

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/28

A61K 47/10



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97195648.0

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1120019C

[22] 申请日 1997.6.19 [21] 申请号 97195648.0

[30] 优先权

[32] 1996.6.20 [33] DK [31] 0685/1996

[86] 国际申请 PCT/DK97/00268 1997.6.19

[87] 国际公布 WO97/48414 英 1997.12.24

[85] 进入国家阶段日期 1998.12.18

[71] 专利权人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦巴格斯瓦德

[72] 发明人 E·诺鲁普 L·兰格克扎尔

S·哈维鲁恩德

审查员 张珍丽

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 周中琦

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 含 NaCl 的胰岛素制品

[57] 摘要

本说明书公开了具优良化学稳定性的胰岛素制品，包含人胰岛素或其类似物或衍生物，甘油和/或甘露醇，以及 5-100mM 卤化物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 水性胰岛素制品，包含：

60 - 3000nmol/ml 人胰岛素，其类似物和/或其衍生物，

100-250mM 甘油和/或甘露醇，和

5-100mM 卤化物；

其中所述人胰岛素类似物是指一个或多个氨基酸缺失和/或被其它氨基酸，包括非编码的氨基酸置换的人胰岛素，或含增加的氨基酸，即超过 51 个氨基酸的人胰岛素；

其中所述人胰岛素衍生物，是指其中至少一种有机取代基结合到一个或多个氨基酸上的人胰岛素或其上述类似物。

2. 根据权利要求 1 所述的胰岛素制品，其中卤化物是碱金属或碱土金属卤化物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的胰岛素制品，包含 140-250mM 甘油和/或甘露醇。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的胰岛素制品，包含其中 B28 位为 ASP, Lys, Leu, Val 或 Ala 和 B29 位为 Lys 或 Pro 的人胰岛素类似物或缺失 B28-B30，缺失 B27 或缺失 B30 的人胰岛素。

5. 根据权利要求 4 所述的胰岛素制品，包含其中 B28 位为 ASP 或 Lys，以及 B29 位为 Lys 或 Pro 的人胰岛素类似物。

6. 根据权利要求 4 的胰岛素制品，包含缺失 B30 的人胰岛素。

7. 根据前述权利要求 1 或 2 所述的胰岛素制品，包含 5-60mM 卤化物。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的胰岛素制品，包含具一个或多个亲脂取代基的人胰岛素衍生物。

9. 根据权利要求 8 所述的胰岛素制品，其中胰岛素衍生物选自包含以下人胰岛素衍生物的群体：B29-N^E-豆蔻酰基-去(B30)人胰岛素，B29-N^E-棕榈酰-去(B30)人胰岛素，B29-N^E-豆蔻酰人胰岛素，B29-N^E-棕榈酰人胰岛素，B28-N^E-豆蔻酰 Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素，

B28-N^ε-棕榈酰 Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素, B30-N^ε-豆蔻酰 Thr^{B29}Lys^{B30}人胰岛素, B30-N^ε-棕榈酰 Thr^{B29}Lys^{B30}人胰岛素, B29-N^ε-(N-棕榈酰-γ-谷氨酰基)-去(B30)人胰岛素, B29-N^ε-(N-石胆酰基-γ-谷氨酰基)-去(B30)人胰岛素, B29-N^ε-(ω-羧基十七烷酰基)-去(B30)人胰岛素和 B29-N^ε-(ω-羧基十七烷酰基)人胰岛素。

10. 根据权利要求 9 所述的胰岛素制品, 其中胰岛素衍生物是 B29-N^ε-豆蔻酰基-去(B30)人胰岛素。

11. 根据权利要求 8 所述的胰岛素制品, 包含 10-100mM 卤化物。

12. 根据权利要求 1 或 2 所述的胰岛素制品, 包含胰岛素类似物和胰岛素衍生物。

13. 根据权利要求 12 所述的胰岛素制品, 包含:

240-1200nmol/ml 人胰岛素或胰岛素类似物或胰岛素衍生物。

14. 根据权利要求 1 或 2 所述的胰岛素制品, 包含:

10-40μg Zn/100U 胰岛素。

15. 根据权利要求 1 或 2 所述的胰岛素制品, 包含:

0-5mg/ml 酚类化合物。

16. 根据权利要求 15 所述的胰岛素制品, 包含:

0.5-4.0mg/ml 间-甲苯酚或 0.5-4.0mg/ml 苯酚, 或其混合物。

含 NaCl 的胰岛素制品

引言

本发明涉及水性胰岛素制品，包含人胰岛素或其类似物或衍生物，该制品具有优良的化学稳定性。本发明还涉及含这样的胰岛素制品的肠胃外配方和用于提高胰岛素制品化学稳定性的方法。

发明背景

多尿症是对于人体过度排尿紊乱的通用术语，如在 DM 糖尿病和 DI 糖尿病 (Diabete insipidus) 中。DM 糖尿病是一种代谢紊乱，其中利用葡萄糖的能力部分或完全丧失。全世界有约 2% 的人患糖尿病。

自十九世纪二十年代胰岛素问世以来，已进行了不懈努力以改进 DM 糖尿病的治疗。为帮助避免过高的血糖水平，糖尿病病人通常进行多次注射治疗，由此每餐施用胰岛素。

在 DM 糖尿病的治疗中，建议并采用了多种胰岛素制品，如常规胰岛素，Semilente[®]胰岛素，低精蛋白锌胰岛素，锌胰岛素悬浮液，鱼精蛋白锌胰岛素和 vltalente[®]胰岛素。用胰岛素治疗糖尿病病人已有数十年，为了安全和生命质量，非常需要改进胰岛素制品。一些可买到的胰岛素制品的特征在于快速起作用，而其它制品表现得相对更慢起作用，但多少表现了延长的效应。速效胰岛素制品通常是胰岛素溶液，而迟效胰岛素可以是含通过加入锌盐或通过加入鱼精蛋白或通过上述两者结合沉淀的晶体和/或非晶体胰岛素的悬浮液。另外有些患者使用既速效又长效的制品。这样的制品可以是其中悬浮了鱼精蛋白锌胰岛素晶体的胰岛素溶液。有些患者自己将胰岛素溶液和悬浮液制品按自己需要的比例混合制备最终制品。

人胰岛素由两条肽链组成，即所谓的 A 链和 B 链，分别含有 21 和 30 个氨基酸。A 链和 B 链通过两个胱氨酸二硫键交联。来自大多数其它物种的胰岛素具有相似的结构，但可能在肽链相应位置上有与人胰岛素

不同的氨基酸。

已知为基因操作的方法的发展使得容易地制备很多与人胰岛素类似的胰岛素化合物成为可能。这些胰岛素类似物中，一个或多个氨基酸用其它由核苷酸编码的氨基酸置换。如上所述，因为人胰岛素含有 51 个氨基酸残基，很明显可能有许多胰岛素类似物，而且实际上已制备了许多具目的特性的胰岛素类似物。在用作注射制品的具所需浓度的人胰岛素溶液中，胰岛素分子以六聚体的聚合形式存在 [Brange 等，糖尿病治疗 13，（1990），923 - 954]。相信在皮下注射后，血液吸收率取决于分子大小，并已发现阻碍或抑制六聚体形成的具氨基酸置换的胰岛素类似物有不寻常的速效（Brange 等：Ibid）。对于糖尿病患者，这具有重要的治疗价值。

基于人胰岛素类似的药用制品已例如由 Heinemann 等，Lutterman 等和 Wiefels 等在“Frontiers in Insulin Pharmacology” International Symposium in Hamburg，1992 中描述。

US5 474. 978 公开了一种速效肠胃外制品，包含由六个单体胰岛素类似物，锌离子和至少三个分子的苯酚衍生物组成的人胰岛素类似物的六聚体复合物。

正常地，通过皮下注射施用胰岛素制剂。对于患者，重要的是胰岛素制品的作用方式，即作用于葡萄糖代谢的胰岛素的效应，如从注射起的有效时间。在这种方式中，除了开始起作用的时间，作用的最大值和总持续时间也很重要。患者希望并需要具有不同作用方式的一系列胰岛素制品。一个病人可能在同一天使用具不同作用方式的胰岛素制品。所需作用方式，例如，依赖于当天的时间、患者所吃的任何食品的量 and 成分。

然而，尤其由于笔式注射装置如含 Penfill® 药筒的装置的大量使用，胰岛素的化学稳定性也同等重要。因为在笔式注射装置中胰岛素制品贮存于药筒直到整个药筒用空，对于含 1.5-3.0ml 药筒的装置，在药筒内贮存的时间可能持续至少 1-2 周。在贮存过程中，胰岛素结构中出现共价化学变化。这些变化可能导致活性更低和潜在免疫原性的分子形成，如脱酰胺产物和更高分子量转化产物（二聚体，多聚体等）。对胰岛素

的化学稳定性的全面研究由 Jens Brange 在“胰岛素的稳定性”，Kluwer Academic Publisher, 1994 中给出。

Acta Pharmaceutica Nordica 4 (4), 1992, 149-158 页公开了一些胰岛素制品，其中氯化钠浓度在 0-250mM 的范围内变动。然而，其大部分制品，包括另外含甘油的所有制品，含相当高含量的氯化钠，即大约对应于 120mM 浓度的 0.7%。在此文献中说明了与氯化钠一般对胰岛素制品有稳定作用相反，甘油和葡萄糖导致更多的化学变性。

然而令人吃惊地，目前已表明可在存在甘油和成甘露醇以及相对较低浓度卤化物的情况下得到具优良化学稳定性的胰岛素制品。

定义

对于此处所用的“人胰岛素类似物”，是指一个或多个氨基酸缺失和/或被其它氨基酸，包括非编码的氨基酸置换的人胰岛素，或含增加的氨基酸，即超过 51 个氨基酸的人胰岛素。

对于此处所用的“人胰岛素衍生物”，是指其中至少一种有机取代基结合到一个或多个氨基酸上的人胰岛素或其类似物。

在本文中，单位 U 相当于 6nmol。

本发明涉及水性胰岛素制品，包含：

人胰岛素，其类似物和/或其衍生物，

甘油和/或甘露醇，和

5-100mM 卤化物。

上述胰岛素制品具更高的化学稳定性，例如反映在贮存后减少了二聚体和多聚体及脱酰胺胰岛素的形成。而且，存在相对低含量的卤化物不损害物理稳定性，并且长期贮存胰岛素制品也不会引起胰岛素沉淀。

卤化物优选地是碱金属或碱土金属卤化物，更优选地氯化物，如氯化钠。

甘油和/或甘露醇优选地以相当于浓度 100-250mM，更优选地 140-250mM，甚至更优选地 160-200mM 的含量存在。

本发明对于含人胰岛素的类似物和/或衍生物的制品特别有利。因此，根据本发明的水性胰岛素制品优选地含有一种或多种人胰岛素的速效类似物，尤其其中 B28 位为 Asp, Lys, Leu, Val 或 Ala 和 B29 位为 Lys 或 Pro 的类似物或缺失 (B28-B30)，(B27) 或缺失 (B30)

的人胰岛素。胰岛素类似物优选地选自其中 B28 位为 Asp 或 Lys，以及 B29 位为 Lys 或 Pro 的人胰岛素类似物。最优选的类似物是 Asp^{B28} 人胰岛素或 Lys^{B28} Pro^{B29} 人胰岛素。

在此实施方案中，胰岛素制品优选地含 5-60mM，更优选地 5-40mM 的卤化物。

另一个实施方案中，根据本发明的胰岛素制品包括具有延长的作用方式的胰岛素衍生物，如含一个或多个亲脂取代基的胰岛素。优选的亲脂胰岛素是酰基胰岛素，包括在 WO95/07931（Novo Nordisk A/S）中描述的那些，例如其中 Lys^{B29} 的 ε-氨基含有酰基取代基，包含至少 6 个碳原子的人胰岛素衍生物。

优选的胰岛素衍生物如下：

B29-N^ε-豆蔻酰基-去（B30）人胰岛素，B29-N^ε-棕榈酰基-去（B20）人胰岛素，B29-N^ε-豆蔻酰人胰岛素，B28-N^ε-豆蔻酰 Lys^{B28} Pro^{B29} 人胰岛素，B28-N^ε-棕榈酰 Lys^{B28} Pro^{B29} 人胰岛素，B30-N^ε-豆蔻酰 Thr^{B29} Lys^{B30} 人胰岛素，B30-N^ε-棕榈酰 Thr^{B29} Lys^{B30} 人胰岛素，B29-N^ε-（N-棕榈酰-γ-谷氨酰基）-去（B30）人胰岛素，B29-N^ε-（N-石胆酰基-γ-谷氨酰基）-去（B30）人胰岛素，B29-N^ε-（ω-羧基十七烷酰基）-去（B30）人胰岛素和 B29-N^ε-（ω-羧基十七烷酰基人胰岛素）；最优选地是 B29-N^ε-豆蔻酰基-去（B30）人胰岛素。

在此实施方案中，胰岛素制品优选地包含 10-100mM，更优选地 10-70mM 的卤化物。

在特别的实施方案中，本发明的胰岛素制品含胰岛素类似物和胰岛素衍生物。

在本发明优选的实施方案中，胰岛素制品包含：

60-3000nmol/ml，优选地 240-1200nmol/ml 人胰岛素或胰岛素类似物或衍生物，

10-40μg Zn/100U 胰岛素，优选地 10-26μg Zn/100U 胰岛素，和 0-5mg/ml，优选地 0-4mg/ml 酚类化合物。对于酚类化合物，有利地使用 0.5-4.0mg/ml，优选地 0.6-4.0mg/ml 间-甲苯酚或 0.5-4.0mg/ml，优选地 1.4-4.0mg/ml 苯酚，或其混合物。

本发明的胰岛素制品还可包含常用于胰岛素制品的其它成分，例如锌铬合试剂如柠檬酸盐，和磷酸盐缓冲液。

本发明还涉及含本发明的胰岛素制品的肠胃外药物配方。

而且，本发明涉及改进含人胰岛素或其类似物或衍生物的胰岛素制品的化学稳定性的方法，该方法包括向该制品中加入甘油和/或甘露醇和5-10mM 卤化物。

本发明进一步由以下实施例说明，这些实施例不能被解释为限制。

实施例 I

含 100U/ml Asp^{B28} 人胰岛素， 2.6mg/ml 苯酚， 16mg/ml 甘油和可变用量的 Zn 和氯化钠的溶液得到制备。 pH 在 7.2-7.5 的范围内变动。于 37 °C 4 周后的稳定性数据在表 1 中。

表 1

μg Zn/100 U 胰岛素	NaCl (mM)	pH	Asp ^{B28} 去 酰胺胰岛素 的形成(%)	二聚体& 多聚体的 形成(%)
13.1	0	7.2	3.44	1.35
		7.5	3.57	1.36
	5	7.2	3.48	1.53
		7.5	3.31	1.49
	20	7.2	2.54	1.72
		7.5	2.47	1.26
16.3	0	7.2	3.35	1.44
		7.4	3.41	1.46
	5	7.2	1.74	0.95
		7.5	2.58	1.38
	20	7.2	1.91	1.05
		7.5	2.00	1.31
19.6	0	7.2	3.07	1.57
		7.5	2.85	1.80
	5	7.2	2.71	1.36
		7.5	2.24	1.46
	20	7.2	1.56	1.15
		7.5	1.68	1.13
22.8	0	7.2	2.71	2.52
		7.5	2.34	1.45
	5	7.2	2.18	1.95
		7.5	1.90	1.19
	20	7.2	1.51	1.05
		7.5	1.46	1.09

实施例 II

按以下方法制备含溶解的 Asp^{B28} 人胰岛素和可变浓度的氯化钠的胰岛素制品:

通过加入 1.6ml 0.2NHCl 和 49μl 氯化锌 (40mg Zn/ml) 在水中溶解 370.4mg Asp^{B28} 人胰岛素。加混和边向胰岛素溶液加 40g

含 40mg/g 甘油, 3.75mg/g 苯酚和 4.30mg/g 间-甲苯酚的溶液。边混合边加入 20g 含 a) 12.0mg/g 带两个结晶水的磷酸氢二钠 + 5 μ l/g 2N 氢氧化钠, b) 12.0mg/g 带两个结晶水的磷酸氢二钠 + 5 μ l/g 2N 氢氧化钠 + 5mg/g 氯化钠或 C) 12.0mg/g 带两个结晶水的磷酸氢二钠 + 5mg/g 2N 氢氧化钠 + 10mg/g 氯化钠的溶液。将 pH 调节至 pH7.40 \pm 0.05, 加水至 100ml。将 Asp^{B28} 人胰岛素制品导入 Penfill[®] 药筒并用于在 25 $^{\circ}$ C 和 37 $^{\circ}$ C 稳定性测试。在两种不同温度和 13.5mM 磷酸盐浓度, 19.6 μ g Zn/100U 胰岛素及 PH=7.4 时得到的稳定性数据总结在表 2 中。

表 2

加入的 NaCl (mM)	Cl ⁻ 的总浓度(mM)	Asp ^{B28} 去酰胺胰岛素形成(%)	二聚体&多聚体的形成(%)
于 37 $^{\circ}$ C 8 周后的数据			
0	4.4	7.0	1.86
17	20.8	4.2	1.29
34	37.8	3.5	1.07
于 25 $^{\circ}$ C 8 个月后的数据			
0	4.4	6.4	1.0
17	20.8	4.1	0.8
34	37.8	3.7	0.8

实施例 III

按以下方法制备含溶解的 Asp^{B28} 人胰岛素和可变浓度的氯化钠胰岛素制品:

通过加入 1.6ml 0.2N HCl 和 49 μ l 氯化锌溶液 (40mg Zn/ml) 水中溶解 369.4mg Asp^{B28} 人胰岛素。边混和边向溶液中加入 40g 40mg/g 甘油, 3.75mg/g 苯酚和 4.30mg/g 间-甲苯酚的溶液。边混

合边加入 10g 含 24.0mg/g 带两个结晶水的磷酸氢二钠和 11 μ l/g 2N 氢氧化钠的溶液。最后加入不同用量 (0g-4.38g) 含 40mg/g 氯化钠的溶液, 使得混合后氯化钠浓度达到表 4 中所述的水平。将 PH 调节至 7.40 \pm 0.05, 加水至 100ml。将 Asp^{B28} 人胰岛素制品导入 Penfill[®] 药筒并用于在 25 $^{\circ}$ C 和 37 $^{\circ}$ C 稳定性测试。在两种不同温度和 13.5mM 磷酸盐浓度时得到的稳定性数据总结于表 3 中。

表 3

加入的 NaCl (mM)	Cl ⁻ 的总浓度(mM)	Asp ^{B28} 去酰胺胰岛素的形成(%)	二聚体 & 多聚体的形成(%)
于 37 $^{\circ}$ C 6 周后稳定性数据			
5	8.5	4.1	0.99
12.5	16.3	3.6	0.92
20	23.8	3.0	0.87
25	28.8	3.0	0.82
30	33.8	2.8	0.80
于 25 $^{\circ}$ C 12 周后稳定性数据			
0	3.8	2.7	0.36
5	8.5	2.3	0.32
12.5	16.3	1.8	0.39
20	23.8	1.7	0.39
25	28.8	1.8	0.38
30	33.8	1.7	0.38

实施例 IV

按以下方法制备含溶解的 Asp^{B28} 人胰岛素和可变浓度的磷酸盐及氯化钠的胰岛素制品:

通过加入 1.6ml 0.2N HCl 和 49 μ l 氯化锌溶液 (40mg Zn/ml) 在水中溶解 375.7mg Asp^{B28} 人胰岛素。边混和边向溶液中加入 20g 含 80mg/g 甘油, 7.50mg/g 苯酚和 8.60mg/g 间-甲苯酚的溶液。边混合边加入不同用量 (3.71g-6.71g) 含 24.0mg/g 带两个结晶水的磷酸氢二钠和 11 μ l/g 2N 氢氧化钠的溶液。最后加入不同用量 (0g-3.65g) 的含 40mg/g 氯化钠的溶液以在混合后得到表 4 中所

述的氯化钠浓度。将 PH 调节到 7.40 ± 0.05 ，加水至 100ml。将 Asp^{B28} 人胰岛素制品导入 Penfill[®] 药筒并用于在 25 °C 和 37 °C 稳定性测试。在两种不同温度及三种不同的磷酸盐浓度和 19.6mgZn/100U 胰岛素，和 PH=7.4 时得到的稳定性数据总结于表 4，5 和 6 中。

表 4

加入的 NaCl (mM)	Cl ⁻ 的总浓度 (mM)	磷酸盐浓度 (mM)	Asp ^{B28} 去酰胺胰岛素的形成 (%)	二聚体 & 多聚体的形成 (%)
于 37°C 6 周后的数据				
0	3.8	5	4.7	1.4
5	8.8	5	3.7	1.3
10	13.8	5	3.4	1.2
15	18.8	5	3.1	1.1
20	23.8	5	2.7	1.1
25	28.8	5	3.0	0.9
于 25°C 12 周后的数据				
0	3.8	5	2.2	0.5
5	8.8	5	1.7	0.4
10	13.8	5	1.5	0.4
15	18.8	5	1.4	0.4
20	23.8	5	1.3	0.4
25	28.8	5	1.3	0.4

表 5

加入的 NaCl (mM)	Cl ⁻ 的总浓度(mM)	磷酸盐浓度(mM)	Asp ^{B28} 去酰胺胰岛素的形成(%)	二聚体&多聚体的形成(%)
于 37°C 6 周后的数据				
0	3.8	7	4.3	1.2
5	8.8	7	3.6	1.2
10	13.8	7	3.1	1.1
15	18.8	7	3.1	1.0
20	23.8	7	2.9	1.0
25	28.8	7	2.8	1.1
于 25°C 12 周后的数据				
0	3.8	7	2.0	0.5
5	8.8	7	1.7	0.4
10	13.8	7	1.4	0.4
15	18.8	7	1.5	0.4
20	23.8	7	1.4	0.4
25	28.8	7	1.3	0.4

表 6

加入的 NaCl (mM)	Cl ⁻ 的总浓度 (mM)	磷酸盐浓度 (mM)	Asp ^{B28} 去酰胺胰岛素的形成 (%)	二聚体 & 多聚体的形成 (%)
于 37°C 6 周后的数据				
0	3.8	9	4.9	1.2
5	8.8	9	4.0	1.1
10	13.8	9	3.7	1.0
15	18.8	9	3.5	1.0
20	23.8	9	3.5	1.0
25	28.8	9	3.1	0.9
于 25°C 12 周后的数据				
0	3.8	9	n.d.	0.4
5	8.8	9	1.8	0.4
10	13.8	9	1.5	0.4
15	18.8	9	1.5	0.4
20	23.8	9	1.6	0.4
25	28.8	9	1.4	0.4

实施例 V

含 0.6mM B29-N ϵ -豆蔻酰基-去 (B30) 人胰岛素, 1.5 或 4.0mg/ml 苯酚, 5mM 磷酸钠, 13.1 μ g/ml Zn, 和可变用量的氯化钠和甘露醇的溶液得到制备。于 25 °C 贮存 13 周或 37 °C 贮存 8 周后的稳定性数据 (二聚体和多聚体的形成) 表示于以下表 7 中。

表 7

NaCl (mM)	甘露醇 (mg/ml)	苯酚 1.5 mg/ml	苯酚 4.0 mg/ml
		于 37°C 8 周后 二聚体&多聚体的形成(%)	
20	31	0.77	0.77
50	22	0.71	0.71
75	13	0.65	0.70
100	5	0.66	0.68
		于 25°C 13 周后 二聚体&多聚体的形成(%)	
20	31	0.40	0.42
50	22	0.35	0.37
75	13	0.34	0.39
100	5	0.31	0.37

实施例 VI

含 0.6mM B29-N^e-豆蔻酰基-去 (B30) 人胰岛素, 1.5mg/ml 苯酚和 1.72mg/ml 间-甲苯酚, 16mg/ml 甘油或 36mg/ml 甘露醇, 13.1μg/ml Zn, 7mM 磷酸钠, 和可变用量的氯化钠的溶液得到制备。将 PH 调节到 7.5。于 25 °C 贮存 13 周或 37 °C 贮存 8 周后的稳定性数据 (二聚体和多聚体的形成) 表示于以下表 8 中。

表 8

NaCl (mM)	甘油 16 mg/ml	甘露醇 36 mg/ml
于 37°C 8 周后 二聚体&多聚体的形成(%)		
5	2.55	2.28
10	2.25	1.90
20	1.82	1.61
30	1.83	n.d.
40	1.78	1.56
50	1.68	n.d.
于 25°C 13 周后 二聚体&多聚体的形成(%)		
5	1.08	1.05
10	0.98	0.84
20	0.80	0.71
30	0.80	n.d.
40	0.79	0.70
50	0.72	n.d.