



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0311877-0 B1**

**(22) Data do Depósito: 05/06/2003**

**(45) Data de Concessão: 11/04/2017**



---

**(54) Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ÁCIDA DE INSULINA COM ESTABILIDADE APERFEIÇOADA

**(51) Int.Cl.:** A61K 38/28

**(30) Prioridade Unionista:** 18/06/2002 DE 102 27 232.8

**(73) Titular(es):** SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

**(72) Inventor(es):** ANETTE BRUNNER-SCHWARZ; NORBERT LILL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ÁCIDA DE INSULINA COM ESTABILIDADE APERFEIÇOADA"**.

Descrição

5 A invenção refere-se a uma formulação farmacêutica contendo um polipeptídeo escolhido de um grupo contendo insulina, um metabólito de insulina, um análogo de insulina, um derivado de insulina ou combinações destes; um tensoativo ou combinações de vários tensoativos; eventualmente um conservante ou combinações de vários conservantes; e eventualmente  
10 um agente isotônico, tampão ou outras substâncias auxiliares ou combinações das mesmas, sendo que a formulação farmacêutica apresenta um valor de pH na faixa ácida.

Estas formulações podem ser empregadas para o tratamento de diabetes, e são particularmente apropriadas para preparações, nas quais é  
15 necessário elevada estabilidade em relação a cargas térmicas e/ou físico-mecânicas. A invenção refere-se, do mesmo modo, a preparações parenterais contendo tais formulações e que podem ser empregadas em diabetes bem como a métodos para preparar estas preparações e para aperfeiçoar a estabilidade de preparações de insulina.

20 Pelo mundo, aproximadamente 120 milhões de pessoas sofrem de Diabetes mellitus. Dentre estas, aproximadamente 12 milhões são de diabetes tipo-I, para os quais a substituição da secreção de insulina endócrina ausente representa a única terapia até agora possível. Os acometidos dependem pelo resto da vida de injeções de insulina, via de regra, várias vezes  
25 ao dia. Ao contrário do diabetes tipo-I, no diabetes tipo-II, não há basicamente uma falta de insulina, no entanto, em muitos casos, sobretudo nos estágios mais avançados, o tratamento com insulina eventualmente em combinação com um antidiabético oral, é visto como a forma de terapia mais favorável. Em pessoas saudias, a liberação de insulina pelo pâncreas é estritamente ligada à concentração de glicose no sangue. Níveis elevados de glicose no sangue, como ocorrem após as refeições, são rapidamente compensados por um aumento correspondente da secreção de insulina. No estado jejum, o nível de insulina do plasma diminui para um valor basal, que é  
30

suficiente para garantir o abastecimento contínuo com glicose de órgãos e tecidos sensíveis à insulina e manter a produção hepática de glicose baixa durante a noite. A substituição da secreção de insulina própria do corpo por aplicação exógena, na maioria subcutânea, de insulina não alcança, nem de longe, a qualidade descrita acima da regulação fisiológica de glicose no sangue. Frequentemente isso leva a disparates para cima ou para baixo da glicose do sangue, que em sua forma mais grave pode ser perigosa para vida. Além disso, níveis elevados de glicose no sangue durante anos sem sintomas iniciais representam, no entanto, risco considerável para a saúde. O amplo estudo DCCT nos EUA (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) *N. Engl. J. Med.* 329, 977 – 986) demonstra inequivocamente que níveis de glicose no sangue cronicamente elevados são responsáveis essencialmente pelo desenvolvimento de doenças diabéticas tardias. Doenças diabéticas tardias são danos micro- e macrovasculares que se manifestam, entre outras, como retinopatias, nefropatias ou neuropatias e que levam à cegueira, insuficiência renal bem como perda de extremidades e, além disso, representam um elevado risco de doenças coronárias/ circulatórias. Assim, pode-se deduzir que uma terapia aperfeiçoada do diabetes em primeira linha precisa ter em vista manter a glicose do sangue o mais próximo possível da faixa fisiológica. Segundo o conceito de terapia intensiva de insulina, isto pode ser alcançado por várias injeções diárias de preparações de insulina de efeito rápido e lento. Formulações de efeito rápido são aplicadas nas refeições para equilibrar o aumento pós-prandial da glicose do sangue. Insulinas basais de efeito lento devem garantir o abastecimento básico com insulina, particularmente durante a noite, sem levar a uma hipoglicemia.

Insulina é um polipeptídeo de 51 aminoácidos, que se divide em duas cadeias de aminoácidos: a cadeia A com 21 aminoácidos e a cadeia B com 30 aminoácidos. As cadeias são ligadas entre si por 2 pontes de dissulfeto. Preparações de insulina são empregadas há muitos anos para terapia da diabetes. Para isto são empregadas não somente insulinas naturalmente presentes, mas recentemente também derivados e análogos de insu-

lina.

Análogos de insulina são análogos de insulinas naturalmente presentes, notadamente insulina humana ou insulinas animais, que se diferenciam pela substituição de pelo menos um radical aminoácido naturalmente presente com outros aminoácidos e/ou adição/ retirada de pelo menos um radical aminoácido da insulina naturalmente presente correspondente, idênticos no mais. Também pode se tratar de aminoácidos não presentes naturalmente.

Derivados de insulina são derivados de insulina naturalmente presentes ou um análogo de insulina obtido por modificação química. A modificação química pode consistir, por exemplo, na adição de um ou mais grupos químicos determinados em um ou mais aminoácidos. Os derivados de insulina e análogos de insulina possuem, via de regra, efeito um pouco diferenciado em relação à insulina humana.

Análogos de insulina com início de efeito acelerado são descritos nas patentes EP 0 214 826, EP 0 375 437 e EP 0 678 522. A patente EP 0 124 826 refere-se, entre outros, a substituições de B27 e B28. A patente EP 0 678 522 descreve análogos de insulina que apresentam na posição B29 diferentes aminoácidos, de preferência, prolina, no entanto não ácido glutamínico.

A patente EP 0 375 437 engloba análogos de insulina com lisina ou arginina em B28, que eventualmente pode ser modificada adicionalmente em B3 e/ou A21.

Na patente EP 0 419 504 são divulgados análogos de insulina que são protegidos contra modificações químicas, em que asparagina é modificada em B3 e pelo menos um outro aminoácido é modificado nas posições A5, A15, A18 ou A21.

Derivados de insulina e análogos de insulina possuem, via de regra, um efeito um pouco modificado em relação à insulina humana.

Na patente WO 92/00321 são descritos análogos de insulina, nos quais pelo menos um aminoácido das posições B1-B6 é substituído por lisina ou arginina. Insulinas deste tipo apresentam, de acordo com a patente

WO 92/00321, efeito prolongado. Os análogos de insulina descritos na patente EP-A 0 368 187 também apresentam efeito retardado.

As preparações de insulinas encontradas no comércio de insulinas naturalmente presentes para substituição de insulina diferenciam-se pela origem da insulina (por exemplo, insulina bovina, suína, humana), bem como pela composição que pode influenciar o perfil de ação (início do efeito e duração do efeito). Pela combinação de diferentes preparados de insulina podem ser obtidos diferentes perfis de ação e pode-se ajustar valores de açúcar no sangue mais fisiológicos possíveis. A tecnologia de DNA recombinante permite, hoje em dia, a preparação de tais insulinas modificadas. Para isto, soma-se insulina glargin (Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana) com duração de efeito prolongado. Insulina glargin é injetada como solução ácida, clara e precipita em virtude de suas propriedades de solução na faixa fisiológica de pH do tecido subcutâneo como associado de hexâmero estável. Insulina glargin é injetada uma vez por dia e caracteriza-se em relação a outras insulinas de efeito prolongado por seu perfil de soro baixo e pela redução do perigo ligado a este de hipoglicemia noturna (Schubert-Zsilavec et al., 2; 125-130 (2001)).

A preparação específica da insulina glargin que leva à duração de efeito prolongado, é caracterizada por uma solução clara com valor pH ácido, ao contrário das preparações até agora descritas. Justamente com valor pH ácido, as insulinas mostram, no entanto, reduzida estabilidade e elevada tendência à agregação com cargas térmicas e físico-químicas, que podem ser observadas em forma de turvações e precipitações (formação de partículas) (Brange et al., J. Ph. Sci. 86; 517-525 (1997)).

A tendência à agregação pode ser fomentada também por superfícies hidrófobas, que estão em contato com a solução (Sluzky et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 88: 9377 – 9381 (1991)). Como superfícies hidrófobas podem ser considerados os recipientes de vidro das preparações, o material tampão das tampa de vedação ou a superfície limite da solução com o ar. Além disso, finas gotículas de óleo de silicone podem fundir como núcleos de agregação hidrófobos adicionais na tomada da dose diária de insulina por

meio de seringas siliconadas de insulina, usuais no comércio, e acelerar o processo.

A patente WO 01/43762 descreve preparações farmacêuticas parenterais aquosas contendo um polipeptídeo e glicerina, nas quais a estabilização da preparação deve ser alcançada por purificação dos componentes desestabilizadores da glicerina. A patente WO 00/23098 descreve preparações de insulina estabilizada com polissorbato 20 ou poloxâmero 188 para aplicação pulmonar, não descreve, no entanto, a estabilização em solução ácida contra núcleos de agregação.

O pedido de patente internacional PCT/EP 02/02625 (não publicado) descreve preparações de insulina isentas de zinco ou pobres em zinco com estabilidade aperfeiçoada pela adição de tensoativos, sob temperatura ambiente e temperatura corporal e carga mecânica; no entanto, não descreve a estabilização de preparações ácidas de insulina contra núcleos de agregação hidrófobos.

Cabe, assim, à presente invenção a tarefa de encontrar preparações de insulinas solúveis no ácido com tensoativos, que se caracterizem por uma elevada estabilidade ao armazenamento em relação a cargas por temperatura ou estresse físico-mecânico e que tolerem uma elevada carga com núcleos de agregação hidrófobos.

Verificou-se, agora, surpreendentemente, que a adição de tensoativos pode aumentar fortemente a estabilidade de preparações ácidas de insulina e com isto podem até ser preparadas preparações que garantam estabilidade superior por vários meses sob carga térmica em relação a núcleos de agregação hidrófobos.

As preparações farmacêuticas contêm 60 – 6000 nmol/ml, de preferência, 240 – 3000 nmol/ml de uma insulina, um metabólito de insulina, um análogo de insulina ou de um derivado de insulina.

Como tensoativos podem ser empregados, entre outros, tensoativos não-iônicos. São particularmente preferidos tensoativos farmacêuticamente empregáveis, como, por exemplo: semi-ésteres e -éteres e ésteres e éteres de ácido graxo de álcoois poliva-

lentes, como do glicerol, sorbitol e semelhantes (Span®, Tween®, particularmente Tween® 20 e Tween® 80, Myrj®, Brij®), Cremophor® ou poloxâ-  
meros. Os tensoativos estão presentes na composição farmacêutica em uma  
concentração de 5 – 200 µg/ml, de preferência, de 5 – 120 µg/ml e particu-  
5 larmente preferido de 20 – 75 µg/ml.

A preparação pode conter também conservantes (por exemplo, fenol, cresol, parabenos), agentes isotônicos (por exemplo, manitol, sorbitol, lactose, dextrose, trehalose, cloreto de sódio, glicerol), substâncias tampão, sais, ácidos e lixívias, bem como outras substâncias ativas. Estas substân-  
10 cias podem estar presentes, em cada caso, sozinhas ou como misturas.

Glicerol, dextrose, lactose, sorbitol e manitol estão usualmente presentes na preparação farmacêutica em uma concentração de 100 – 250 mM, NaCl em uma concentração de até 150 mM. Substâncias tampão, como, por exemplo, tampões-fosfato, -acetato, citrato, arginina, glicilglicina  
15 ou TRIS (isto é, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) bem como sais correspondentes, estão presentes em uma concentração de 5 – 250 mM, de preferência, 10 – 100 mM. Outras substâncias ativas podem ser, entre outras, sais ou arginina.

Objeto da invenção é, pois, uma formulação farmacêutica con-  
20 tendo um polipeptídeo escolhido de um grupo contendo insulina, um análogo de insulina, um derivado de insulina, um metabólito ativo de insulina ou combinações destes; um tensoativo ou combinações de vários tensoativos; eventualmente um conservante ou combinações de vários conservantes; e eventualmente um agente isotônico, substâncias tampão e/ou outras substâncias auxiliares ou combinações destas, sendo que a formulação farma-  
25 cêutica é uma solução clara, que apresenta um valor pH na faixa ácida (pH 1–6,8), de preferência, pH 3,5 – 6,8, muito particularmente preferido 3,5 – 4,5.

Preferida é uma formulação farmacêutica deste tipo, em que o  
30 tensoativo é escolhido a partir de um grupo contendo semi-ésteres e -éteres e ésteres e éteres de ácido graxo de álcoois polivalentes, como do glicerol e sorbitol, polióis; sendo que os semi-ésteres e -éteres e ésteres e éteres de

ácido graxo do glicerol e sorbitol são escolhidos a partir de um grupo contendo Span®, Tween®, Myrj®, Brij®, Cremophor®; sendo que os polióis são escolhidos dos grupos polipropilenoglicóis, polietilenoglicóis, poloxâmeros, plurônicos, tetrônicos; sendo que o conservante é escolhido de um grupo contendo fenol, cresol, parabenos; sendo que o agente isotônico é escolhido a partir de um grupo contendo manitol, sorbitol, cloreto de sódio, glicerol; sendo que as substâncias auxiliares são escolhidas de um grupo contendo substâncias tampão, ácidos, lixívia; sendo que os análogos de insulina são escolhidos a partir de um grupo contendo Gly(A21)- Arg(B31)- Arg(B32)- insulina humana, Lys(B3)-Glu(B29)-insulina humana; Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup> insulina humana, B28 Asp-insulina humana, insulina humana na qual a prolina foi substituída na posição B28 com Asp, Lys, Leu, Val ou Ala e onde a posição B29 Lys pode ser substituída por Pro; Ala B26-insulina humana; Des(B28-B30)-insulina humana; Des(B27)-insulina humana ou Des(B30)-insulina humana;

sendo que o derivado de insulina é escolhido a partir de um grupo contendo B29-N-miristoíla-des(B30)-insulina humana, B29-N-palmitoíla-des(B30)-insulina humana, B29-N-miristoíla insulina humana, B29-N-palmitoíla insulina humana, B28-N-miristoíla Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup> insulina humana, B28-N-palmitoíla-Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup> insulina humana, B30-N-miristoíla-Thr<sup>B29</sup>Lys<sup>B30</sup> insulina humana, B30-N-palmitoíla-Thr<sup>B29</sup>Lys<sup>B30</sup> insulina humana, B29-N-(N-palmitoíla)-γ-glutamila)-des(B30) insulina humana, B29-N-(N-litocolíla-γ-glutamila)-des(B30) insulina humana, B29-N-(ω-carboxiheptadecanoíla)-des(B30) insulina humana e B29-N-(ω-carboxiheptadecanoíla) insulina humana.

Outro objeto da invenção é uma formulação farmacêutica como descrita acima, na qual a insulina, o análogo de insulina, o metabólito ativo de insulina e/ou o derivado de insulina está presente em uma concentração de 60 – 6000 nmol/ml, de preferência, em uma concentração de 240 – 3000 nmol/ml (isto corresponde a aproximadamente uma concentração de 1,4–35 mg/ml ou 40 – 500 unidades/ml); na qual o tensoativo está presente em uma concentração de 5 – 200 µg/ml, de preferência, de 5 – 120 µg/ml e particularmente preferido de 20 – 75 µg/ml.

Outro objeto da invenção é uma formulação farmacêutica como mencionada acima, na qual glicerol e/ou manitol está presente em uma concentração de 100 – 250 mM, e/ou NaCl está presente, de preferência, em uma concentração de até 150 mM.

5 Um outro objeto da invenção é uma formulação farmacêutica como mencionada acima, na qual uma substância tampão está presente em uma concentração de 5 – 250 mM.

Outro objeto da invenção é uma formulação farmacêutica de insulina, contendo outros aditivos como, por exemplo, sais, que retardam a liberação de insulina. Misturas de tais insulinas de efeito retardado com as  
10 formulações descritas acima, também estão incluídas.

Outro objeto da invenção é um método para preparação de formulações farmacêuticas deste tipo. É igualmente outro objeto da invenção, o uso de formulações deste tipo para o tratamento da Diabetes mellitus.

15 Outro objeto da invenção é o uso ou a adição de tensoativos como estabilizador durante o processo de preparação de insulina, análogos de insulina ou derivados de insulina ou suas preparações.

A patente é, a seguir, descrita por meio de alguns exemplos, que não devem, de modo algum, limitá-la.

20 Exemplos:

Os exemplos a seguir devem elucidar melhor a invenção, sem limitá-la.

Testes de comparação: são preparadas diferentes preparações com o análogo de insulina, insulina glargin (Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-insulina humana). Para isto, a insulina glargin é suspensa em uma parte de água para  
25 fins de injeção, dissolvida em pH 3 – 4; são adicionados os outros componentes, o valor pH é ajustado com ácido clorídrico/ NaOH em 4,0 +/- 0,2 e completado até o volume total. A concentração de insulina glargin perfaz, em cada um dos testes descritos a seguir, 3,6378 mg/ml (corresponde a 100  
30 unidades/ml). É preparada uma segunda preparação idêntica, no entanto é adicionada mais uma determinada quantidade de um tensoativo. As soluções são colocadas em recipientes de vidro ("Vials") de 10 ml, que são então

fechados com tampas rebordeadas. Estes recipientes são submetidos então a condições simuladas de estresse físico-mecânico ou de uso:

1. Teste de uso: os recipientes são separados em caixas com tampa invertida e armazenados durante o tempo de teste de 28 dias a +25° C e umidade ambiente controlada, com ausência de luz. Para simular a o uso pelo paciente são retirados diariamente, uma vez, aproximadamente 5 IU da solução com uma seringa de insulina usual no comércio e descartados. No início e no final da semana de trabalho este procedimento é efetuado duas vezes, para ajustar a retirada no final de semana. Antes de cada retirada ocorre uma avaliação visual da solução nos recipientes em relação a turvação e/ou formação de partículas.

2. Teste de agitação: Os recipientes são deitados em uma caixa com tampa invertida colocada em um agitador de laboratório com incubadora e termostato e agitados a 25° C com 90 rotações/ min paralelamente ao movimento horizontal, por um período de 10 dias. Após tempos determinados, é determinado o valor de turvação das amostras por meio de um fotômetro de turvação de laboratório (nefelômetro) em unidades nefelométricas de formaldazina ("Formaldazine Nephelometric Unit" = FNU). O valor de turvação corresponde à intensidade da radiação dispersada da luz irradiada em partículas suspensas na amostra.

Exemplo 1: Estabilização do período em uso de insulina glargin com polissorbato 20 (Tween® 20)

a) A solução é filtrada com uma combinação de filtro de 0,2 µm e 0,1 µm, até tornar-se estéril. A seguir, ela é colocada em frascos de injeção de 10 ml, que são então fechados com tampas rebordeadas contendo discos de vedação.

b) É preparada uma solução de comparação idêntica, no entanto, para finalidade de injeção, uma quantidade apropriada de tensoativo (10-30 ppm de polissorbato 20) é suspensa em água.

As amostras são armazenadas a +5°C, 25°C e 37°C por um período determinado. Em cada caso 10 amostras são, a seguir, submetidas ao teste de uso.

Os resultados estão reunidos nas tabelas a seguir.

Armazenamento por 3 meses a 5°C

Amostra	Quantidade de "Vials" com formação de partículas após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin	7	10	10	10
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	1
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0

Armazenamento por 6 meses a 5° C

Amostra	Quantidade de "Vials" com formação de partícula após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin	1	10	10	10
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	1
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	1
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	1	0

## Armazenamento por 3 meses a 25°C

Amostra	Quantidade de "Vials" com formação de partícula após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin	9	10	10	10
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissor- bato 20	2	2	2	2
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	1
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0

## Armazenamento por 6 meses a 25°C

Amostra	Quantidade de "Vials" com formação de partícula após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin	10	10	10	10
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	1
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	1	0
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0

## Armazenamento por 1 mês a 37° C

Amostra	Quantidade de "Vials" com formação de partícula após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin	0	10	10	10
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissor- bato 20	0	3	3	5
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0

## Armazenamento por 3 meses a 37°C

Amostra	Quantidade de "Vials" com formação de partícula após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin	5	9	10	10
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissor- bato 20	1	1	1	1
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0

## Armazenamento por 6 meses a 37°C

Amostra	Quantidade de "Vials" com formação de partícula após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin	10	10	10	10
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	1	0
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissor- bato 20	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissor- bato 20	1	1	1	1

Sem adição de polissorbato 20 pode ocorrer formação de partículas na solução já após 7 dias em uso. Pela adição de polissorbato 20, a formação de partículas pode ser nitidamente reprimida durante o período de uso.

5

O efeito estabilizador do polissorbato 20 permanece mesmo com armazenamento sob temperaturas elevadas por um período de 3 meses. Um enfraquecimento do efeito estabilizador pela possível hidrólise do polissorbato no meio ácido da solução não pôde ser determinado em comparação com os dados após 1 mês de armazenamento.

10

Exemplo 2: Estabilização de insulina glargin com polissorbato 20 com cargas de estresse físico-mecânicas

a) A solução é filtrada com uma combinação de filtro 0,2 µm e 0,1 µm até tornar-se estéril. A seguir, ela é colocada em frascos de injeção de 10 ml e fechadas com tampas com discos de vedação.

15

b) É preparada uma solução de comparação idêntica, no entanto, para finalidade de injeção, uma quantidade apropriada de tensoativo



Continuação...

Amostra	Quantidade de "Vials" > 15 FNU								
	0 dia	0,5 dia	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	6 dias	8 dias	10 dias
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Armazenamento por 1 mês a 37° C

Amostra	Quantidade de "Vials" > 15 FNU								
	0 dia	0,5 dia	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	6 dias	8 dias	10 dias
Insulina glargin	0	0	0	2	5	5	5	5	5
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,015 mg/ml de polissorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,020 mg/ml de polissorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulina glargin + 0,030 mg/ml de polissorbato 20	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Sem adição de polissorbato 20 pode aparecer uma visível turvação na solução, já após 2 dias de forte esforço físico-mecânico. Pela adição de polissorbato 20, a formação de turvação pode ser nitidamente retardada durante o estresse físico-mecânico.

O efeito estabilizador do polissorbato 20 permanece mesmo com armazenamento sob elevadas temperaturas.

Um enfraquecimento do efeito estabilizador pela possível hidrólise

se do polissorbato no meio ácido da solução não pode ser determinado.

Exemplo 3: Comparação da estabilização do período de uso de insulina glargin com polissorbato 20 (Tween® 20) e com polissorbato 80 (Tween® 20)

De cada vez abrir 10 "Vials" com 5 ml de solução injetável de

5 insulina glargin e

a) adicionar 0,001 mg/ml de polissorbato 20

b) adicionar 0,01 mg/ml de polissorbato 20

c) adicionar 0,001 mg/ml de polissorbato 80

d) adicionar 0,01 mg/ml de polissorbato 80

10 em forma de solução-mãe concentrada.

As amostras são a seguir submetidas a um teste de uso.

Os resultados estão reunidos na tabela a seguir.

Amostra	"Vials" com formação de partícula após			
	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
Insulina glargin + 0,001 mg/ml de polissorbato 20	Não	Sim	Sim, apare- cem muitas partículas	Sim, apare- cem muitas partículas
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissorbato 20	Não	Não	Não	Não
Insulina glargin + 0,001 mg/ml de polissorbato 80	Não	Sim	Sim, apare- cem muitas partículas	Sim, apare- cem muitas partículas
Insulina glargin + 0,010 mg/ml de polissorbato 80	Não	Não	Não	Não

Uma adição de polissorbato 20 ou de polissorbato 80 em uma concentração de 0,01 mg/ml pode igualmente estabilizar a solução contra

15 formação de partículas durante o período de uso.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-insulina humana;

5 um tensoativo selecionado do grupo consistindo em polissorbato 20 e polissorbato 80 em uma concentração de 5 – 200 µg/mL;

opcionalmente um conservante ou combinações de dois ou mais conservantes; e

10 opcionalmente um agente isotônico, tampão ou excipientes adicionais ou combinações dos mesmos,

sendo que a formulação farmacêutica é uma solução clara, que apresenta um valor de pH na faixa ácida (pH 3,5 – 4,5).

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o conservante é escolhido a partir de um grupo compreendendo fenol, cresol, clorocresol, álcool benzílico, parabenos.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o agente isotônico é escolhido de um grupo compreendendo manitol, sorbitol, lactose, dextrose, trehalose, cloreto de sódio, glicerol.

20 4. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que as substâncias auxiliares são escolhidas de um grupo compreendendo substâncias tampão como, por exemplo, TRIS, fosfato, citrato, acetato, glicilglicina ou outras substâncias como ácidos, lixívias, sais.

25 5. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a insulina Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-insulina humana está presente em uma concentração de 60 – 6000 nmol/ml.

30 6. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a insulina Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-insulina humana está presente em uma concentração de 240 – 3000 nmol/ml.

7. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, ca-

racterizada pelo fato de que o tensoativo está presente em uma concentração de 5 – 120 µg/ml.

5 8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o tensoativo está presente em uma concentração de 20 -75 µg/ml.

9. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 8, caracterizada pelo fato de que o glicerol e/ou manitol estão presentes em uma concentração de 100 – 250 mM.

10 10. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o NaCl está presente em uma concentração de até 150 mM.

11. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que uma substância tampão está presente em uma concentração de 5 – 250 mM.

15 12. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o tensoativo é polissorbatado 20.

20 13. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o tensoativo é polissorbatado 80.