

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751084 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 751084

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.04.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.04.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.10.1975

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.04.1974 DE 2418218

17.12.1974 DE 2459515

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst AG, Frankfurt/Main, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mager, Adolf, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Schöne, Hans-Hermann, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Geiger, Rolf, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Burgermeister, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusi sokeritautilääkevalmiste ja menetelmä sen valmistamiseksi

Ny läkemedelskomposition med sockersjuka och förfarande för dess framställning

Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

Uusi sokeritautilääkevalmiste ja menetelmä sen valmistamiseksi -
Ny läkemedelkomposition mot sockersjuka och förfarande för dess
framställning

Kestovaikutuksisten insuliinivalmisteiden valmistamiseksi on tähänasti edetty kahta tietä: joko liitettiin insuliiniin sinkki-ionin ohella kestoaine, kuten bis-(4-amino-kinaldin-6)-N,N'-urea-hydrokloridi, globiini tai protamiini, taikka käytettiin kiteisen tai amorfisen insuliinin suspensioita.

Kidesuspensioisen insuliinin vaikutus ilmeni hitaasti ja kesti usein liian kauan. Toisaalta amorfisen insuliinin suspension vaikutus ilmenee nopeasti, mutta se lakkaa liian aikaisin.

Tämän vuoksi on myös yhdistetty kiteytettyä ja amorfista insuliinia, jotta saataisiin edullinen aika-vaikutus-jakautuma. Tällainen yhdistelmä ei kuitenkaan aina edusta tehokkainta kesto-vaikutusta, koska eri maiden syömätottumusten mukaan insuliinialkuvaikutus ilmenee liian hitaasti ja vaikutus kestää usein liian kauan. Tämän poistamiseksi on jo käytetty kiteisen ja liuotetun insuliinin yhdistelmiä menestyksellisesti.

Tällaisissa yhdistelmissä täytyy kuitenkin olla varmistettu, ettei varastoinnin aikana tapahdu liuenneen insuliinin muuttumista kiteiseksi. Tämä on estetty tähänasti siten, että käytettiin erilaji-

sia insuliineja, esim. kiteistä nautainsuliinia ja liuotettua sika-insuliinia.

Tällaisella yhdistelmällä on kuitenkin haittana, että se saa aikaan vasta-aineiden muodostumisen molempia lajeja vastaan. Muutamia vuosia sitten on aloitettu käyttää yksilaji-insuliineja, koska tällöin immunologisesti rajoittavan insuliinivastustuskyvyn esiintyessä voidaan siirtyä toiseen insuliiniin, jota ei vielä oltu käytetty, esim. nauta-insuliinista sikainsuliiniin. Tämä mahdollisuus puuttuu käytettäessä eri lajisten insuliinien yhdistelmiä.

Nyt on havaittu, että voidaan sekoittaa liuotettua des-fenylamin^{Bi}-insuliinia täydellisten samalajisten insuliinikiteiden kanssa stabiiliksi yhdistelmäksi ilman, että tapahtuu liuenneen des-fenylamin^{Bi}-insuliinin muuttumista kiteiseksi.

Koska des-fenylalanin-^{Bi}-insuliinilla on aina puuttuvaan fenylalaniniiniin asti samanlainen immunogeeninen ryhmitys kuin vastavalla täydellisellä insuliinilla, edustavat molemmat insuliinit kaksifaasisista (kiteinen/liuos), stabiilia systeemiä, jolla on yksilaji-insuliinin immunologiset ominaisuudet.

Ratkaiseva merkitys valmisteen pysyvyydelle on liuoksessa ja kidesuspensiossa oleva kokonaissinkkipitoisuus. Sen täytyy olla välillä 25 - 80 mcg/100 i.y. insuliinia.

Keksinnön kohteena ovat siten insuliinivalmisteet kiteisestä insuliinista vesisuspensiossa, joiden tunnusmerkkinä on, että ne sisältävät liuotettuja samalajisia des-BI-fenylalanaliini-insuliineja, sekä lisäksi 25 - 80 mcg sinkki-ioneja 100 i.y. insuliinia kohti.

Kiteytetyn insuliinin määrän liuotettuun des-fe-insuliiniin määrää aikavaikutusriippuvuus. Se voi olla välillä 60:40 ja 90:10 ja on se edullisesti välillä 80:20 - 90:10. Valmisteen kokonais-insuliinipitoisuus on tarkoituksenmukaisesti 40-100 i.y./ml. Suspension pH säädetään välille 6,8-7,2, edullisesti välille 6,8-7,0, ja se sisältää 25-80 mcg sinkki-ioneja 100 insuliiniyksikköä kohti.

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä mainitun valmisteen valmistamiseksi, jonka tunnusmerkkinä on, että insuliinikidesuspensio saatetaan des-feinsuliiniliuokseen, joka on samaa lajia. Tämä menetelmä suoritetaan esimerkiksi seuraavasti:

1.) Insuliinikiteiden suspension valmistamiseksi

(Valmiin valmisteen kiteinen komponentti) kiteytetään ensiksi insuliinia sinkki-ioneja sisältävästä puskurista. Tällöin saadaan insuliinikiteitä, joiden yksikkösuuruus on 15 - 35 u, ja joiden sinkkipitoisuus on 0,3 - 1,0 %. kiteet suspendoidaan emälipeän eroituksen

jälkeen puskuriliuokseen, jonka tilavuus on mitattu siten, että suspension määritetty insuliinipitoisuus tulee alueelle 40 - 100 insuliiniyksikköä/ml. Puskuriliuos sisältää niinpallon sinkki-ioneja, esim. sinkkikloridina, että 40 - 100 insuliiniyksikköä/ml sisältävän kidesuspension kokonaissinkkipitoisuudeksi tulee 30 - 80 mcg/100 i.y. Puskuriliuos sisältää tämänlisäksi vielä suoloja, kuten natriumasettaattia, tarkoituksenmukaisesti väkevyydellä 0,1 - 0,2 %, natriumkloridia, tarkoituksenmukaisesti väkevyydellä 0,5 - 1 %, sekä säilöntäaineita, kuten 4-hydroksybentsoehappometyylesteriä, tarkoituksenmukaisesti väkevyydellä n. 0,1 %, sekä säädetään natriumlipellä pH-alueelle 6,8 - 7,2, edullisesti alueelle 6,8 - 7,0.

2.) Samalajisen des-fe-insuliinin liuoksen valmistamiseksi (valmiin valmisteen liuotettu komponentti) liuotetaan niinpallon kiteytettyä, kuivaa des-fe-insuliinia, jonka sinkkipitoisuus on 0,3 - 0,7 %, liuotinnesteeseen, että liuokselle tulee määritetty des-fe-insuliinipitoisuus, joka on alueella 40 - 100 i.y./ml. Liuotinneste sisältää niinpallon sinkki-ioneja, esimerkiksi sinkkikloridina, että liuoksen kokonaissinkkipitoisuus on 25 - 40 mcg/100 i.y. Liuotinneste sisältää natriumkloridin ja 4-hydroksybentsoehappometyylesterin ohella des-fe-insuliinin liuottamiseksi riittävän määrän etikkahappoa ja suolahappoa. Steriloinnin jälkeen säädetään des-fe-insuliinin pH natriumhydroksidilla arvoon 6,8 - 7,2, edullisesti 6,8 - 7,0. Sillä on tämänjälkeen sama natriumkloridin, natriumasettaatin ja 4-hydroksybentsoehappometyylesterin pitoisuus kuin kohdassa 1 selitetyllä puskuriliuoksella.

3.) Pakkauskelpoisen kestoinsuliinivalmisteen valmistamiseksi sekoitetaan kohdissa 1.) selitetty kiteinen komponentti sekä kohdassa 2.) selitetty liuotettu komponentti, jolloin käytetään samalajisia insuliinikiteitä ja liuotettua des-fe-insuliinia. Kiteisen komponentin ja liuotetun komponentin tilavuussuhteet ovat välillä 60:40 - 90:10, edullisesti 80:20 - 90:10. Kokonaisinsuliinipitoisuus on 40 - 100 i.y. ml. Lopullisen valmisteen sinkkipitoisuus on riippuvainen molempien komponenttien sekoitussuhteesta ja se on 25 - 80 mcg/100 i.y., pH-arvo on alueella 6,8 - 7,2, edullisesti 6,8 - 7,0.

Keksinnön mukainen valmiste omaa kauan kestävän ja tasoittavan insuliinikestovaikutus. Se säilyttää fysikaalisen tilansa ja biologisen vaikutuksensa vuoden varastoinnissa 4-8⁰:ssa sekä 25⁰:ssa. Valmistetta käytetään kestoinsuliinina sokeritaudin hoidossa. Se on erityisen sopivaa potilaiden käsittelyssä, mikäli esteenä on vasta-aineiden muodostuminen useita insuliinilajeja vastaan.

Seuraavat esimerkit selvittävät keksinnön mukaisen valmisteen valmistusta.

Esimerkki 1

A. Nauta-insuliinin kidesuspension valmistus

Liuotetaan 16 g puhdasta nautakarjaperäistä kideinsuliinia, jonka aktiviteetti on vähintään 25 i.y./mg, kuiva-aineen perusteella laskettuna, 750 ml:aan 0,02 normaaliseen suolahapppoon, joka sisältää 0,013 % sinkki-ioneja sinkkikloridina. Tähän insuliiniliuokseen lisätään 250 ml liuosta, joka sisältää 0,95 % jääetikkaa ja 2,8 % natriumkloridia. Kirkas liuos tehdään senjälkeen bakteerittomaksi steriili-suodatuksella kalvosuodatinta käyttäen. Steriiliin suodatettuun liuokseen lisätään niinpaljon steriiliä 4N natriumhydroksidia, että saadaan pH:ksi arvo välillä 5,4 - 5,8. Saatua amorfista insuliinisuspensiota sekoitetaan lyhyen aikaa steriileissä olosuhteissa huoneen lämpötilassa sekä pannaan jääkaappiin lämpötilaan $+4 - +7^{\circ}\text{C}$ kiteytymään.

Korkeintaan 36 - 40 tunnin jälkeen on muodostunut samanlaisesti muotoutuneita rombisia kiteitä, joiden yksikkösuuruus on välillä 15 - 35 u. Kiteet lingotaan steriileissä maljoissa alhaisissa kierrosnopeuksissa, jolloin mahdollisesti vielä jäljelläolevat pienet amorfiset osaset erkanevat. Sentrifugoitu kideikkö suspendoidaan sitten 7 litraan steriiliin puskuroituun neutraaliin insuliinilaimennusliuokseen (katso koostumusta taulukosta 1).

T a u l u k k o 1

Insuliinilaimennusliuoksen koostumus.

10 liuoslitrassa on:	
10 g 4-hydroksibentsohappometyylesteriä	= 0,1 %
14 g natriumasetaattia . $3\text{H}_2\text{O}$	= 0,14 %
75 g natriumkloridia	= 0,75 %
105 mg sinkkikloridia	= 0,75 %

Natriumhydroksidia niinpaljon, että pH:ksi saadaan 6,9.

Liuos suodatetaan steriilisti.

Perusliuoksen insuliinikidepitoisuuden määrittäminen

Perusliuoksen insuliinikidepitoisuuden määrittämiseksi otetaan kidesuspensiosta tehokkaan, magneettisekoittimella suoritettua sekoituksen jälkeen 4,10 ml:n pipetillistä sekä määritetään insuliinipitoisuus seuraavien menetelmien mukaisesti:

1. Gravimetrisesti punnitsemalla asetoni ja eetterikuivauksen jälkeen
2. kiteiden liuotuksen jälkeen spektrofotometrisesti UV-laitteessa aaltopituudella 280 nm.
3. Määrittämällä typpipitoisuus.

40 insuliiniyksikköä ml:ssa sisältävän kestokomponentin valmistus

Perusliuoksessa todetun insuliinipitoisuuden mukaisesti laimennetaan tämä steriiliä laimennusliuosta lisäämällä haluttuun insuliinipitoisuuteen 40 insuliiniyksikköä ml:ssa. Saanto on korkeintaan 10 l.

B. Des-fe-nautainsuliinin liuotetun komponentin valmistus.

Liuotetaan 6,304 g kiteytettyä, nautakarjasta peräisin olevaa des-fe-insuliinia 3,5 l:aan liuotinta, jolla on taulukossa 2 esitetty koostumus.

T a u l u k k o 2

Des-fe-liuottimen koostumus.

5 litrassa liuosta on:

5 g	4-hydroksibentsoehappometyylesteriä	=	0,1 %
2,85 ml	etikkahappoa (vastaa 0,14 % natrium- asetaatia . $3H_2O$)		
37,5 g	natriumkloridia	=	0,75 %
21 mg	sinkkikloridia (vedetöntä)	=	2,0 mcg Zn^{++}/ml
5 ml	4n suolahappoa		

Des-fe-insuliinin kirkas liuos tehdään sitten bakteerittomaksi kalvosuodattimella sekä saatetaan 400 ml:n liuotinlisäyksellä, joka insuliinisuodatuksen jälkeen johdettiin saman sterilointisuodattimen läpi, tilavuuteen 3,9 l. Lisäämällä 4n:sta natriumhydroksidia säädetään pH 6,9:ksi (kulutus n. 13 ml). Lisäämällä edelleen 34 ml steriiliä, neutraalia insuliinilaimennusliuosta (koostumus taulukossa 1) säädetään lopputilavuudeksi 3,947 l sekä insuliinipitoisuudeksi 40 insuliiniyksikköä/ml, jolloin des-fe-insuliinin aktiivisuudeksi tulee 25 insuliiniyksikköä/mg.

C. Pakkauskelpoisen valmisteen valmistaminen.

Kohdan A. mukaisesti valmistetun kestokomponentin, joka sisältää nautainsuliinikiteitä, sekoituksella kohdan B. mukaisesti valmistetun komponentin kanssa, joka sisältää liuotettua des-fe-nauta-insuliinia, tilavuussuhteessa 80:20, saadaan valmiste, joka sisältää 32 insuliiniyksikköä/ml kiteistä insuliinia ja 8 insuliiniyksikköä/ml liuotettua des-fe-insuliinia, yhteensä siis 40 insuliiniyksikköä/ml. Suspensio pullotetaan steriilisti 10 ml:n erinä.

Esimerkki 2Sika-insuliinikidesuspension valmistus.

Steriili, 16 g sikainsuliinikiteitä, joiden koko on 15 - 35 μ , ja jotka on esimerkin 1 kanssa analogisesti kiteytetty sopivasta puskurista, sisältävä suspensio sentrigugoidaan. Päällikerroksen dekantoinnin jälkeen suspensoidaan kiteet uudelleen 7 litraan steriiliä puskuroitua, neutraalia insuliinilaimenninta (koostumus esitetty taulukossa 3), jolloin saadaan perussuspensio.

T a u l u k k o 3Insuliinilaimennusliuoksen koostumus

10 l liuotinta sisältää:

10 g 4-hydroksibentsoehappometylesteriä	= 0,1 %
14 g natriumasettaattia $\cdot 3H_2O$	= 0,14 %
75 g natriumkloridia	= 0,75 %
210 mg sinkkikloridia ($ZnCl$)	=
	10 mcg Zn^{++}/ml

Natriumhydroksidia kunnes pH 6,9

Liuos suodatetaan steriiliksi.

Perusliuoksen insuliinikidepitoisuuden määrittäminen.

Perusliuoksen insuliinikidepitoisuuden määrittämiseksi otetaan kidesuspensiosta tehokkaan, magneettisekoittimella suoritettua sekoituksen jälkeen 4, 10 ml:n pipetillistä sekä määritetään insuliinipitoisuus seuraavien menetelmien mukaisesti:

1. Gravimetrisesti punnitsemalla asetoni- ja eetterikuivatuksen jälkeen.
2. Kiteiden liuotuksen jälkeen spektrofotometrisesti UV-laitteessa aaltopituudella 280 nm.
3. Määrittämällä typpipitoisuus.

40 insuliiniyksikköä ml:ssa sisältävän kestopakkomponentin valmistus

Perusliuoksessa todetun insuliinipitoisuuden mukaisesti laimennetaan tämä steriiliä laimennusliuosta lisäämällä haluttuun insuliinipitoisuuteen 40 insuliiniyksikköä ml:ssa. Saanto korkeintaan 10 l.

B. Des-fe-sikainsuliinin liuotetun komponentin valmistus.

Liuotetaan 6,304 g sikakarjasta peräisin olevaa des-fe-insuliinia 3,5 litraan liuosta, jolla on taulukossa 2 esitetty koostumus.

T a u l u k k o 2

Des-fe-liuottimen koostumus.

5 litrassa liuosta on:

5 g	4-hydroksibentsoehappometyylesteriä	= 0,1 %
2,85 ml	etikkahappoa (vastaa 0,14 % natriumasetaattia. $3H_2O$)	
37,5 g	natriumkloridia	= 0,75 %
42 mg	sinkkikloridia (vedetöntä)	= 4,0 mcg Zn^{++} /ml
5 ml	4n suolahappoa	

Des-fe-insuliinin kirkas liuos tehdään sitten bakteerittomaksi kalvosuodattimella sekä saatetaan 400 ml:n liuotinlisäyksellä, joka insuliinisuodatuksen jälkeen johdettiin saman sterilointisuotimen läpi, tilavuuteen 3,9 l.

Lisäämällä 4n:sta natriumhydroksidia säädetään pH 6,9:ksi (kulutus n. 13 ml). Lisäämällä edelleen 34 ml steriiliä, neutraalia insuliinilaimennusliuosta (koostumus taulukossa 1) säädetään loppu-tilavuudeksi 3,947 l sekä insuliinipitoisuudeksi 40 insuliiniyksikköä/ml, jolloin des-fe-insuliinin aktiivisuudeksi tulee 25 insuliiniyksikköä/ml.

C. Pakkauskelpoisen valmisteen valmistaminen.

Kohdan A. mukaisesti valmistetun kestokomponentin, joka sisältää sikainsuliinikiteitä, sekoituksessa kohdan B. mukaisesti valmistetun komponentin kanssa, joka sisältää liuotettua des-fe-sika-insuliinia, tilavuussuhteessa 80:20, saadaan valmiste, joka sisältää 32 insuliiniyksikköä/ml kiteistä insuliinia ja 8 insuliiniyksikköä/ml liuotettua des-fe-insuliinia, yhteensä siis 40 insuliiniyksikköä/ml. Suspensio pullotetaan steriilisti 10 ml:n erinä.

Esimerkki 3

Sekoitetaan kohdan A. mukaisesti valmistettua kestokomponenttia 75 osaa, joka sisältää insuliinikiteitä, kohdan B. mukaisesti valmistetun komponentin 25 osan kanssa, joka sisältää liuotettua des-valmistetta, valmisteeksi, joka sisältää 30 insuliiniyksikköä ml:ssa kiteistä insuliinia ja 10 insuliiniyksikköä ml:ssa liuotettua des-fe-insuliinia, yhteensä siis 40 insuliiniyksikköä/ml. Suspensio pullotetaan steriilisti 10 ml:n erissä.

Esimerkki 4

Sekoitetaan kohdan A. mukaisesti valmistettua kestokomponenttia 70 osaa, joka sisältää insuliinikiteitä, 30 osan kanssa kohdan B. mukaisesti valmistetun samalajista liuotettua des-fe-insuliinia sisältävän komponentin kanssa, jolloin saadaan valmiste, joka sisältää

28 insuliiniyksikköä kiteistä insuliinia ja 12 insuliiniyksikköä/ml liuotettua des-fe-insuliinia, yhteensä siis 40 insuliiniyksikköä/ml. Suspensio pullotetaan steriilisti 10 ml:n erissä.

Esimerkki 5

Sekoitetaan 90 osaa kohdan A. mukaisesti valmistettua kesto-komponenttia, joka sisältää insuliinikiteitä, 10 osan kanssa kohdan B. mukaisesti valmistettua komponenttia, joka sisältää samalajista liuotettua des-fe-insuliinia, jolloin saadaan valmiste, joka sisältää 36 insuliiniyksikköä kiteistä insuliinia ja 4 insuliiniyksikköä/ml liuotettua des-fe-insuliinia, yhteensä siten 40 insuliiniyksikköä/ml insuliinia. Suspensio pullotetaan steriilisti 10 ml:n erissä.

Patenttivaatimukset:

1. Vesisuspensiossa oleva kiteinen insuliinivalmiste, t u n - n e t t u siitä, että se sisältää lisäksi samanlajista liuotettua des-fenylalanin^{B1}-insuliinia sekä 25 - 80 mcg sinkki-ioneja 100 insuliiniyksikköä kohti.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen insuliinivalmiste, t u n - n e t t u siitä, että sen pH on 6,8 - 7,2.
3. Patenttivaatimusten 1-2 mukainen insuliinivalmiste, t u n - n e t t u siitä, että insuliinikiteiden yksikkö koko on 15 - 35 µ.
4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen insuliinivalmiste, t u n - n e t t u siitä, että kiteisen insuliinin suhde liuotettuun des-fenylalanin^{B1}-insuliiniin on 60:40 - 90:10.
5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen insuliinivalmiste, t u n - n e t t u siitä, että insuliinipitoisuus on välillä 40 - 100 insuliiniyksikköä/ml.
6. Patenttivaatimusten 1-5 mukainen insuliinivalmiste, t u n - n e t t u siitä, että molemmat insuliinikomponentit ovat sikaperäisiä.
7. Patenttivaatimusten 1-5 mukainen insuliinivalmiste, t u n - n e t t u siitä, että molemmat insuliinikomponentit ovat peräisin nautakarjasta.
8. Patenttivaatimusten 1-7 mukaisen insuliinivalmisteen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että sinkkipitoisten insuliinikiteiden, samalajisen des-fenyl-alanin^{B1}-insuliinin liuoksessa olevaan suspensioon lisätään niinpalkan sinkki-ioneja, että valmisteen kokonaissinkkipitoisuudeksi tulee 25-80 mcg/100 insuliiniyksikköä insuliinia.
9. Sokeritaudin hoitoon tarkoitettu aine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vesisuspensionä kiteistä insuliinia sekä samalajista liuotettua des-fenylalanin^{B1}-insuliinia sekä että sen sinkkipitoisuus on 25-80 mcg/100 insuliiniyksikköä insuliinia.
10. Patenttivaatimusten 1-7 mukaisen insuliinivalmisteen käyttäminen sokeritaudin hoitoon.
11. Patenttivaatimusten 1-7 mukaisen insuliinivalmisteen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään erittäin puhdasta insuliinia.

Patentkrav:

1. Insulinpreparat av kristallint insulin i vattenhaltig suspension, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller löst des-fenylalanin ^{B1}-insulin av samma stam och 25-80 mcg zinkjoner per 100 I.E. insulin.

2. Insulinpreparat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av ett pH-värde från 6,8 till 7,2.

3. Insulinpreparat enligt patentkraven 1-2, k ä n n e t e c k n a t därav, att insulinkristallerna har en enhetlig storlek mellan 15 och 35 μ .

4. Insulinpreparat enligt patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att förhållandet kristallint insulin till löst des-fenylalanin ^{B1}-insulin uppgår till från 60:40 till 90:100.

5. Insulinpreparat enligt patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att insulinhalten uppgår till 40-100 I.E./ml.

6. Insulinpreparat enligt patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att de bägge insulinkomponenterna härstammar från svin.

7. Insulinpreparat enligt patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att bägge insulinkomponenterna härstammar från nötkreatur.

8. Förfarande för framställning av ett insulinpreparat enligt patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t därav, att man tillsätter en suspension av zinkhaltiga insulinkristaller en lösning av des-fenyl-alanin ^{B1}-insulin av samma stam med så mycket zinkjoner, att totala zinkhalten i preparatet kommer att ligga mellan 25 och 80 mcg/100 I.E.insulin.

9. Medel för behandlande av Diabetes mellitus, k ä n n e t e c k n a t av en vattenhaltig suspension, som innehåller kristallint insulin och löst des-fenylalanin ^{B1}-insulin av samma stam och en zinkhalt av 25-80 mcg per 100 I.E.insulin.

10. Användning av ett insulinpreparat enligt patentkraven 1-7 för behandling av diabetes mellitus.

11. Förfarande för framställning av ett insulinpreparat enligt patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder högre insulin.



Missing part