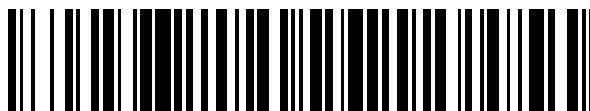


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 166**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2013 E 13167187 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2662073**

54 Título: **Inyección de octreótido**

30 Prioridad:

09.05.2012 IN 1422MU2012

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

14.03.2018

73 Titular/es:

**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
(100.0%)**

**17/B Mahal Industrial Estate
Mahakali Caves Road
Andheri (East) Mumbai 400 093, IN**

72 Inventor/es:

**PAWAR, SHANTARAM;
GEORGE, ALEX;
KANE, PRASHANT y
BHOWMICK, SUBHAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 659 166 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

Inyección de octreótido

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una solución estéril de acetato de octreótido presente como un depósito en un dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis adaptado para administrar una porción del depósito en múltiples dosis diarias.

10

Antecedentes de la invención

15

El acetato de octreótido, conocido químicamente como L-cisteinamida, D-fenilalanil-L-cisteinil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-N- [2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil-, disulfuro cíclico (2#7); sal de acetato de[R-(R*, R*)]], es un octapéptido de acción prolongada con acciones farmacológicas que imitan a la de la hormona natural somatostatina. El producto parenteral aprobado por la FDA está disponible con la marca registrada de Sandostatin®, que es una solución acuosa transparente conservada en frascos multidosis estériles de 5 ml en dos concentraciones, 200 µg/ml y 1000 µg/ml. Está indicado en el tratamiento de Acromegalia, Tumores Carcinoides y VIPomas. La dosificación y frecuencia de la administración diaria varía según la indicación, pero la administración subcutánea se realiza necesariamente al menos una vez al día. Por ejemplo, la dosificación puede iniciarse a 50 µg tres veces al día. La dosis más comúnmente efectiva es de 100 µg tres veces al día, pero algunos pacientes requieren hasta 500 µg tres veces al día para obtener la máxima eficacia. En los casos de tumores carcinoides, la dosis diaria recomendada de acetato de octreótido durante las primeras 2 semanas de tratamiento oscila entre 100-600 µg/día en 2 a 4 dosis divididas (la dosis diaria media es de 300 µg). En el caso de VIPomas, se recomiendan dosificaciones diarias de 200 a 300 µg en 2-4 dosis divididas durante las primeras 2 semanas iniciales de terapia (rango 150-750 µg) para controlar los síntomas de la enfermedad. Al ser una terapia de administración diaria al menos una o más veces al día, la forma de la jeringa y de la aguja del sistema de suministro de inyección pueden ser problemáticas en términos de cumplimiento del paciente aparte de los errores típicos asociados al extraer la solución de las jeringas y la aversión al uso de aguja y jeringa. Además, los pacientes que padecen enfermedades pueden no ser capaces de controlar con precisión el funcionamiento de las jeringas convencionales. Por lo tanto, es evidente que existe la necesidad de un dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis que pueda administrar dosis exactamente variables de solución de acetato de octreótido. Tal dispositivo de inyección de pluma evita los problemas asociados con el sistema de inyección de jeringa y aguja convencional que requiere la extracción de la solución del frasco.

25

30

35

40

La presente invención, precisamente, se ocupa de estos problemas asociados con el sistema de inyección subcutánea de octreótido de la técnica anterior. El dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis de la presente invención permite la autoadministración con precisión y precisión en la extracción de volúmenes que, de otro modo, serían una preocupación en el caso del tipo de producto "jeringa-frasco" disponible bajo la marca Sandostatin®. Además, el dispositivo de administración de inyector de pluma de múltiples dosis de la presente invención se adapta a los regímenes de dosificación de octreótido variables. Debido a la flexibilidad de los ajustes de volumen, el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de la presente invención puede satisfacer las necesidades de octreótido para diferentes afecciones tales como Acromegalia, Tumores Carcinoides y VIPomas en donde se prescriben diferentes dosis.

45

Resumen de la invención

50

La presente invención proporciona una solución estéril que comprende acetato de octreótido en un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde la solución está presente como un depósito en un dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma, el dispositivo está adaptado para inyectar subcutáneamente una porción de dicho depósito en múltiples dosis diarias y que además está adaptado para proporcionar múltiples porciones de dicha solución, mientras que el depósito permanece estéril. La solución tiene una concentración de acetato de octreótido de 2 a 20 mg/mL y comprende un preservante.

Breve descripción de las figuras

55

60

Figura 1: representa el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de acuerdo con una realización de la presente invención. La figura representa un capuchón (1) que cubre un cartucho de medicamento precargado y una instalación de marcado de dosis (2). La instalación de marcación de dosis tiene un marcado de dosis con marcas variadas (3) junto con un botón de ajuste de dosis (4) que permite al usuario seleccionar la dosis deseada y un botón de liberación de dosis (5) que se presiona para inyectar la dosis seleccionada. En la Figura 1, dos marcas visibles en el marcador de dosis incluyen "0" y "50", en donde "0" representa la posición de partida inicial y "50" representa 50 µg de acetato de octreótido

65

Figura 2 (a): representa el ensamblaje de jeringa-frasco convencional de la técnica anterior utilizada para administrar el producto comercializado Sandostatin®. La figura representa una jeringa convencional (1) que tiene un émbolo y una aguja (2), insertándose la aguja en un frasco (3) a través de un tapón de goma (4). La figura representa el proceso de extracción del líquido del medicamento del frasco mediante el uso de una jeringa convencional. Es evidente que el producto aprobado disponible en el mercado (Sandostatin®) hace uso de un conjunto de jeringa-frasco convencional en el que la

administración de medicamento implica la extracción manual de la solución de fármaco de un frasco con la ayuda de una jeringa convencional seguida de administración al paciente usando la jeringa. Tal método de administración está asociado con varios inconvenientes tales como el incumplimiento del paciente, la posibilidad de errores en la extracción de la solución de las jeringas y la aversión por el uso de la aguja y la jeringa. El inserto del paquete del producto aprobado (Sandostatin®) de hecho sugiere lo importante que es usar el producto. Por ejemplo, la inserción del paquete indica al usuario que cuando el nivel de fármaco baja, se debe tener especial cuidado para sostener la botella hacia arriba y hacia abajo y para mantener la punta de la aguja en líquido mientras se tira hacia atrás del émbolo. En un intento de tratar de obtener hasta la última gota de la botella, hay una mayor posibilidad de inyectar aire en la jeringa y obtener una dosis incorrecta/incompleta.

Figura 2 (b): representa el dispositivo de inyección de múltiples dosis según una realización de la presente invención que representa el proceso de cebado del dispositivo de inyección de pluma antes del primer uso, en el que el cebado se realiza convenientemente ajustando la perilla de selección de dosis para marcar "200" en marcado de dosis seguido de presionar el botón de liberación hasta que salga una corriente de medicamento de la aguja para asegurar la eliminación de cualquier burbuja de aire dentro del cartucho. Cabe señalar que el cebado se puede hacer simplemente ajustando la perilla de selección de dosis para marcar "200" en el marcado de dosis seguido de presionar el botón de liberación hasta que salga una corriente de medicación de la aguja para asegurar la eliminación de cualquier burbuja de aire dentro del cartucho.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una solución estéril que comprende acetato de octreótido en un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde la solución está presente como un depósito en un dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma, el dispositivo está adaptado para inyectar subcutáneamente una porción de dicho depósito en múltiples dosis diarias y que además está adaptado para proporcionar múltiples porciones de dicha solución, mientras que el depósito permanece estéril.

El término "dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma", como se usa en el presente documento, significa un conjunto de inyección que puede alojar un depósito de múltiples dosis estériles, de acetato de octreótido en solución. Preferiblemente el depósito está en un cartucho. Además, el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma incluye una función de marcación de dosis que permite al usuario seleccionar e inyectar la dosis deseada de acetato de octreótido. El dispositivo incluye un conjunto de inyección en el que el depósito de acetato de octreótido está en un cartucho que está incorporado en el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma. El dispositivo no implica la extracción de la solución de fármaco de un recipiente de almacenamiento separado, como es el caso en el conjunto de jeringa-frasco convencional. Es decir, la solución estéril de acetato de octreótido puede administrarse directamente desde el dispositivo de pluma, de modo que no existe un requerimiento de extracción de la solución de octreótido de un recipiente de almacenamiento separado como es el caso en un conjunto de jeringa-frasco convencional. El "dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma" no incluye ninguna mecánica para crear una fuerza o succión, como el uso de un émbolo, en una jeringa convencional.

La solución estéril de la presente invención comprende acetato de octreótido que actúa como un depósito que proporciona múltiples dosis subcutáneas en forma de porciones de la solución. Puede ser importante observar que los ingredientes o excipientes inactivos en la solución de la presente invención están en estado disuelto o soluble y no hay partículas en suspensión. Particularmente, la solución no incluye ningún material que pueda exhibir un efecto de depósito o de liberación sostenida sobre la liberación de acetato de octreótido tras la inyección o como tal. Estos materiales incluyen, pero no se limitan a, polímeros que pueden ser sintéticos o biodegradables, gelificantes o no gelificantes, resinas de intercambio iónico, material implantable que forma implante o in situ o de otro modo. La solución estéril de la presente invención es esencialmente adecuada para múltiples administraciones diarias durante días consecutivos durante el período de terapia que se puede prescribir, tal como algunos meses, por ejemplo, de seis a doce meses.

Según la presente invención, la solución estéril comprende acetato de octreótido en una cantidad que varía de 2 a 20 mg por mililitro, más preferiblemente de 5 mg a 10 mg por mililitro de la solución. En una realización específica, el acetato de octreótido está presente a una concentración de 5 mg por ml. La solución estéril se administra adecuadamente en una dosis que tiene un volumen de 10 μ L a 40 μ L. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un "método de administración" de acetato de octreótido a un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método inyección subcutánea de la solución de acetato de octreótido, en la que la solución se administra directamente desde el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma. El dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de la presente invención imparte flexibilidad en términos de selección y administración de dosis variadas del medicamento, así como la conveniencia de la auto administración. Esto puede ser de particular importancia en el caso de la administración en niños, donde la individualización es necesaria y la dosis se basa en el peso corporal. La presente invención proporciona así un método de administración preciso y conveniente de acetato de octreótido que no está disponible en la técnica. En un aspecto, la solución estéril de acetato de octreótido está a una concentración de 5 mg/ml llena hasta una capacidad de 3.0 ml en el cartucho del dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de la presente invención. Para el tratamiento del tumor carcinoide, la solución se administra a la dosis diaria total prescrita de 100 μ g a 600 μ g de dos a cuatro veces al día. De manera similar, para la terapia de acromegalia, se administran 50 μ g de acetato de octreótido dos veces o tres veces al día. En una realización, un dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis puede proporcionar múltiples porciones de las dosis divididas de 600 μ g cada una a un paciente que lo necesite y que pueda usarse durante un período de 25

días. Para el tratamiento de la acromegalia, la terapia se inicia a 50 µgs tres veces al día, que puede titularse hasta 100 µg tres veces al día. Cuando el tratamiento de la acromegalia incluye una dosis diaria total de 300 µgs en dosis divididas, el depósito de la solución estéril de 3.0 ml en volumen que tiene acetato de octreótido a una concentración de 5 mg/ml puede suministrar dosis de 300 µgs cada una durante aproximadamente un período de 50 días.

El vehículo farmacéuticamente aceptable de la solución estéril de la presente invención puede comprender uno o más tampones o agentes de isotonicidad, preservantes. En una realización, el pH de la solución estéril se ajustó a un pH en el intervalo de 3.9 a 4.5. El pH puede ajustarse con la ayuda de agentes de ajuste del pH, como bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Sin embargo, es posible utilizar un sistema tampón para mantener el rango de pH y los agentes de isotonicidad. Los tampones adecuados que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, tampón de acetato, tampón de lactato, tampón de citrato, tampón de gluconato, tampón de tartrato, tampón de fosfato y similares. Los agentes de isotonicidad típicos que pueden usarse en la solución estéril incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sorbitol, manitol, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextrosa y mezclas de estos. Típicamente, una solución que tiene una osmolaridad en el rango de 300-400 mOsm/Kg da una inyección subcutánea que es indolora. Según un aspecto de la presente invención, cuando la concentración de acetato de octreótido se aumentó cinco en comparación con la solución subcutánea de la técnica anterior, se encontró que la osmolaridad de la solución estaba en el rango de 300-400 mOsm/Kg, a pesar del aumento en la concentración del ingrediente activo en cantidades tan altas como 5 mg por ml. La solución estéril puede comprender opcionalmente un agente quelante tal como EDTA disódico y similares.

La solución estéril es esencialmente una preparación multidosis, es decir, la misma solución estéril que puede usarse para múltiples inyecciones. Dado que el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de la presente invención es para administrar múltiples dosis, la integridad del cierre del dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis se ve comprometida durante los múltiples usos haciendo que la solución sea repetidamente susceptible a la exposición a un entorno no estéril. Por lo tanto, se requiere que la solución incluya al menos un preservante adecuado aparte de otros componentes tales como tampones o agentes de isotonicidad. Los ejemplos del preservante adecuado incluyen, pero no se limitan a, fenol, alcohol bencílico, m-cresol, metilparabenos, propilparabeno, butilparabeno, clorbutanol, timerosal, sales fenilmercúricas, etc. En una realización preferida, se usa fenol como preservante en una cantidad de 4 mg por mililitro a 5 mg por mililitro de la solución. En un aspecto específico, la solución comprende 1 mg por mililitro de acetato de octreótido. La cantidad de fenol utilizada es de 4 mg a 5 mg por mililitro. En otra realización, la solución comprende 5 mg por mililitro de acetato de octreótido y 4 mg a 5 mg por mililitro de fenol. La presente divulgación suministra un método para mantener la esterilidad de un depósito de solución almacenado en un dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma que proporciona múltiples inyecciones subcutáneas a un sujeto que lo necesita. El mantenimiento de la esterilidad de la solución en el dispositivo de inyección de dosis múltiple, particularmente a lo largo de la vida útil, se determina mediante métodos conocidos, como la prueba de eficacia del preservante (PET), en la que se verifica el rendimiento del preservante. Tales pruebas se describen en literaturas, tales como por ejemplo la Farmacopea de los Estados Unidos descrita en el USP 34. El preservante mantuvo su potencia y se observó que no es reactivo con los componentes del recipiente o sistema de cierre. En ciertas realizaciones, el acetato de octreótido está presente a una concentración más alta, por ejemplo, 5 mg/ml en comparación con Sandostatin®. Se encontró que de 4 a 5 mg por ml de fenol era suficiente para mantener la esterilidad de la solución, a lo largo de la vida útil, mientras se usa la pluma. Esto proporciona una ventaja, ya que se inyecta una cantidad considerablemente reducida de fenol por dosis en comparación con el producto Sandostatin®. Esto se logra porque se reduce el volumen de inyección ya que la concentración de acetato de octreótido aumenta, por ejemplo, cinco veces. La solución está sujeta a "pruebas de estabilidad y esterilidad en uso". La vida útil en uso está destinada a garantizar la calidad adecuada del producto durante su uso, de modo que el producto permanezca física y químicamente estable y estéril durante el período de uso, garantizando así la seguridad y eficacia del producto. La EMEA de la Unión Europea ha establecido una orientación clara sobre las pruebas de estabilidad en uso de los medicamentos de uso humano (CPMP/QWP/2934/99). Adicionalmente, se realizó una prueba de estabilidad de almacenamiento de la solución estéril en la que la solución rellena en el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma se sometió a estudios de estabilidad a 25°C/60% de HR durante un período de 6 meses y a 2-8°C durante un período de 12 meses y se observó que la solución almacenada en el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma se mantuvo a 2-8°C o en condiciones de estabilidad acelerada como 25°C/60% de HR durante un período de 6 meses permanecieron estables, tanto en términos de ensayo de octreótido como de ensayo de fenol. La solución estéril de acetato de octreótido puede proporcionarse como un depósito en el dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis en volúmenes variables que varían de 10 µL a 40 µL con la instalación de marcación de dosis deseada y marcas apropiadas para 50, 100, 150, 200 indicando la dosis en µg, respectivamente. Esta configuración diseñada del dispositivo de inyección de dosis múltiple de la presente invención permite la administración de dosis variables prescritas para diferentes indicaciones y la dosis se basa en la gravedad de los síntomas. Por ejemplo, la dosis inicial recomendada para tratar la acromegalia es de 50 µg administrada dos o tres veces al día. Esta dosis puede autoadministrarse usando el dispositivo de inyección de dosis múltiple de la presente invención. Por lo tanto, el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de la presente invención confiere varias ventajas. El dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de la presente invención no solo mejora la precisión de la administración de la dosis y la facilidad de uso para la autoinyección, sino que también permite realizaciones en las que el acetato de octreótido está presente en forma más concentrada tal como 5 mg/ml en comparación con Sandostatin® que contiene 200 µg/ml o 1 mg/ml de acetato de octreótido. Esto es ventajoso ya que se necesita inyectar un menor volumen de solución por dosis. Por ejemplo, en una realización específica, la solución estéril de la presente invención que tiene 5 mg/ml de acetato de octreótido suministra ventajosamente 100 µg de acetato de octreótido en solo 0.02 ml de solución en lugar de 0.5 ml o 0.1 ml (respectivamente

- para concentración de 200 µg/ml o 1000 µg/ml) de Sandostatin®. Por lo tanto, el volumen por dosis se reduce a al menos 5 veces en comparación con el tipo de producto de jeringa convencional. Además, se observó que dicha solución concentrada mostraba una osmolaridad deseada de 350 mOsm/Kg. Esto proporciona una ventaja adicional ya que tales inyecciones subcutáneas se asocian con menos dolor en el sitio de inyección en comparación con las soluciones hiperosmolares. Además de esto, cuando la capacidad del cartucho del dispositivo de inyección de dosis múltiples es de 3.0 ml, dicho depósito de solución puede proporcionar múltiples porciones suficientes para suministrar significativamente más cantidad de dosis. Por ejemplo, para el tratamiento del tumor carcinoide, se prescribe una dosis diaria total que oscila entre 100 y 600 mcg, que puede ser dada en 2 a 4 dosis diarias divididas. Por lo tanto, para una dosis diaria máxima de 600 µg, la solución estéril que tiene una concentración de acetato de octreótido de 5 mg/ml llena en el dispositivo de inyección de pluma es suficiente para suministrar dicha dosis durante 25 días. En contra de esto, el producto Sandostatin® comercializado aprobado está disponible en un frasco multidosis de 5.0 ml y tiene dos concentraciones de 200 µg/ml y 1000 µg/ml; por lo tanto, para una dosis diaria total de 600 µg, el frasco será suficiente durante 1.66 días y 8.33 días, respectivamente.
- La solución estéril de la presente invención es particularmente ventajosa ya que la cantidad de preservante en la solución estéril de la presente invención inyectada diariamente se reduciría, aparte de la reducción del volumen como las soluciones subcutáneas de octreótido conocidas de la técnica anterior disponibles en los mercados regulados. Ya que la cantidad de acetato de octreótido es mayor en comparación con Sandostatin® comercializado, se encontró que una cantidad menor de preservante por dosis en comparación con el preservante en el producto comercializado, Sandostatin®, podría mantener la esterilidad del depósito de la presente invención. Por ejemplo, la solución de Sandostatin® presente en un frasco multidosis contiene 200 µg de acetato de octreótido y 5 mg de fenol, por lo que para administrar la dosis recomendada de 300 µg de acetato de octreótido por día (para la terapia VIPomas), se necesita inyectar 1.5 ml de la solución que comprende 7.5 mg de fenol. Aunque en una realización de la presente invención en la que el acetato de octreótido está presente a 5 mg (5000 µg) por ml y el fenol está presente a 5.0 mg por ml, para administrar 300 µg de acetato de octreótido por día (para la terapia VIPomas), se necesitaría inyectar 0.06 mL de solución, que incluye 0.3 mg de fenol, que es significativamente menor que la cantidad de fenol en el producto comercializado, Sandostatin®. La solución estéril de la presente invención confiere así la ventaja de la reducción en la cantidad de preservante inyectado por día (por dosis) de fármaco en comparación con el producto comercializado existente (Sandostatin®).
- Según la invención se proporciona un dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma que comprende un depósito de una solución estéril que comprende acetato de octreótido y un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando el dispositivo adaptado para inyectar por vía subcutánea una porción de dicho depósito en múltiples dosis diarias y el dispositivo además está adaptado para proporcionar múltiples porciones de dicha solución, mientras que el depósito permanece estéril. De este modo, de forma adecuada, la solución estéril es esencialmente una preparación multidosis, es decir, el depósito estéril de la solución que se puede usar para administrar dosis múltiples. Preferiblemente, un depósito de la solución estéril está presente en el dispositivo de pluma de dosis múltiple y una porción de ese depósito se retira para cada administración. La porción contiene adecuadamente una dosis deseada del acetato de octreótido. Adecuadamente, el dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma según una realización de la presente invención comprende una tapa que cubre un portacartucho, que mantiene el cartucho lleno con el depósito de solución de octreótido estéril preservada y una instalación de marcación de dosis que tiene un marcado de dosis con marcas variadas visible a través de una ventana de dosis y una perilla de ajuste de dosis que permite al usuario seleccionar la dosis deseada. En una realización, el marcador de dosis puede tener marcado "0" que representa la posición de arranque inicial, marcas 50; 100; 150; 200 para dosificar 50 µg 100 µg, 150 µg y 200 µg de acetato de octreótido, respectivamente. En una realización, el dispositivo inyector de pluma de múltiples dosis puede incluir una característica de diseño como la administración de la última dosis, de modo que una vez que se haya administrado la última dosis completa, no se pueda administrar la dosis restante. Estas características de seguridad adicionales impiden la administración de la dosis última/restante insuficiente, lo que impide que los usuarios reciban dosis incompletas. Además, los inyectores de pluma pueden incluir opcionalmente una característica de diseño que proporciona una indicación de fin de inyección al usuario. Además, es posible incorporar una característica de diseño en el inyector de pluma que pueda proporcionar al usuario la indicación de fin de inyección, como una característica visual que la perilla del potenciómetro establecido de dosis y las marcas de dosis regresen a una posición cero/posición de inicio o una característica audible donde el sonido de clic se detiene al final de la inyección. El dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma mejora así la precisión de la administración de la dosis y la facilidad de uso para la autoinyección. Las propiedades ventajosas incluyen portabilidad y facilidad de lectura, facilidad de ajuste de la dosis, diseño ergonómico y robustez. En una realización específica de la presente invención, la solución estéril se proporciona en un dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis, donde el dispositivo inyector de pluma consiste en un cartucho compuesto de un vidrio siliconado USP Tipo I que tiene unas dimensiones específicas a saber, altura total de 62.30 ± 0.15 mm, diámetro del cuerpo de 11.65 ± 0.15 mm, diámetro exterior del cuello de 7.15 ± 0.2 mm, diámetro del agujero de 3.15 ± 0.15 mm y espesor del cuello de 2.90 ± 0.1 mm. Además, el inyector de pluma está taponado con un émbolo rojo de Bromobutyl 4023/50 Wester 2223 Sil 4 RFS de 10 mm. El tapón del émbolo tiene dimensiones específicas ya que el diámetro externo es de 10.0 ± 0.15 mm y la altura total de 8.13 ± 0.3 mm. Además, el cartucho de vidrio tapado está sellado con una combinación RFS Wester Seal de goma de bromobutilo 4780/40 Cram/Outer 7778/40 Gray que tiene dimensiones como, diámetro exterior de 7.66 ± 0.54 mm, diámetro interno es $7.5 + 0.1, -0$ y total altura de $5.3 + 0.1, -0.2$. Se encuentra que la solución estéril es estable en el cartucho que tiene un tapón de émbolo y Combiseal que está hecho de material de caucho de bromobutilo. El dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma de la presente invención se puede usar siguiendo los pasos a continuación: el usuario debe colocar una nueva aguja en la punta del portacartuchos, cebar la pluma antes del primer uso, seleccionar la dosis e inyectar la solución estéril

presionando el botón de liberación. La función de marcación de dosis permite cebar el dispositivo de inyección de múltiples dosis antes del primer uso, donde la perilla de ajuste de dosis se ajusta a la unidad (200) de cebado apropiada en el dial de dosis y al presionar el botón de liberación hasta que rezuma una corriente de solución estéril fuera de la aguja para asegurar la eliminación de cualquier burbuja de aire dentro del cartucho. Una vez que se realiza el cebado, la dosis a administrar se selecciona en el marcador de dosis y la solución estéril se inyecta presionando el botón de liberación. La solución estéril se prepara mediante el procedimiento por el que se recoge el volumen específico de agua para inyección en un recipiente adecuado a una temperatura de 20°C a 25°C. A este acetato de octreótido se añadió en agitación para formar una clara solución. La cantidad especificada de ácido láctico se disolvió en la solución anterior bajo agitación hasta que se obtuvo la solución clara. La cantidad especificada de manitol se disolvió en la solución anterior bajo agitación hasta que se obtuvo la solución clara. Se disolvió por separado el fenol en la cantidad especificada de agua y se agregó a la solución a granel anterior. Además, el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 4.10 ± 0.10 con una cantidad suficiente de solución de bicarbonato sódico. Esta solución a granel no filtrada se almacenó bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que se sometió a filtración por membrana. Debido a la alta sensibilidad al calor, la solución de octreótido se esteriliza mediante procesos de esterilización sin calor. En una realización, la solución estéril a granel de acetato de octeótido se esteriliza por filtración a través de membrana a través de un filtro de cápsulas de nylon 66 de 0.45 micrómetros y cápsulas de nylon 66 de 0.2 micrómetros y luego se introduce en los cartuchos. Los cartuchos se preesterilizan en primer lugar y luego las soluciones se llenan asépticamente en flujo laminar. El material de construcción del cartucho puede ser de vidrio o plástico. Dependiendo del material, se puede adaptar un proceso de esterilización adecuado. Sin embargo, la solución estéril de la presente invención que está destinada a administrar múltiples dosis, no está esterilizada terminalmente.

Los siguientes ejemplos ilustran el alcance de la presente invención sin ninguna limitación a la misma.

Ejemplo 1-2

La solución estéril de la presente invención se prepara de acuerdo con la fórmula descrita en la Tabla 1.

Tabla 1 Solución estéril de la presente invención

Sr. No.	Ingredientes	Ejemplo 1		Ejemplo 2	
		Concentración en mg/ml	Cantidad en mg por dosis	Concentración en mg/ml	Cantidad en mg por dosis
1	Acetato de Octreótido	5.0	0.05	5.0	0.05
2	Ácido láctico	3.4	0.034	3.4	0.034
3	Manitol	45.0	0.45	45.0	0.45
4	Fenol	4.0	0.04	5.0	0.05
5	Bicarbonato de sodio	c.s. para pH 4.2 ± 0.3			
6	Agua para inyección	c.s. para 1 ml	c.s. para 0.01 ml	c.s. para 1 ml	c.s. para 0.01 ml
Estilo de paquete	Cartucho de usos múltiples de 3.0 ml con un dispositivo inyector de dosis múltiple de pluma que tiene una instalación con marcador de dosis				

El volumen específico de agua para inyección se recogió en un recipiente adecuado a una temperatura de 20°C a 25°C. A este acetato de octreótido se añadió bajo agitación para formar una solución clara. La cantidad especificada de ácido láctico se disolvió en la solución anterior bajo agitación hasta que se obtuvo la solución clara. La cantidad especificada de manitol se disolvió en la solución anterior bajo agitación hasta que se obtuvo la solución clara. Se disolvió por separado el fenol en la cantidad especificada de agua y se agregó a la solución a granel anterior. Además, el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 4.10 ± 0.10 con una cantidad suficiente de solución de bicarbonato sódico. Esta solución a granel no filtrada se almacenó bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que se sometió a filtración por membrana. La solución a granel de acetato de octreótido se esterilizó por filtración aséptica a través de un conjunto de filtro de cápsulas de nylon 66 de 0.45 micrometros y filtro de cápsulas de nylon 66 de 0,2 micrómetros y la solución filtrada se almacenó bajo una atmósfera de nitrógeno. Finalmente, los cartuchos preesterilizados se llenaron asépticamente con solución a granel con volumen de llenado estándar y se taparon.

La prueba de eficacia preservante (PET) se llevó a cabo en las soluciones estériles de la Farmacopea de los Estados Unidos. Se encontró que, a 5 mg por ml de concentración, 4-5 mg por ml de fenol era suficiente para conservar la solución. Además, la osmolalidad de la solución estéril de acetato de octreótido estaba en el rango de 350-390 mOsm/kg, a pesar

de una concentración cinco veces mayor de acetato de octreótido en comparación con el producto aprobado. Una concentración de 4-5 mg por ml fue suficiente para preservar la solución para la vida útil del producto. Esto es particularmente ventajoso ya que la cantidad de preservante en la solución estéril de la presente invención inyectada diariamente se reduciría, aparte de la reducción de volumen como la de las soluciones subcutáneas de octreótido conocidas de la técnica anterior disponibles en los mercados regulados.

Ejemplo 3

Ensayo de estabilidad de almacenamiento. La solución estéril del ejemplo 2 contenida en el dispositivo inyector de pluma de múltiples dosis se sometió a estudios de estabilidad a 25°C/60% de HR durante un período de 6 meses y a 2-8°C durante un período de 12 meses. En este período de almacenamiento, el dispositivo no se usó, es decir, no se retiró ninguna solución y el cartucho no se punccionó. Se analizó para el ensayo y sustancias relacionadas. El ensayo de fenol también se determinó. Los resultados se tabulan en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2 Resultado del estudio de estabilidad de la inyección de acetato de octreótido, 5000 mcg/ml

	Ensayo		Sustancias relacionadas				pH	Absorvancia a 420 nm	Transmitancia a 650 nm	
	Octreótido	Fenol	Impureza B	Impureza C	Impureza D	Más alto desconocido Impureza				
Límites			NMT 0.5%	NMT 0.5%	NMT 1.0%	NMT 0.5%	3.9 - 4.5	NMT 0.05	NLT 95	
Inicial	98.85	106.3	0.27	BQL	0.09	0.23	4.1	0	100	
25°C/ 60 % RH										
1 M	101.21	106.2	0.31		BQL	0.22	4.1	0	99.9	
2 M	101.45	104.8	0.20		BQL	0.38	4.2	0	100	
3 M	99.05	98.8	0.28		0.1	0.48	4.1	0	100	
6 M	95.23	98.1	0.35		0.1	0.81	4.3	0	100	
2-8°C										
3 M	98.38	99.1	0.27		BQL	0.24	4.2	0	100	
6 M	95.09	98.6	0.32		BQL	0.21	4.3	0	100	
12 M	96.92	103.8	0.33		ND	0.182	4.2	0	100	

Los resultados de las pruebas de estabilidad antes mencionadas indicaron que la solución almacenada en el dispositivo de inyección de pluma de dosis múltiple cuando se mantiene a 2-8°C durante un período de 12 meses o a 25°C/60% de HR durante un período de 6 meses, permanece estable, tanto en el ensayo de acetato de octreótido como en el ensayo de preservante de fenol, y la sustancia/impurezas relacionadas permanecieron dentro de los límites, lo que indica que la solución estéril de la presente invención en el dispositivo inyector de pluma de dosis múltiple permanece estable en el almacenamiento a lo largo de la vida útil del producto.

Ejemplo 4

Las soluciones estériles del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 se sometieron a pruebas de eficacia antimicrobiana para evaluar la eficacia del preservante, fenol. La prueba se lleva a cabo según la Farmacopea de los Estados Unidos USP33 NF28. Las soluciones se almacenaron en condiciones de estabilidad acelerada y luego se sometieron a la prueba antimicrobiana. Los resultados de la prueba se dan a continuación:

Tabla 3: Prueba de eficacia del preservante de Inyección de acetato de octreótido de 5000 mcg/ml

Ejemplo	Observación		
	Inicial	25°C/60% RH	
		3 Meses	6 Meses
2	Cumple	Cumple	Cumple

Se encontró que una cantidad aprobada de fenol es decir 0.5% o 0.4% (80% de la cantidad aprobada) era suficiente para mantener la solución estéril de la presente invención que tiene una concentración cinco veces mayor de acetato de octreótido, en una condición estéril. Las soluciones en condiciones de estabilidad tanto inicial como acelerada a concentraciones de fenol de 0.5% y 0.4% cumplían con los criterios de USP.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de inyección de pluma de múltiples dosis que comprende un depósito de una solución estéril que comprende de 2 mg a 20 mg de acetato de octreótido por mililitro de la solución y al menos un preservante en un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando el dispositivo adaptado para inyectar subcutáneamente una porción del dicho depósito en múltiples dosis diarias y además está adaptado para proporcionar múltiples porciones de dicha solución, mientras que el depósito permanece estéril.
- 10 2. El dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma según la reivindicación 1, en el que el preservante se selecciona entre fenol, alcohol bencílico, m-cresol, metilparabenos, propilparabeno, butilparabeno, clorbutanol, timerosal y sales fenilmercúricas.
- 15 3. Dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma según la reivindicación 2, en el que el preservante es fenol y está presente en una cantidad de 4 mg a 5 mg por mililitro de la solución.
4. El dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma según cualquier reivindicación precedente, en el que el acetato de octreótido está presente en una cantidad de 5 mg por mililitro de la solución.
- 20 5. El dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma según la reivindicación 4, en el que la solución presente como depósito proporciona acetato de octreótido durante 25 días cuando se administra a una dosis diaria total de 600 µgs.
6. Dispositivo de inyección de múltiples dosis de pluma según la reivindicación 4, en el que la solución presente como depósito proporciona acetato de octreótido durante 50 días cuando se administra a una dosis diaria total de 300 µgs.

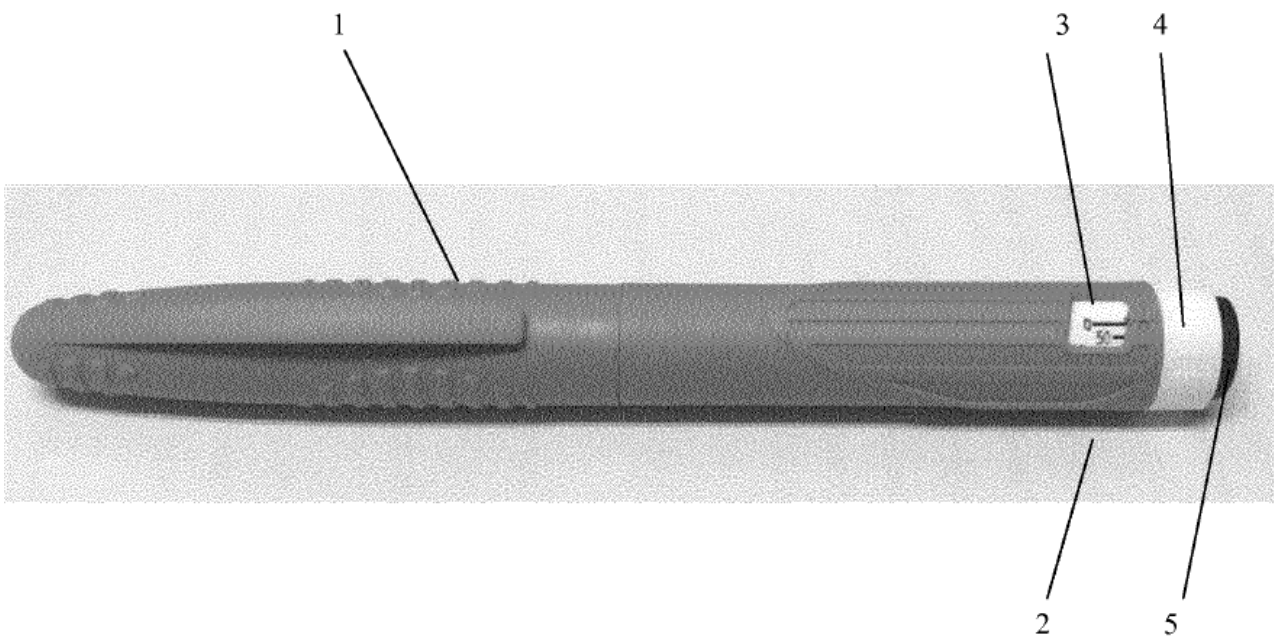


Figura 1

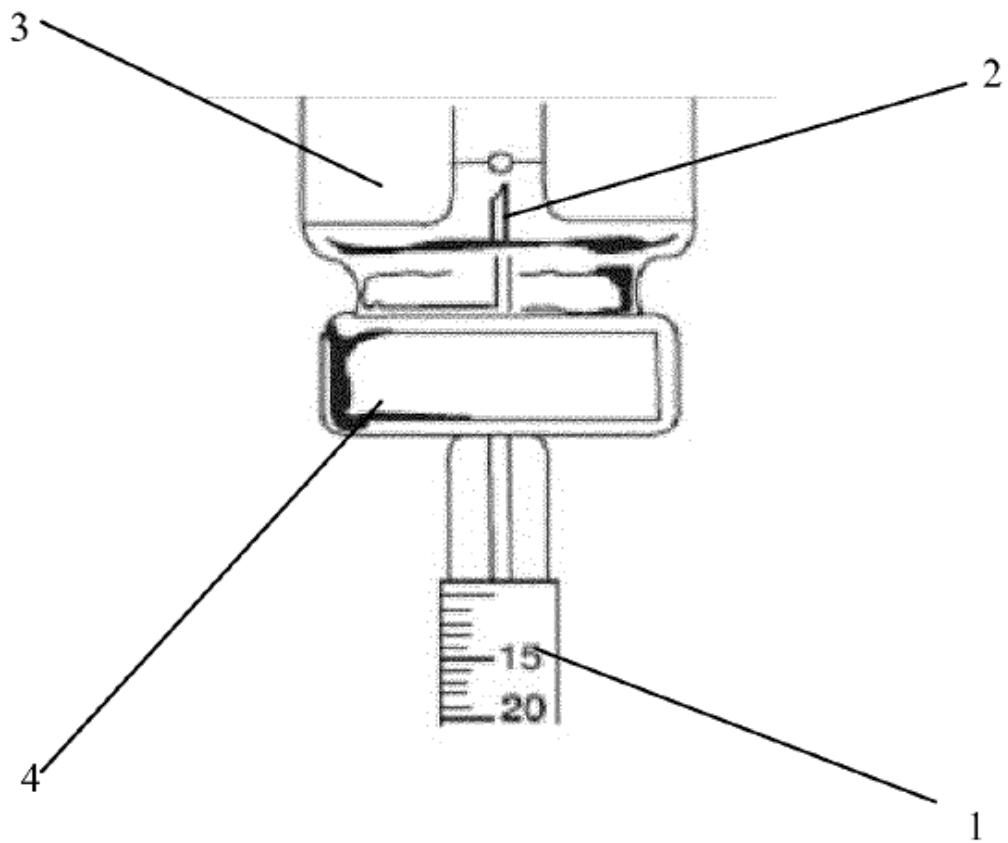


Figura 2(a)

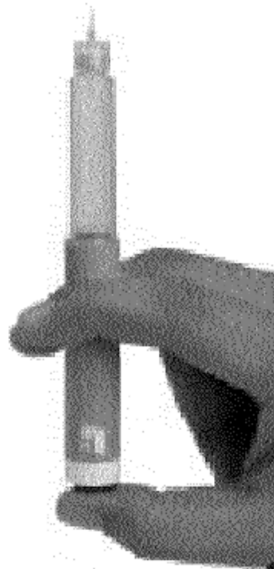


Figura 2(b)