



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

80596

C (45) Patentti julkistettu
Patent published 10 07 1990

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 37/26, 37/12, 31/715, 31/79

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	852273
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	06.06.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	06.06.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	10.12.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.03.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
09.06.84 DE 3421613	09.06.84 DE 3421615
01.12.84 DE 3443877	

(71) Hakija - Sökande

1. Hoechst Aktiengesellschaft, D-6230 Frankfurt am Main 80, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

- 1. Grau, Ulrich, Zeil 17, D-6238 Hofheim am Taunus, BRD, (DE)**
- 2. Ross, Gerhard, Friedensstrasse 22, D-6238 Hofheim am Taunus, BRD, (DE)**
- 3. Hiller, Dietrich, Riederbergstrasse 11, D-6200 Wiesbaden, BRD, (DE)**
- 4. Neubauer, Horst Paul, Am Eichkopf 12, D-6240 Königstein/Taunus, BRD, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä mekaanisia rasituksia vastaan stabiloidun vesipitoisen insuliinivalmisteiden valmistamiseksi ja fysiologisesti hyväksyttävän paksuntimen ja pinta-aktiivisen aineen käyttö vesipitoisten insuliinivalmisteiden stabilointiin
Förfarande för framställning av en mot mekaniska belastningar stabiliserad vattenhaltig insulinberedning och användning av ett fysiologiskt godtagbart fortjockningsmedel och en aktiv substans för stabilisering av vattenhaltiga insulinpreparat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB A 2101482 (A 61 K 37/26), US A 2474729 (Cl. 424-80), US A 2574889 (Cl. 424-178)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä mekaanisia rasituksia vastaan stabiloidun vesipitoisen insuliinivalmisteiden valmistamiseksi, jonka insuliinipitoisuus on suurempi kuin 1 I.U./ml ja jonka viskositeetti 4°C:ssa on vähintään 1,75 mPa's, jonka menetelmän mukaisesti vesipitoiseen insuliinivalmisteeseen lisätään fysiologisesti yhteensopivaa paksunninta yksinään tai lisäksi fysiologisesti yhteensopivaa pinta-aktiivista ainetta. Keksinnön kohteena on edelleen tällaisen aineen käyttö lääkeaineena Diabetes mellitusta hoidettaessa, erityisesti käyttöä varten laitteissa jatkuvaa insuliinin antamista varten tai lääkeaineena, jolla on hidastettu vaikutus, fysiologisesti siedettävän paksunnusaineen käyttö yksinään tai yhdessä fysiologisesti yhteensopivan pinta-aktiivisen aineen kanssa edellä mainittujen vesipitoisten insuliinivalmisteiden stabiloimiseksi ja paksuntimen käyttö kestoapuaaineena vesipitoisissa insuliinivalmisteissa.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av en mot mekaniska belastningar stabiliserad vattenhaltig insulinberedning som har en insulin-koncentration över 1 I.U./ml och vid 4°C en viskositet av minst 1,75 mPa's enligt vilket förfarande en vattenhaltig insulinberedning tillsätts ett fysiologiskt dragligt förtjockningsmedel allena eller ytterligare en fysiologiskt godtagbar ytaktiv substans. Uppfinningen avser vidare användningen av ett sådant medel som läkemedel vid behandling av Diabetes mellitus, speciellt för användning i anordningar för kontinuerlig insulinfrigivning eller som läkemedel med fördröjd verkan, användningen av fysiologiskt godtagbara förtjockningsmedel för sig eller tillsammans med en fysiologiskt godtagbar ytaktiv substans för stabilisering av de ovan nämnda vattenhaltiga insulinberedningarna och användningen av ett förtjockningsmedel som depothjälpmedel i vattenhaltiga insulinberedningar.

Menetelmä mekaanisia rasituksia vastaan stabiloidun vesipitoisen insuliinivalmisteen valmistamiseksi ja fysiologisesti hyväksyttävän paksuntimen ja pinta-aktiivisen aineen käyttö vesipitoisten insuliinivalmisteiden stabilointiin

5

Keksinnön kohteena on uudenlaisten insuliinivalmisteiden valmistus, jotka ovat stabiloituja mekaanisia rasituksia vastaan. Edullisesti näillä valmisteilla on hidastettu vaikutus. Valmisteet sopivat erityisesti käytettäväksi automaattisissa annostuslaitteissa, ja niitä voidaan käyttää erityisesti sokeritaudin, Diabetes Mellitus, hoitoon.

10

On yleisesti tunnettua, että ruoansulatuskanavan ulkopuoliselle korvaushoidolle insuliinilla asetetaan erityisiä vaatimuksia. Näitä ovat erityisesti kysymys hidastetusta farmakokinetiikasta, joka tekee mahdolliseksi mukauttaa diabeetikko yhteen tai joihinkin harvoihin ruiskeisiin päivässä. Tällaisen kesto vaikutuksen saavuttamiseksi on olemassa joitakin kliinisesti luotettavia periaatteita, niiden joukossa sinkin tai protamiinisulfaatin käyttö kestoapuvaineina.

15

20

Nämä tunnetut kestoperiaatteet perustuvat fysiologisessa pH-arvossa vaikealiukoisessa muodossa olevan insuliinin, esim. 2-sinkki-kiteen muodossa olevan insuliinin hitaan uudelleenliukenemisen fysikaaliseen vaikutukseen. Jos valmisteella jo tällöin on neutraali pH, mikä kemiallisen pysyvyyden kannalta pitkän varastoinnin aikana on eduksi, niin nämä valmisteet ovat suspensioita, jotka ennen annostusta täytyy hyvin huolellisesti ravistella homogeeniseksi virheannostusten välttämiseksi.

25

30

Tähän asti tunnetuilla insuliinin kestovalmisteilla on lisäksi hyvin spesifiset vaikutusprofiilit, joita voidaan muuttaa ainoastaan tietyissä rajoissa lisäämällä liuennutta insuliinia. Aina on tosin olemassa potilaita, joille vaihtoehtoiset vaikutusprofiilit, esim. sellaiset,

35

jotka asettuvat vähän hitaammin suunnilleen saman verran pidemmällä vaikutuksella, ovat toivottavia. Jos lääkäriellä on tällaisia valmisteita käytettävissä, niin hän voi mukautua diabeetikon ominaistottumuksiin ja erikoisuuksiin. Jos sensijaan potilaalta vaadittaisiin hänen tottumustensa muuttamista, niin tämä toisi mukanaan potilas-"mukautumisen" ongelman, joka viimekädessä vaikuttaa olennaisesti hoitotulokseen.

Kraegen et al. selostavat julkaisussa Brit. Med. J. 3, 1975, 464-466 korkeintaan 3,5 %:n Haemaccel'in lisäyksen stabiloivaa vaikutusta hyvin laimeisiin insuliiniliuoksiin (0,04 I.U./ml), jolloin mm. insuliinin adsorptio varastoastiaan ja letkujärjestelmään infuusiosysteemissä estyy.

Nyt on havaittu, että kun vesipitoisten insuliinivalmisteiden viskositeetti 4 °C:ssa on vähintään 1,75 mPa·s ja insuliinipitoisuus yli 1 I.U./ml, ja enintään noin 1500 I.U./mol niiden stabiilisuutta mekaanisia rasituksia vastaan voidaan yllättävästi parantaa siten, että vesipitoiseen insuliinivalmisteeseen, jossa insuliini on ihmisinsuliinia, nisäkäsinsuliinia, modifioitua insuliinia tai ihmisen proinsuliinia, lisätään enemmän kuin 1 paino-%, edullisesti 2-20 paino-% fysiologisesti hyväksyttävää paksunninta, joka on kollageeni tai sen johdannainen, polysakkaridi tai polysakkaridijohdannainen tai polyvinyylipyrrolidoni, yhdessä 0,002-20 paino-%:n kanssa fysiologisesti hyväksyttävää pinta-aktiivista ainetta, ja valmisteiden pH säädetään alueelle 2,5-8,5, edullisesti alueelle 6-8. Näillä valmisteilla on myös muita parantuneita ominaisuuksia, mitä esim. vaikutusprofiiliin tulee. Keksinnön mukaisesti valmistetut insuliinivalmisteet sopivat käytettäväksi erityisesti peristaltiikkapumpuissa. Nämä valmisteet ovat erityisen hyvin stabiloituja mekaanista rasitusta vastaan erityisesti korotetussa lämpötilassa, esim. ravisteltaessa ja pumppausliikkeissä.

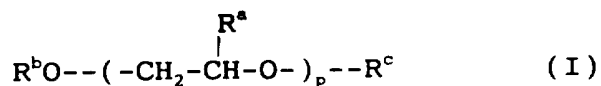
Insuliinivalmisteiden stabiilisuuskysymys on jo ennestään ollut vaikea ongelma. Siten on tunnettua, että liuotetut proteiinit, kuten insuliini adsorboituvat rajapinnoille (näihin kuuluu myös vesipitoisen liuoksen ja ilman välinen rajapinta) (C.W.N. Cumber ja A.E. Alexander Trans. Faraday Soc. 46 (1950) 235). Seurauksena tästä adsorptiosta rajapinnoilla havaitaan erilaisia sekundaari-reaktioita, joista yleensä yhteisesti käytetään käsitettä "denaturoituminen". Tällöin tapahtuu adsorboitujen proteiinimolekyylien muodonmuutos (tertiaari- ja/tai sekundaarirakenteen muutos). Tällöin voi tapahtua adsorboitujen molekyylien kasautumista liukoiksi tai liukenemattomiksi polymeerisiksi muodoiksi. Pyörteisyys, jota esiintyy viettäessä insuliiniliuoksia ahtaiden kanavien läpi, näyttää myös edistävän insuliinin denaturoitumista.

Pääesteeksi jatkuvien infuusiolaitteiden klinisen käytön edelleenkehittelyssä on osoittautunut insuliinin taipumus saostua kaupallisista liuoksista ja siten tukkia mekaanisia osia ja huoltoteitä. Edelleen on olemassa pyrkimys pienentää näiden laitteiden kokoa implantoitavien systeemien aikaansaamiseksi, jolloin syntyy väkevämpien, stabiilien insuliiniliuosten tarve, mikä vuorostaan tekee edellä mainitut ongelmat vieläkin painavammiksi.

Insuliiniliuosten fysikaalisen stabiilisuuden kysymyksestä on keskusteltu erityisesti automaattisten annostuslaitteiden kehittämisestä lähtien. On yleisesti tunnettua, että tällaisissa laitteissa täytyy käyttää erikoisstabiloituja insuliineja. Insuliinien riittämättömän fysikaalisen stabilisuuden yhteydessä ei ole puhe ainoastaan vähentyneestä biologisesta vaikutuksesta, vaan nykyisin myös makrofagien stimuloitumisen kautta seerumissa tapahtuvasta amyloidi-A-proteiinin muodostumisprosessista, joka voi johtaa amyloidoosiin eri elimissä (Brownlee at al., Lancet (1984), 411-413). Näiden ongelmien ratkaisemiseksi on tehty jo joukko ehdotuksia:

Julkaisusta DE-A 29 17 535 tunnetaan vesipitoisia insuliiniliuoksia, jotka suojaksi denaturoitumista vastaan sisältävät pinta-aktiivista ainetta, jolla on yleinen kaava I

5



jossa R^a on vety, metyyli tai etyyli, p on luku 2-80, edullisesti 8-45, ja R^b ja R^c ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, alkyylialkoholiradikaaleja, joissa on 1-20 C-atomia, karboksyylihappotähteitä, joissa on 2-20 C-atomia, alkyylifenoliradikaaleja, joiden alkyyliketjussa on 1-10 C-atomia, tai alkyyliamiiniradikaaleja, joissa on 1-20 C-atomia, homopolymeerinä, lohkopolymeerinä tai sekapolymeerinä pitoisuutena 2-200 mg/l.

15

EP-hakemusjulkaisussa EP-A 18 609 selostetaan denaturoitumista vastaan kestäviä insuliinin ja lukuisten muiden proteiinien vesipitoisia liuoksia, joille on tunnusomaista, että ne sisältävät pinta-aktiivista ainetta, jolla on ketjunmuotoinen perusrakenne, jonka jäsenet sisältävät vuorottain järjestäytyneinä heikosti hydrofobisia ja heikosti hydrofiilejä alueita.

20

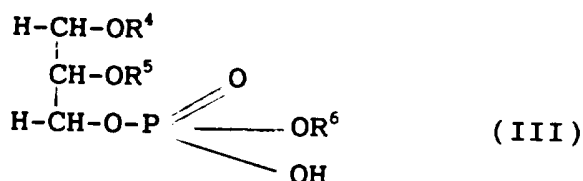
Julkaisussa WO-A 83/00288 kuvataan stabiileja vesipitoisia insuliinivalmisteita käytettäväksi insuliinianostuslaitteissa; näiden valmisteiden pH-arvo on 6,5-9 ja ne sisältävät korkeintaan 1000 ppm polyoksietyleenialkyylietteriä, jolla on kaava $R^7-O-[CH_2-CH_2-O]_m-H$ (II), jossa R^7 on tyydyttynyt tai tyydyttymätön (C_8-C_{15})-alkyyliiryhmä ja m on kokonaisluku 2-25.

25

Julkaisusta DE-A 3 240 177 tunnetaan lopuksi fyysikaalisesti stabiloituja insuliiniliuoksia, joille on tunnusomaista, että ne sisältävät stabiloivia määriä fosfolipidiä, jolla on kaava III

30

35



5

10 jossa R^4 ja R^5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vety, alkyylikarbonyyli, alkenyylikarbonyyli, alkadienyylikarbonyyli, alkatrienyylikarbonyyli tai alkatetraenyylikarbonyyli, sillä ehdolla, että R^4 ja R^5 eivät samanaikaisesti ole vety, ja jossa R^6 on hydrofiilinen ryhmä.

15 Nämä pinta-aktiiviset stabiloimisaineet ovat erittäin tehokkaita sikäli, että ne selvästi lisäävät insuliiniliuosten tärytyskestävyyttä. Epäilemättä täryttämisellä on olennaisen negatiivinen vaikutus insuliiniin annostuslaitteissa.

20 Nyt on kuitenkin käynyt ilmi, että erityisesti peristaltiikkapumpuissa elastomeeri-pumppuletkun puristus ja/tai leikkausvaikutukset, jollaisia esiintyy monissa pumppausperiaatteissa, heikentävät vielä lisää insuliinin stabiilisuutta. Tällä tavalla voi erilaisten tähän asti tunnettujen stabiloimisaineiden lisäämisestä huolimatta tapahtua insuliinin saostumista pumppuletkuissa tai katetreissa.

25 "Insuliineilla" tarkoitetaan tässä samoin kuin jatkossa yhtenäisiä tuotteita tai useampien insuliinien seosia eikä tällöin ainoastaan ihmisinsuliinia tai eläinperäisiä insuliineja, kuten nisäkäsinsuliinia (esimerkiksi naudasta tai siasta); niillä tarkoitetaan myös 30 insuliineja laajemmassa mielessä, ts. modifioituja insuliineja, kuten des-Phe^{B1}-insuliineja (vrt. esim. DE-patenttijulkaisu 2 005 658, EP-hakemusjulkaisu 46 979) tai B-ketjun C-pääterryhmästä emäksisesti modifioituja insuliineja (kuten insuliini-B31-Arg-OH tai insuliini-B31-

35

Arg-Arg-OH, jotka on esitetty DE-patenttihakemuksissa
P 3 326 472.4, P 3 327 709.5, P 3 333 640.7,
P 3 334 407.8) sekä ihmis- ja muita proinsuliineja tai
proinsuliinianalogeja (vrt. esim. DE-A 3 232 036) sekä
5 alkali- ja ammoniumsuoloja.

Myös useampia näistä insuliineista voi olla seok-
sena. Insuliiniväkevyys voi liukoisuudesta riippuen olla
jopa 1500 I.U./ml, edullisesti se on välillä 5 - n. 1000
I.U./ml. Kestomuodoissa voi yhden tai useamman insuliinin
10 mielivaltainen osa olla muista riippumatta kulloinkin
liuenneena, amorfisena ja/tai kiteisenä muotona.

Paksuntimina (joita nimitetään myös hyytelöimisai-
neiksi) tulevat kysymykseen kollageeni ja sen johdan-
naiset, kuten gelatiini, oksipolygelatiini (Gelifundol^(R)),
15 modifioitu nestemäinen gelatiini (Physiogel^(R)), gelatiinin
osittaishydrolysaatit, jotka voivat olla myös silloitet-
tuja esim. di-isosyanaateilla (Polygeline, Haemaccel^(R)),
tai polysakkaridit ja niiden johdannaiset, esim. dekstraan-
nit, levaanit ja hydroksietyyliitärkkelykset, tai myös po-
20 lyvinyylipyrrolidoni. Osaa mainituista yhdisteistä voidaan
käyttää myös kolloidisissa plasmakorvikkeissa.

Paksuntimet saavat aikaan sen, että insuliinival-
miste on alhaisissa lämpötiloissa, esim. 4 °C:ssa, lie-
västi sakeahko neste tai sakea neste tai on hydrogeelinä.
25 Keksinnön mukaisten valmisteiden viskositeetti, mitattuna
4 °C:ssa, on edullisesti vähintään 2 mPa·s ja erityisesti
vähintään 2,5 mPa·s. Geelit nesteytyvät osaksi jo huoneen
lämpötilassa tai kehon lämpötilan lähellä olevissa lämpö-
tiloissa.

30 Keksinnön mukaisesti valmistetut valmisteet, joilla
on hyvä fysikaalinen stabiilisuus, sisältävät enemmän kuin
1 paino-%, erityisesti 2-20 paino-% paksunninta.

Kun paksuntimen osuus on riittävän suuri, on kai-
kille valmisteille yhteistä, että ne ovat varastoimisolo-
35 suhteissa kiinteässä muodossa ovat hydrogeelinä. Tämä on

fysikaalisen stabiilisuuden kannalta etu, koska oligomeerien muodostuminen ja denaturoituminen tunnetusti kiihtyvät voimakkaasti liikkuttamisen vaikutuksesta, eikä niitä siis nestemäisiä insuliinivalmisteita käsiteltäessä voida varmasti sulkea pois. Varastoiminen geelimuodossa voi olla eduksi myös sen tähden, että tämä muoto säilyy varastoitaessa olennaisesti homogeenisempana kuin liuos tai suspensio. Esimerkiksi sedimentoituneissa kidesuspensioissa pitkään varastoitaessa on täysin ajateltavissa, että muodostuu suhteellisen pysyviä kideyhtymiä, joita ei sen jälkeen voida helposti ravistella homogeeniseksi suspensioksi, niin että saattaa esiintyä annostusvirheitä. Jos kidesuspensio sen sijaan on homogeenisena geeliin "jäädyltettynä", niin insuliinimolekyylit voivat vain hitaasti diffundoitua astian seinään tai neste/ilma-rajapinnalle, ja tällaiset ilmiöt ovat poissuljettuja. Lisäksi ovat liikkumiset ja pyörteet geelin sisällä käsittelyn aikana huomattavasti vähentyneet. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla valmisteilla on sen tähden erityisen hyvä varastointikestävyys.

Ennen käyttöä geelit, kuten tavallisesti myös tavanomaiset insuliinit, saatetaan huoneen ja kehon lämpötilojen väliseen lämpötilaan, jolloin ne nesteytyvät, mutta niillä on siitä huolimatta tavanomaisiin insuliiniliuoksiin verrattuna suurentunut viskositeetti. Normaalisti suspensiot eivät silloin sedimentoidu, niin että epähomogeenisyyttä ja annostusvirheitä ei voi esiintyä niin helposti; epähomogeenisyysoongelmaa ei tietenkään ole olemassa selvillä geelivalmisteilla. Kaikissa tapauksissa voidaan käyttää tavallisia injektointivälineitä.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen geelien lisääntyttä fysikaalista stabiilisuutta on olemassa jokin verran vielä myös kehon lämpötilassa, siis nestemäisessä tilassa. Jos tällaisia liuoksia kuormitetaan lämpömekaanisesti pyörityskokeessa 37 °C:ssa, niin havaitaan n. 3 - 5

kertainen suhteellinen stabiilisuus verrattuan tavanomaisiin insuliiniliuoksiin, jotka eivät sisällä pak-

5 Keksinnön mukaisesti valmistetut insuliinivalmis-
teet sisältävät pinta-aktiivisena aineena edullisesti jul-
kaisusta EP-A 18 609 tunnettua pinta-aktiivista ainetta,
jolla on ketjunmuotoinen perusrakenne, jonka jäsenet ovat
heikosti hydrofobisella ja heikosti hydrofiilillä alueella
vuorottaisessa järjestyksessä, erityisesti polymeeri ja
10 homopolymeeri, sekapolymeeri tai lohkopolymeraatti, jolla
on kaava



15 jossa X_n on n jäsentä sisältävä ketju, jolla on kaava



20 missä tahansa järjestyksessä ja $n = 2-80$, edullisesti 8-
45, Y on -O- tai -NH- ja R^1 on H, $-CH_3$ tai $-C_2H_5$, jolloin
radikaalit R^1 voivat olla samanlaisia tai erilaisia, jol-
loin kuitenkin vähintään puolessa ketjun jäsenistä X on
- CH_3 tai $-C_2H_5$, ja jossa R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumat-
25 ta H tai orgaaninen tähde. R^2 ja R^3 merkitsevät edullisesti
alkyyliä, jossa on 1-20 C-atomia, karboksialkyyliä, jossa
on 2-20 C-atomia tai alkyylifenyylä, jossa on 1-10 alkyy-
li-C-atomia; R^2 on kuitenkin, ainoastaan alkyyli, jossa on
1-20 C-atomia, jos Y on -NH-. R^2 ja/tai R^3 voivat olla myös
30 moniarvoisia ja sitoutuneina kolmella tai useammalla po-
lyalkoksiketjulla $-X_n-$ haarautuneiksi tuotteiksi. Nämä yh-
disteet ovat tehokkaita jo pitoisuuksina 2-200 mg/l.

Pinta-aktiivisina aineina voidaan edelleen käyttää
julkaisusta DE-A 3 240 177 tunnettuja fosfolipidejä, joil-
35 la on edellä mainittu kaava III, jossa R^4 ja R^5 tarkoit-

tavat samaa kuin kaavan yhteydessä on esitetty ja sisältävät kumpikin 8-22, edullisesti n. 12-22 C-atomia. Näiden yhdisteiden väkevyys on yleensä 1-20, edullisesti 1-10 ja erityisesti 2,5-7,5 paino-%. Esimerkkejä tällaisista hydrofiileistä ryhmistä ovat 2-(trimetyyliammonium)etyyli, 2-aminoetyyli, 2-karboksi-2-aminoetyyli, 2,3-dihydroksipropyyli tai 2,3,4,5,6-pentahydroksisykloheksyyli.

Edullisia ovat yhdisteet, joissa R^4 ja R^5 kumpikin on alkyylikarbonyyli. Edelleen ovat edullisia yhdisteet, joissa R^6 on 2-(trimetyyliammonium)etyyli, jolloin tällaiset yhdisteet tunnetaan lesitiineinä, sekä sellaiset yhdisteet, joissa R^4 ja R^5 kumpikin on alkyylikarbonyyli, jossa on n. 8-16 C-atomia tai n. 12-16 C-atomia ja joissa R^6 on 2-(trimetyyliammonium)etyyli, erityisesti yhdisteet, joissa R^4 ja R^5 kumpikin on oktanoyyli.

Edelleen tulevat pinta-aktiivisina aineina kysymykseen julkaisusta DE-A 2 917 535 ja WO-A 83/00288 tunnetut polyoksialkyleeniyhdisteet, esim. yhdisteet, joilla on edellä mainittu kaava II, jossa R^7 on alkyyli, jossa on 8-15 C-atomia, tai vastaava olefiininen ryhmä ja m on kokonaisluku 2-25. Näitä yhdisteitä käytetään yleensä 2 - 200 mg/l. R^7 on edullisesti (C_{12} tai C_{13})-alkyyli, m on edullisesti 4-23, erityisesti 6-15.

Kaikki keksinnön mukaisesti valmistetut valmisteet voidaan periaatteessa valmistaa liuenneesta tai amorfisesta tai kiteisestä insuliinista (kirkkaat tai sameat geelit). Niiden pH-arvo on välillä 2,5-8,5, erityisesti kuitenkin 6-8, ne sisältävät edullisesti sopivaa isotoniseksi tekevää ainetta, sopivaa säilytysainetta ja mahdollisesti sopivaa puskuria, esim. jäljempänä mainittuja. Tehoaine on edullisesti liuenneena.

On myös mahdollista vahvistaa kesto vaikutusta lisäämällä valmisteisiin sopivia apuaineita, joilla on hidastava vaikutus, kuten esimerkiksi lisäämällä sopivia määriä sinkkiä, Surfenia (kauppanimi, valmistaja Hoechst

AG), globiinia tai protamiinisulfaattia. Lisätty sinkkimäärä voi tällöin olla korkeintaan 100 μg Zn^{2+} /100 insuliiniyksikköä; edullisesti se on yli 35 ja useimmiten alle 50 μg Zn^{2+} /100 insuliiniyksikköä. Protamiinimäärä voi olla esim. välillä 0,28 mg - 0,6 mg 100 yksikköä kohti (laskettuna protamiinisulfaatista). Tällä tavalla voidaan valmistaa tähän asti puuttuneita, erityisen pitkään vaikuttavia valmisteita, joiden käyttö on kiinnostavaa, koska insuliiniannostuslaitteilla tapahtuvaa hoitoa koskevien uudempien tietojen mukaan juuri perusmäärä insuliinia näyttää terapeuttisesti edullisesta.

Fysiologisesti vaarattomaksi ja insuliinien kanssa yhteensopivaksi kantoaineeksi sopii steriili vesipitoinen liuos, joka tehdään veren suhteen isotoniseksi tavallisella tavalla esim. glyserolilla, keittosuolalla, glukoosilla ja sen ohella vielä sisältää yhtä tai useampaa tavallista säilytysaineista, esim. fenolia, m-kresolia, benyylialkoholia tai p-hydroksibentsoehappoesteriä. Kantoaine voi lisäksi sisältää puskuriainetta, esim. natriumasetaattia, natriumsitraattia, natriumfosfaattia, tris(hydroksimetyyli)aminometaania. pH:n säätämiseen käytetään laimennettuja happoja (tyypillisesti HCl) tai emäksiä (tyypillisesti NaOH).

Keksinnön mukaisesti valmistetuille valmisteille on ominaista erityinen stabiilisuus ja - ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti annettuina - hidastunut vaikutus.

Näitä insuliinivalmisteita voidaan käyttää Diabetes mellituksen hoidossa, erityisesti laitteilla insuliinin jatkuvaan antoon käytettävillä laitteilla. Edelleen näitä valmisteita voidaan käyttää insuliinin adsorption tai denaturoitumisen välttämiseksi pinnoilla ja muilla faasirajapinnoilla, erityisesti puhdistettaessa kromatografialla tai kiteyttämällä, varastoinnissa ja terapeuttisessa käytössä.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja insuliinivalmis-

teita voidaan antaa sokeritaudin hoitoon ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, ts. laskimonsisäisesti, ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti. Valmisteiden kesto vaikutus ilmenee selvimmin ihonalaisella tavalla annettaessa, mutta se on selvä myös lihaksensisäisenä ruiskeena. Suonensisäisesti annettuina keksinnön mukaisesti valmistetut selvästi liuenneet valmisteet vaikuttavat nopeasti kuten tunnetut liuotetut insuliinit. Ne ovat sen tähden erinomaisen sopivia käytettäväksi automaattisissa annostuslaitteissa, kuten pumpuissa, joilla ruiskutetun insuliinin täytyy heti olla vaikuttava, koska vain täten nopea säätäminen, esim. veren glukoosikuvaa vastaavasti, on mahdollinen.

Joillakin annostusperiaatteilla on tarpeen tai ainakin edullista täyttää säiliö insuliiniliuoksella, josta kaasut on poistettu. Ilma yhdessä materiaalikosketuksen kanssa muodostaa, kuten useasti on osoitettu, haitallisimman ympäristön insuliinille. Tämä on tavanomaisilla liuoksilla käytännön ongelma, koska liuoksiin, joista valmistaja mahdollisesti on poistanut kaasut, liikuttelun (esim. kuljetuksen) ja diffuusion vaikutuksesta lopuksi liukenee ilmaa takaisin. Jähmettyneellä geelillä, josta kaasut on poistettu sen ollessa nesteinä, tätä vaikutusta sitä vastoin esiintyy paljon vähemmän; perusteellisesta kaasun poistosta (ja siihen liittyvästä epästeriilisyyden vaarasta) juuri ennen käyttöä pumpussa voidaan mahdollisesti silloin luopua.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen valmisteiden eräs käytännön etu voi lisäksi olla se, että jos on kysymys varastoimislämpötilassa jähmettyneistä geeleistä, välittää suora kosketus tulppien kanssa. Tavallisilla tulpilla on nimittäin taipumus esim. stabiloimisaineiden absorptioon, mikä saattaa olla ongelmallista osittain vähäiset määrät huomioonottaen.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on valaista keksintöä edelleen rajoittamatta sitä niihin. Niissä esi-

tettyjen valmisteiden viskositeetti 4 °C:ssa on kaikilla yli 1,75 mPa·s. Luvut dekstraanilla, esim. 60, antavat 10³:lla kerrottuina moolipainon. Tislattu vesi oli injektioihin tarkoitettua pH 7,3. Polygeline on firman

5 Behringwerke AG, Marburg, tuote.

Esimerkit 1-3)

Insuliinivalmisteita, jotka sisältävät 20 % Polygeline'ä

Esimerkissä 1 yhdistettiin steriileissä olosuhteissa steriili liuos, joka sisälsi

10

a) 250 g Polygeline'ä, lyofilisoitua, tislatussa vedessä, täydennetty 1 l:ksi, ja

b) 4,464 g ihmisinsuliinia (28 I.U./mg), 21,25 g glyserolia, 7,50 g tris(hydroksimetyyli)aminometaania, 3,375 g fenolia sekä niin paljon vedetöntä sinkkikloridia, että kokonaissinkkipitoisuudeksi tuli 0,035 g, ja 0,0125 g polypropyleeniglykolia, johon molemminpuolisesti oli polymeroitu mukaan 5 % polyetyleeniglykolia (keskimääräinen molekyylipaino 1800), tislatussa vedessä, täydennetty

15

20 250 ml:ksi.

Esimerkissä 2 toistettiin esimerkki 1 sillä erolla, että liuokseen b) ei ollut lisätty polypropyleeniglykolia.

Esimerkissä 3 yhdistettiin steriileissä olosuhteissa steriililiuos, joka sisälsi

a) 200 g Polygeline'ä, tislatussa vedessä, täydennetty 800 ml:ksi ja

25

b) 1,429 g ihmisinsuliinia (28 I.U./mg), 1,50 g m-kresolia, 1,00 g fenolia, 17,00 g glyseriiniä, niin paljon vedetöntä sinkkikloridia, että kokonaissinkkipitoisuudeksi tuli 0,028 g, ja 0,030 g lesitiiniä, tislatussa vedessä, täydennetty 200 ml:ksi.

30

Esimerkkien 1-3 mukaisesti valmistetut liuokset täytetään tavalliseen tapaan pieniin lasipulloihin. N. 15 °C:ssa ne jähmettyivät kirkkaiksi geeleiksi, jotka sisälsivät 100 I.U./ml.

35

Esimerkit 4-8

Insuliinivalmisteita, jotka sisältävät 8 tai 16 % dekstraania

Esimerkkeissä 4 ja 5 yhdistettiin steriileissä olosuhteissa steriili liuos, jossa oli

a) 180 g Dextran 60 tai 160 g Dextran 60, tislatussa vedessä, täydennetty 800 ml:ksi, ja liuos, jossa oli

b) 3,571 g ihmisinsuliinia (28 I.U./mg), 6,00 g tris(hydroksimetyyli)aminometaania, 2,00 g m-kresolia, 1,00 g fenolia, 17,00 g glyserolia ja niin paljon vedetöntä sinkkikloridia, että kokonaissinkkipitoisuudeksi tuli 0,028 g, ja 0,010 g polypropyleeniglykolia (ks. esimerkki 1) tislatussa vedessä, täydennetty 200 ml:ksi.

Nämä valmisteet täytettiin tavalliseen tapaan pieniin lasipulloihin.

Esimerkkien 6-8 mukaisesti valmistettiin yhdenmukaisesti esimerkin 4 kanssa insuliinivalmisteita, joissa kuitenkin oli 10 tai 20 % dekstraania, jolla oli eri molekyylipaino (ks. taulukko 1).

Esimerkki 9

Proinsuliinivalmiste, jossa oli 20 % Polygeline'ä
Steriileissä olosuhteissa yhdistettiin steriili liuos, jossa oli

a) 20 g Polygeline'ä tislatussa vedessä, täydennetty 80 ml:ksi, ja steriili liuos, jossa oli

b) 100 mg sian proinsuliinia, 0,21 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,30 g m-kresolia, niin paljon vedetöntä sinkkikloridia, että sinkin kokonaispitoisuudeksi tuli 0,0012 g, ja 0,010 g polyoksietyleni-23-lauryylietteriä, jonka molekyylipaino oli 1200, tislatussa vedessä, täydennetty 20 ml:ksi.

Esimerkit 10 ja 11

Insuliinivalmiste, jossa on 8 % Polygeline'ä
Steriileissä olosuhteissa yhdistettiin steriili liuos, jossa oli

a) 1 l Polygeline'n 10 %:ista liuosta ja steriili

liuos, jossa oli

b) esimerkissä 10 1,786 g sian insuliinia, tai esimerkissä 11 1,786 g ihmisinsuliinia (kulloinkin 28 I.U./mg) ja 4,25 g glyserolia, 1,50 g tris(hydroksyyli)-aminometaania, 2,50 g fenolia ja niin paljon vedetöntä sinkkikloridia, että sinkin kokonaispitoisuudeksi tuli 0,014 g, tislatussa vedessä, täydennetty 250 ml:ksi.

Näin valmistetut valmisteet sisälsivät biologisen testin mukaan 40 I.U./ml.

10 Esimerkkien 1 ja 4-8 mukaisten valmisteiden fysi-
kaalinen stabiilisuus

Standardoidussa pumppukokeessa peristaltiikkapumpulla (37 °C, käynti, pumppausnopeus 12 I.U./vrk.) saatiin seuraavat stabiilisuusarvot:

15

20

25

30

35

Taulukko 1

	Liuos	Aikaväli ensim- mäiseen samene- miseen	Suhteellinen stabiilisuus
5	H-Insulin Hoechst ^(R) Esimerkin 1 mukainen valmiste b), täydennetty tisl. vedellä 1,25 l:ksi	3 päivää	1
10	Esimerkin 1 mukainen val- miste Valmiste, jossa 8 % dekstraania (esimerk- ki 4)	45 päivää >80 päivää >60 päivää	15 >27 >20
15	Valmiste, jossa 16 % dekstraania (esimerk- ki 5)	>80 päivää	>27
20	Valmiste, jossa 10 % Dextran 32 (esimerkki 6)	>60 päivää	>20
	Valmiste, jossa 10 % Dextran 100 (esimerk- ki 7)	>60 päivää	>20
25	Valmiste, jossa 20 % Dextran 100 (esimerk- ki 8)	>80 päivää	>27

Esimerkkien 2 ja 10 mukaisten valmisteiden fysikaa-
linen stabiilisuus

30 Standardoidussa pyörityskokeessa 37 °C:ssa, 1 Hz, testataan kulloinkin 5 pulloa esimerkin 2 ja 10 mukaista valmistetta. Vertailua varten tutkittiin standardi-insuliini.

Taulukko 2

Liuos	Aikaväli ensim- mäiseen sam- tumiseen	Suhteellinen kestävyys
5	H-Insulin Hoechst ^(R) Esimerkin 10 mukainen valmiste b), täyden- netty tisl. vedellä 1,25 l:ksi	2 päivää 4 päivää 2
10	Esimerkin 2 mukainen valmiste Esimerkin 10 mukainen valmiste	15 päivää 7,5 22 päivää 11
15	<u>Esimerkkien 3 ja 9 mukaisten valmisteiden fysikaa- linen kestävyys</u>	
20	Valmistetut liuokset tutkittiin standardoidussa kiertopumppauskokeessa peristalttiikkapumpulla (37 °C, käynti, kierrettävä pumppaus nopeudella 5 ml/h = 500 I.U./h = 12000 I.U./vrk) fysikaalisen kestävyys suhteen.	

25

30

35

Taulukko 3

	Liuos	Aikaväli ensimmäiseen samentumiseen	Suhteellinen kestävyys
5	H-Insulin Hoechst ^(R)	20 h	1
	Valmiste, jossa 20 % Polygeline'ä (esimerk- ki 3)	>7 päivää	>8
10	Esimerkin 3 mukainen val- miste, liuos b)*	2 päivää	2,4
	Valmiste, jossa 20 % Polygeline'ä (esi- merkki 9)	>7 päivää	>8
15	Esimerkin 9 mukainen valmiste, liuos b)*	30 h	1,5

* Ilman Polygeline'ä, täydennetty kuitenkin 1 l:ksi (esimerkki 3) tai 100 ml:ksi (esimerkki 9) tislatussa vedellä.

20 Esimerkit 12 ja 13

Kiteinen insuliinivalmiste, joka sisältää 10 tai 20 % Polygeline'ä

Steriileissä olosuhteissa yhdistettiin steriili liuos, jossa oli

25 a) 125 tai 250 g Polygeline'ä, lyofilisoitua, tislatussa vedessä, täydennetty 1 l:ksi,

b) 2,10 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 16,00 g glyserolia, 0,60 g fenolia ja 1,50 g kresolia tislatussa vedessä, täydennetty 100 ml:ksi, ja

30 c) steriili kidesuspensio, jossa oli 1,786 g ihmis-insuliinia (28 I.U./mg), 0,159 g protamiinisulfaattia, 0,525 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 4,00 g glyserolia, 0,15 g fenolia, 0,375 g m-kresolia ja niin paljon vedetöntä sinkki-kloridia, että sinkin kokonaispitoisuus oli 0,0108 g, tislatussa vedessä, täydennetty 150 ml:ksi.

Nämä suspensiot täytettiin tavallisiin kaupallisiin pieniin lasipulloihin. Annettiin sitten jähmettyä 4 °C:ssa suoraan täyttämisen jälkeen, jolloin muodostui homogeenisesti sameita geelejä, joissa oli 40 I.U./ja ml 10 % tai vastaavasti 20 % kanssa Polygeline'ä.

5

Esimerkkien 12 ja 13 mukaisten suspensioiden sedimentoimiskoe

Suspensioiden pulloja inkuboitiin liikuttamatta 37 °C:ssa ja väliseinän läpi vietiin kanyyli astian pohjaan saakka ja toinen kanyyli niukasti meniskin alapuolelle. Pulloa liikuttamatta otettiin määrätyn aikavälein kulloinkin näyte-erä ja insuliinipitoisuus määritettiin suurpainenestekromatografialla (High Performance Liquid Chromatography). Määritettiin seuraavat arvot laskettuina yksiköissä I.U./ml.

15

Taulukko 4

20	Näytteen- 10 % Polygeline'ä		20 % Polygeline'ä	
	ottoaika (esim. 12)		(esim. 13)	
	astian pohja meniski		astian pohja meniski	
	0 min	40 I.U./ml	40 I.U./ml	40 I.U./ml
	5 min	41	39	41
	15 min	41	40	41
25	30 min	40	40	41
	60 min	46	35	40
	120 min	66	14	46
				35

30

Esimerkit 14 ja 15

Insuliinivalmisteita, joissa on 8 tai 16 % Dextran 60 ja joilla on hidastettu vaikutus

Steriileissä olosuhteissa yhdistettiin steriili liuos, jossa oli

35

a) 80 tai 160 g Dextran 60 tislatussa vedessä, täy-

dennetty 800 ml:ksi, ja liuos, jossa oli

b) 1,455 g desPhe-(Bl)-sika-insuliinia (27,5 I.U./mg), 17,00 glyserolia, 6,00 g tris(hydroksimetyyli)aminometaania, 1,50 g m-kresolia ja 1,00 g fenolia, tislatussa vedessä, täydennetty 200 ml:ksi.

Nämä liuokset, jotka 4 °C:ssa olivat sakeita nesteitä, täytettiin tavallisiin kaupallisiin pieniin pulloihin. Biologisen testin mukaan oli vaikutus kulloinkin 40 I.U./ml. Annettuina annoksena 0,2 I.U./kg ihonalaisesti kaniineille nämä insuliinivalmisteet vaikuttavat yhtä voimakkaasti tai voimakkaammin hidastettuina kuin kaupallinen neutraali Protamin-Hagedorn-hidastusvalmiste (kuvio 4).

Esimerkki 16

Insuliinivalmiste, jossa on 20 % Polygeline'ä

Steriileissä olosuhteissa yhdistettiin steriili liuos, jossa oli

a) 200 g Polygeline'ä, liuotettuna tislattuun veteen, täydennetty 800 ml:ksi, ja liuos, jossa oli

b) 3,571 g ihmisinsuliinia (28 I.U./mg), 2,10 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2,00 g m-kresolia ja 1,00 g fenolia liuotettuna tislattuun veteen, täydennetty 200 ml:ksi.

Valmiste täytettiin kaupallisiin pieniin pulloihin. Biologinen testi antoi vaikutukseksi 100 I.U./ml. Kestovaikutus vahvistettiin kaniineilla.

Esimerkit 17-19

Insuliinivalmisteita, joissa on 20 % molekyylipainoltaan erilaista dekstraania ja niiden hidastettu vaikutus

Steriileissä olosuhteissa yhdistettiin steriili liuos, jossa oli

a) 20 g Dextran 32 (esimerkki 17) tai Dextran 60 (esimerkki 18) tai Dextran 100 (esimerkki 19) tislatussa vedessä, täydennetty 80 ml:ksi, ja

b) 0,0071 g ihmisinsuliinia (28 I.U./mg), 0,60 g tris(hydroksimetyyli)aminometaania, 0,20 mg m-kresolia,

0,10 g fenolia, 17,00 g glyserolia ja niin paljon vedetöntä sinkkikloridia, että sinkin kokonaispituus oli 0,0028 g, tislatussa vedessä, täydennetty 20 ml:ksi.

5 Näillä liuoksilla oli kaniineille ihonalaisesti annettaessa annoksena 0,2 I.U./kg voimakkaasti hidastunut vaikutus (kuvio 5). Vaikutusaika oli kaniineilla suurinpiirtein yhtä pitkä kuin valmisteen Basal-H-Insulin Hoechst^(R) vaikutusaika.

10 Esimerkkien 1, 2, 11, 14, 15 ja 17-19 mukaisten insuliinivalmisteiden vaikutusprofiili

A) Suonensisäinen anto koiralle ja kaniinille

15 Esimerkin 1 mukaista valmistetta annettiin kulloinkin 0,2 I.U./kg kehon painoa korvasuoneen. Vertailuinsuliinina toimi Humaninsulin Hoechst^(R) (II). Kuviot 1 ja 2 osoittavat veren glukoosikuvan ajallisen kulun ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Arvot määritettiin mittauksista kulloinkin 5:llä eläimellä. Esimerkin 1 mukainen valmiste (I) oli sekä koiralla (kuvio 1) että myös kaniinilla (kuvio 2) yhtä nopeasti tai jopa vielä nopeammin vaikuttava kuin vertailu Altinsulin (II).

B) Ihonalainen anto kaniineille

25 Vastaavalla plasebo-liuoksella (tehottomalla liuoksella) laimennettiin valmisteet pitoisuuteen 10 I.U./ml ja annettiin sitten ihonalaisesti kulloinkin viidelle kaniinille annoksessa 0,2 I.U./kg. Veren glukoosi-arvot ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) mitattiin 0, 0,5, 1, 2, 3, 5 ja 7 tunnin kuluttua. Kuviossa 3 on esitetty esimerkin 11 mukaisen ihmisinsuliininsuliiniliuoksen (käyrä I), esimerkin 2 mukaisen liuoksen (käyrä II) sekä esimerkin 2 mukaisen liuoksen, mutta ilman Polygeline-lisäystä (käyrä III) antaminen. Kuviossa 4 on esitetty desPhe-(B1) sika-insuliinin liuosta annettaessa saadut arvot esimerkin 14 mukaisesti (käyrä I), esimerkin 15 mukaisesti (käyrä II) sekä vastaavat arvot annettaessa ihmisinsuliinihidastusvalmisteen (Basal-Insulin-Hoechst^(R)) (käyrä III) kaupallista suspensiota. Kuviossa 5 on annettu

5 samat arvot esimerkkien 17 (käyrä I), 18 (käyrä II), 19 (käyrä III) mukaisille valmisteille ja mainitulle ihmisinsuliinihidastusvalmisteelle (käyrä IV). Kuviossa 6 on esitetty samat arvot esimerkin 1 mukaiselle valmisteelle (käyrä I) ja mainitulle ihmisinsuliinihidastusvalmisteelle (käyrä II).

Kuvioissa 1-6 pisteistä alas suuntautuvien viivojen pituus tavalliseen tapaan osoittaa yksittäisten mitausarvojen standardipoikkeamaa keskiarvosta (SEM).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä mekaanisia rasituksia vastaan stabiloidun vesipitoisen insuliinivalmisteen valmistamiseksi, jonka insuliinipitoisuus on suurempi kuin 1 I.U./ml ja enintään noin 1500 I.U./ml, edullisesti 5-1000 I.U./ml, ja jonka viskositeetti 4°C:ssa on vähintään 1,75 mPa·s, t u n n e t t u siitä, että vesipitoiseen insuliinivalmisteeseen, jossa insuliini on ihmisinsuliinia, nisäkäsinsuliinia, modifioitua insuliinia tai ihmisen proinsuliinia, lisätään enemmän kuin 1 paino-%, edullisesti 2-20 paino-% fysiologisesti hyväksyttävää paksunninta, joka on kollageeni tai sen johdannainen, polysakkaridi tai polysakkaridijohdannainen tai polyvinyylipyrrolidoni, yhdessä 0,002-20 paino-%:n kanssa fysiologisesti hyväksyttävää pinta-aktiivista ainetta, ja valmisteen pH säädetään alueelle 2,5-8,5, edullisesti alueelle 6-8.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että insuliinivalmiste 4°C:n lämpötilassa on hydrogeelinä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen lisätään

- a) sopivaa isotoniseksi tekevää ainetta,
- b) sopivaa säilytysainetta,
- c) sopivaa puskuria ja/tai
- d) sinkkiä korkeintaan määrä 100 µg sinkki-ioneja/100 I.U.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmisteeseen lisätään apuainetta, jolla on hidastava vaikutus.

5. Fysiologisesti hyväksyttävän paksuntimen käyttö yhdessä fysiologisesti hyväksyttävän pinta-aktiivisen aineen kanssa vesipitoisten insuliinivalmisteiden stabilointiin erityisesti denaturoitumista vastaan faasirajapinnoilla ja/tai insuliinin puhdistamistarkoituksiin

kromatografisesti tai kiteyttämällä, jolloin paksunnin on kollageeni tai sen johdannainen, polysakkaridi tai polysakkaridijohdannainen, tai polyvinyylipyrrolidoni pitoisuutena, joka on yli 1 paino-%, edullisesti 2-20 paino-%, ja pinta-aktiivisen aineen pitoisuus on 0,002-20 paino-% valmisteesta.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen suoritussuoto, t u n n e t t u siitä, että valmisteen viskositeetti on vähintään 2 ja erityisesti vähintään 2,5 mPa·s.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett mot mekaniska belastningar stabiliserat vattenhaltigt insulinpreparat, vars insulinkoncentration är större än 1 I.U./ml och högst ca 1500 I.U./ml, företrädesvis 5-1000 I.U./ml, och vars viskositet vid 4 °C är åtminstone 1,75 mPa·s, k ä n n e t e c k n a t därav, att till det vattenhaltiga insulinpreparatet, i vilket insulinet är människoinsulin, däggdjursinsulin, modifierat insulin eller mänskligt proinsulin, tillsätts mera än 1 vikt-%, företrädesvis 2-20 vikt-% av ett fysiologiskt godtagbart förtjockningsmedel, som är kollagen eller dess derivat, polysackarid eller polysackaridderivat eller polyvinylpyrrolidon, till sammans med 0,002-20 vikt-% av en fysiologiskt godtagbar ytaktiv substans, och preparatets pH regleras till mellan 2,5 och 8,5, företrädesvis mellan 6 och 8.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att insulinpreparatet vid en temperatur på 4 °C är hydrogel.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att till preparatet tillsätts

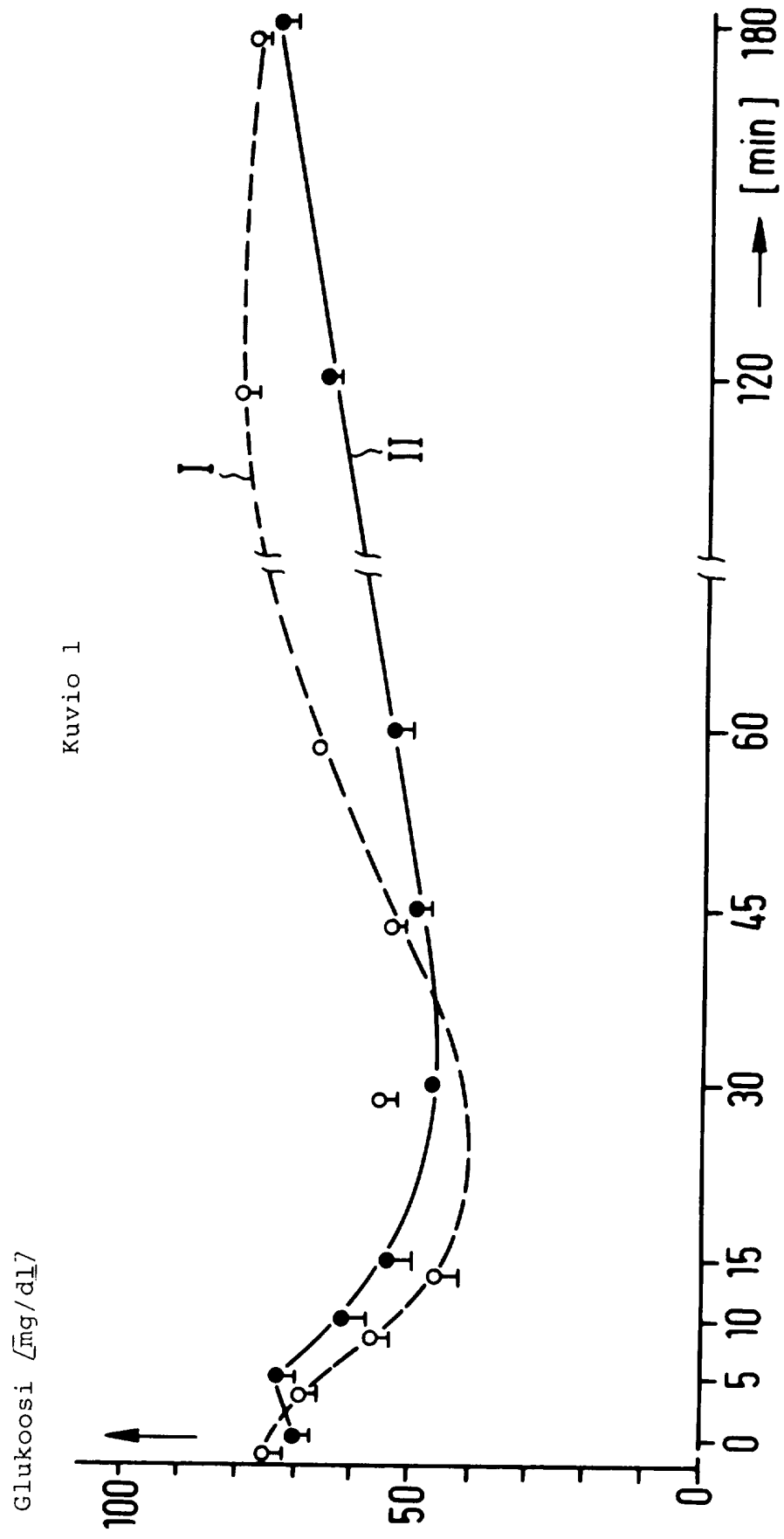
- a) ett lämpligt isotonimedel,
- b) ett lämpligt konserveringsmedel
- c) en lämplig buffertsubstans och/eller
- d) zink i en mängd av högst 100 µg zinkjoner/100 I.U.

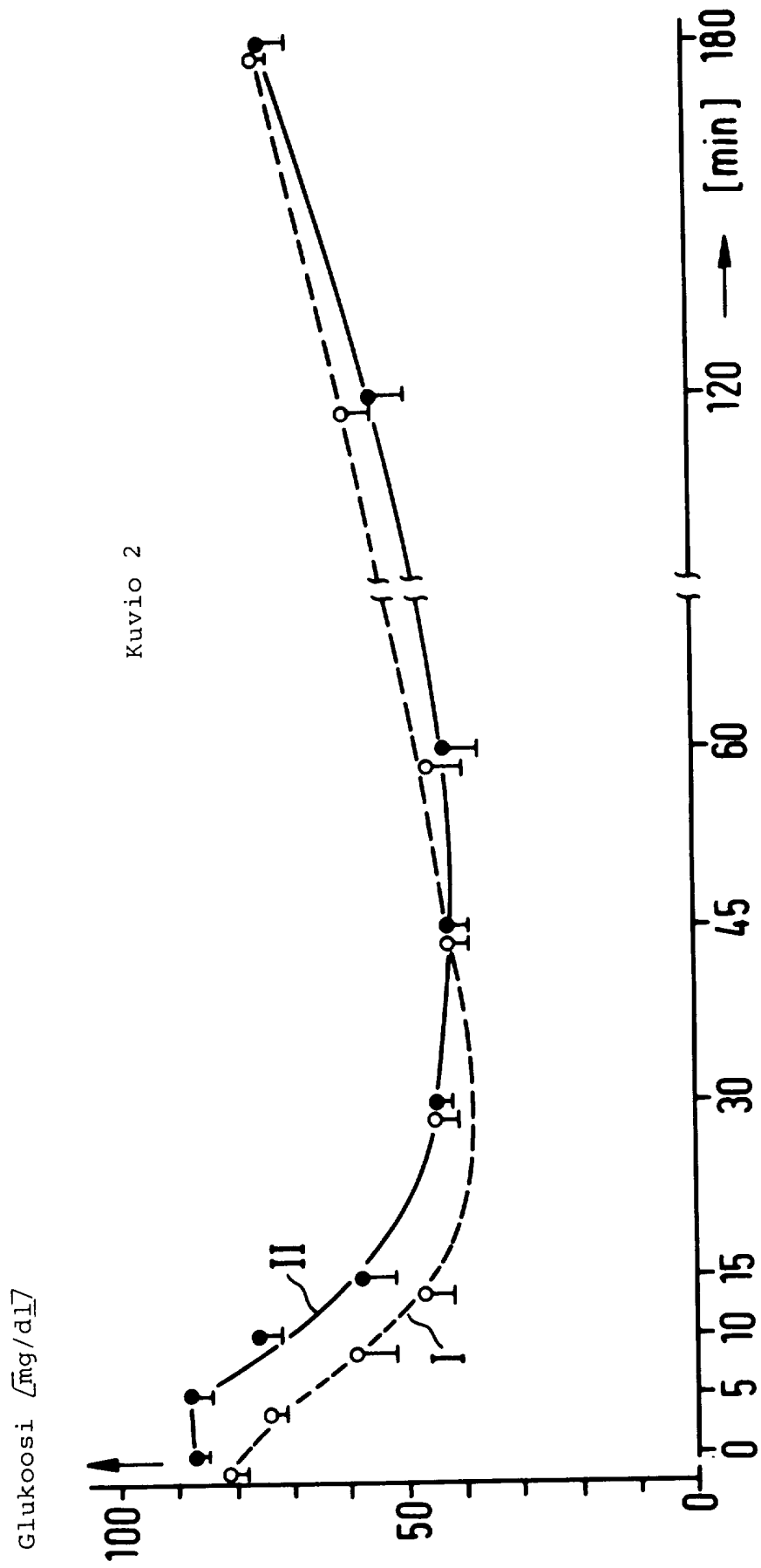
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att till preparatet tillsätts ett hjälpmedel, som har en fördröjande verkan.

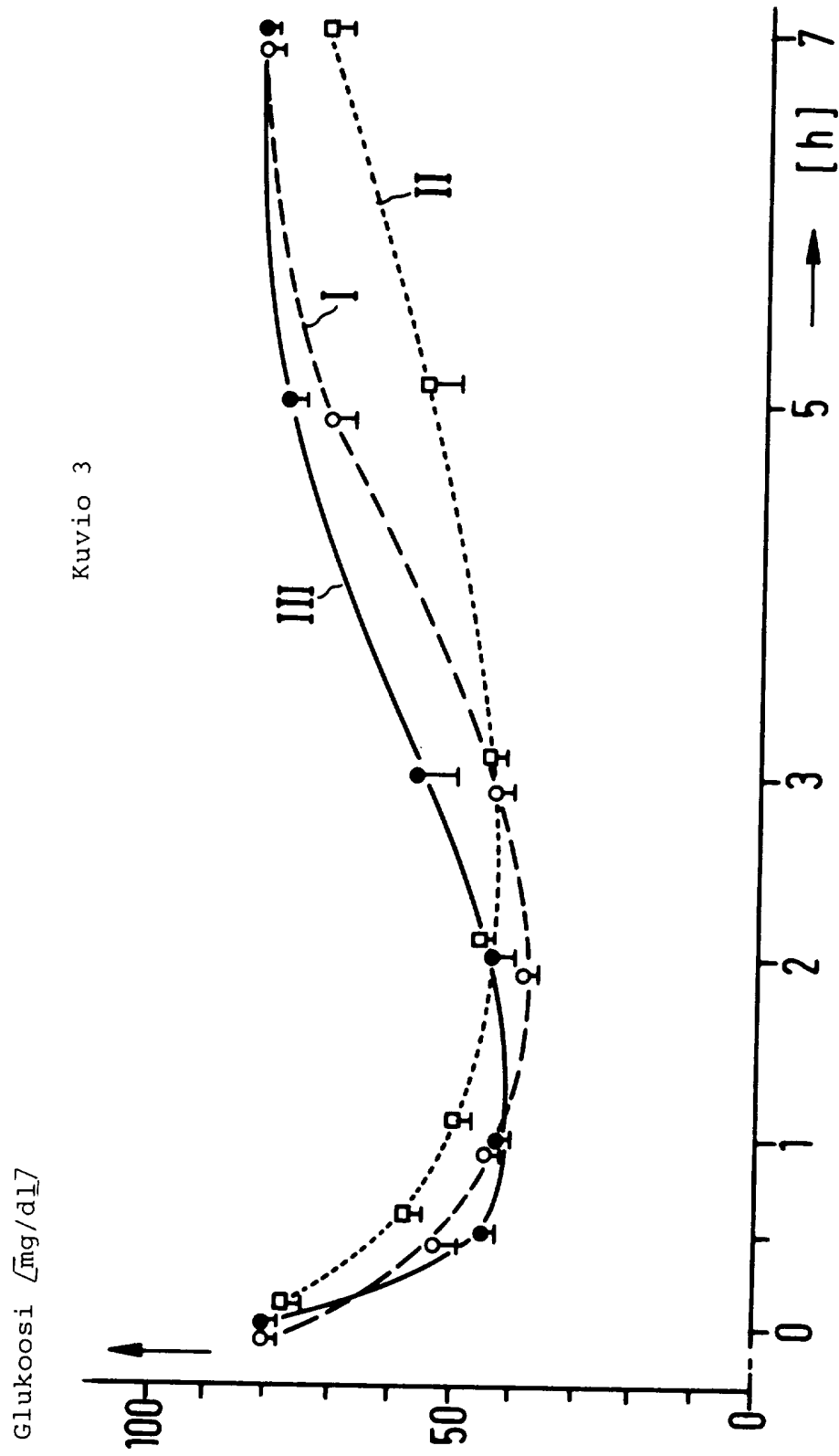
5. Användning av ett fysiologiskt godtagbart förtjockningsmedel tillsammans med en fysiologiskt godtagbar ytaktiv substans för stabilisering av vattenhaltiga insulinpreparat, speciellt mot denaturering på fasgränsytor

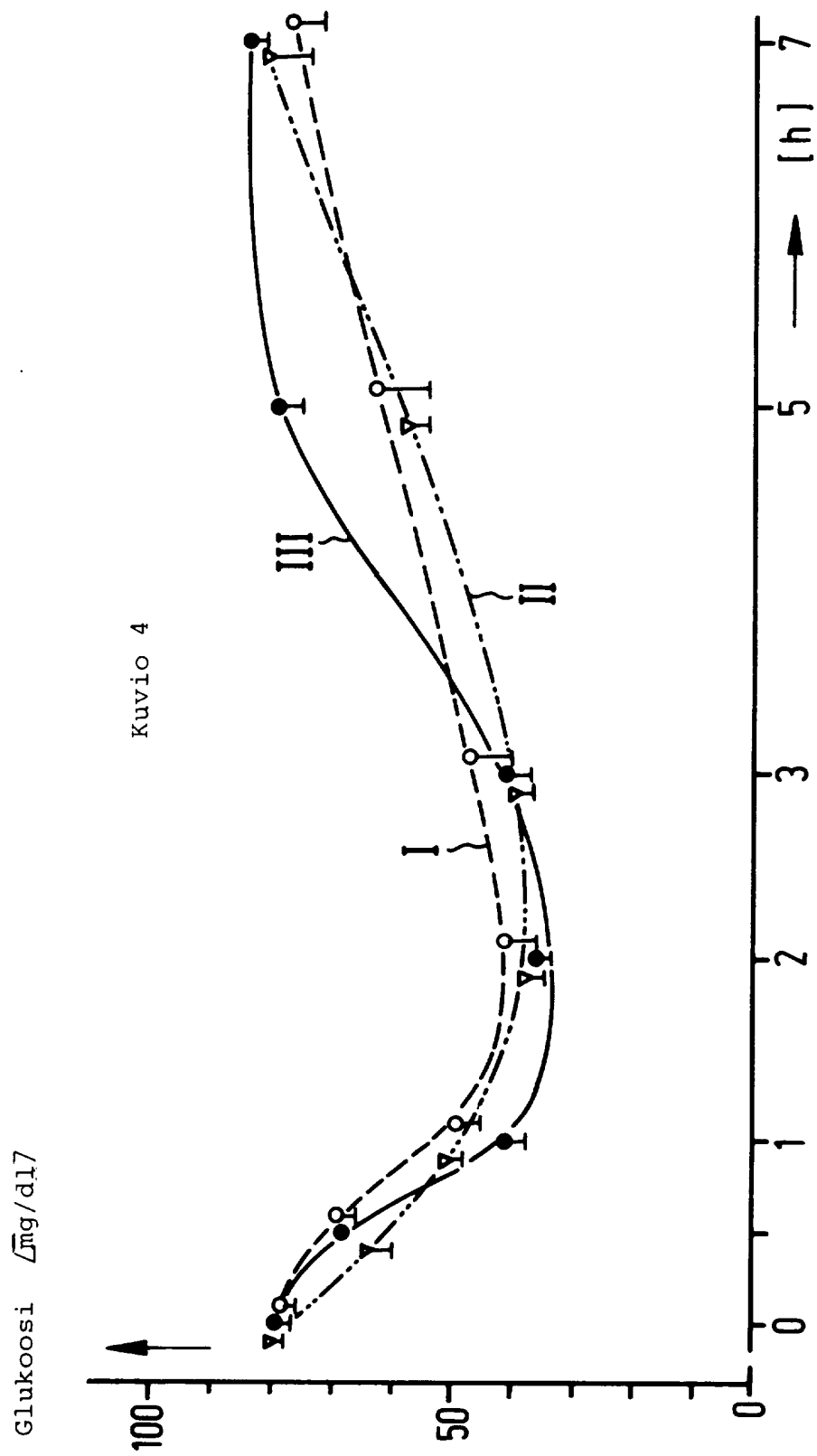
och/ eller för reningsändamål av insulinet kromatografiskt eller genom kristallisation, varvid förtjockningsmedlet är kollagen eller dess derivat, polysackarid eller polysackaridderivat, eller polyvinylpyrrolidon i en koncentration, som är över 1 vikt-%, företrädesvis 2-20 vikt-%, och den ytaktiva substansens koncentration är 0,002-20 vikt-% av preparatet.

6. Utföringsform enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a d därav, att preparatets viskositet är åtminstone 2 och speciellt åtminstone 2,5 mPa·s.

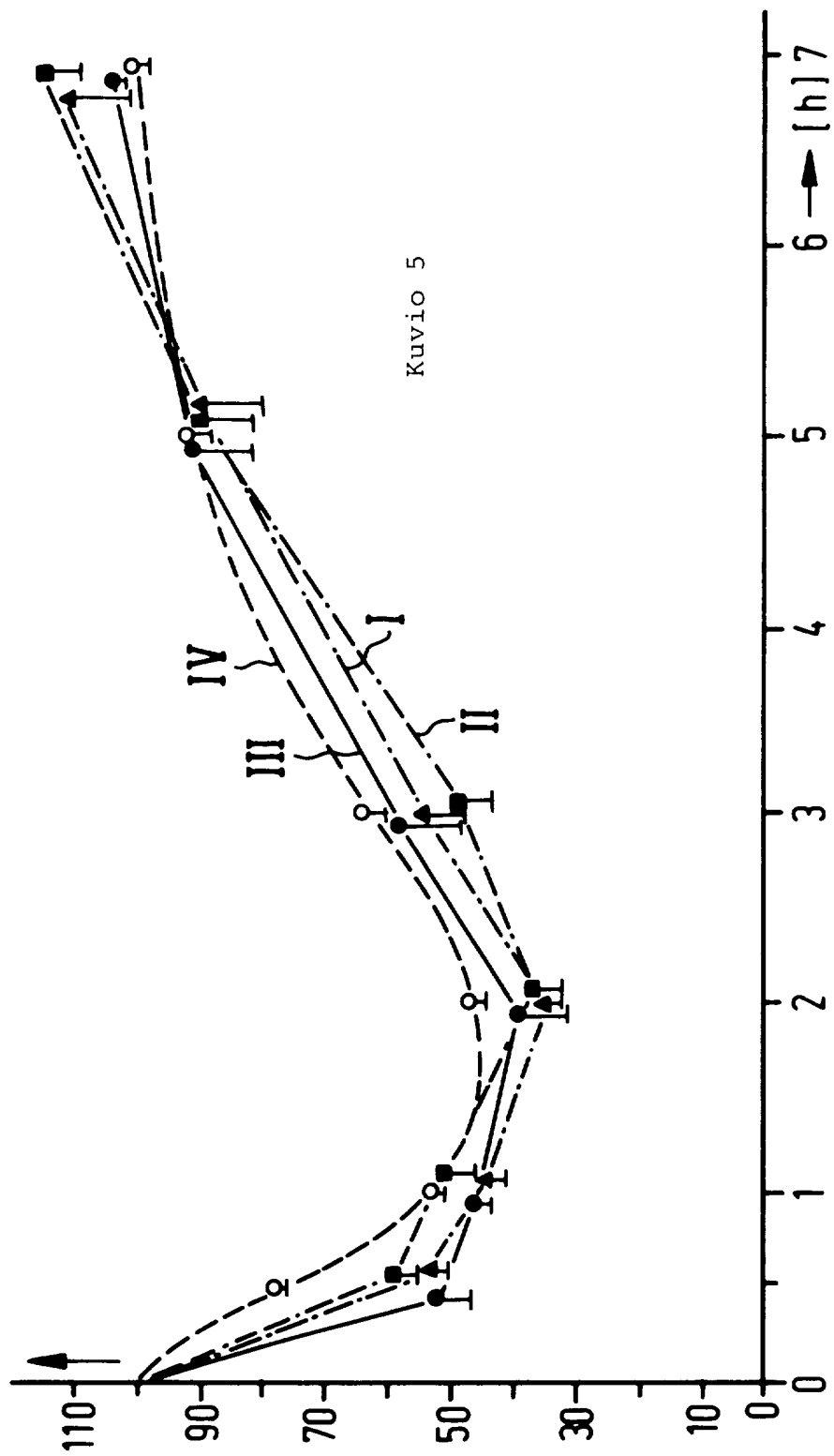








Glukoosi α alkuarvosta



80596

Glukoosi [% alkuarvosta]

Kuvio 6

