requerido. Por ejemplo, la solución de fondo para la formulación 5B contenía fosfato de sodio 4 mM, cloruro de sodio 300 mM, 0,1 mg/ml de maltósido de dodecilo, citrato trisódico 44 mM y se ajustó a pH 7,0. De forma similar, la solución de fondo para la formulación 5H contenía fosfato de sodio 4 mM, cloruro de sodio 300 mM, 0,1 mg/ml de maltósido de dodecilo, ácido cítrico 44 mM y se ajustó a pH 7,8. A continuación, se prepararon las formulaciones 5A-5I mezclando 1 parte (v/v) de la solución de insulina de 200 U/ml con 1 parte (v/v) de la solución de fondo. Posteriormente, se comprobó el pH de cada composición para asegurar que estaba en el nivel correcto.

40 Tabla 7: Composiciones de formulaciones (5A-5I) de insulina aspart ensayadas. Todas las formulaciones contenían insulina aspart (100 U/ml), zinc (0,3 mM), fenol (16 mM) y m-cresol (16 mM) y se ajustaron al pH requerido con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico.

	Fosfato de sodio (mM)	Cloruro de sodio (mM)	Glicerol (mM)	Maltósido de dodecilo (mg/ml)	Citrato trisódico (mM)	Ácido cítrico (mM)	pH
5A	7	10	174				7,4
5B	2	150		0,05	22		7,0
5C	2	150		0,05	22		7,4
5D	2	150		0,05	22		7,8
5E	2	150		0,05	22		8,0
5F	2	150		0,05		22	7,0
5G	2	150		0,05		22	7,4
5H	2	150		0,05		22	7,8

	Fosfato de sodio (mM)	Cloruro de sodio (mM)	Glicerol (mM)	Maltósido de dodecilo (mg/ml)	Citrato trisódico (mM)	Ácido cítrico (mM)	pH
5I	2	150		0,05		22	8,0

Los resultados de la evaluación visual (usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B) y la formación de especies relacionadas (mediante RP-HPLC) de las formulaciones 5A-5I se muestran en la Tabla 8. Se mostró que en presencia de citrato trisódico hubo una formación significativa de partículas a pH 7,0 y 7,4 a 37 °C (temperatura de almacenamiento acelerada). La tasa de formación de partículas fue considerablemente más baja a niveles de pH más altos, particularmente a pH 7,8. Se observó una tendencia similar a 30 °C, donde el pH 7,8 también parecía ser óptimo. El uso de ácido cítrico en lugar de citrato trisódico dio lugar a una menor formación de partículas en todo el rango de pH. La tasa de formación de partículas a pH 7,8, tanto usando ácido cítrico como usando citrato trisódico, fue de hecho inferior a la de la formulación del producto NovoRapid® comercializado actualmente. Si bien a pH 7,8 hubo una diferencia mínima entre el uso de citrato trisódico y ácido cítrico, el uso de ácido cítrico parece preferible para garantizar la seguridad del producto, ya que las autoridades reguladoras esperan una pequeña variabilidad en torno al pH diana del producto y el ácido cítrico, por lo tanto, garantizaría una menor formación de partículas en caso de que el producto se formulara ligeramente por debajo del pH diana durante la fabricación.

Si bien se observó un ligero aumento en la tasa de formación de especies relacionadas con el aumento del pH de la formulación, el uso de ácido cítrico también dio lugar a una tasa más baja de formación de especies relacionadas en comparación con las formulaciones correspondientes basadas en citrato trisódico, destacando aún más el beneficio del uso del ácido cítrico. Es importante destacar que la composición basada en ácido cítrico a pH 7,8 mostró una mejor estabilidad que la formulación del producto NovoRapid® comercializado actualmente en todos los aspectos.

Tabla 8: Puntuaciones visuales y formación de especies relacionadas de las formulaciones de insulina aspart 5A-5I usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a 37 °C y 30 °C durante 4 semanas. Puntuación visual 1: solución transparente, virtualmente libre de partículas; puntuación visual 2: ~ 5 partículas muy pequeñas; puntuación visual 3: -10-20 partículas muy pequeñas; puntuación visual 4: 20-50 partículas, incluidas partículas más grandes; puntuación visual 5: >50 partículas, incluidas partículas más grandes.

	Puntuación visual (0 semanas)	Puntuación visual (37 °C, 4 semanas)	Puntuación visual (30 °C, 4 semanas)	Aumento del % de especies relacionadas (37 °C, 4 semanas)	Aumento del % de especies relacionadas (30 °C, 4 semanas)
5A	1	4	2	8,47	3,06
5B	1	5	5	No analizado*	No analizado*
5C	1	5	2	No analizado*	2,50
5D	1	2	1	8,71	2,99
5E	1	3	2	8,88	3,09
5F	1	3	2	5,94	2,24
5G	1	2	2	6,23	2,37
5H	1	2	1	6,72	2,54
5I	1	3	1	8,34	3,08

* Muestra no analizada por precipitación excesiva.

ES 2 954 180 T3

Ejemplo 6 - Efecto de los glucósidos de alquilo y otros tensioactivos no iónicos sobre la estabilidad de la insulina aspart en presencia de citrato trisódico, L-histidina y pirofosfato

- 5 Se investigó la estabilidad de la insulina aspart (100 U/ml) en composiciones que comprendían citrato trisódico (22 mM), L-histidina (10 mM) o pirofosfato (5 mM), tanto en presencia como en ausencia de glucósidos de alquilo y otros tensioactivos no iónicos seleccionados. Todas las composiciones ensayadas comprendían además cloruro de sodio (150 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4.
- 10 Se mostró (Tabla 9) que la presencia de citrato trisódico, L-histidina o pirofosfato aumentaba considerablemente la tasa de formación de partículas en las formulaciones de insulina aspart, usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B. La presencia de los glucósidos de alquilo, particularmente maltósido de dodecilo, parecía mitigar el aumento en la tasa de formación de partículas. El polisorbato 80 también mostró un efecto estabilizante, aunque no un efecto tan significativo como el maltósido de dodecilo.
- 15 Se mostró que la capacidad del poloxámero 188 para mitigar el aumento en la tasa de formación de partículas era peor que la de los otros tensioactivos no iónicos ensayados. El polisorbato 20 no fue efectivo en absoluto en este experimento.

20 Tabla 9: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (100 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a 30 °C.

Acelerante	Tensioactivo (todos a 50 µg/ml)	0 días	4 días	7 días	14 días	28 días
Ninguno	Ninguno	1	1	1	1	1
Citrato trisódico (22 mM)	Ninguno	1	3	4	5	5
Citrato trisódico (22 mM)	Polisorbato 80	1	1	3	3	3
Citrato trisódico (22 mM)	Polisorbato 20	1	3	4	5	5
Citrato trisódico (22 mM)	Poloxámero 188	1	2	4	5	5
Citrato trisódico (22 mM)	Maltósido de dodecilo	1	1	1	1	1
Citrato trisódico (22 mM)	Glucopiranosido de decilo	1	1	3	3	4
L-Histidina (10 mM)	Ninguno	1	4	5	5	5
L-Histidina (10 mM)	Polisorbato 80	1	4	4	4	5
L-Histidina (10 mM)	Polisorbato 20	1	4	5	5	5
L-Histidina (10 mM)	Poloxámero 188	1	4	4	5	5
L-Histidina (10 mM)	Maltósido de dodecilo	1	2	2	2	3
L-Histidina (10 mM)	Glucopiranosido de decilo	1	3	4	4	4
Pirofosfato (5 mM)	Ninguno	1	5	5	5	5
Pirofosfato (5 mM)	Polisorbato 80	1	4	5	5	5

Acelerante	Tensioactivo (todos a 50 µg/ml)	0 días	4 días	7 días	14 días	28 días
Pirofosfato (5 mM)	Polisorbato 20	1	5	5	5	5
Pirofosfato (5 mM)	Poloxámero 188	1	5	5	5	5
Pirofosfato (5 mM)	Maltósido de dodecilo	1	1	1	2	2
Pirofosfato (5 mM)	Glucopiranosido de decilo	1	2	4	5	5

Ejemplo 7 - Efecto del maltósido de dodecilo y otros tensioactivos no iónicos sobre la estabilidad de la insulina lispro en presencia de ácido cítrico

5 Se investigó la estabilidad de la insulina lispro (100 U/ml) en formulaciones que comprendían ácido cítrico (22 mM), tanto en presencia como en ausencia de maltósido de dodecilo y otros tensioactivos no iónicos seleccionados. Todas las formulaciones (excepto el control Humalog®, véase a continuación) contenían: fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,8. Las formulaciones contenían glicerol (174 mM) o NaCl (150 mM) como
10 modificador de la tonicidad.

A modo de comparación, también se incluyó en el estudio la formulación del producto comercial de insulina lispro (Humalog®). Esta formulación se preparó usando el mismo procedimiento que el usado para todas las demás formulaciones estudiadas en este experimento y contenía los excipientes del producto comercial Humalog®. La composición de Humalog® es: fosfato de sodio (13,2 mM), glicerol (174 mM), m-cresol (29 mM), zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraión), ajustado a pH 7,3.
15

Se mostró (Tabla 10) que la presencia de ácido cítrico (22-44 mM) dio lugar a una mayor formación de partículas en las composiciones de insulina lispro en ausencia de maltósido de dodecilo u otros tensioactivos no iónicos, usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B. Las concentraciones más altas de ácido cítrico dieron lugar a una tasa más alta de formación de partículas. La naturaleza del modificador de tonicidad tuvo un impacto mínimo en la tasa de formación de partículas. Por tanto, que la formulación tenga una fuerza iónica mayor o menor no parece afectar significativamente la estabilidad de la insulina lispro a una concentración de 100 U/ml. La presencia de maltósido de dodecilo mitigó el efecto desestabilizador. El efecto desestabilizador fue completamente revertido por el maltósido de dodecilo en formulaciones que comprendían ácido cítrico 22 y 34 mM. En la formulación que comprendía 44 mM, el efecto se revirtió casi por completo, siendo la tasa de formación de partículas solo muy ligeramente superior a la de la formulación de referencia que no comprendía ácido cítrico. El efecto estabilizador del maltósido de dodecilo pareció ser más fuerte a 50 µg/ml o 100 µg/ml que a 200 µg/ml, lo que indica que puede haber una ventaja en el uso de concentraciones más bajas de maltósido de dodecilo.
20
25
30

El polisorbato 80 también parecía mitigar el efecto desestabilizador, aunque no en la misma medida que el maltósido de dodecilo. Los efectos estabilizantes del polisorbato 20 y el poloxámero 188 fueron considerablemente más débiles que los del maltósido de dodecilo y el polisorbato 80.
35

Tabla 10: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina lispro (100 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a las temperaturas indicadas.

Ácido cítrico (mM)	Tensioactivo	Modificador de la tonicidad	T = 0 semanas	2-8 °C (8 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (8 semanas)	37 °C (4 semanas)
0 mM	Ninguno	Glicerol (174 mM)	1	1	1	1	2
0 mM	Ninguno	NaCl (150 mM)	1	1	1	1	3
22 mM	Ninguno	Glicerol (174 mM)	1	1	4	5	5

Ácido cítrico (mM)	Tensioactivo	Modificador de la tonicidad	T = 0 semanas	2-8 °C (8 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (8 semanas)	37 °C (4 semanas)
34 mM	Ninguno	Glicerol (174 mM)	1	1	5	5	5
44 mM	Ninguno	Glicerol (174 mM)	1	3	5	5	5
22 mM	Ninguno	NaCl (150 mM)	1	1	4	5	5
22 mM	Polisorbato 80 (50 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	2	2	3
22 mM	Polisorbato 20 (50 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	3	4	4
22 mM	Poloxámero 188 (50 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	4	4	5
22 mM	Maltósido de dodecilo (50 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	1	1	1
22 mM	Maltósido de dodecilo (100 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	1	1	1
22 mM	Maltósido de dodecilo (200 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	1	1	2
22 mM	Maltósido de dodecilo (100 µg/ml)	NaCl (150 mM)	1	1	1	1	1
34 mM	Maltósido de dodecilo (50 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	1	1	2
44 mM	Maltósido de dodecilo (50 µg/ml)	Glicerol (174 mM)	1	1	1	2	3
Humalog® control			1	1	1	1	2

Ejemplo 8 - Efecto de maltósido de dodecilo y polisorbato 80 sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) en presencia de citrato trisódico, L-histidina y pirofosfato

- 5 Se investigó la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) en formulaciones que comprendían citrato trisódico (44 mM), L-histidina (22 mM) o pirofosfato (22 mM), tanto en presencia como en ausencia de maltósido de dodecilo o polisorbato 80. Todas las composiciones (excepto el control basado en la composición de NovoRapid®, véase a continuación) comprendían además fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), glicerol (174 mM), cloruro de sodio (10 mM) y zinc iónico (197 µg/ml, excluyendo el contraión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4.
- 10

A modo de comparación, también se incluyó en el estudio una formulación de insulina aspart (1.000 U/ml) en

la composición del producto comercial de insulina aspart de 100 U/ml (NovoRapid®). Esta formulación se preparó usando el mismo procedimiento que el usado para todas las demás formulaciones de 1.000 U/ml estudiadas en este experimento y contenía los excipientes del producto comercial NovoRapid®. La concentración de zinc iónico se ajustó para garantizar que la relación entre la insulina aspart y el zinc iónico fuera la misma que en el producto NovoRapid® de 100 U/ml. Por lo tanto, la formulación comprendía fosfato de sodio (7 mM), glicerol (174 mM), cloruro de sodio (10 mM), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM) y zinc iónico (197 µg/ml, excluyendo el contraión) y se ajustó a pH 7,4. Se mostró (Tabla 11) que la presencia de citrato trisódico, L-histidina o pirofosfato dio lugar a un aumento considerable en la tasa de formación de partículas de insulina aspart, usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B. La presencia de maltósido de dodecilo mitigó el efecto desestabilizante. El polisorbato 80 también mostró un efecto estabilizante, aunque no en la misma medida que el del maltósido de dodecilo.

Tabla 11: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (1.000 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a las temperaturas indicadas.

Acelerante	Tensioactivo	Fuerza iónica* (mM)	T = 0 semanas	2-8 °C (12 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (12 semanas)	37 °C (4 semanas)
Ninguno	Ninguno	24,16	1	1	2	2	3
Citrato (44 mM)	Ninguno	24,16	1	2	4	5	5
Citrato (44 mM)	Maltósido de dodecilo (50 µg/ml)	24,16	1	1	1	2	3
Citrato (44 mM)	Polisorbato 80 (50 µg/ml)	24,16	1	2	1	3	5
Histidina (22 mM)	Ninguno	24,16	1	2	4	5	5
Histidina (22 mM)	Maltósido de dodecilo (50 µg/ml)	24,16	1	1	2	3	4
Histidina (22 mM)	Polisorbato 80 (50 µg/ml)	24,16	1	2	4	5	4
Pirofosfato (22 mM)	Ninguno	24,16	1	3	5	5	5
Pirofosfato (22 mM)	Maltósido de dodecilo (50 µg/ml)	24,16	1	1	2	3	4
Pirofosfato (22 mM)	Polisorbato 80 (50 µg/ml)	24,16	1	1	4	5	5
NovoRapid® control (formulado a 1.000 U/ml)		35,83	1	1	2	2	3

* el cálculo de la fuerza iónica tiene en cuenta todos los iones de la formulación excepto las especies de unión a zinc (citrato trisódico, L-histidina o pirofosfato) y el compuesto de insulina usando la fórmula la.

Ejemplo 9 - Efecto de la concentración de NaCl sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) tanto en presencia como en ausencia de la combinación de citrato trisódico/maltósido de dodecilo

Se investigó el efecto de la concentración de NaCl sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) tanto en presencia como en ausencia de la combinación de citrato trisódico (44 mM)/maltósido de dodecilo (50 µg/ml). Todas las formulaciones comprendían además fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), zinc iónico (197 µg/ml, excluyendo el contraión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4.

5

Las formulaciones comprendían glicerol (174 mM) o NaCl (150 mM) o una mezcla de glicerol y NaCl como modificador de la tonicidad (véase la Tabla 12). La concentración de glicerol en las formulaciones que comprendían una mezcla de glicerol y NaCl era inferior a 174 mM, de modo que la osmolaridad global de las composiciones seguía siendo la misma que en las composiciones que solo comprendían glicerol.

10

Se mostró (Tabla 12) que la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) se vio afectada negativamente por la presencia de NaCl, tanto en ausencia como en presencia de la combinación de citrato trisódico (44 mM)/maltósido de dodecilo (50 µg/ml). En ausencia de la combinación de citrato trisódico (44 mM)/maltósido de dodecilo (50 µg/ml), la estabilidad fue comparable usando glicerol (174 mM) y una mezcla de glicerol (154 mM)/NaCl (10 mM) como modificador de la tonicidad. Sin embargo, se observó un deterioro considerable en la estabilidad cuando se usó NaCl 150 mM. Curiosamente, el deterioro se observó solo a 2-8 °C, donde se observó un marcado aumento en la tasa de formación de partículas en presencia de NaCl 150 mM. El impacto perjudicial del aumento de la concentración de NaCl sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) también se observó en presencia de la combinación de citrato trisódico (44 mM)/maltósido de dodecilo (50 µg/ml). Mientras que solo se observó una pequeña diferencia entre las composiciones que comprendían glicerol (174 mM) y una mezcla de glicerol (154 mM)/NaCl (10 mM) como modificadores de la tonicidad, una composición que comprendía una mezcla de glicerol (154 mM)/NaCl (50 mM) mostró una estabilidad considerablemente deteriorada a 2-8 °C.

15

20

25

Por lo tanto, se demostró que el aumento de la fuerza iónica de la composición de insulina aspart a 1.000 U/ml conduce a una mayor tasa de formación de partículas.

Tabla 12: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (1.000 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a las temperaturas indicadas.

30

Citrato	Modificador de la tonicidad	Maltósido de dodecilo (µg/ml)	Fuerza iónica* (mM)	T = 0 semanas	2-8 °C (12 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (12 semanas)	37 °C (4 semanas)
0 mM	Glicerol (174 mM)	0	14,16	1	1	1	2	3
0 mM	Glicerol (154 mM) + NaCl (10 mM)	0	24,16	1	1	2	2	3
0 mM	NaCl (150 mM)	0	164,16	1	5	2	2	2
44 mM	Glicerol (174 mM)	50	14,16	1	1	1	2	3
44 mM	Glicerol (154 mM) + NaCl (10 mM)	50	24,16	1	1	1	2	3
44 mM	Glicerol (74 mM) + NaCl (50 mM)	50	64,16	1	5	3	3	5

* el cálculo de la fuerza iónica tiene en cuenta todos los iones de la formulación excepto las especies de unión a zinc (citrato trisódico) y el compuesto de insulina usando la fórmula la.

Ejemplo 10: Comparación de la fuente de citrato y el pH de la formulación sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml)

5 Se investigó el efecto de la fuente de anión citrato y el pH de la formulación sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml). Se compararon el ácido cítrico y el citrato trisódico como fuente del anión citrato. La formulación que comprendía ácido cítrico se ensayó a pH 7,8 y la formulación que comprendía citrato trisódico se ensayó a pH 7,4. Ambas formulaciones comprendían además fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), glicerol (174 mM), maltósido de dodecilo (50 µg/ml) y zinc iónico (197 µg/ml, excluyendo el contraanión, como ZnCl₂).

10 Se mostró (Tabla 13) que la fuente de citrato y el pH tenían un impacto mínimo en la estabilidad de la insulina aspart. La formulación que comprendía ácido cítrico (pH 7,8) pareció ser ligeramente más estable en el punto de tiempo de 8 semanas a 30 °C.

Tabla 13. Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (1.000 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a las temperaturas indicadas.

Fuente de anión citrato	pH	Fuerza iónica* (mM)	T = 0 semanas	2-8 °C (8 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (8 semanas)	37 °C (4 semanas)
Ácido cítrico (44 mM)	7,8	14,84	1	1	1	2	3
Citrato trisódico (44 mM)	7,4	14,16	1	1	1	3	3
* el cálculo de la fuerza iónica tiene en cuenta todos los iones de la formulación excepto las especies de unión a zinc (citrato trisódico, ácido cítrico) y el compuesto de insulina usando la fórmula la.							

15 Ejemplo 11: Investigación del efecto de la concentración de ácido cítrico sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) en presencia de maltósido de dodecilo

20 Se investigó el efecto de la concentración de ácido cítrico sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) en presencia de maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml). Todas las formulaciones ensayadas comprendían además fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), glicerol (174 mM), maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml) y zinc iónico (197 µg/ml, excluyendo el contraanión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,8.

25 Se mostró (Tabla 14) que el aumento de la concentración de ácido cítrico de 0 a 44 mM tenía solo un impacto muy pequeño sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) en presencia de maltósido de dodecilo (0,05 mg/ml). No se observó ningún efecto a 2-8 °C y 37 °C durante la duración del experimento, y la tasa de formación de partículas fue solo muy ligeramente superior en las composiciones que comprendían ácido cítrico 22, 33 y 44 mM en comparación con las composiciones que comprendían ácido cítrico 0 y 11 mM a 30 °C.

30 Tabla 14: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (1.000 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a las temperaturas indicadas.

Ácido cítrico	Fuerza iónica* (mM)	T = 0 semanas	2-8 °C (8 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (8 semanas)	37 °C (4 semanas)
0 mM	14,84	1	1	1	1	3
11 mM	14,84	1	1	1	1	3
22 mM	14,84	1	1	1	2	3
33 mM	14,84	1	1	1	2	3
44 mM	14,84	1	1	1	2	3

ES 2 954 180 T3

Ácido cítrico	Fuerza iónica* (mM)	T = 0 semanas	2-8 °C (8 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (8 semanas)	37 °C (4 semanas)
* el cálculo de la fuerza iónica tiene en cuenta todos los iones de la formulación excepto las especies de unión a zinc (ácido cítrico) y el compuesto de insulina usando la fórmula la.						

Ejemplo 12: Investigación de la concentración óptima de maltósido de dodecilo y polisorbato 80 sobre la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) en presencia de diferentes concentraciones de ácido cítrico

- 5 Se investigó la estabilidad de la insulina aspart (1.000 U/ml) en presencia de diferentes concentraciones de ácido cítrico y diferentes concentraciones de maltósido de dodecilo o polisorbato 80. Todas las formulaciones ensayadas comprendían además fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), glicerol (174 mM) y zinc iónico (197 µg/ml, excluyendo el contraanión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,8. Se ensayaron tres concentraciones de ácido cítrico (44, 66 y 88 mM) y cuatro concentraciones de cada tensioactivo no iónico, así como las correspondientes composiciones libres de tensioactivo.

15 Se encontró que la tasa de formación de partículas en formulaciones de insulina aspart (1.000 U/ml) era proporcional a la concentración de ácido cítrico en el rango entre 44 y 88 mM, con la concentración de ácido cítrico más baja de 44 mM siendo la más adecuada (Tabla 15). Si bien la presencia tanto de maltósido de dodecilo como de polisorbato 80 condujo a una reducción en la tasa de formación de partículas, se encontró que el maltósido de dodecilo era más efectivo para inhibir la formación de partículas que el polisorbato 80. Las concentraciones más bajas de maltósido de dodecilo (0,05 y 0,1 mg/ml) parecían ser más efectivas para inhibir la formación de partículas que las concentraciones más altas (0,2 y 0,3 mg/ml). En cambio, en el caso del polisorbato 80 fueron las concentraciones más altas (0,3 y 0,5 mg/ml) las que mostraron una mayor capacidad para reducir la tasa de formación de partículas que las concentraciones más bajas (0,05 y 0,1 mg/ml).

Tabla 15. Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (1.000 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a las temperaturas indicadas.

Ácido cítrico	Maltósido de dodecilo (mg/ml)	Polisorbato 80 (mg/ml)	Fuerza iónica* (mM)	T = 0 semanas	2-8 °C (8 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (8 semanas)	37 °C (4 semanas)
44 mM	0	0	14,84	1	3	4	5	5
44 mM	0,05	0	14,84	1	1	1	2	3
44 mM	0,1	0	14,84	1	1	1	2	3
44 mM	0,2	0	14,84	1	1	2	2	4
44 mM	0,3	0	14,84	1	2	2	3	5
44 mM	0	0,05	14,84	1	3	2	3	4
44 mM	0	0,1	14,84	1	2	2	3	4
44 mM	0	0,3	14,84	1	2	2	3	4
44 mM	0	0,5	14,84	1	1	1	3	4
66 mM	0	0	14,84	1	5	5	5	5

ES 2 954 180 T3

Ácido cítrico	Maltósido de dodecilo (mg/ml)	Polisorbato 80 (mg/ml)	Fuerza iónica* (mM)	T = 0 semanas	2-8 °C (8 semanas)	30 °C (4 semanas)	30 °C (8 semanas)	37 °C (4 semanas)
66 mM	0,05	0	14,84	1	2	2	4	4
66 mM	0,1	0	14,84	1	3	2	3	4
66 mM	0,2	0	14,84	1	3	2	5	5
66 mM	0,3	0	14,84	1	4	3	5	5
66 mM	0	0,05	14,84	1	5	4	5	5
66 mM	0	0,1	14,84	1	5	4	5	5
66 mM	0	0,3	14,84	1	4	3	4	4
66 mM	0	0,5	14,84	1	4	4	5	5
88 mM	0	0	14,84	1	5	5	5	5
88 mM	0,05	0	14,84	1	4	2	4	5
88 mM	0,1	0	14,84	1	5	3	3	5
88 mM	0,2	0	14,84	1	5	4	5	5
88 mM	0,3	0	14,84	1	5	4	5	5
88 mM	0	0,05	14,84	1	5	4	5	5
88 mM	0	0,1	14,84	1	5	4	4	5
88 mM	0	0,3	14,84	1	5	3	4	5
88 mM	0	0,5	14,84	1	5	3	5	5

* el cálculo de la fuerza iónica tiene en cuenta todos los iones de la formulación excepto las especies de unión a zinc (ácido cítrico) y el compuesto de insulina usando la fórmula la.

Ejemplo 13 - Efecto del citrato trisódico y maltósido de dodecilo sobre el perfil farmacodinámico de la insulina aspart (100 U/ml)

5 El perfil farmacodinámico de la insulina aspart se comparó en las siguientes formulaciones usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico de Cerdo Diabético (véanse los Métodos Generales (c)):

- Insulina aspart (100 U/ml) en la formulación del producto de acción rápida NovoRapid® (100 U/ml) actualmente comercializado

10

- Insulina aspart (100 U/ml) en la formulación que comprendía citrato trisódico 22 mM y 0,05 mg/ml de maltósido de dodecilo

15

Ambas formulaciones ensayadas comprendían fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM) y zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraanión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4. Los componentes adicionales de cada formulación se enumeran en la Tabla 16.

Tabla 16: Componentes adicionales en las formulaciones de insulina aspart (100 U/ml) ensayadas.

Formulación	Fosfato de sodio (mM)	NaCl (mM)	Glicerol (mM)	Citrato trisódico (mM)	Maltósido de dodecilo (mg/ml)
13A (es decir, composición de NovoRapid®)	7	10	174		
13B	2	150		22	0,05

5 Los perfiles farmacodinámicos de las formulaciones 13A y 13B se muestran en la Figura 2. La formulación de insulina aspart que comprendía citrato trisódico y maltósido de dodecilo dio lugar a un inicio de acción considerablemente más rápido en comparación con la composición del producto de acción rápida NovoRapid® actualmente comercializado.

Ejemplo 14: Efecto de los excipientes sobre el perfil farmacodinámico y farmacocinético de la insulina aspart (100 U/ml)

10 El perfil farmacodinámico de la insulina aspart se comparó en las siguientes formulaciones usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico de Cerdo Diabético (véanse los Métodos Generales (c)):

15 • Insulina aspart (100 U/ml) en la formulación K en el Ejemplo 1 de WO2010/149772 que se mostró que tenía un inicio de acción significativamente más rápido en comparación con el producto de acción rápida NovoRapid® (100 U/ml)

• Insulina aspart (100 U/ml) en la formulación del producto de acción rápida NovoRapid® (100 U/ml) actualmente comercializado

20 • Insulina aspart (100 U/ml) en la formulación que comprendía citrato trisódico 22 mM y 0,05 mg/ml de maltósido de dodecilo

25 • Insulina aspart (100 U/ml) en la formulación que comprendía L-histidina 22 mM y 0,05 mg/ml de maltósido de dodecilo

Todas las formulaciones ensayadas comprendían fenol (16 mM), m-cresol (16 mM) y zinc iónico (19,7 µg/ml, excluyendo el contraanión, como ZnCl₂) y se ajustaron a pH 7,4. Los componentes adicionales de cada formulación se enumeran en la Tabla 17.

Tabla 17: Componentes adicionales en las formulaciones de insulina aspart (100 U/ml) ensayadas.

	Fosfato de Na (mM)	TRIS (mM)	NaCl (mM)	Glicerol (mM)	Citrato trisódico (mM)	Histidina (mM)	Nicotinamida (mM)	Arginina (mM)	Maltósido de dodecilo (mg/ml)
14A*		7	10	83,6			80	30	
14B**	7		10	174					
14C	2		150		22				0,05
14D	2		150			22			0,05

*Formulación K en WO2010/149772
**Formulación de NovoRapid®

Los perfiles farmacodinámicos de las formulaciones 14A - 14D se muestran en la Figura 3. Se confirmó que la formulación K de WO2010/149772 dio lugar a un inicio de acción más rápido en comparación con la composición del producto de acción rápida NovoRapid® actualmente comercializado de insulina aspart (Formulación 14A frente a Formulación 14B). Las formulaciones que comprendían citrato trisódico y maltósido de dodecilo (14C) o histidina y maltósido de dodecilo (14D) también dieron lugar a un inicio de acción considerablemente más rápido en comparación con la formulación del producto de acción rápida NovoRapid® actualmente comercializado (14B).

Los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones 14A, 14B y 14C (usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico de Cerdo Diabético (véanse los Métodos generales (c)), Figura 4) estaban en línea con los perfiles farmacodinámicos, mostrando que la formulación K de WO2010/149772 y la formulación que comprendía citrato trisódico y maltósido de dodecilo dieron lugar a un aumento más rápido en el nivel de insulina sérica en comparación con la formulación del producto NovoRapid® comercializado. No se ensayó el perfil farmacocinético de la formulación 14D.

Ejemplo 15 - Comparación de perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de formulaciones de insulina aspart (100 y 1.000 U/ml) en presencia y ausencia de citrato y maltósido de dodecilo

El perfil farmacodinámico y farmacocinético de la insulina aspart se comparó en las siguientes composiciones usando el Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico de Cerdo Diabético (véanse los Métodos Generales (c)):

- Insulina aspart (100 U/ml) en la formulación del producto de acción rápida NovoRapid® (100 U/ml) actualmente comercializado

- Insulina aspart (1.000 U/ml) en la formulación del producto de acción rápida NovoRapid® (100 U/ml) actualmente comercializado

- Insulina aspart (1.000 U/ml) en la formulación de la invención que comprendía citrato trisódico 22 mM y 0,1 mg/ml de maltósido de dodecilo

- Insulina aspart (1.000 U/ml) en la formulación de la invención que comprendía citrato trisódico 44 mM y 0,1 mg/ml de maltósido de dodecilo

Todas las formulaciones ensayadas comprendían fenol (15,9 mM) y m-cresol (15,9 mM) y se ajustaron a pH 7,4. Los componentes adicionales de cada formulación se enumeran en la Tabla 18.

Tabla 18: Componentes adicionales en las formulaciones de insulina aspart ensayadas.

Formulación	Insulina aspart (U/ml)	Fosfato de sodio (mM)	NaCl (mM)	Glicerol (mM)	Zinc iónico* (µg/ml)	Citrato trisódico (mM)	Maltósido de dodecilo (mg/ml)
15A	100	7	10	174	19,7		
15B	1.000	7	10	174	197		
15C	1.000	2	150		197	22	0,1
16D	1.000	2	150		197	44	0,1

* No incluye la contribución del contraión

Los perfiles farmacodinámicos de las formulaciones 15A-15D se muestran en la Figura 5. Se mostró que el aumento de la concentración de insulina aspart de 100 U/ml a 1.000 U/ml en la formulación del producto NovoRapid® comercializado condujo a un inicio de acción más lento. Esto está en línea con informes previos de retrasos dependientes de la dosis del efecto de reducción de glucosa de las insulinas de acción rápida (p. ej., de la Peña et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of high-dose human regular U-500 insulin versus human regular U-100 insulin in healthy obese subjects, Diabetes Care, 24, p 2496-2501, 2011). También se mostró (Figura 5) que una formulación de insulina aspart (1.000 U/ml) que comprendía citrato trisódico 44 mM y 0,1 mg/ml de maltósido de dodecilo dio lugar a un perfil farmacodinámico que era comparable con el logrado por la formulación del producto NovoRapid® comercializado (100 U/ml). Dicha aceleración del inicio de la reducción de glucosa no se observó en una composición que comprendía citrato trisódico 22 mM y 0,1 mg/ml

de maltósido de dodecilo, lo que indica que esta concentración de citrato es demasiado baja para lograr el efecto acelerante a esta concentración de insulina aspart.

5 Los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones 15A, 15B y 15D (Figura 6) estaban en línea con los perfiles farmacodinámicos, lo que muestra que el aumento de la concentración de insulina aspart de 100 U/ml a 1.000 U/ml en la formulación del producto NovoRapid® comercializado dio lugar a un aumento más lento del nivel de insulina sérica, mientras que la formulación que comprendía citrato trisódico 44 mM y 0,1 mg/ml de maltósido de dodecilo dio lugar a un perfil que era comparable al logrado por la formulación del producto NovoRapid® comercializado (100 U/ml). No se ensayó el perfil farmacocinético de la Formulación 15C.

10 Los valores medios de $T_{MÁX}$ y $T_{½MÁX}$ y las desviaciones estándar (SD) relacionadas con los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones 15A, 15B y 15D se muestran en la Tabla 19 a continuación.

15 Tabla 19: valores medios de $T_{MÁX}$ y $T_{½MÁX}$ y las desviaciones estándar (SD) relacionadas con los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones 15A, 15B y 15D.

	$T_{MÁX}$ (media)	$T_{MÁX}$ (SD)	$T_{½MÁX}$ (media)	$T_{½MÁX}$ (SD)
15A	25,71	8,38	8,01	2,35
15B	90,83	21,68	28,67	8,02
15D	20,71	6,07	7,00	3,53

20 Los resultados de la prueba t de Student realizada para evaluar la bioequivalencia entre las formulaciones 15A, 15B y 15D se muestran en la Tabla 20 a continuación. Se mostró que las formulaciones 15A y 15D eran bioequivalentes, mientras que se mostró que las formulaciones 15A y 15B y las formulaciones 15B y 15D no eran bioequivalentes.

25 Tabla 20: Análisis de prueba t de bioequivalencia de los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones 15A, 15B y 15D.

	$T_{MÁX}$ valor p	$T_{½MÁX}$ valor p
15A frente a 15B	0,0118	0,0115
15A frente a 15D	0,2507	0,3762
15B frente a 15D	0,0177	0,0107

Ejemplo 16 - Estabilidad de la insulina lispro en presencia de citrato trisódico y tensioactivos no iónicos - comparación con formulaciones divulgadas en WO2016/100042

30 Se seleccionó la siguiente composición de insulina lispro (100 U/ml) de WO2016/100042 en base a la descripción en la página 50 (líneas 15-20): citrato (25 mM - de citrato de sodio), poloxámero 188 (0,09 % p/v), glicerol (16 mg/ml), m-cresol (3,15 mg/ml), zinc (0,3 mM, de cloruro de zinc), cloruro de magnesio (5 mM), cloruro de sodio (13 mM), pH 7,45. Esta composición se denomina "formulación base" a continuación.

35 Se investigó el efecto de los siguientes parámetros sobre la estabilidad de la insulina lispro cambiando los componentes seleccionados y/o sus concentraciones en la formulación base:

- Efecto de la concentración de poloxámero 188
- 40 • Efecto de la concentración de NaCl (es decir, efecto de la concentración total de cloruro)
- Efecto de la presencia de cloruro de magnesio
- Efecto del maltósido de dodecilo (como reemplazo del poloxámero 188)

45 Para permitir una comparación adicional, todos los efectos anteriores también se investigaron usando insulina aspart.

La estabilidad de la insulina lispro y la insulina aspart se ensayó en dos condiciones de estrés separadas, en línea con los estreses descritos en WO2016/100042:

- 5 • Almacenamiento a 30 °C (sin agitación)
- Estrés por agitación (75 golpes por minuto, 30 °C)

10 Todas las formulaciones ensayadas comprendían insulina lispro o insulina aspart (100 U/ml), citrato trisódico (25 mM), glicerol (16 mg/ml), m-cresol (3,15 mg/ml) y zinc (0,3 mM, de cloruro de zinc) y se ajustaron a pH 7,45. Los componentes adicionales se indican en las Tablas 21-24.

Usando insulina lispro se mostró (Tablas 21 y 22) que:

- 15 • La estabilidad de la insulina lispro lograda en presencia de maltósido de dodecilo fue considerablemente mejor que la lograda en las composiciones correspondientes que comprendían poloxámero 188. El efecto se observó en ambas condiciones de estrés.
- 20 • Las concentraciones más bajas de maltósido de dodecilo parecieron proporcionar una mejor estabilidad de la insulina lispro que las más altas. El efecto se observó en ambas condiciones de estrés.
- 25 • La eliminación del cloruro de magnesio (manteniendo la concentración total de cloruro mediante el aumento de la concentración de NaCl) dio lugar al deterioro de la estabilidad de la insulina lispro en ambas condiciones de estrés. Esto indica un efecto estabilizante de los iones de magnesio. Se observó que la presencia de cloruro de magnesio tenía un efecto estabilizante modesto en las formulaciones que contenían maltósido de dodecilo.
- 30 • La concentración de cloruro total (al aumentar la concentración de NaCl) tuvo un impacto mínimo en la estabilidad de la insulina lispro a esta concentración de insulina lispro.

Se realizaron observaciones similares usando insulina aspart (Tablas 23 y 24).

35 Tabla 21: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina lispro (100 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento no agitado a 30 °C.

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
Poloxámero 188 (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	1	2	3	3
Poloxámero 188 (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	1	2	3	4
Poloxámero 188 (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	1	2	3	4
Poloxámero 188 (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	2	2	4	4
Poloxámero 188 (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	2	3	4	5
Ninguno	13 mM	5 mM	1	2	2	4	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	2	3

ES 2 954 180 T3

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
Maltósido de dodecilo (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	2
Maltósido de dodecilo (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	2
Maltósido de dodecilo (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Poloxámero 188 (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	1	2	3	4
Poloxámero 188 (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	2	2	3	4
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	1	2	2	3
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	1	1	2	2
Poloxámero 188 (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	1	2	2	4
Poloxámero 188 (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	2	2	3	4
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	1	1	2	3
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	1	1	2	2
Poloxámero 188 (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	2	3	4	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	2	4	4	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	1	3	4	4

ES 2 954 180 T3

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	1	1	2	2

Tabla 22: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina lispro (100 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del estrés por agitación (75 golpes por minuto, 30 °C).

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 días	1 día	3 días	8 días	13 días
Poloxámero 188 (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	1	2	4	5
Poloxámero 188 (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	2	3
Poloxámero 188 (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	1	2	3	5
Poloxámero 188 (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	1	3	4	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	2	3	5	5
Ninguno	13 mM	5 mM	1	1	2	4	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	2
Maltósido de dodecilo (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Maltósido de dodecilo (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Maltósido de dodecilo (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Poloxámero 188 (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	1	1	2	3
Poloxámero 188 (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	1	2	3	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	1	1	1	1
Poloxámero 188 (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	1	2	3	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	1	4	5	5

ES 2 954 180 T3

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 días	1 día	3 días	8 días	13 días
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	1	1	1	2
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	1	1	1	2
Poloxámero 188 (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	4	5	5	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	4	5	5	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	1	1	1	3
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	1	1	1	2

Tabla 23: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (100 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento no agitado a 30 °C.

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas
Poloxámero 188 (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	3	4	4
Poloxámero 188 (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	2	4	4
Poloxámero 188 (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	3	4	5
Poloxámero 188 (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	3	4	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	3	5	5
Ninguno	13 mM	5 mM	1	3	4	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	3	4	5
Maltósido de dodecilo (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	3	3	3
Maltósido de dodecilo (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	2	3	3
Maltósido de dodecilo (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	2	2	2
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	1	1	1

ES 2 954 180 T3

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas
Poloxámero 188 (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	4	4	4
Poloxámero 188 (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	2	4	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	1	2	3
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	1	2	2
Poloxámero 188 (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	3	3	4
Poloxámero 188 (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	2	3	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	1	3	4
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	1	1	1
Poloxámero 188 (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	5	5	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	5	5	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	2	3	4
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	1	1	2

Tabla 24: Puntuaciones visuales de las formulaciones de insulina aspart (100 U/ml) usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del estrés por agitación (75 golpes por minuto, 30 °C).

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 días	1 día	3 días	8 días	13 días
Poloxámero 188 (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	2	5	5	5
Poloxámero 188 (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	2	5	5	5
Poloxámero 188 (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	3	3	5	5
Poloxámero 188 (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	3	5	5	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	3	5	5	5
Ninguno	13 mM	5 mM	1	3	5	5	5

ES 2 954 180 T3

Tensioactivo	Cloruro de sodio	Cloruro de magnesio	0 días	1 día	3 días	8 días	13 días
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	13 mM	5 mM	1	3	3	4	5
Maltósido de dodecilo (0,06 %)	13 mM	5 mM	1	2	3	3	4
Maltósido de dodecilo (0,03 %)	13 mM	5 mM	1	2	3	4	4
Maltósido de dodecilo (0,01 %)	13 mM	5 mM	1	2	2	3	3
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	13 mM	5 mM	1	2	2	3	3
Poloxámero 188 (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	1	3	5	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	2	5	5	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	150 mM	5 mM	1	1	2	3	4
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	150 mM	5 mM	1	1	1	2	2
Poloxámero 188 (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	2	5	5	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	3	5	5	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	60 mM	5 mM	1	2	3	3	4
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	60 mM	5 mM	1	1	2	3	3
Poloxámero 188 (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	3	5	5	5
Poloxámero 188 (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	4	5	5	5
Maltósido de dodecilo (0,09 %)	23 mM	0 mM	1	2	3	4	5
Maltósido de dodecilo (0,005 %)	23 mM	0 mM	1	1	1	3	3

Ejemplo 17 - Estabilidad de la insulina lispro y la insulina aspart en una formulación que comprende maltósido de dodecilo divulgada en US7998927

- 5 La siguiente composición de US7998927 se seleccionó en base a la descripción en el Ejemplo 1 (columna 25): tampón de acetato de sodio (5 mM), solución salina (0,9 % p/v), maltósido de dodecilo (0,18 % p/v), pH 6,0. Se prepararon insulina aspart (100 U/ml) e insulina lispro (100 U/ml) en la formulación anterior.

Se encontró que después de su preparación, las formulaciones de ambos análogos de insulina estaban turbias,

5 con una gran cantidad de partículas (puntuando 5 por el Método de Puntuación de Evaluación Visual B) incluso en ausencia de cualquier estrés. La agitación de las muestras durante 24 horas no logró ninguna mejoría y las composiciones permanecieron muy turbias. Es muy probable que la imposibilidad de preparar las formulaciones como soluciones transparentes se deba al hecho de que el pH estaba muy cerca del punto isoeléctrico de los análogos de insulina ($pI = \sim 5,4$). El ajuste del pH de la composición a $\geq 7,0$ dio lugar a una solución transparente muy rápidamente, pero se encontró que era imposible lograr una solución transparente a pH 6,0. Por lo tanto, la composición de US7998927 no se puede usar como formulación de un producto terapéutico a 100 U/ml o más.

10 Ejemplo 18 - Estabilidad de la insulina humana en formulaciones que comprenden maltósido de dodecilo a pH 6,0 y 7,4 - comparación con formulaciones divulgadas en US7998927

15 La insulina humana recombinante se obtuvo de Sigma Aldrich, St. Louis, MO (EE. UU.). La siguiente composición de US7998927 se seleccionó en base a la descripción en el Ejemplo 1 (columna 25): tampón de acetato de sodio (5 mM), solución salina (0,9 % p/v), maltósido de dodecilo (0,18 % p/v), pH 6,0.

20 El ejemplo 1 de US7998927 describe composiciones de insulina humana en la formulación anterior a 5 U/ml (es decir, 0,5 U en 100 μ l) y 25 U/ml (es decir, 0,5 U en 20 μ l). En ambos casos, la concentración de insulina fue inferior a la de los productos de insulina comercializados para uso humano (≥ 100 U/ml).

25 Se prepararon formulaciones de insulina humana en la formulación anterior a 5 U/ml, 25 U/ml y 100 U/ml. Se encontró que era imposible preparar la formulación anterior de insulina humana como una solución transparente en cualquiera de las tres concentraciones de insulina ensayadas (Tabla 25). Las composiciones mostraron un número de partículas incluso en ausencia de estrés, con una puntuación de 3 (formulación de insulina de 5 U/ml), 4 (formulación de insulina de 25 U/ml) y 5 (formulación de insulina de 100 U/ml) mediante el Método de Puntuación de Evaluación Visual B. El estrés posterior a 30 dio lugar a una formación más rápida de partículas, puntuando las tres formulaciones 5 mediante el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después de 4 semanas de incubación a 30 °C.

30 Tabla 25: Puntuaciones visuales de formulaciones de insulina humana usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a 30 °C.

Insulina humana (U/ml)	Acetato de sodio (mM)	Cloruro de sodio (mM)	Maltósido de dodecilo (% p/v)	pH	0 semanas	2 semanas	4 semanas
5	5	154*	0,18	6,0	3	4	-
25	5	154*	0,18	6,0	4	5	-
100	5	154*	0,18	6,0	5	5	-
* = 0,9 % p/v							

35 También se comparó el efecto de la adición de ácido cítrico a formulaciones que comprendían maltósido de dodecilo a concentraciones de 0,18 % p/v y 0,005 % p/v. Todas las formulaciones ensayadas comprendían insulina humana (100 U/ml), fenol (15,9 mM), m-cresol (15,9 mM), fosfato de sodio (2 mM), zinc iónico (19,7 μ g/ml, excluyendo el contraión, como $ZnCl_2$) y se ajustaron a pH 7,4. Los componentes adicionales se muestran en la Tabla 26.

40 Se mostró (Tabla 26) que, en presencia de citrato, las formulaciones se podían preparar como un líquido transparente. Sin embargo, solo las formulaciones que comprendían el nivel más bajo de maltósido de dodecilo permanecieron estables después del almacenamiento a 30 °C. Las formulaciones que comprendían 0,18 % de maltósido de dodecilo mostraron una formación de partículas considerablemente mayor.

45 Tabla 26: Puntuaciones visuales de formulaciones de insulina humana usando el Método de Puntuación de Evaluación Visual B después del almacenamiento a 30 °C.

Glicerol (mM)	Cloruro de sodio (mM)	Maltósido de dodecilo (% p/v)	0 semanas	2 semanas	4 semanas
	150	0,18	1	3	4
	150	0,005	1	1	1
174		0,18	1	3	4
174		0,005	1	1	2

5 A lo largo de la memoria descriptiva, y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", deben entenderse como que implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

10 Se pretende que el término "y/o", tal y como se usa en una expresión tal como "A y/o B" en la presente memoria, incluya tanto A como B; A o B; A (solo); y B (solo). Asimismo, se pretende que el término "y/o", tal y como se usa en una expresión tal como "A, B y/o C" abarque cada una de las siguientes realizaciones: A, B, y C; A, B, o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

LISTADO DE SECUENCIAS

- 15 SEQ ID NO: 1: GIVEQCCTSICSLYQLENYCN
- SEQ ID NO: 2: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT
- SEQ ID NO: 3: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT
- 20 SEQ ID NO: 4: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTDKT
- SEQ ID NO: 5: FVKQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPET

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C.
2. La formulación según la reivindicación 1, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro; o en donde el compuesto de insulina es insulina glulisina; o en donde el compuesto de insulina es insulina humana recombinante.
3. La formulación según la reivindicación 1, en donde el compuesto de insulina es insulina aspart.
4. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-1.000 U/ml; o en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 50-1.000 U/ml; o en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 10-250 U/ml; o en donde el compuesto de insulina está presente a una concentración de 400-1.000 U/ml.
5. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el zinc iónico está presente a una concentración de más del 0,05 % en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación; en particular en donde el zinc iónico está presente a una concentración de más del 0,5 % en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación; especialmente, en donde el zinc iónico está presente a una concentración del 0,5-1 % en peso de zinc basado en el peso del compuesto de insulina en la formulación.
6. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la especie de unión a zinc que tiene un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-12,3 se selecciona de citrato, pirofosfato, aspartato, glutamato, cisteína, cistina, glutatión, etilendiamina, histidina, DETA y TETA.
7. La formulación según la reivindicación 6, en donde la especie de unión a zinc es citrato, en donde adecuadamente la fuente de citrato es ácido cítrico.
8. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la especie de unión a zinc que tiene un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-12,3 está presente a una concentración de 1-50 mM; y/o en donde la relación molar de zinc iónico a la especie de unión a zinc es 1:3 a 1:175.
9. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-12,3 a 25 °C es una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C; y/o en donde la formulación está sustancialmente libre de especies de unión a zinc que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc de 10-12,3 a 25 °C.
10. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo o glucopiranosido de decilo.
11. La formulación según la reivindicación 10, en donde el glucósido de alquilo es maltósido de dodecilo.
12. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo está presente a una concentración de 1-1.000 µg/ml, p. ej., 5-500 µg/ml, 10-200

µg/ml, 10-100 µg/ml o alrededor de 50 µg/ml; en particular en donde el tensioactivo no iónico está presente a una concentración de 10-400 µg/ml, p. ej., 20-400 µg/ml, 50-400 µg/ml, 10-300 µg/ml, 20-300 µg/ml, 50-300 µg/ml, 10-200 µg/ml, 20-200 µg/ml, 50-200 µg/ml, 10-100 µg/ml, 20-100 µg/ml o 50-100 µg/ml.

- 5 13. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además un agente modificador de la tonicidad.
14. La formulación según la reivindicación 13, en donde el agente modificador de la tonicidad es un agente modificador de la tonicidad no cargado que se selecciona adecuadamente del grupo que consiste en trehalosa, manitol, glicerol y 1,2-propanodiol; y en particular es glicerol.
- 10 15. La formulación según la reivindicación 13, en donde el agente modificador de la tonicidad es un agente modificador de la tonicidad cargado tal como cloruro de sodio, adecuadamente a una concentración de >60 mM, p. ej., >65 mM, >75 mM, >80 mM, >90 mM, >100 mM, >120 mM o >140 mM.
- 15 16. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el pH está en el rango 7,0 a 8,0.
17. La formulación según la reivindicación 16, en donde el pH está en el rango 7,0 a 7,5, p. ej., 7,4, o el pH está en el rango 7,6 a 8,0, p. ej., 7,8.
- 20 18. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende además un conservante, que se selecciona adecuadamente del grupo que consiste en fenol, m-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, propilparabeno, metilparabeno, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.
- 25 19. Una formulación farmacéutica líquida acuosa según la reivindicación 1, que comprende (i) un compuesto de insulina a una concentración de 50-500 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C; en donde el citrato está presente en la formulación adecuadamente a una concentración de 10-30 mM.
- 30 20. Una formulación farmacéutica líquida acuosa según la reivindicación 1 que comprende (i) un compuesto de insulina a una concentración de 400-1.000 U/ml. p. ej., 500-1.000 U/ml, en donde el compuesto de insulina es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, (iii) citrato como especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más, y (iv) un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa; y en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C; en donde el citrato está presente en la formulación adecuadamente a una concentración de 30-50 mM.
- 40 21. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece de diabetes mellitus.
- 45 22. Un dispositivo de inyección para uso único o múltiple que comprende un contenedor que contiene una dosis o una pluralidad de dosis de la formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 junto con una aguja de inyección.
- 50 23. Un dispositivo médico que comprende un reservorio que comprende una pluralidad de dosis de la formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y una bomba adaptada para operación automática o remota de manera que en la operación automática o remota una o más dosis de la formulación se administran al cuerpo.
- 60 24. Un método para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, y (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM
- 65

- o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C; que comprende añadir un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo a la formulación, en donde el glucósido de alquilo se selecciona del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
25. Uso de un tensioactivo no iónico que es un glucósido de alquilo seleccionado del grupo que consiste en maltósido de dodecilo, glucósido de dodecilo, glucósido de octilo, maltósido de octilo, glucósido de decilo, maltósido de decilo, glucopiranosido de decilo, glucósido de tridecilo, maltósido de tridecilo, glucósido de tetradecilo, maltósido de tetradecilo, glucósido de hexadecilo, maltósido de hexadecilo, monooctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, monododecanoato de sacarosa, monotridecanoato de sacarosa, monotetradecanoato de sacarosa y monohexadecanoato de sacarosa, para mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una formulación farmacéutica líquida acuosa que comprende (i) un compuesto de insulina que es insulina lispro, insulina glulisina, insulina humana recombinante o insulina aspart, (ii) zinc iónico, y (iii) una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango 4,5-12,3 a 25 °C; en donde la formulación está sustancialmente libre de EDTA y cualquier otra especie de unión a zinc que tenga un logK con respecto a la unión del ion de zinc de más de 12,3 a 25 °C.
26. Un método o uso según la reivindicación 24 o reivindicación 25, en donde la especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc en el rango de 4,5-12,3 a 25 °C es una especie de unión a zinc a una concentración de 1 mM o más seleccionada de especies que tienen un logK con respecto a la unión de iones de zinc en el rango de 4,5-10 a 25 °C ; y/o
- en donde la formulación está sustancialmente libre de especies de unión a zinc que tienen un logK con respecto a la unión del ion de zinc de 10-12,3 a 25 °C.

Fig. 1

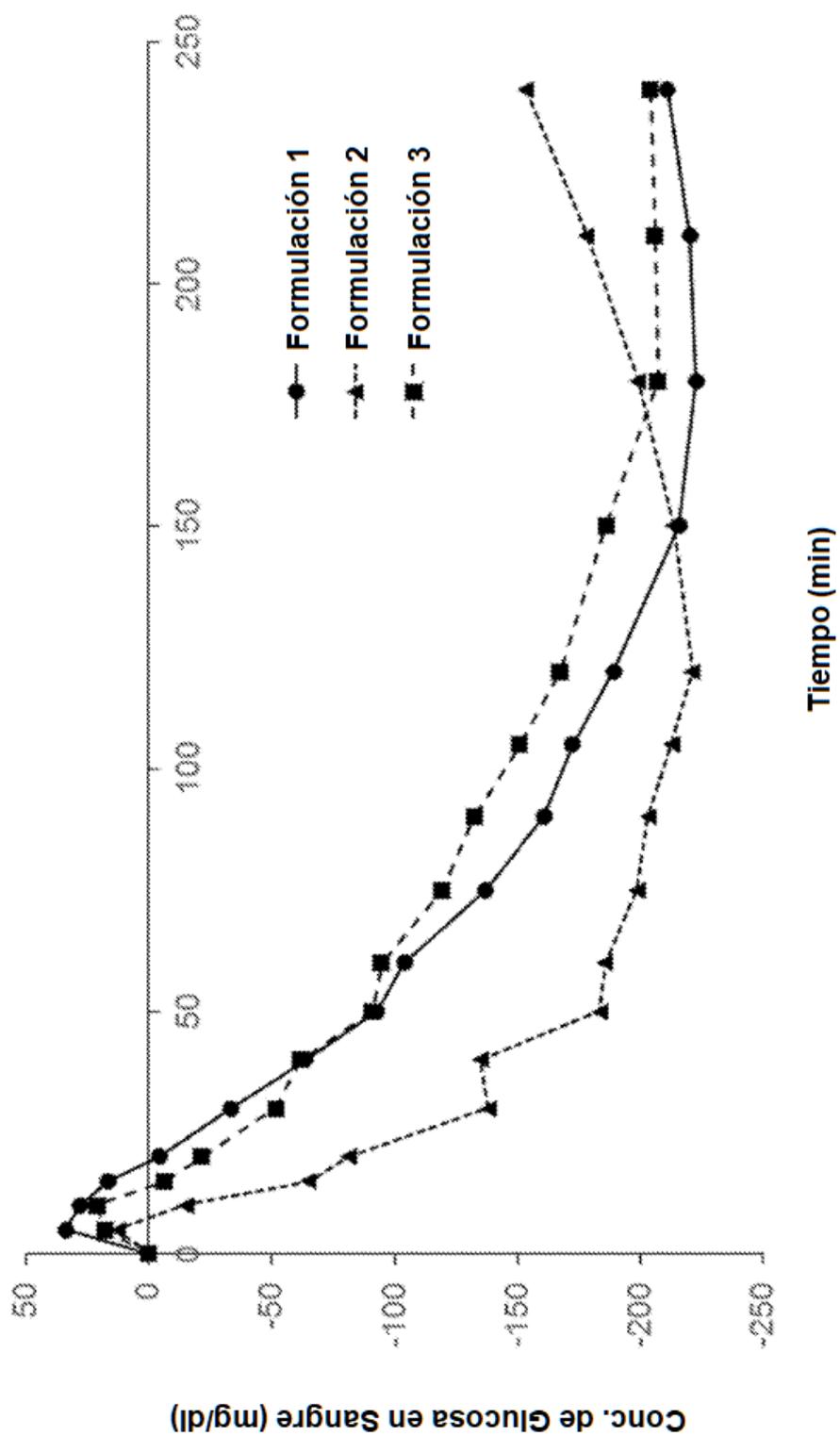


Fig. 2

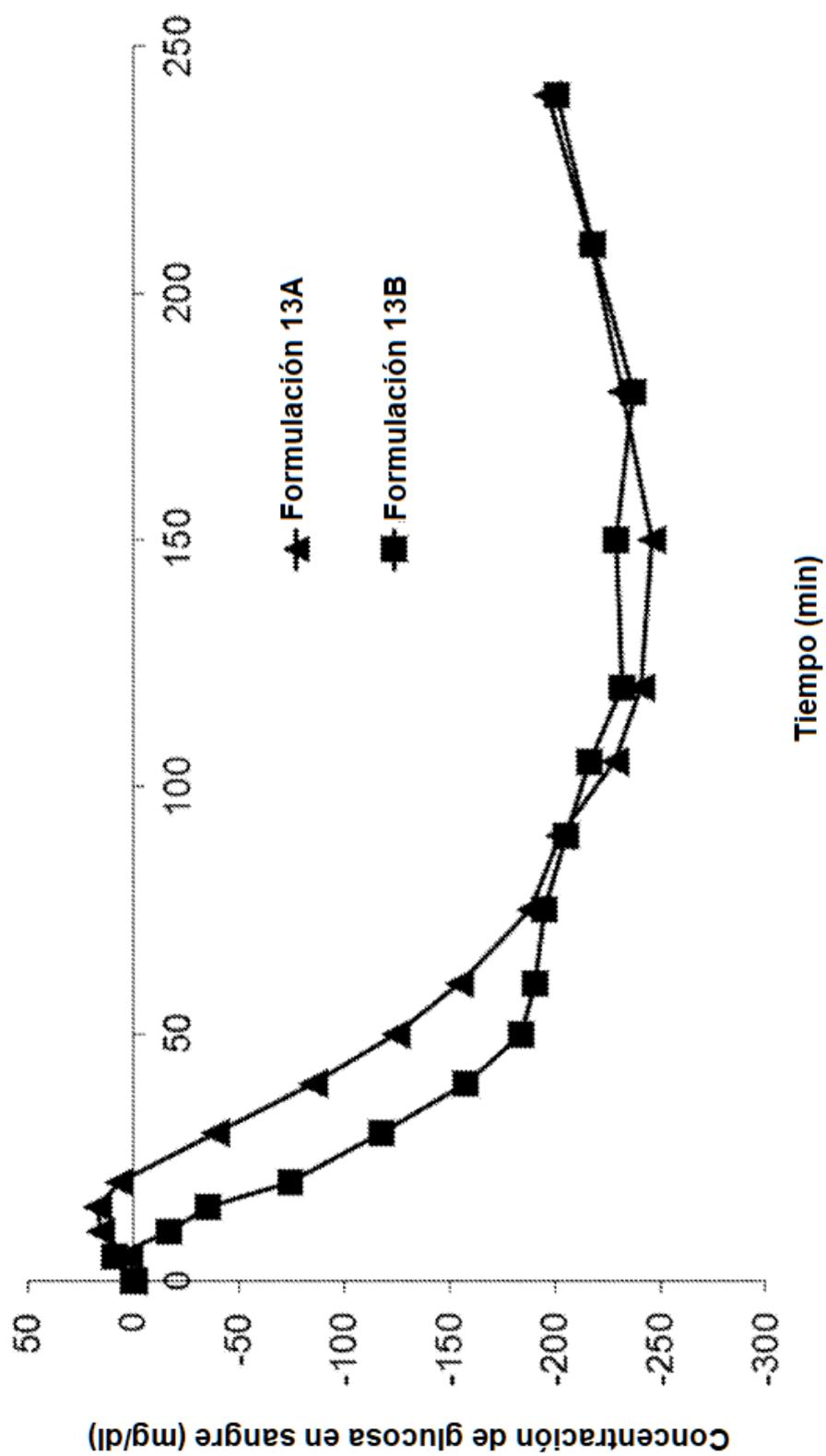


Fig. 3

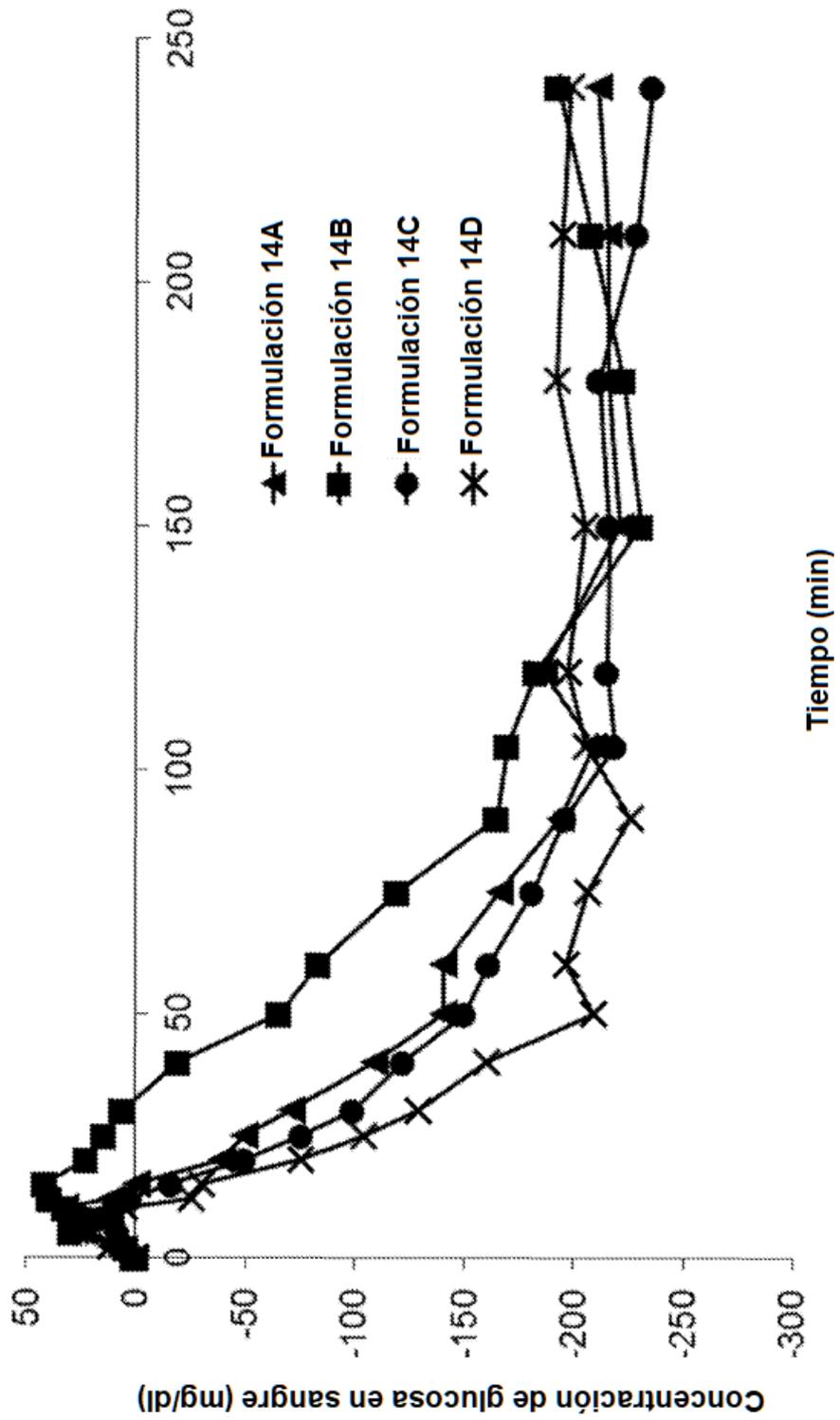


Fig. 4

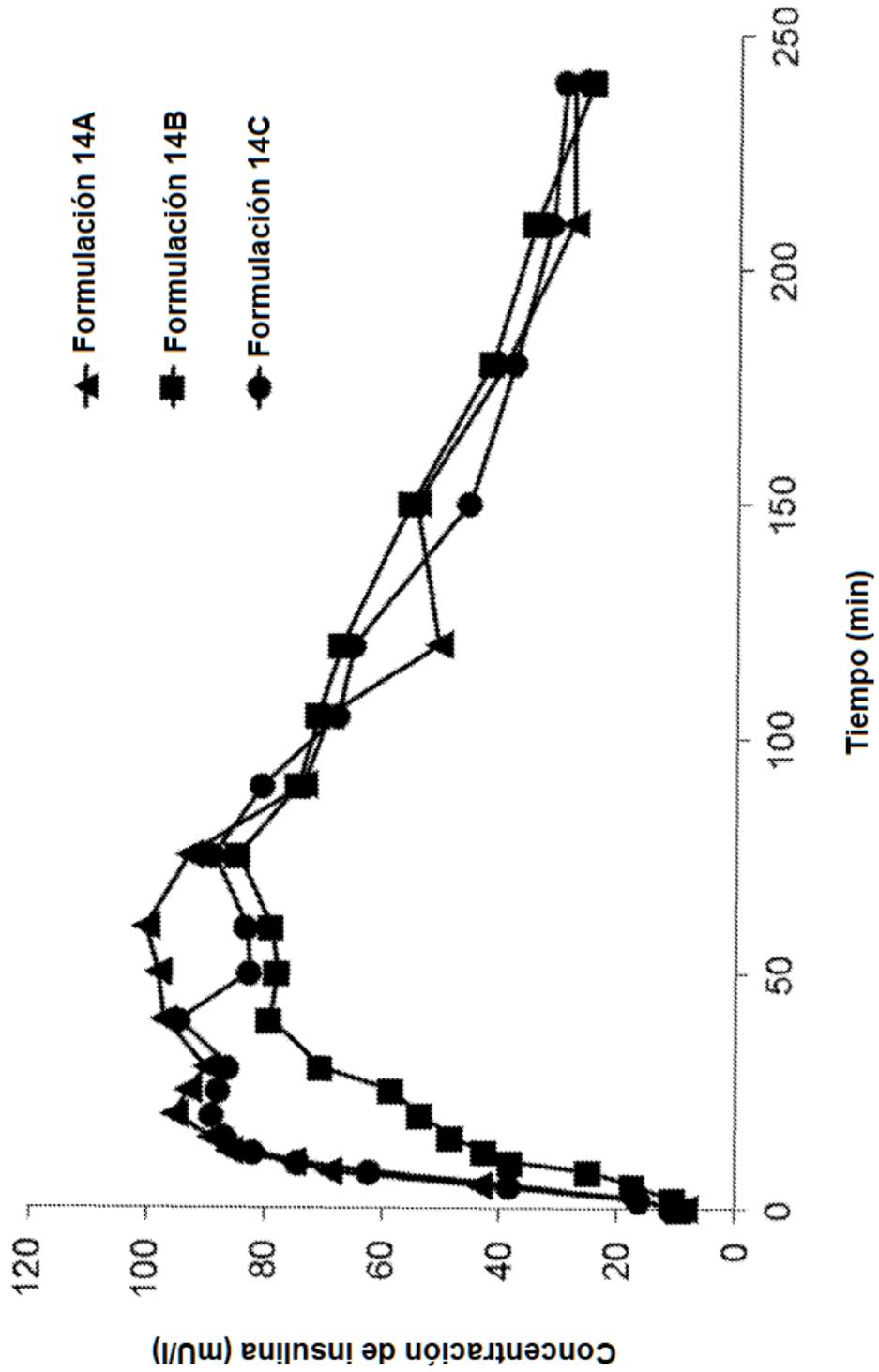


Fig. 5

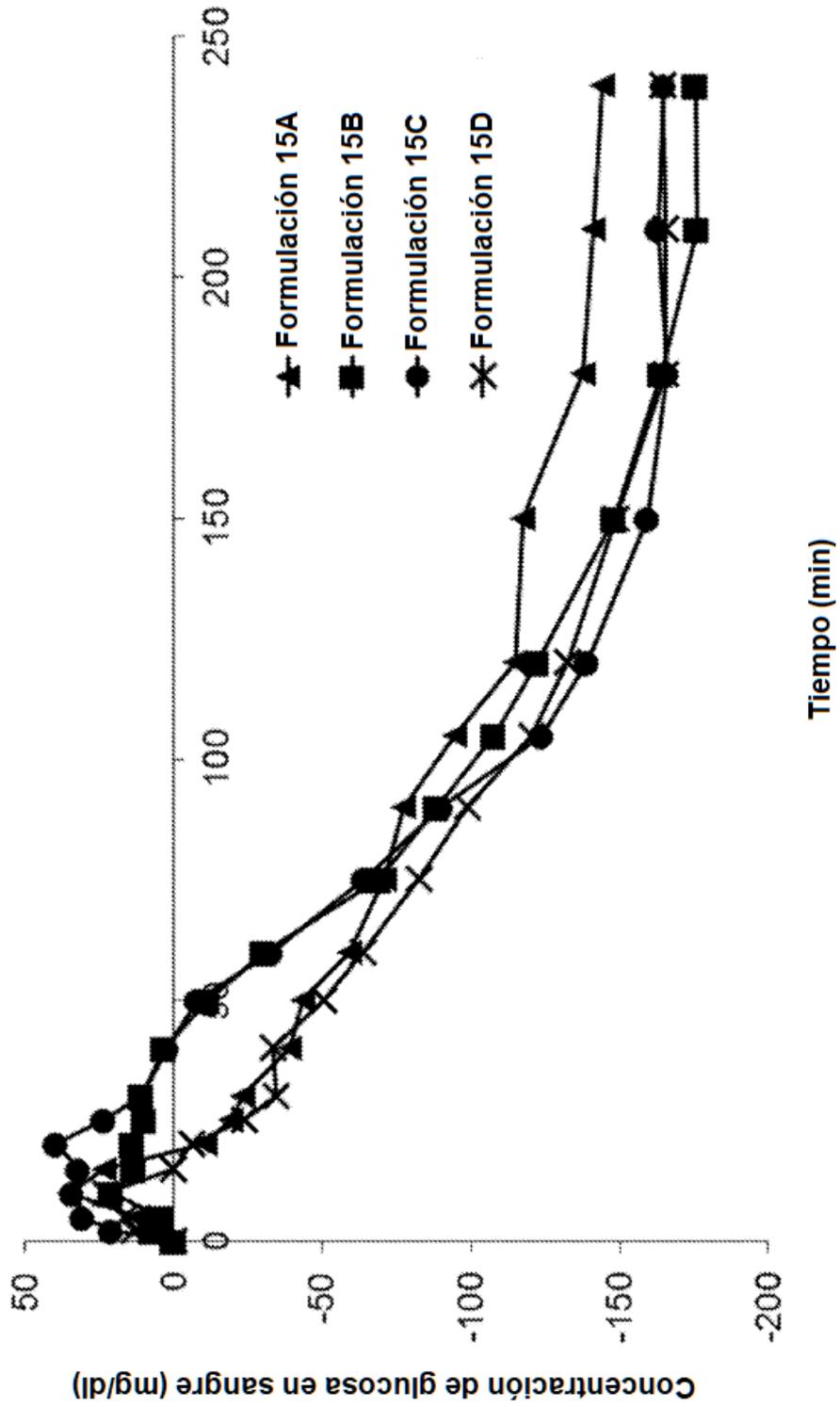


Fig. 6

