

本 告 公

申請日期	83.06.24
案 號	83105767
類 別	C07K ¹⁴ /62, A61K ³⁸ /28

中文說明書修正頁(88年7月)

A4
C4
年 月 日 修正
88. 7. 23 補充

421596

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含人類胰島素類似物複合物之醫藥組合物及溶液
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SOLUTIONS COMPRISING INSULIN ANALOG COMPLEXES"
二、發明 創作人	姓 名	1.戴尼·李·巴卡耶沙 2.大衛·納特里西普·伯姆 3.布魯斯·西爾·法蘭克 4.亨利·艾肯·哈維 5.亞倫·哈渥德·培克
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1.美國印第安那州印第安那普利市羅傑街7572號 2.美國印第安那州印第安那普利市東夏哈街9909號 3.美國印第安那州印第安那普利市春林街9377號 4.美國印第安那州印第安那普利市布拉姆蕭路6156號 5.美國印第安那州印第安那普利市北公園街5354號
	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
代 表 人 姓 名	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
代 表 人 姓 名		彼得·G·史君格

裝 訂 線

修正
年月日
85.5.08 補充

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

美

1994.6.16. 08/260,634

有關微生物已寄存於：

, 寄存日期：

, 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明關於人類胰島素的單體類似物。更特定地定，本發明關於含有胰島素類似物、鋅、及酚衍生物的六聚物複合物。

自1920年代發現胰島素以來，人們曾不斷努力以期改進對糖尿病的治療。在胰島素的純度及取得上獲得了大進步。也發展成具不同時間活性的各種調配物。儘管有這許多進步，皮下注射治療仍缺乏給病人方便的血糖控制方法。病人一生中不時脫離正常血糖含量會導致血糖過高或過低，其長期併發症包括視網膜病變，神經病變，腎病變及微-或大血管病變。

為要幫助避免血糖含量趨向極端，糖尿病患者常使用多次注射治療，每次進餐時都給予胰島素。但這種治療尚未臻理想。市場上作用最快的胰島素，在控制葡萄糖含量上仍嫌注射後太遲達到高峰，而持續時間又太長，不能適宜地控制葡萄糖含量。最近有人作了相當大的努力創造出胰島素調配物及胰島素類似物調配物，可改變皮下吸收過程的動力學。

因為所有的商業胰島素醫藥調配物都含自身縮合狀態的胰島素，且主要是鋅六聚物形式，相信胰島素由皮下注射至吸收入血流之速率限制係由於自體聚集胰島素六聚物的離解所致。見 Brange 等所發表於 Diabetes Care 13: 923-954 (1990) 的文獻。為要加速此吸收過程，曾有人發展成單體胰島素類似物。此等單體類似物較胰島素有比較快的藥效，而仍具天然人胰島素的生物活性。此等單體類

五、發明說明(2)

似物吸收較快，可使胰島素的高峰作用時間更接近於進食後所發生的餐後葡萄糖高峰時間。美國專利申請案 07/388,201 (Chance et al., EPO publication number 383 472) 及 Brange et al., EPO publication number 214 826 曾揭示此等單體類似物製劑。

不幸的是，此一使類似物成為單體的對胰島素的修改，也導致了非經腸道調配物的高比例聚合物的形成。因為在聚合物達 1% 含量時，胰島素製劑即過期 (美國藥典，1990)，所以在減少不必要的副作用上，如何使此降解降至最低是極為重要的。因之，需要調配成這樣的單體類似物，即使類似物作本身締合形成安定的共構物而仍保持其快速吸收性質。

添加特定金屬離子，主要是鋅，可使胰島素締合並形成六聚物，特別是 Zn(II)-T₆ 構象，即可增強化學安定性。此外，酚類有結合於胰島素六聚合物的性質，使發生變構象變化，使 B-鏈上八個 N-端的胺基酸由衍伸構象變成 α -螺旋形。見 Derewenda 等發表於 *Nature*, 338: 594-596 (1989) 上的文獻。此酚鏈構象狀態即 Zn(II)-R 態。

與已確立的胰島素在有鋅之存在下很易凝聚成已明確的安定的 Zn-六聚合物構造的發現完全相反的是，早期以單體胰島素類似物所作的研究發現，任何鋅與胰島素類似物的凝聚與由胰島素所觀察到的不同。見 B. H. Frank 於胰島素“人類胰島素先質及胰島素類似物自身締合與構象研究”會議上所發表的演講與文件及幻燈片副本，紐約大學

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

系

五、發明說明(3)

(1989年8月29日至9月1日)。此外，於胰島素所見到的高度安定的Zn-六聚合物並不見於單體類似物。Brems等(Protein Engineering, 5:6, 527-533 (1992))揭示單體Lys^{B25}Pro^{B29}-hI較人類胰島素不易二聚合化並自身締合。Brems等繼續結論說，Asp^{B25}Pro^{B29}-hI，Ala^{B25}Pro^{B29}-hI，及Lys^{B25}Pro^{B29}-hI只有極少或沒有鋅導致的締合，而Pro^{B29}胰島素，Lys^{B25}胰島素，Asp^{B25}胰島素，及Ala^{B25}胰島素則展現鋅導致的締合，只是仍較Zn-胰島素為低。本發明人等未發表的實驗觀察顯示，觀察到與鋅的締合；但此種類似物與鋅的締合與胰島素不同。於此等類似物觀察到的締合為高分子量形式的數倍，與主要的已清楚界定的Zn-胰島素六聚合物不同。所以，可清楚的了解單體胰島素類似物並不似胰島素那樣形成Zn(II)-T₆構象。

鑑於過去已發表的文獻，本發明所提供的單體胰島素類似物為清楚界定的安定的鋅-酚六聚合物複合物，是令人驚奇的。此六聚合物複合物與同樣條件下觀察到的胰島素複合物不同。胰島素與鋅及酚所成的複合物為Zn(II)-R₆構象。而本發明的六聚合物複合物不同於此構象。更明顯的是，此胰島素類似物六聚合物複合物較胰島素更傾向於離解。此離解的傾向變成所需的快作用性質。

Brange等在Current Opinion in Structural Biology 1:934-940 (1991)上揭示各種快作用的安定的胰島素單體，並說明創造快作用的胰島素的途徑是預防二聚物或六聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 ()

合物的形成。同樣，Brange等也於 Diabetes Care 13: 923-954 (1990) 上揭示，在胰島素以六聚合物給予時，除了其較慢的自由擴散外，六聚合物必定較單體在皮下組織內的運輸中及／或透過微血管膜的過程中更受立體構造上的阻礙。還有，在作皮下注射時，此 $Zn(II)-R_6$ 構象並不直接離解，而必須經過 $Zn(II)-T_6$ 構象。此等構象上的變化及由此變化後方能離解，即延緩了作用的發生。所以，精於此技藝者在發明時相信，用鋅形成清楚界定的六聚合物以化學方法使單體胰島素類似物安定的努力，不會成功的，如果成功，也必犧牲所需的快速作用的發生。

本發明的調配物為鋅 - 酚導致的六聚合物複合物，可很快被吸收。其吸收速率之快，至少較胰島素快二倍。但所製成的六聚合物複合物與胰島素相比，在對抗化學降解上卻同樣安定。所以，本發明將單體胰島素類似物轉化成清楚界定的安定的鋅 - 酚六聚合物複合物是令人驚奇的。明顯的是，此六聚合物複合物調配成後，仍保持單體胰島素類似物的快速作用性質。因之，本發明提供一種安定的快速作用的非經腸道的類似胰島素的六聚合物複合物的調配物。

本發明提供一種人類胰島素類似物複合物，含有：六分子的人類胰島素類似物，二個鋅離子，及至少三分子的選自間甲苯酚、酚或間甲苯酚與酚的混合物的酚衍生物；這樣，此類似物複合物為一六聚合物複合物。本發明另提供包含該六聚合物複合物之非經腸調配物。此外，本發明亦提供一種包含該六聚合物複合物之溶液，但該溶液不含精蛋白。

圖 1 為 $Lys^{B25}Pro^{B29}-hI$ 及人類胰島素之作用曲線圖代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

表。此曲線為葡萄糖輸液反應速率。此圖顯出本發明的優點。

圖2是 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ - 人類胰島素安定性曲線圖代表。此曲線代表測定胰島素在六聚合物締合中的聚合物形成與單體 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ - 人類胰島素及胰島素的比較。此圖顯出本發明的優點。

圖3是 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ - 人類胰島素在六聚合物複合物內的解離曲線圖代表。此曲線為調配之胰島素(○)於活體外之解離； $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -hI 調配成六聚合物複合物(△)；未調配之胰島素(□)；及單體 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ -hI (*)，以靜光(static light)散射於488納米90°角測定。所調配之樣品每莫耳蛋白質含0.5莫耳的鋅，1.25毫克/毫升間甲苯酚，1.09毫克/毫升酚，7毫莫耳磷酸鈉及16毫克/毫升甘油。未調配的及單體樣品不含其他賦形劑。此圖顯出本發明的優點。

如前所述，本發明提供六聚合物的單體人類胰島素類似物複合物。此處所用“單體胰島素類似物”或“人類胰島素類似物”一詞為人類胰島素，其中：

B28位之Pro是由Asp, Lys, Leu, Val或Ala取代的；而B29位的Lys為賴胺酸或由脯胺酸取代的；

des(B28-B30)；或

des(B27)。

單體胰島素類似物曾於美國專利申請案07/388,201號(EPO公告383 472號)由Chance等敘述過，也曾於EPO公告

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

後

五、發明說明(6)

214 826 號由 Brange 等敘述過，今一併附上供參考。單體胰島素類似物與胰島素相比，較不易二聚合化或自身締合。

精於此技藝者會承認還可能有其他的修改。此等修改是此技藝所廣泛接受的，包括於 B10 位用天冬胺酸代替組胺酸；於 B1 位用天冬胺酸代替苯基丙胺酸；於 B30 位用丙胺酸代替蘇胺酸殘基；於 B9 位用天冬胺酸代替絲胺酸殘基；單獨於 B1 位除去胺基酸或與 B2 位合併去除胺基酸；於 B30 位去除蘇胺酸。

此揭示所用的所有的胺基酸的縮寫都是美國專利與商標局所接受的，如 37 C.F.R. § 1.822(b)(2) 所述。特佳的單體胰島素類似物是 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ - 人類胰島素 (B28 是 Lys；B29 是 Pro)。

此處所用“治療”一詞意為對病人的處理和照顧，其目的在克服疾病或障礙，包括給予本發明化合物以預防症狀或併發症的發生，減輕症狀或併發症，或去除疾病或障礙。

“等張劑”一詞指生理上可耐受的並能使調配物成合適的等張性以防水透過細胞包膜流失。如甘油之類化合物常以已知濃度使用於此目的。

“酚衍生物”或“酚的”一詞為間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚的混合物。“酚的”較佳是間甲苯酚。

“生理上可耐受的緩衝劑”一詞是此技藝已知的。生理上可耐受的緩衝劑較佳是磷酸鹽緩衝劑，如磷酸鈉。其他生理上可耐受的緩衝劑包括 TRIS，醋酸鈉，或檸檬酸鈉。緩

五、發明說明(7)

衝劑的選擇及濃度也是此技藝已知的。

本發明的胰島素類似物與鋅離子及酚衍生物的複合物形成安定的六聚合物構象。鋅及酚衍生物二者在構成安定的能快速離解並開始作用的複合物上都是極重要的。此六聚合物複合物每人類胰島素類似物含二個鋅離子，及至少三分子選自間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚的混合物的酚衍生物。

可溶的單體類似物溶解於含有酚衍生物的pH 7.5 並加有鋅的稀釋劑中可轉化成六聚合物複合物。鋅較佳以鹽的形式加入。鋅鹽的代表性的例子有醋酸鋅，溴化鋅，氯化鋅，氟化鋅，及硫酸鋅。精於此技藝者會了解到另外還有許多鋅鹽可用於本發明中。較佳是使用醋酸鋅或氯化鋅，因為此種鹽不會在商業性製造過程中代進新化學離子。

類似物之溶解可藉普遍已知的酸溶解之助，即用生理上可耐受的酸如HCl，將pH降至約3.0至3.5以幫助類似物的溶解。其他生理上可耐受的酸包括醋酸，檸檬酸，及磷酸。然後再用生理上可耐受的鹼，較佳是氫氧化鈉，將pH調整至約7.4至7.5。其他生理上可耐受的鹼包括氫氧化鉀及氫氧化銨。

此六聚合物複合物可調配成安定的、快速作用的非經腸道的調配物。調配物中胰島素類似物之濃度是約0.5毫克/毫升至約20毫克/毫升；較佳是約1.2毫克/毫升至約17.5毫克/毫升；最佳是約3.5毫克/毫升。一般而言，鋅的濃度是約10微克/毫升至約50微克/毫升。調配物中

五、發明說明（8）

合適的鋅的濃度是約14微克／毫升至約35微克／毫升，其中有二鋅離子係結合於每六聚合物上。調配後，六聚合物結合有多達七個酚衍生物。一般而言，調配後，六聚合物結合有六個酚衍生物。因之，調配物中加過多的酚衍生物。酚衍生物也有防腐劑的作用。所以，較佳的濃度是約23毫莫耳至35毫莫耳，最佳是29毫莫耳。酚衍生物較佳是間甲苯酚。

調配物中可加等張劑。較佳是甘油。等張劑的濃度在此技藝所知的胰島素調配物的範圍內，較佳是約16毫克／毫升。調配物的pH可用生理上可耐受的緩衝劑，如磷酸鈉，緩衝。

發明時，已公佈的文獻提示精於此技藝者需排除凝聚以達快速吸收的目的。令人驚奇的是，予調配的六聚合物類似物能迅即發生作用。不像胰島素一樣，此胰島素類似物六聚合物複合物並不延緩達到血清胰島素類似物濃度高峰的時間。圖1顯示，於人病人，平均葡萄糖輸液對含單體 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$ （調配物中不含鋅），調配的 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$ 六聚合物，及人一般胰島素之反應。調配的六聚合物複合物保持單體 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$ 的快速作用。吸收速率明顯的較一般人類胰島素為快。是以，圖1的結果顯示：第一，六聚合物 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$ 與單體 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$ 有相似的吸收速率；第二，六聚合物及單體 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}\text{-hI}$ 之吸收速率較胰島素為快。

此含胰島素類似物複合物作為六聚合物的調配物是安定

五、發明說明(9)

的。比較研究顯示，單體 $\text{Lys}^{\text{B}28}\text{Pro}^{\text{B}29}\text{-hI}$ 之降解率最大，在六星期的研究期內，聚合物的形成每星期增加 1.63%。未經調配的人類胰島素之聚合物形成率較慢，每星期為 0.61%。但於調配後，胰島素之高分子量聚合物形成率降至每星期 0.095%。調配過的 $\text{Lys}^{\text{B}28}\text{Pro}^{\text{B}29}\text{-hI}$ 六聚合物複合物顯示減小的高分子量聚合物形成率，每星期 0.11%，此可與調配過的胰島素之高分子量聚合物形成率相比。此等研究於實例 1 中舉例說明，並於圖 2 說明。

本發明胰島素類似物可用各種已被承認的肽合成技術製備，包括傳統的(溶液)方法，固體相方法，半合成方法，及最近的 DNA 重組方法。例如，Chance 等在美國專利申請案 07/388,201 號，EPO 公告 383 472 號及 Brange 等於 EPO 公告 214 826 號所揭示的各種單體類似物的製備。

下面的實例及製備用以進一步說明胰島素類似物及本發明。本發明範圍並不能解釋作只限於下述實例。

製備 1蛋白質存料之製備

未調配的胰島素樣品及 $\text{Lys}^{\text{B}28}\text{Pro}^{\text{B}29}\text{-hI}$ 係於 3.5 毫克 / 毫升於 7 mM 之磷酸鈉內製備，視實驗而定，可用或不用 1.25 毫克 / 毫升間甲苯酚，1.09 毫克 / 毫升酚及 16 毫克 / 毫升甘油。六聚合物複合物 $\text{Lys}^{\text{B}28}\text{Pro}^{\text{B}29}\text{-hI}$ 樣品以相同方式製備，唯加 19.7 微克 / 毫升的鋅。所有的樣品都經酸漂移步驟至 pH 3.0，此時將鋅加於調配批料中。然後將 pH 調整至 7.4。加酚衍生物前，用 AVIV 型 14 DS 雙光束光譜

五、發明說明（10）

儀作紫外線吸收光譜測定。蛋白質濃度以 Frank, B.H., Pekar, A.H. 及 Veros, A.J. (1972) 於 Diabetes 21 (Suppl. 2), 486-491 所述方法計算。

實例 1

化學安定性

於 30°C 培育經調配的及未調配的胰島素與單體單體及六聚合物 Lys^{B28}Pro^{B29}-hI 製劑開始降解。調配的胰島素及六聚合物 Lys^{B28}Pro^{B29}-hI 含 3.5 毫克 / 毫升蛋白質，16 毫克 / 毫升乾油，7mM 二鹼價的六水合磷酸鈉，1.25 毫克 / 毫升間甲苯酚，1.09 毫克 / 毫升酚，及 0.0245 毫克 / 毫升氧化鋅，pH 7.3 及 7.4。未調配的胰島素及單體 Lys^{B28}Pro^{B29}-hI 含 3.5 毫克 / 毫升蛋白質，16 毫克 / 毫升甘油，7mM 二鹼價的六水合磷酸鈉，1.25 毫克 / 毫升間甲苯酚，1.09 毫克 / 毫升酚，pH 7.3 至 7.4。每隔七天將樣品從 30°C 培育箱取出，用體積排除 HPLC 鑑定其高分子量化合物之形成。分析是將 20 微升樣品注射入 dupont Zorbax GF-250 Special (9.4 x 250 毫米)，以 0.4 M 的碳酸氫銨及乙腈作洗離液完成（週邊溫度流速為 0.5 毫升 / 分鐘，於 214 納米測定）。聚合物形成百分比係由高分子量峰與單體及高分子量峰總面積之比測定。結果見圖 2。

實例 2

靜光散射

單體 Lys^{B28}Pro^{B29}-hI，六聚合物複合物

五、發明說明(11)

Lys^{B28}Pro^{B29}-hI，及胰島素之活體外離解性質係使用靜光散射探測。

以上述方法製備三種調配的及未調配的蛋白質存料溶液，但未調配蛋白質存料溶液中不含鋅，甘油，或防腐劑。用3.5毫克/毫升此等存料製備一系列胰島素及Lys^{B28}Pro^{B29}-hI稀釋液，使蛋白質濃度在3.5毫克/毫升至0.2毫克/毫升範圍內。所有稀釋液都用7mM的磷酸鈉緩衝液(pH 7.4)製成終容量10毫升，以摩仿注射時的皮下位置。在作靜光散射前，所有溶液都用0.2微米Gelman低蛋白質結合過濾器過濾。用反相HPLC測定此等樣品的蛋白質濃度。

作調配的樣品的分析時，給每一套蛋白質樣品製備無蛋白質的溶劑壞料。此等壞料所含的賦形劑濃度與對應的蛋白質樣品相同。作未調配的樣品分析時，使用一個7mM的磷酸鈉壞料。使用此等合適的溶劑壞料可確保數據只反映溶質散射，不受溶劑變化的影響。

靜光散射(SLS)實驗係用Brookhaven Instruments 2030AT自動相關器及測角器完成。所有測定都使用1毫米針孔於90度散射角以Lexel Model 3500氬離子雷射儀於488納米進行。溫度用Neslab RTE-110溫度浴維持於25°C。光電倍增管上的信號使用0.1微米濾過的甲苯校準。

重量平均分子量使用Cantor, C.R., and Schimmel, P.R., Biophysical Chemistry (W.H. Freeman and Company, New York)頁838-843 (1982)所示方程式計算。

五、發明說明(12)

圖3示光散射研究所得結果。六聚合物複合物
Lys^{B28}Pro^{B29}-hI 及胰島素的活體外離解形式十分不同。
胰島素類似物結果顯示快速離解，者使其比人類胰島素吸
收更快。雖則二種製劑都含六聚合締合態，且此等調配物
對抗化學降解同樣安定，但六聚合物 Lys^{B28}Pro^{B29}-hI 較
胰島素有較大之離解傾向。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：含人類胰島素類似物複合物之醫藥組合物及溶液)

一種用於治療糖尿病之含人類胰島素類似物複合物之非經腸道醫藥組合物，其複合物包括：六分子的人類胰島素類似物，其中位置 B28 之 Pro 被 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 取代；且位置 B29 之 Lys 係 Lys 或經 Pro 取代；des(B28-B30) 人類胰島素或 des(B27) 人類胰島素；二個鋅離子，及至少三分子的酚衍生物，其選自間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚混合物；

致使此組合物具有一種鋅-酚六聚合物複合物，其具有比人類胰島素更快吸收率，該組合物與人類胰島素對抗化學降解作用比較，具一樣之穩定性。

英文發明摘要(發明之名稱：“PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SOLUTIONS COMPRISING INSULIN ANALOG COMPLEXES”)

The present invention discloses a parenteral pharmaceutical composition of a human insulin analog complex, for use in the treatment of diabetes, which complex comprises: six molecules of human insulin wherein Pro at position B28 is substituted with Asp, Lys, Leu, Val, or Ala; and Lys at position B29 is Lys or substituted with Pro; des(B28-B30)-human insulin; or des(B27)-human insulin; two zinc ions; and at least three molecules of a phenolic derivative selected from the group consisting of m-cresol, phenol, or a mixture of m-cresol and phenol; such that the composition is of a zinc-phenol hexamer complex which has a faster rate of absorption than human insulin, the composition being equally stable when compared to human insulin against chemical degradation.

六、申請專利範圍

年	月	日	修正 補充
88.	7.	23	

公	告	本
---	---	---

1. 一種用於治療糖尿病之含人類胰島素類似物複合物之非經腸道醫藥組合物，其複合物包括：六分子的人類胰島素，其中位置 B28 之 Pro 被 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 取代；且位置 B29 之 Lys 係 Lys 或經 Pro 取代；des(B28-B30) 人類胰島素或 des(B27) 人類胰島素；二個鋅離子，及至少三分子的酚衍生物，其選自間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚混合物；
致使此組合物具有一種鋅-酚六聚合物複合物，其具有比人類胰島素更快吸收率，該組合物與人類胰島素對抗化學降解作用比較，具一樣之穩定性。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之非經腸道醫藥組合物，其另含有等張劑及生理上可耐受的緩衝劑。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，其包括 3.5 毫克/毫升人類胰島素類似物，14 至 35 微克/毫升鋅及 23 至 35 mM 酚衍生物。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，其中酚衍生物係間甲苯酚及酚之混合物。
5. 根據申請專利範圍第 3 項之非經腸道醫藥組合物，其中酚衍生物係間甲苯酚及酚之混合物。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，其包括 3.5 毫克/毫升人類胰島素類似物，19.7 微克/毫升鋅，29mM 間甲苯酚，7mM 磷酸鈉及 16 毫克/毫升甘油。
7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

- 其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
8. 根據申請專利範圍第3項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
 9. 根據申請專利範圍第5項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
 10. 根據申請專利範圍第6項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
 11. 根據申請專利範圍第1或2項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 12. 根據申請專利範圍第3項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 13. 根據申請專利範圍第5項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 14. 根據申請專利範圍第6項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 15. 一種包含人類胰島素類似物複合物之溶液，該複合物包括：六分子的人類胰島素類似物，二個鋅離子，及至少三分子的酚衍生物，其選自間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚混合物；使此類似物複合物為六聚合物；其中人類胰島素類似物係其中位置B28之Pro被Asp、Lys、Leu、Val或Ala取代，位置B29之Lys係Lys或Pro之人類胰島素， $\text{des}(\text{B28-B30})$ 人類胰島素或 $\text{des}(\text{B27})$ 人類胰島素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第15項之溶液，其中該胰島素類似物為 Asp^{B28}-人類胰島素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

421596

83105767

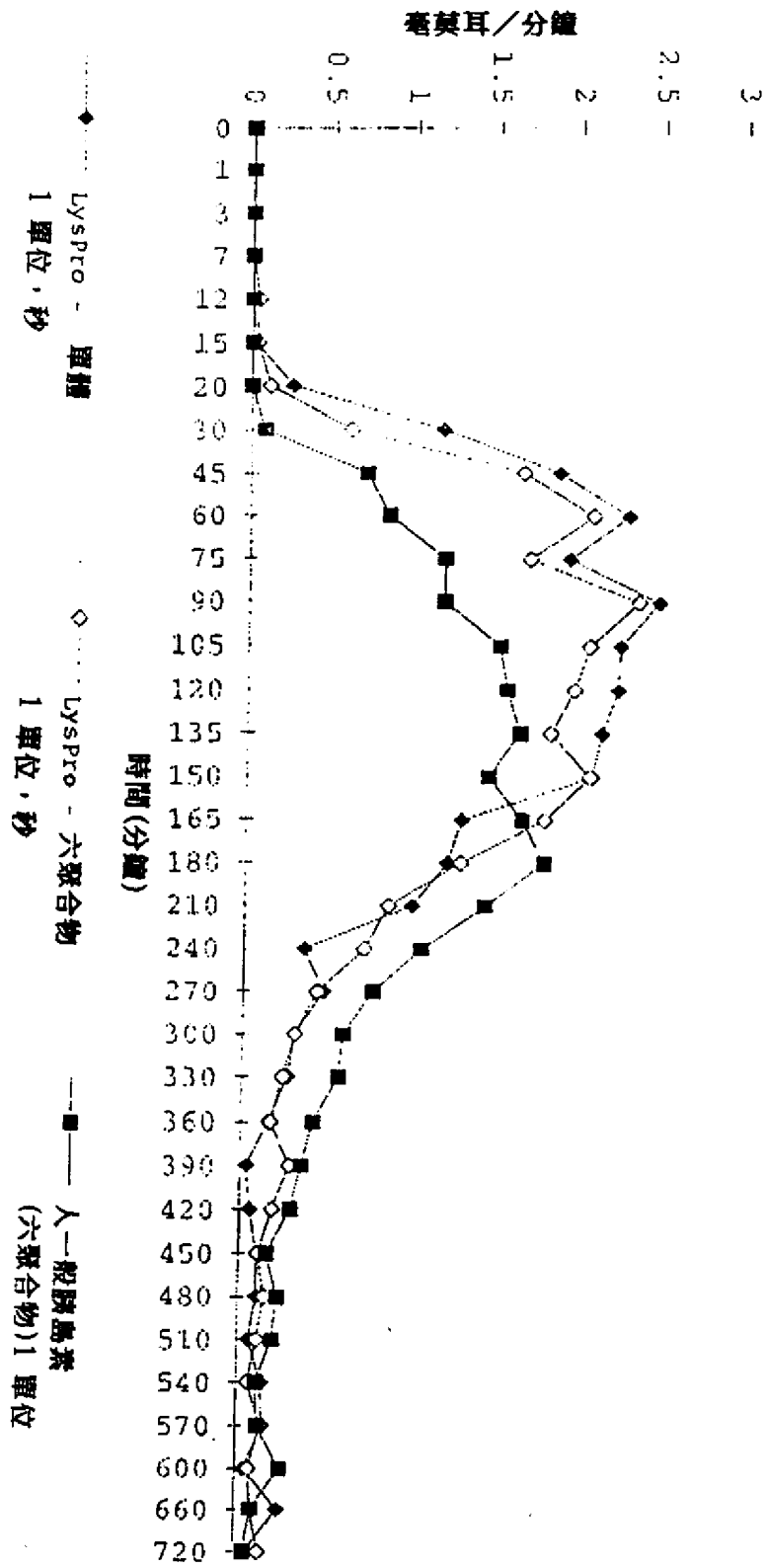


圖 1

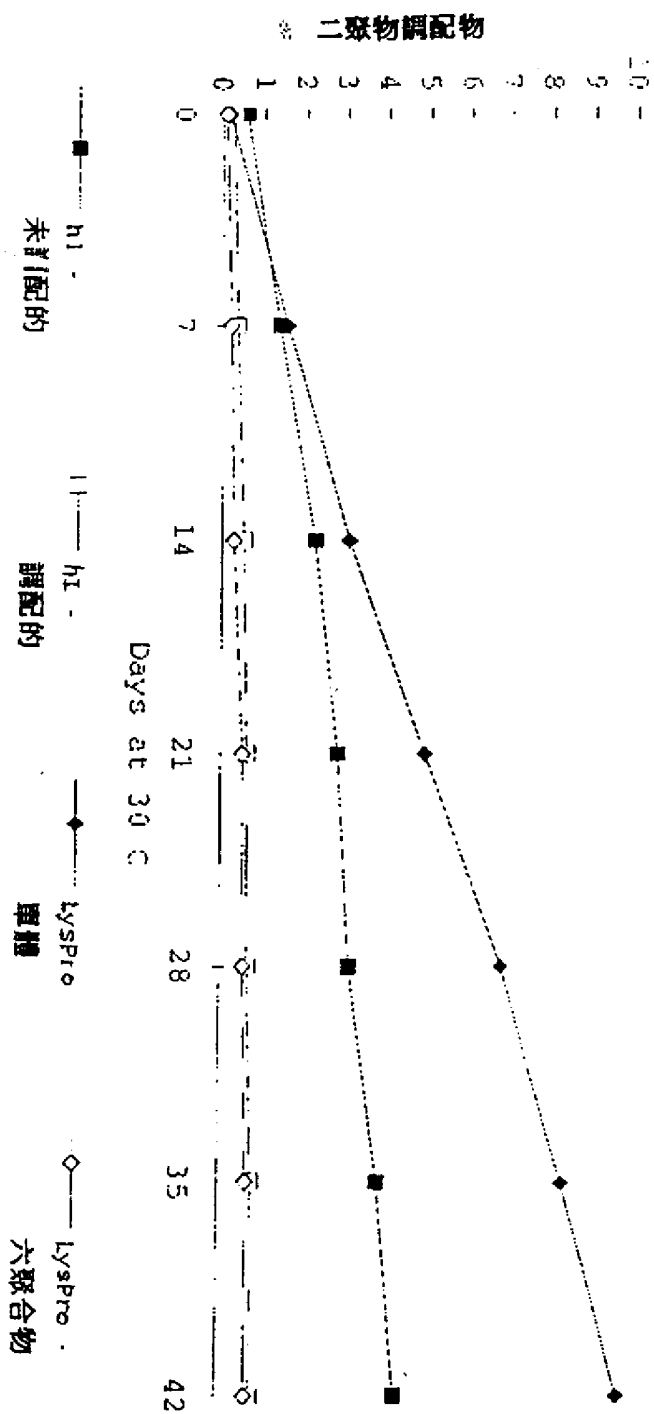


圖 2

421596

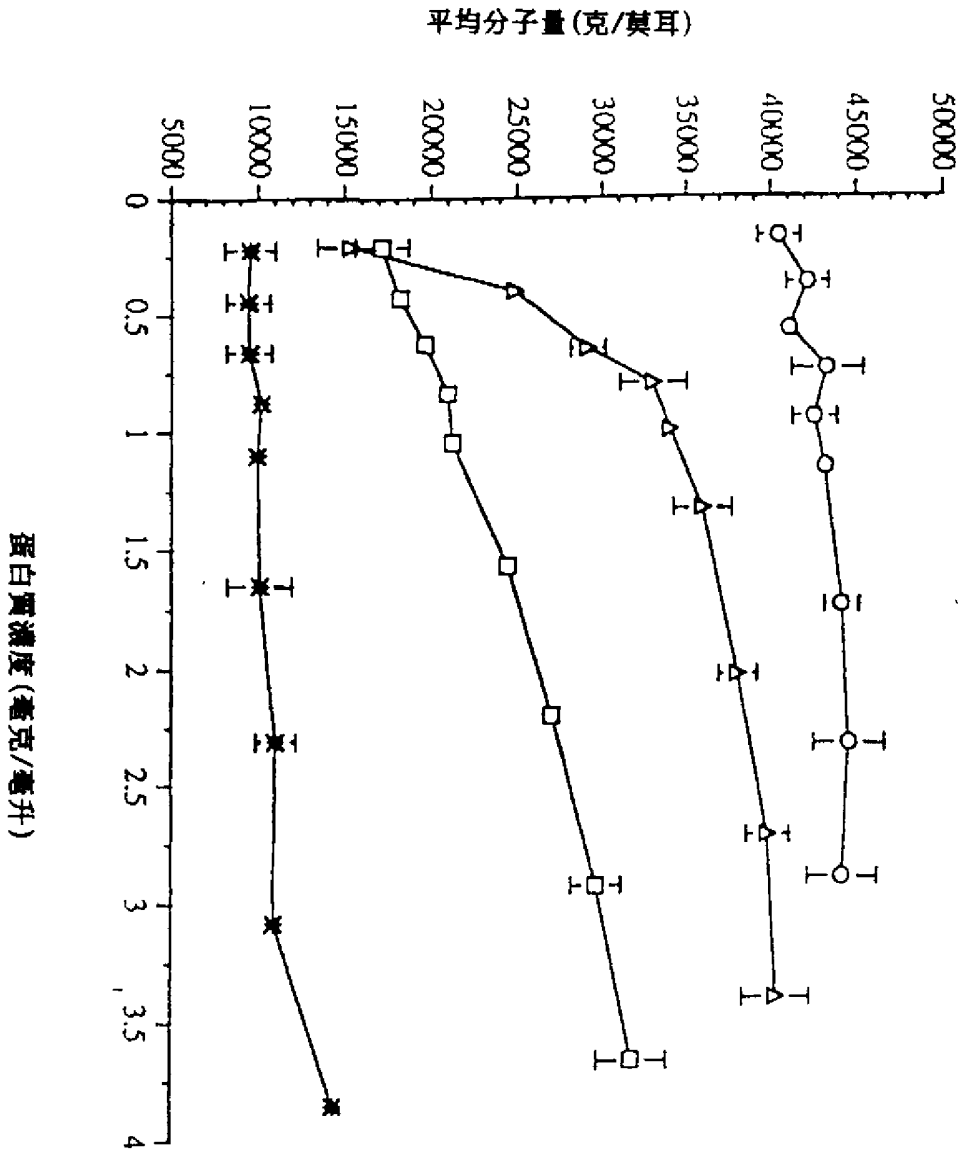


圖 3

公 告 本

申請日期	83.06.24
案 號	83105767
類 別	C07K ¹⁴ /62, A61K ³⁸ /28

中文說明書修正頁(88年7月)

A4
C4
年 月 日 修正
88. 7. 23 補充

(以上各欄由本局填註)

421596

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含人類胰島素類似物複合物之醫藥組合物及溶液
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SOLUTIONS COMPRISING INSULIN ANALOG COMPLEXES"
二、發明 創作人	姓 名	1.戴尼·李·巴卡耶沙 2.大衛·納特里西普·伯姆 3.布魯斯·西爾·法蘭克 4.亨利·艾肯·哈維 5.亞倫·哈渥德·培克
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1.美國印第安那州印第安那普利市羅傑街7572號 2.美國印第安那州印第安那普利市東夏哈街9909號 3.美國印第安那州印第安那普利市春林街9377號 4.美國印第安那州印第安那普利市布拉姆蕭路6156號 5.美國印第安那州印第安那普利市北公園街5354號
	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
代 表 人 姓 名	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
代 表 人 姓 名		彼得·G·史君格

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

修正
年月日
85.5.08 補充

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

美

1994.6.16. 08/260,634

有關微生物已寄存於：

, 寄存日期：

, 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要(發明之名稱：含人類胰島素類似物複合物之醫藥組合物及溶液)

一種用於治療糖尿病之含人類胰島素類似物複合物之非經腸道醫藥組合物，其複合物包括：六分子的人類胰島素類似物，其中位置 B28 之 Pro 被 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 取代；且位置 B29 之 Lys 係 Lys 或經 Pro 取代；des(B28-B30) 人類胰島素或 des(B27) 人類胰島素；二個鋅離子，及至少三分子的酚衍生物，其選自間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚混合物；

致使此組合物具有一種鋅-酚六聚合物複合物，其具有比人類胰島素更快吸收率，該組合物與人類胰島素對抗化學降解作用比較，具一樣之穩定性。

英文發明摘要(發明之名稱：“PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND SOLUTIONS COMPRISING INSULIN ANALOG COMPLEXES”)

The present invention discloses a parenteral pharmaceutical composition of a human insulin analog complex, for use in the treatment of diabetes, which complex comprises: six molecules of human insulin wherein Pro at position B28 is substituted with Asp, Lys, Leu, Val, or Ala; and Lys at position B29 is Lys or substituted with Pro; des(B28-B30)-human insulin; or des(B27)-human insulin; two zinc ions; and at least three molecules of a phenolic derivative selected from the group consisting of m-cresol, phenol, or a mixture of m-cresol and phenol; such that the composition is of a zinc-phenol hexamer complex which has a faster rate of absorption than human insulin, the composition being equally stable when compared to human insulin against chemical degradation.

六、申請專利範圍

年	月	日	修正 補充
88.	7.	23	

公 告 本

1. 一種用於治療糖尿病之含人類胰島素類似物複合物之非經腸道醫藥組合物，其複合物包括：六分子的人類胰島素，其中位置 B28 之 Pro 被 Asp、Lys、Leu、Val 或 Ala 取代；且位置 B29 之 Lys 係 Lys 或經 Pro 取代；des(B28-B30) 人類胰島素或 des(B27) 人類胰島素；二個鋅離子，及至少三分子的酚衍生物，其選自間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚混合物；
致使此組合物具有一種鋅-酚六聚合物複合物，其具有比人類胰島素更快吸收率，該組合物與人類胰島素對抗化學降解作用比較，具一樣之穩定性。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之非經腸道醫藥組合物，其另含有等張劑及生理上可耐受的緩衝劑。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，其包括 3.5 毫克/毫升人類胰島素類似物，14 至 35 微克/毫升鋅及 23 至 35 mM 酚衍生物。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，其中酚衍生物係間甲苯酚及酚之混合物。
5. 根據申請專利範圍第 3 項之非經腸道醫藥組合物，其中酚衍生物係間甲苯酚及酚之混合物。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，其包括 3.5 毫克/毫升人類胰島素類似物，19.7 微克/毫升鋅，29mM 間甲苯酚，7mM 磷酸鈉及 16 毫克/毫升甘油。
7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之非經腸道醫藥組合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

- 其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
8. 根據申請專利範圍第3項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
 9. 根據申請專利範圍第5項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
 10. 根據申請專利範圍第6項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 $\text{Lys}^{\text{B28}}\text{Pro}^{\text{B29}}$ 人類胰島素。
 11. 根據申請專利範圍第1或2項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 12. 根據申請專利範圍第3項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 13. 根據申請專利範圍第5項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 14. 根據申請專利範圍第6項之非經腸道醫藥組合物，其中人類胰島素類似物係 Asp^{B28} 人類胰島素。
 15. 一種包含人類胰島素類似物複合物之溶液，該複合物包括：六分子的人類胰島素類似物，二個鋅離子，及至少三分子的酚衍生物，其選自間甲苯酚、酚、或間甲苯酚與酚混合物；使此類似物複合物為六聚合物；其中人類胰島素類似物係其中位置B28之Pro被Asp、Lys、Leu、Val或Ala取代，位置B29之Lys係Lys或Pro之人類胰島素， $\text{des}(\text{B28-B30})$ 人類胰島素或 $\text{des}(\text{B27})$ 人類胰島素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第15項之溶液，其中該胰島素類似物為 Asp^{B28}-人類胰島素。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

421596

83105767

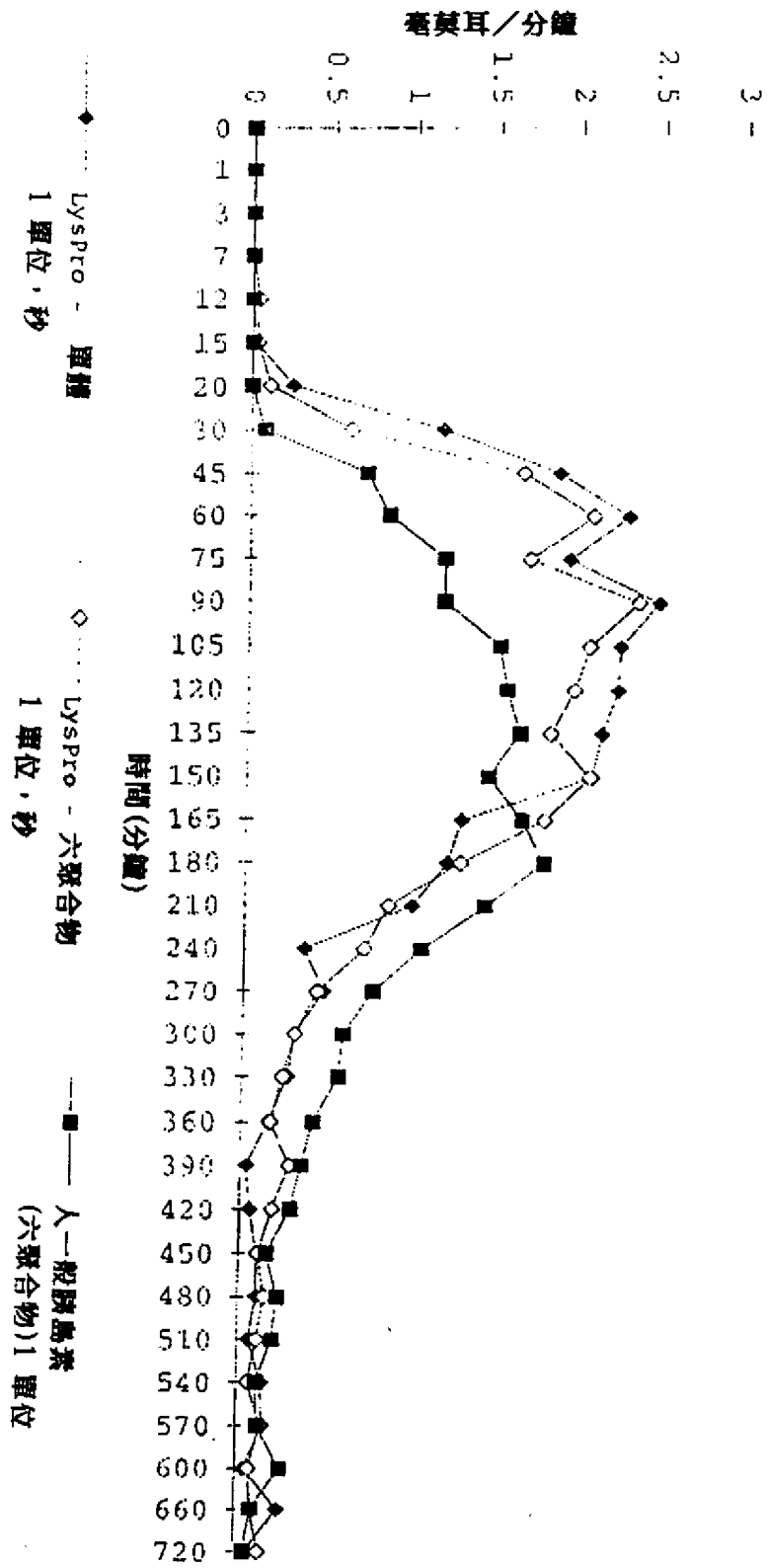


圖 1

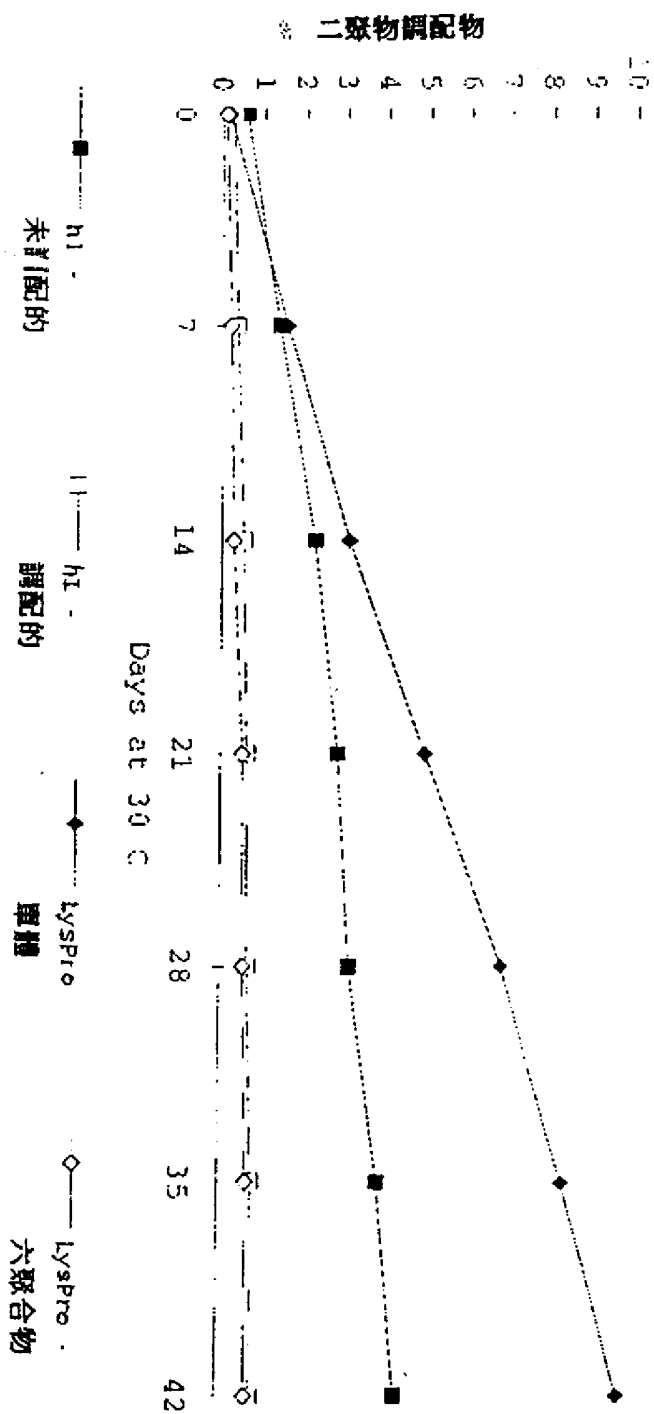


圖 2

421596