



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2007111879/15, 05.10.2005**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.10.2005(30) Конвенционный приоритет:
05.10.2004 DK PA200401519(43) Дата публикации заявки: **20.11.2008**(45) Опубликовано: **20.05.2010** Бюл. № 14(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 9748413 A1, 24.12.1997. US 5834422 A,**
10.11.1998. GB 2290294 A, 20.12.1995. GB
889769 A, 21.02.1962.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **07.05.2007**(86) Заявка РСТ:
EP 2005/055017 (05.10.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/037789 (13.04.2006)Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", С.В.Новоселовой

(72) Автор(ы):

БЕРГЛУНД Петтер (SE),
ХАММЕЛЕВ Шарлотта (DK),
ЭСКИЛЬДСЕН Лоне (DK),
МАДСЕН Йоханне (DK),
ОЛЬСЕН Хелле Олунд (DK),
КИМЕР Лоне Лёгструп (DK)

(73) Патентообладатель(и):

НОВО НОРДИСК А/С (DK)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛИН И РАСТВОРЕННЫЙ ИНСУЛИН**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности, в частности к способу получения фармацевтической композиции, содержащей кристаллический инсулин AspB²⁸ и растворенный инсулин AspB²⁸. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей кристаллический инсулин AspB²⁸ и растворенный инсулин AspB²⁸, протамин, Zn²⁺, изотонический агент и фенольное соединение, путем приготовления кислого

раствора, содержащего инсулин AspB²⁸, и щелочного раствора, содержащего вещество, которое при физиологических значениях pH действует как буфер, причем, по меньшей мере, в одном из растворов, содержится фенольное соединение, смешивания кислого и щелочного растворов, оставление смеси до образования фармацевтической композиции, содержащей фазу с растворенным инсулином AspB²⁸ и фазу с кристаллическим инсулином AspB²⁸, добавление остального фенольного соединения. 2 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21), (22) Application: **2007111879/15, 05.10.2005**(24) Effective date for property rights:
05.10.2005(30) Priority:
05.10.2004 DK PA200401519(43) Application published: **20.11.2008**(45) Date of publication: **20.05.2010 Bull. 14**(85) Commencement of national phase: **07.05.2007**(86) PCT application:
EP 2005/055017 (05.10.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/037789 (13.04.2006)Mail address:
**191186, Sankt-Peterburg, a/ja 230, "ARS-
PATENT", S.V.Novoselovoj**

(72) Inventor(s):

**BERGLUND Petter (SE),
KhAMMELEV Charlotta (DK),
EhSKIL'DSEN Lone (DK),
MADSEN Jokhanne (DK),
OL'SEN Khelle Olund (DK),
KIMER Lone Legstrup (DK)**

(73) Proprietor(s):

NOVO NORDISK A/S (DK)**(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING CRYSTALLINE INSULIN AND DISSOLVED INSULIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry. A method for preparing a pharmaceutical composition containing crystalline insulin AspB²⁸ and dissolved insulin AspB²⁸, protamine, Zn²⁺, an isotonic agent and a phenol compound by preparing an acid solution containing insulin AspB²⁸, and an alkaline solution containing a substance which at physiological pH reacts as a

buffer; at least one solution contains the phenol compound, mixed acid and alkaline solutions; the mixture is settled to form the pharmaceutical composition containing a phase with dissolved insulin AspB²⁸ and a phase with crystalline insulin AspB²⁸ to be added to the other phenol compound.

EFFECT: preparation of the pharmaceutical composition containing crystalline insulin AspB²⁸ and dissolved insulin AspB²⁸.

3 cl, 2 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей растворенный инсулин, его аналог или производное и кристаллический инсулин или его аналог или производное. Указанные композиции имеют превосходные химические характеристики.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Множество различных препаратов, содержащих инсулин, предлагаются и используются при лечении сахарного диабета, например, регулярный инсулин (regular insulin, т.е. инсулин короткого действия), Семиленте инсулин (Semilente® insulin), изофан инсулин (isophane insulin), суспензия инсулин-цинка (insulin zinc suspension), протамин-цинк-инсулин (protamine zinc insulin), Ультраленте инсулин (Ultralente® insulin). Поскольку пациенты, страдающие диабетом, лечатся инсулином несколько десятилетий, то основная проблема, касающаяся безопасности и качества жизни таких пациентов, состоит в улучшении композиций, содержащих инсулин. Некоторые из коммерческих препаратов, содержащих инсулин и доступных в настоящее время, характеризуются быстрым началом воздействия, другие препараты характеризуются относительно медленным его началом, но имеют более или менее пролонгированное воздействие. Быстродействующие препараты, содержащие инсулин, обычно представляют собой растворы инсулина, в то время, как препараты с замедленным действием могут быть суспензиями, содержащими инсулин в кристаллической и/или аморфной форме, осажденной посредством добавления только солей цинка, или добавления протамина, или их комбинации.

Кроме того, некоторые пациенты используют препараты, имеющие как быстрое начало действия, так и более медленное действие. Такие препараты могут быть растворами инсулина, в которых суспендированы кристаллы протамин-инсулина. Настоящее изобретение относится к суспензиям такого рода в предварительно смешанной форме.

В журнале *Ada Pharmaceutica Nordica* 4(4), 1992, pp.149-158 описаны препараты, содержащие инсулин, в которых концентрация NaCl варьировалась в диапазоне от 0 до 250 мМ. Основная часть препаратов, включая все препараты, которые дополнительно содержат глицерин, имеют в своем составе довольно большое количество NaCl, т.е. 0,7%, что соответствует приблизительно концентрации NaCl 120 мМ. В указанном выше документе сообщается, что хотя NaCl оказывает стабилизирующее влияние на препараты, содержащие инсулин, глицерин и глюкоза приводят к повышению химического разрушения.

В патенте США 5866538 описаны композиции, содержащие инсулин и глицерин и/или маннит и NaCl в малой концентрации.

В патенте США 6127334 описаны суспензии инсулина AspB²⁸, включающие соляную кислоту, раствор ZnCl₂, раствор протамина сульфата, м-крезол, фенол, глицерин, динатриймоногидрофосфат и воду. Другие примеры включают ингредиенты, указанные выше, и маннит, и/или NaCl, и/или Lys^{B28}-Pro^{B29}-инсулин. Таким образом, указанные примеры отличаются равным образом как ингредиентами, так и способами получения композиции. Эти композиции решают задачу обеспечения суспензий, которые являются устойчивыми к физической нагрузке.

В патенте США 5547930 описаны растворы инсулина AspB²⁸, включающие соляную кислоту, раствор ZnCl₂, раствор протамина сульфата, м-крезол, фенол, глицерин, динатриймоногидрофосфат и воду. Таким образом, указанные примеры отличаются как ингредиентами, так и способами получения.

Поэтому настоящее изобретение предусматривает новую композицию, содержащую суспензии инсулина, и новый способ получения композиции.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Термин «аналог инсулина», как он использован в настоящем описании, означает полипептид, имеющий молекулярную структуру, которая формально может быть получена из структуры инсулина природного происхождения, например человеческого инсулина, посредством удаления (делеции) и/или замещения, по меньшей мере, одного аминокислотного остатка, имеющегося в инсулине природного происхождения и/или добавления, по меньшей мере, одного аминокислотного остатка. 10 Добавленные и/или замещенные аминокислотные остатки могут быть или кодируемыми аминокислотными остатками, или другими аминокислотными остатками природного происхождения, или полностью синтетическими аминокислотными остатками. В одном аспекте настоящего изобретения были изменены максимум 6 аминокислот. В другом аспекте настоящего изобретения были изменены максимум 5 аминокислот. В еще одном аспекте настоящего изобретения были изменены максимум 4 аминокислоты. В другом аспекте настоящего изобретения были изменены максимум 3 аминокислоты. В еще одном аспекте настоящего изобретения были изменены максимум 2 аминокислоты. В другом аспекте настоящего изобретения была изменена 1 аминокислота. 15 20

Аналоги инсулина могут быть такими, в которых позиция 28 цепи В может быть модифицирована изменением природного остатка Pro на Asp, Lys или Ile. Также Asn в позиции A21 может быть модифицирован на Ala, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Met, Ser, 25 Thr, Trp, Tyr or Val, в частности, на Gly, Ala, Ser или Thr и предпочтительно на Gly. Кроме того, Asn в позиции В3 может быть модифицирован на Lys или Asp. Дополнительные примеры аналогов инсулина представляют собой человеческий инсулин des(B30), аналоги инсулина, где один или оба из остатков В1 и В2 делегированы, аналоги инсулина, где А-цепь и/или В-цепь имеют N-концевое удлинение и аналоги инсулина, где А-цепь и/или В-цепь имеют C-концевое удлинение. Далее аналоги инсулина представляют собой следующие. Один или более из остатков В26-В30 делегирован. Если один или более из аминокислотных остатков в позиции В26-В30 делегирован, то C-концевым аминокислотным остатком В-цепи будет Lys. В 30 35 одном аспекте настоящего изобретения аналог инсулина представляет собой AspB²⁸.

Термин «производное инсулина», как он использован в настоящем описании, означает инсулин природного происхождения или аналог инсулина, который был химически модифицирован, например, посредством включения боковой цепи в одну или более позиций основной цепи инсулина, или посредством окисления или 40 восстановления групп аминокислотных остатков инсулина, или посредством преобразования свободных карбоксильных групп в сложноэфирные группы или амидные группы. Другие производные получают посредством ацилирования свободных аминогрупп или гидроксильных групп. 45

В контексте настоящего изобретения термин «приблизительно» означает «в пределах разумного диапазона около указанного значения». Этот термин может представлять собой диапазон, который определяется точностью измерения. В других вариантах осуществления изобретения термин «приблизительно» означает в пределах 50 $\pm 10\%$ от указанной величины.

В контексте настоящего изобретения единица «U» соответствует примерно 6 нмоль/мл.

Согласно настоящему изобретению количество соли обозначает количество соли,

добавленной к композиции, содержащей инсулин, например, в виде NaCl. В композиции могут присутствовать и другие источники соли. Однако согласно настоящему изобретению количество присутствующей соли обозначает дополнительное добавление соли.

В контексте настоящего изобретения соль предполагает физиологически приемлемую соль. В одном аспекте настоящего изобретения соль получают из лития, натрия, калия, магния или кальция и Cl, Br, SO₄²⁻, PO₄²⁻. В другом аспекте настоящего изобретения соль представляет собой NaCl.

Согласно настоящему изобретению термин «фенольное соединение» относится непосредственно к фенолу, его производным и смесям фенола и/или его производных. Производными фенола являются, например, крезол в виде различных изомеров о-, м- и п-крезол. В одном аспекте изобретения крезол, используемый согласно настоящему изобретению, представляет собой м-крезол. В другом аспекте настоящего изобретения фенольное соединение обозначает смесь фенола и м-крезола.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллический инсулин, его аналог или производное и растворенный инсулин, его аналог или производное, которая дополнительно содержит:

протамин, Zr²⁺, буфер, изотонический агент, фенольное соединение и соль в количестве более 3 мМ.

В одном аспекте настоящего изобретения количество добавленной соли ниже 50 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения соль добавлена в количестве от 7 до 40 мМ. В еще одном аспекте настоящего изобретения соль в конечном препарате добавлена в количестве от 10 до 30 мМ. В следующем аспекте настоящего изобретения соль в конечном препарате добавлена в количестве от 13 до 26 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения соль в конечном препарате добавлена в количестве от 17 до 23 мМ. В еще одном аспекте настоящего изобретения соль добавлена в количестве 10 мМ от конечной композиции. В следующем аспекте настоящего изобретения соль добавлена в количестве 15 мМ от конечной композиции. В другом аспекте настоящего изобретения соль в количестве 20 мМ добавляют в конечную композицию.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит и растворенный инсулин, его аналог или производное, и осажденный предпочтительно - кристаллический инсулин или его аналоги или производные в различных массовых соотношениях. В одном аспекте настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит инсулин, его аналог или производное при массовом соотношении растворенного инсулина, его аналога или производного к кристаллическому инсулину, его аналогам или производным от 1:99 до 99:1. В другом аспекте настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит растворенный инсулин, его аналог или производное и кристаллический инсулин, или его аналоги, или производные в следующих массовых соотношениях 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 35:65, 40:60, 45:55, 50:50, 55:45, 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15, 90:10 и 95:5 и включает интервалы между конкретно указанными соотношениями. В одном аспекте настоящего изобретения композиция относится к инсулину AspB²⁸ в суспензии, включающей массовое соотношение растворенного к кристаллическому инсулину AspB²⁸ 30:70. В другом аспекте настоящего изобретения композиция относится к инсулину AspB²⁸ в суспензии, включающей массовое соотношение растворенного к кристаллическому инсулину AspB²⁸ 70:30. В еще одном

аспекте настоящего изобретения композиция относится к инсулину AspB²⁸ в суспензии, включающей массовое соотношение растворенного к кристаллическому инсулину AspB²⁸ 80:20. В следующем аспекте настоящего изобретения композиция
5 относится к инсулину AspB²⁸ в суспензии, включающей массовое соотношение растворенного к кристаллическому инсулину AspB²⁸ 20:80. В другом аспекте настоящего изобретения композиция относится к инсулину AspB²⁸ в суспензии, включающей массовое соотношение растворенного к кристаллическому
10 инсулину AspB²⁸ 50:50.

В одном аспекте настоящего изобретения композиция содержит инсулин, его аналог или производное в диапазоне концентраций между 600 и 6000 нмоль/мл. В другом аспекте настоящего изобретения композиция содержит 100 U/мл инсулина, его аналога или производного. В другом аспекте настоящего изобретения композиция
15 содержит 200 U/мл инсулина, его аналога или производного.

Количество протамина определяет количество кристаллического инсулина, его аналога или производного, содержащегося в композиции. Количество протамина определяет массовое соотношение растворенного инсулина, его аналога или
20 производного к кристаллическому инсулину, его аналогу или производному и выбирается соответственно. В одном из вариантов осуществления изобретения протамин используется в концентрации от 0,01 до 5,0 мг/мл.

В одном аспекте настоящего изобретения добавляется цинк. Цинк может частично или полностью происходить из соли цинка, такой как хлорид цинка, сульфат цинка
25 или ацетат цинка. В одном аспекте настоящего изобретения цинк добавляется в виде хлорида цинка. Количество добавляемых ионов Zn²⁺ составляет от 2 Zn²⁺:6 инсулина до 5 Zn²⁺:6 инсулина.

В одном аспекте настоящего изобретения композиция включает изотонический
30 агент. В одном аспекте настоящего изобретения может быть использован изотонический агент, выбранный из группы, включающей сахар или сахарный спирт, аминокислоту (например, L-глицин, L-гистидин, аргинин, лизин, изолейцин, аспарагиновую кислоту, триптофан, треонин), альдит (например, глицерин, 1,2-пропандиол, (пропиленгликоль), 1,3-пропандиол, 1,3-бутандиол), полиэтиленгликоль
35 (например, ПЭГ 400) или их смеси. Любой сахар, такой как моно-, ди- или полисахариды, или водорастворимые глюкоаны, включая, например, фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, трегалозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрин, растворимый крахмал, гидроксипропилированный крахмал и натрийкарбоксиметилцеллюлозу. В одном из вариантов осуществления изобретения сахарная добавка представляет собой сахарозу. Сахарный спирт определяется как C₄-C₈ углеводород, имеющий, по меньшей мере, одну ОН-группу, и включает, например, маннит, сорбит, инозит, галактитол, дульцит, ксилит и арабит. В
40 одном из вариантов осуществления изобретения добавка сахарного спирта представляет собой маннит. Сахара и сахарные спирты, указанные выше, могут применяться как индивидуально, так и в комбинации. Они используются без фиксированного ограничения количества, т.к. сахара или сахарные спирты растворяются в жидкой композиции и не имеют негативного влияния на стабильность, обеспечиваемую использованием способов согласно настоящему изобретению. В
50 одном аспекте настоящего изобретения изотонический агент, входящий в состав композиций, представляет собой глицерин.

Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из описанных выше

вариантов осуществления изобретения может содержать изотонический агент в количестве от 130 до 225 мМ. В одном аспекте настоящего изобретения изотонический агент содержится в конечном препарате в количестве 150-200 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения изотонический агент в конечном препарате содержится в количестве 160-190 мМ. В еще одном аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит изотонический агент в количестве 170-180 мМ. В следующем аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит изотонический агент в количестве, равном приблизительно 174 мМ. В еще одном из аспектов настоящего изобретения изотонический агент может представлять собой глицерин.

В одном аспекте настоящего изобретения в состав композиции входят буферы. Подходящими буферами, по существу, являются любые фармацевтические приемлемые буферы, пригодные для введения человеку. В дополнительном варианте осуществления изобретения буфер выбран из группы, состоящей из ацетата натрия, карбоната натрия, цитрата, глицил-глицина, гистидина, глицина, лизина, аргинина, дигидрофосфата натрия, гидрофосфата натрия, фосфата натрия и три(дигидрометил)аминометана, бицина, трицина, яблочной кислоты, сукцината, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, аспарагиновой кислоты или их смесей. Каждый из указанных выше конкретных буферов составляет альтернативный вариант осуществления изобретения. В одном аспекте настоящего изобретения буфер представляет собой натриево-фосфатный буфер. В другом аспекте настоящего изобретения буфер представляет собой динатрия фосфат дигидрат.

В одном аспекте настоящего изобретения буфер присутствует в количестве от 2 до 20 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения буфер присутствует в количестве от 6 до 10 мМ. В следующем аспекте настоящего изобретения количество буфера составляет 7 мМ. В еще одном аспекте настоящего изобретения буфер представляет собой натриево-фосфатный буфер. В другом аспекте настоящего изобретения буфер представляет собой динатрия фосфат дигидрат.

Изобретение предусматривает способ получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, включающий следующие стадии:

а) приготовление кислого раствора, содержащего инсулин, его аналог или производное, источник цинка, соответствующее количество протамина и, необязательно, дополнительно содержащего фенольное соединение и/или изотонический агент и/или соль,

б) приготовление щелочного раствора, содержащего вещество, которое при физиологических значениях рН действует как буфер, и, необязательно, дополнительно содержащего соль и/или фенольное соединение и/или изотонический агент,

в) смешивание кислого и щелочного растворов и

г) оставление смеси до образования фармацевтической композиции, содержащей растворимую фазу, включающую растворенный инсулин, его аналог или производное и фазу с кристаллическим инсулином, его аналогом или производным;

необязательное регулирование значения рН и необязательное добавление остальной соли, и/или изотонического агента, и/или фенольного соединения.

В указанных выше аспектах изотонический агент может представлять собой глицерин. В указанных выше аспектах аналог инсулина может представлять собой AspB²⁸.

В одном аспекте композицию получают посредством смешения основного раствора (Раствор I), который содержит буфер и может дополнительно содержать фенольное соединение и/или соль, и/или глицерин; и кислого раствора (Раствор II),

содержащего инсулин, источник цинка, соответствующее количество протамина, и может дополнительно содержать соль и/или глицерин, и/или фенольное соединение. Затем объединенный раствор может быть доведен до необходимого объема и значения pH и оставлен для кристаллизации. После этого, при необходимости, может
5 быть добавлено оставшееся количество фенольного соединения, и/или глицерина, и/или соли. Значение pH конечной композиции предпочтительно находится в диапазоне от 7,0 до 7,8.

В одном аспекте настоящего изобретения объединенный раствор, оставленный для
10 кристаллизации, содержит от 10 до 1000 U/мл инсулина, его аналога или производного. В другом аспекте настоящего изобретения объединенный раствор, оставленный для кристаллизации, содержит 100 U/мл инсулина, его аналога или производного. В еще одном аспекте настоящего изобретения объединенный раствор,
15 оставленный для кристаллизации, содержит 200 U/мл инсулина, его аналога или производного. В следующем аспекте настоящего изобретения объединенный раствор, оставленный для кристаллизации, содержит 400 U/мл инсулина, его аналога или производного. В другом аспекте, касающемся способа получения, аналог инсулина может представлять собой AspB²⁸.

В одном аспекте настоящего изобретения соль, изотонический агент и фенольное
20 соединение присутствуют только в Растворе I. В другом аспекте настоящего изобретения соль, изотонический агент и фенольное соединение присутствуют только в Растворе II. В следующем аспекте настоящего изобретения соль, изотонический агент и фенольное соединение имеются как в Растворе I, так и в Растворе II.

В одном аспекте настоящего изобретения объединенный раствор, оставленный для
25 кристаллизации, содержит только фракцию, включающую общее количество изотонического агента, фенольного соединения и соли. После кристаллизации добавляют остаточное количество фенольного соединения и/или соли, и/или изотонического агента. В другом аспекте настоящего изобретения объединенный
30 раствор, оставленный для кристаллизации, содержит общее количество соли, только фракцию изотонического агента и только фракцию, включающую общее количество фенольного соединения. После кристаллизации добавляют остаточное количество фенольного соединения и изотонического агента. В другом аспекте настоящего
35 изобретения объединенный раствор, оставленный для кристаллизации, содержит общее количество фенольного соединения, соли и изотонического агента.

В одном аспекте настоящего изобретения общее количество фенольного
40 соединения распределяется между Растворами I и II. В другом аспекте настоящего изобретения общее количество фенольного соединения распределяется в равных количествах между Растворами I и II.

В одном аспекте настоящего изобретения от 0 до 100% от общего количества
45 фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В другом аспекте настоящего изобретения от 10 до 90% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В следующем аспекте настоящего изобретения от 20 до 85% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В еще
50 одном аспекте настоящего изобретения от 30 до 80% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В другом аспекте настоящего изобретения от 40 до 75% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В следующем аспекте настоящего изобретения от 50 до 70% от общего количества

фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В еще одном аспекте настоящего изобретения от 55 до 65% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В другом аспекте настоящего изобретения 60% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В следующем аспекте настоящего изобретения 80% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В другом аспекте настоящего изобретения 100% от общего количества фенольного соединения добавляют в смесь, оставленную для кристаллизации. В еще одном аспекте настоящего изобретения оставшееся количество фенольного соединения добавляют отдельно.

В одном аспекте настоящего изобретения фенольное соединение представляет собой фенол или м-крезол или фенол и м-крезол.

В одном аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение в количестве от 20 до 40 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение в количестве 32 мМ. В еще одном аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенол в количестве от 10 до 40 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенол в количестве 32 мМ. В еще одном аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение, включающее фенол в количестве от 10 до 20 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение, включающее фенол в количестве от 14 до 18 мМ. В следующем аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение, включающее фенол в количестве 16 мМ.

В одном аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит м-крезол в количестве от 10 до 40 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит м-крезол в количестве 32 мМ. В еще одном аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение, включающее м-крезол в количестве от 10 до 20 мМ. В другом аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение, включающее м-крезол в количестве от 14 до 18 мМ. В следующем аспекте настоящего изобретения конечная композиция содержит фенольное соединение, включающее м-крезол в количестве 16 мМ.

В одном аспекте настоящего изобретения как фенол, так и м-крезол содержатся в конечной фармацевтической композиции в соответствии с изложенными выше аспектами.

Описанные выше композиции, содержащие инсулин, обладают хорошей способностью к ресуспендированию (перерастворению). В поскольку продукт представляет собой суспензию, то пациент должен ресуспендировать продукт для того, чтобы получить равномерное распределение продукта, пригодное для инъекции. Если продукт не имеет способности к ресуспендированию, то от использования такого продукта необходимо отказаться.

Указанную способность можно контролировать посредством следующей процедуры. Продукт встряхивают и на свету визуальным образом оценивают человеческим глазом. Продукт должен быть прозрачным и гомогенным.

В одном аспекте настоящего изобретения ресуспендирование продукта включает вращение продукта с последующим переворачиванием продукта.

Настоящее изобретение является особенно полезным в отношении суспензий,

содержащих аналоги человеческого инсулина.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано посредством следующих примеров, которые не следует рассматривать как ограничивающие.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1

Композицию, содержащую растворенный человеческий инсулин и кристаллический человеческий инсулин AspB²⁸, получают следующим способом:

Раствор I получают посредством растворения в воде для инъекций 2,50 г динатрия фосфат дигидрата и 1,17 г хлорида натрия. Добавляют при перемешивании 1,55 г фенола, 1,77 г м-крезола, 16 г глицерина и 4,32 г 2Н гидроксида натрия. Измеряют значение рН полученного раствора, которое составляет приблизительно 9, и добавляют воду до общего объема 900 мл. Раствор II получают посредством растворения в воде 1,17 г хлорида натрия, 1,77 г м-крезола, 1,55 г фенола и 16 г глицерина. Затем при перемешивании в раствор добавляют 0,45 г протамина сульфата в виде раствора и 7,5 г человеческого инсулина AspB²⁸, растворенного в воде, который получают добавлением к раствору 3,4 г 2Н соляной кислоты и 1,04 г раствора хлорида цинка с концентрацией 4 мг/мл. Затем добавляют 800 мл воды. Полученные растворы перемешивают и значение рН суспензии, если это необходимо, вновь доводят до значения, равного приблизительно 7,2, посредством добавления гидроксида натрия или соляной кислоты. Затем добавляют 2000 мл воды.

Далее полученной суспензии дают возможность закристаллизоваться. Форму кристаллов и количество аморфных частиц оценивают под микроскопом.

В конечном препарате массовое соотношение осажденного инсулина к растворенному инсулину составляет 50:50.

Пример 2

Композицию, содержащую растворенный человеческий инсулин и кристаллический человеческий инсулин AspB²⁸, получают следующим способом:

Раствор I получают посредством растворения в воде для инъекций 2,50 г динатрия фосфат дигидрата и 0,88 г хлорида натрия. Смешивают 1,24 г фенола, 8 г глицерина и 4,6 г 2Н гидроксида натрия. Измеряют значение рН полученного раствора, которое составляет приблизительно 10, и добавляют воду до общего объема 450 мл. Раствор II получают посредством растворения в воде 0,88 г хлорида натрия, 1,24 г фенола и 4 г глицерина. Затем при перемешивании в раствор добавляют 0,64 г протамина сульфата в виде раствора и 7,5 г человеческого инсулина AspB²⁸, растворенного в воде путем добавления к раствору 3,4 г 2Н соляной кислоты и 1,04 г раствора хлорида цинка с концентрацией 4 мг/мл. Затем добавляют 500 мл воды. Полученные растворы перемешивают, и значение рН суспензии, если это необходимо, вновь доводят до значения, равного приблизительно 7,2, посредством добавления гидроксида натрия или соляной кислоты. Затем добавляют 1000 мл воды.

Далее полученной суспензии дают возможность закристаллизоваться. Форму кристаллов и количество аморфных частиц оценивают под микроскопом.

Раствор III получают посредством растворения 0,62 г фенола, 3,54 г м-крезола и 16 г глицерина. Затем добавляют 900 мл воды. Далее Раствор III и кристаллизующую смесь смешивают и значение рН полученной суспензии, если это необходимо, вновь доводят до значения, равного 7,2, посредством добавления гидроксида натрия или соляной кислоты. Затем добавляют 2000 мл воды.

В конечном препарате массовое соотношение осажденного инсулина к растворенному инсулину составляет 70:30.

Формула изобретения

1. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей кристаллический инсулин AspB²⁸ и растворенный инсулин AspB²⁸, протамин, Zn²⁺, изотонический агент, предпочтительно представляющий собой глицерин, фенольное соединение, представляющее собой м-крезол или фенол, или их смесь, и соль в количестве от 7 до 40 мМ, включающий следующие стадии:

а) приготовление кислого раствора, содержащего инсулин AspB²⁸, источник цинка, соответствующее количество протамина, который может дополнительно содержать фенольное соединение и/или изотонический агент и/или соль,

б) приготовление щелочного раствора, содержащего вещество, которое при физиологических значениях pH действует как буфер, который может дополнительно содержать соль и/или фенольное соединение и/или изотонический агент,

причем каждое из веществ, представляющих собой фенольное соединение, изотонический агент и соль, содержится или в кислом растворе, или в щелочном растворе, или в обоих из них;

в) смешивание кислого и щелочного растворов, и

г) оставление смеси до образования фармацевтической композиции, содержащей растворимую фазу, включающую растворенный инсулин AspB²⁸ и фазу с кристаллическим инсулином AspB²⁸, причем эта кристаллизационная смесь содержит от 20 до 85% от общего количества фенольного соединения, содержащегося в конечной композиции;

д) добавление остального фенольного соединения, и необязательное регулирование значения pH и при необходимости - добавление остальной соли, и/или изотонического агента.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что фенольное соединение представляет собой смесь м-крезола и фенола, причем все количество м-крезола добавляют на стадии (д).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что дополнительно включает стадию регулирования значения pH фармацевтической композиции до значения pH приблизительно 7,0-7,8.