

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42701 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/192; A61K 38/28; A61K 47/02; A61P 3/10; A61K 47/12; A61K 47/34; A61K 9/00; A61K 47/10**
- (43) Date de publication : **31.01.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **42701**
- (22) Date de Dépôt : **19.08.2016**
- (30) Données de Priorité : **27.08.2015 US 201562210469 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/047723 19.08.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **AKERS, Michael Patrick ; MAJUMDAR, Ranajoy ; NGUYEN, Chi A. ; PAAVOLA, Chad D. ; SARIN, Virender Kumar ; SCHULTE, Nanette Elizabeth ; CHRISTE, Michael Edward ; HARDY, Thomas Andrew**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **16771021.9**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS D'INSULINE À ACTION RAPIDE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique d'insuline humaine ou d'analogue d'insuline, qui comprend du citrate, du tréprostinil et des agents de stabilisation, qui a une action pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique plus rapide que des formulations commerciales de produits analogues d'insuline existants, et qui est stable pour une utilisation commerciale.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant :
 - a. une insuline ;
 - b. du citrate, à une concentration de 5 à 25 mM ;
 - c. du tréprostinil, à une concentration de 0,04 à 20 µg/mL ;
 - d. du zinc, à une concentration suffisante pour fournir au moins
- 5 2 ions zinc pour six molécules d'insuline ;
 - e. un conservateur ; et
 - f. un ou plusieurs agents stabilisants supplémentairessélectionnés parmi des composés contenant du magnésium et le chlorure de sodium ;
- 10 et ayant un pH de 7,0 à 7,8 à température ambiante.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle la concentration de zinc est de 0,2 à 2 mM.

- 15 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, dans laquelle la concentration de zinc est de 0,6 à 0,8 mM.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le ou les agents stabilisants supplémentaires
- 20 comprennent un composé contenant du magnésium.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, dans laquelle le composé contenant du magnésium est présent à une concentration donnant un rapport molaire du magnésium au citrate de 1:2 à 1:10.
- 25 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 4 ou la revendication 5 dans laquelle le composé contenant du magnésium est le chlorure de magnésium.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle la concentration d'insuline est de 100 à 300 U/mL.

5

8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle l'insuline est l'insuline lispro.

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle la concentration de citrate est de 10 à 25 mM.

10

10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle la concentration de tréprostinil est de 0,04 à 10 µg/mL.

15

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle le conservateur est le m-crésol.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, dans laquelle la concentration de m-crésol est de 2,5 à 3,8 mg/mL.

20

13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans laquelle le ou les agents stabilisants supplémentaires comprennent du chlorure de sodium.

25

14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans laquelle la concentration totale de chlorure est de 10 à 50 mM.

30

15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, comprenant en outre un agent de tonicité.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, dans laquelle l'agent de tonicité est le glycérol, la concentration de glycérol étant de 1 à 15 mg/mL.

- 5
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant :
- a. de l'insuline lispro, à une concentration de 100 à 200 U/mL ;
 - b. du citrate, à une concentration de 5 à 25 mM ;
 - c. du tréprostinil, à une concentration de 0,5 à 2 µg/mL ; et
 - d. du zinc, à une concentration de 0,2 mM à 2 mM.

10

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, dans laquelle la concentration de citrate est de 15 à 25 mM.

15

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 17 ou la revendication 18, dans laquelle la concentration de zinc est de 0,6 à 0,9 mM.

20

20. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, comprenant en outre un composé contenant du magnésium, à une concentration donnant un rapport molaire du magnésium au citrate de 1:3 à 1:5.

21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 20 ayant un pH d'environ 7,4.

25

22. Composition pharmaceutique selon la revendication 17 dans laquelle :

- a. l'insuline lispro est à une concentration d'environ 100 U/mL ;
 - b. le citrate est à une concentration d'environ 15 mM ;
 - c. le tréprostinil est à une concentration d'environ 1 µg/mL ; et
 - d. le zinc est à une concentration d'environ 0,6 mM ;
- 30

et comprenant en outre :

e. du chlorure de magnésium à une concentration d'environ 5 mM ;

f. du m-crésol, à une concentration d'environ 3,15 mg/mL ;

g. du glycérol, à une concentration d'environ 12 mg/mL ;

5 et ayant un pH d'environ 7,4.

23. Composition pharmaceutique selon la revendication 17 dans laquelle :

10 a. l'insuline lispro est à une concentration d'environ 200 U/mL ;

b. le citrate est à une concentration d'environ 15 mM ;

c. le tréprostinil est à une concentration d'environ 1 µg/mL ; et

d. le zinc est à une concentration d'environ 0,8 mM ;

et comprenant en outre :

15 e. du chlorure de magnésium à une concentration d'environ 5 mM ;

f. du m-crésol, à une concentration d'environ 3,15 mg/mL ; et

g. du glycérol, à une concentration d'environ 12 mg/mL ;

et ayant un pH d'environ 7,4.

20 24. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 23 destinée à être utilisée en thérapeutique.

25 25. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 23 destinée à être utilisée dans le traitement du diabète.

25

26. Article manufacturé comprenant l'une quelconque des compositions pharmaceutiques selon les revendications 1 à 23, où l'article manufacturé est sélectionné parmi un flacon multiusage, une cartouche multiusage, un stylo injecteur réutilisable, un dispositif de stylo jetable, un dispositif de pompe pour l'insulinothérapie par perfusion sous-cutanée continue d'insuline, et un système de fermeture de réservoir pour une utilisation dans un

30

dispositif de pompe pour l'insulinothérapie par perfusion sous-cutanée continue d'insuline.