(19) DANMARK

(12) **PATENTSKRIFT** (11) **169233 B1**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **0521/89**

(22) Indleveringsdag: **03 feb 1989**

(41) Alm. tilgængelig: **06 aug 1989**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **19 sep 1994**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **05 feb 1988 EP 88810072**

(51) Int.Cl.5 **A 61 K 37/36**
//(A 61 K 37/36,
A 61 K 37:26)

(73) Patenthaver: ***Ciba-Geigy AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH**

(72) Opfinder: **Ernst Rudolf *Froesch; CH, Hans-Peter *Guler; CH, Christoph *Schmid; CH, Juergen *Zapf; CH**

(74) Fuldmægtig: **Dansk Patent Kontor A/S**

(54) **Anvendelse af IGF I til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling og forebyggelse af sekundærvirkninger af hyperinsulinæmi hos diabetikere behandlet med insulin**

(56) Fremdragne publikationer

---

(57) Sammendrag:

521-89

Et farmaceutisk præparat til behandling og forebyggelse af eftervirkninger af hyperinsulinæmi hos diabetikere behandlet med insulin fremstilles ud fra IGF I og en mindre mængde insulin end normalt ved anvendelse af konventionelle farmaceutiske fremgangsmåder.

DK 169233 B1

Den foreliggende opfindelse angår anvendelsen af IFG I til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling og forebyggelse af sekundærvirkninger af hyperinsulinæmi hos diabetikere behandlet med insulin. Ved behandlingen anvendes IFG I og en mindre mængde insulin end normalt.

Insulin regulerer blodglucoseniveauet ved

a) at nedsætte glucoseudstrømningen fra leveren og
b) forøge glucoseoptagelsen i perifere væv, f.eks. muskelvæv og fedtvæv.

Insulin udøver disse virkninger ved vekselvirkning med insulinreceptoren, som findes på de fleste celler. Følsomheden for insulin er en funktion af antallet af insulinreceptorer på de enkelte celler. Dette antal formindskes eller "nedreguleres" af insulin, dvs. at høje insulinkoncentrationer efterfølgende medfører relativ insulinresistens. Tilstande karakteriseret ved en kraftig endogen insulinudskillelse er fedme, type 2 diabetes, hyperlipidæmi type IV ifølge Fredricksen. Ved type 1 diabetes (juvenil Diabetes mellitus, insulinafhængig) er insulinresistens følgen af den perifere indgift af insulin, således at leverens glucosehomøestatiske funktion er svækket, og perifer glucoseoptagelse er kraftig. Behandlingen af fedme, type 2 diabetes (ikke-insulinafhængig) og hyperlipidæmi består primært af kostmæssige foranstaltninger, dvs. begrænsning af kalorieindtagelsen. Patientkompliance er som bekendt dårlig, og der er et behov for nye og bedre behandlingsforanstaltninger. Ved insulinbehandlet type 1 diabetes, opstår hyperinsulinæmi på grund af, at insulin indgives subkutant og ikke intraportalt, således at det indgivne insulin først når til perifere væv, inden det har passeret leveren. Der er behov for at afhjælpe ulemperne ved kraftig insulinudskillelse og hyperinsulinæmi.

Det er kendt, at insulinlignende vækstfaktor I (IGF I) sænker blodglucoseniveauet hos mennesker efter intravenøs bolusinjektion (1). Der er endvidere påvist vækstfremmende virkninger ved IGF I ved adskillige metaboliske tilstande, som har det til fælles, at de medfører lave IGF I niveauer, f.eks. hypofysektomiserede rotter (2) og (5), diabetiske rotter (3) og Snell dværgmus (4).

Det har vist sig, at langvarige infusioner af IGF I hæmmer væksthormonsekretionen. Endvidere er blodglucoseniveauet og det perifere insulinniveau konstant, men niveauerne for C-peptidet falder udtalt, hvilket indicerer, at den endogene insulinudskillelse er nedsat. Under IGF I infusion er der tendens til, at triglycerid, cholesterol og LDL-cholesterol falder, medens HDL-cholesterol stiger. Dette viser, at under IGF I infusioner falder insulinudskillelsen, og at IGF I hjælper til at opretholde glucosehomøestase med betydeligt mindre insulin, hvorved man undgår ulemperne ved hyperinsulinæmi. Der er i det mindste to virkningsmekanismer for IGF I. Som påvist i bolusforsøgene fører IGF I til hypoglycæmi ved primært at forøge glucoseoptagelsen i muskler. Det er muligt, at IGF I infusioner også kan lette glucoseoptagelsen for muskelvæv, og denne virkning er dosisrelateret. Den anden, hidtil ukendte virkning har at gøre med insulinnedbrydning.

Hidtil findes der ingen omtale af hæmningen af insulinudskillelsen under administration af IGF I. Det antages, at administrationen af IGF I fører til et nedsat insulinbehov, hvorved man undgår sekundærvirkningerne ved hyperinsulinæmi.

Opfindelsen angår også anvendelsen af IGF I til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af type 2 diabetikere, personer med fedme eller personer med hyperlipidæmi. Ved behandlingen administreres en effektiv

mængde IGF I alene.

Der kan anvendes IGF I fra en hvilken som helst kilde, såvel naturlige kilder som syntetisk fremstillet. Der foretrækkes rekombinant human IGF I (rhIGF I) fremstillet f.eks. som beskrevet i EP 123.228.

Der kan anvendes en hvilken som helst insulintype, f.eks. svineinsulin, okseinsulin eller fortrinsvis humant rekombinant insulin.

En effektiv mængde defineres som en mængde, der har terapeutisk virkning på de tilstande, som skal behandles.

IGF I indgives intravenøst, subkutant eller intramuskulært i doser fra mellem 24 µg/kg/dag op til 720 µg/kg/ dag eller i tilfælde af kontinuert indgift i doser på 1 µg/kg/time op til 30 µg/kg/time ved henholdsvis to daglige injektioner og ved subkutan infusion, f.eks. via en minipumpe. I løbet af 6 dage kan der indgives i alt 3000 µg/kg svarende til en total dagsdosis på 500 µg/kg.

Når IGF I indgives sammen med insulin, anvendes dette i mindre mængder, end hvis det anvendes alene, ned til mængder, som i sig selv har lille virkning på blodglucose-niveauet, dvs. i mængder på mellem ca. 0,1 IE/kg/24 timer op til ca. 0,5 IE/kg/24 timer.

Doseringen skal naturligvis indstilles afhængigt af patientens særlige sygdom, indgiftsvejen, patientens vægt og almentilstand og afhænger i sidste ende af lægens skøn. Man skal være opmærksom på at måle blodglucoseniveauet og undgå hypoglycæmi.

Farmaceutiske præparater til forebyggelse af sekundær-virkninger hos diabetikere omfatter en effektiv mængde IGF I, dvs. en mængde på fra ca. 20 til ca. 300 mg.

På grund af de synergistiske virkninger af kombinationen IGF I og insulin forekommer sidstnævnte i en sådan kombination i en mængde på fra 0,2 op til 10,0 mg.

Sædvanligvis indeholder det farmaceutiske præparat en effektiv mængde af den eller de aktive bestanddele sammen med eller i blanding med uorganiske eller organiske, faste eller flydende, farmaceutisk acceptable bærestoffer, som er egnede fortrinsvis til parenteral indgift.

Den aktive forbindelse anvendes alene eller i kombination med insulin fortrinsvis i form af farmaceutiske præparater, såsom infusionsopløsninger til parenteral indgift, f.eks. subkutan, intramuskulær eller intravenøs indgift. Sådanne opløsninger er fortrinsvis isotoniske vandige opløsninger eller suspensioner, som kan fremstilles inden brugen, f.eks. ud fra lyofiliserede præparater, der indeholder den aktive bestanddel alene eller sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærestof. De farmaceutiske præparater kan være steriliserede og/eller indeholde hjælpestoffer, f.eks. konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler og/eller emulgeringsmidler, solubiliserende stoffer, salte til regulering af det osmotiske tryk og/eller puffere. De omhandlede farmaceutiske præparater, der om ønsket kan indeholde andre farmakologisk værdifulde stoffer, fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. ved hjælp af konventionelle opløsnings- eller lyofiliseringsfremgangsmåder, og de indeholder fra ca. 0,1 til 100%, især fra ca. 1 til ca. 50%, i tilfælde af lyofilisater op til 100%, af den eller de aktive bestanddele.

Når der foreligger en kombination af IGF I og insulin kan præparatet foreligge på fastlagt form, dvs. forudbestemte mængder af begge aktive bestanddele kombineres i én dosisenhedsform eller i adskilte dosisenhedsformer. I sidstnævnte tilfælde er det muligt at regulere dosis af

hver enkelt forbindelse hver for sig.

De efterfølgende eksempler illustrerer fremstillingen af farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen. I eksemplerne angiver betegnelsen IGF I rekombinant human IGF I (rhIGF I), som er fremstillet under anvendelse af fremgangsmåden ifølge EP 123.228, medmindre andet er anført. Dette stof er karakteriseret kemisk og biologisk og har vist sig at være identisk med højrenset ekstraheret human IGF I. Det samme materiale har været anvendt ved en forudgående undersøgelse på mennesker (1).

Tørampuller indeholdende 50 mg eller 300 mg IGF I: ampuller med et rumfang på henholdsvis 5 ml og 50 ml fyldes med henholdsvis 5 og 30 ml sterilfiltreret 10%'s (v/r) vandig IGF I opløsning og lyofiliseres. Infusionsopløsningen fremstilles ved tilsætning af det pågældende rumfang (5 eller 30 ml) sterilt vand, fysiologisk natriumchloridopløsning eller 0,1 M eddikesyre.

Den terapeutiske blanding indeholder det ønskede antal ampuller, som er nødvendige til én behandlingskur, f.eks. 6 dage, og eventuelt brugsanvisninger, der angiver tidsrummet, hvorunder præparatet bør gives som infusion.

Tørampuller indeholdende henholdsvis 50 mg eller 300 mg IGF I: ampuller med et rumfang på henholdsvis 5 ml og 50 ml fyldes med henholdsvis 5 og 30 ml sterilfiltreret 10%'s (v/r) vandig IGF I opløsning. Der tilsættes insulin, fortrinsvis humant rekombinant insulin, i en mængde på 0,2 mg eller 10 mg, og hætteglassene lyofiliseres. Infusionsopløsningen fremstilles ved at tilsætte det pågældende rumfang (5 eller 30 ml) sterilt vand, fysiologisk natriumchloridopløsning eller 0,1 M eddikesyre.

Den terapeutiske kombination indeholder det ønskede antal ampuller, som er nødvendige til én behandlingskur, f.eks. til 6 dage, og eventuelt brugsanvisninger, som angiver det tidsrum, i løbet af hvilket præparatet skal indgives ved infusion.

Forsøgspersoner.

To mandlige forsøgspersoner (alder/legemsvægt/højde: 1: 38/65/172, 2: 34/61/172) anvendes som normale individer ved denne kliniske test. Deres legemsvægt er ideel, der er ingen kliniske tegn på sygdom, og de indtager ikke medicin. Parametre for rutinemæssig hæmatologi, blodkemi og endocrine forhold ligger inden for normale grænser.

Forsøgsmetode

Basislinieværdier opnås i løbet af en begyndelseskontrolperiode, hvorefter IGF I indgives ved hjælp af kontinuert subkutan infusion i løbet af 6 dage. Denne metode og varigheden af indgiften vælges af hensyn til opnåelse af konstante serumniveauer for IGF I. Undersøgelsen afsluttes med en anden kontrolperiode. Fødeindtagelsen kontrolleres omhyggeligt under hele forsøget og består af 2500 kcal pr. dag (25% protein, dvs. 1,9 g protein pr. kg legemsvægt, 20% fedt og 55% kulhydrat.

Forsøgsperson 1: Begge kontrolperioder varer i 3 dage. På den første behandlingsdag gives IGF I i begyndelsen ved infusion i en skønsmæssig dosis på 32,0 µg pr. kg legemsvægt pr. time. Denne dosis IGF I fremkalder hypoglycæmi (se afsnittet med resultater). 20,0 µg pr. kg legemsvægt pr. time i de næste 5 dage viser sig at være sikker, og blodglucoseniveauet forbliver normalt. Den samlede mængde IGF I, som indgives ved infusion i løbet af 6 dage udgør 184 mg.

Forsøgsperson 2: Begge kontrolperioder varer 5 dage. IGF I indgives ved infusion i samme dosis som til forsøgsperson 1 (20,0 µg pr. kg legemsvægt pr. time) i løbet af i alt 6 dage. Den samlede mængde IGF I, som indgives ved infusion, udgør 167 mg.

Infusionsapparatur: Der anvendes et miniinsulin-infusionsapparatur (MRS 1 Infusor®/Disetronic AG, Burgdorf, Schweiz). IGF I opløses i 0,1 M eddikesyre. Der indgives 25 µl pr. time. Infusørpatronen, som indeholder IGF I, genfyldes efter 3 dage. Et mikrokateter er anbragt under huden på maven. Det skiftes efter 3 dages forløb og anbringes på et sted fjernt fra det første.

Serumniveauer for insulin og C-peptid måles hver morgen i serumprøver fra de fastende forsøgspersoner og hos forsøgsperson 2 også i løbet af den sjette nat med IGF I infusion samt i løbet af en nat flere uger efter infusionen.

Veneblod udtages hver morgen mellem kl. 6 og 7. Det anbringes straks på is og centrifugeres 1 time senere. Serum eller plasma opbevares i portioner af 1 ml ved -20°C. Alle analyser foretages på prøver, som ikke er optøet i forvejen.

24 timers urinopsamling foretages i løbet af undersøgelsen (kl. 6 morgen til kl. 6 morgen). Adskillige alikvoter opbevares ved -20°C.

Analyser

Total IGF I og frit IGF I måles ved hjælp af radioimmunanalyse som tidligere beskrevet (6, 7). Blodglucose bestemmes ved hjælp af en YSI 23A glucoseanalysator. Der anvendes kommercielle analysesæt til bestemmelse af væksthormon (hGH-RIA-Kit, Medipro, Teufen, Schweiz),

insulin (RIA-GNOST insulin, Behringwerke AG, Marburg, Tyskland) og C-peptid (RIA-sæt til humant C-peptid, Medigenix, Fleurus, Belgien). Alle andre analyser er foretaget på afdelingen for klinisk kemi ved universitetshospitalet i Zürich.

Resultater

IGF I dosisresultater hos forsøgsperson 1 (fig. 1)

After 3 kontroldage (uden noget hormon) startes IGF I infusionen kl. 6.30 om morgenen i en mængde på 32,0 µg pr. kg legemsvægt pr. time. Blodglucoseniveauet er 4,4 mmol pr. liter, serumniveauet for total IGF I er 120 ng pr. ml, og serumniveauet for fri IGF I er 20 ng pr. ml. 13,5 timer senere efter infusion af i alt 28,1 mg IGF I og 8 timer efter det sidste måltid er blodglucoseniveauet faldet til 2,6 mmol pr. liter uden nogen som helst kliniske tegn på hypoglycæmi. På dette tidspunkt er serumniveuaet for total IGF I steget til 683 ng pr. ml, og serumniveauet for fri IGF I er 123 ng pr. ml. Infusionen afbrydes natten over og startes igen den efterfølgende morgen kl. 6.30 i en mængde på 20,0 µg pr. kg legemsvægt pr. time. Denne dosis holdes konstant i løbet af de efterfølgende 5 dage hos forsøgsperson 1 og anvendes også under hele 6-dages infusionsperioden hos forsøgsperson 2.

Kliniske iagttagelser

Bortset fra den hypoglycæmiske periode hos forsøgsperson 1 på den første dag med IGF I infusion, iagttages ingen andre hypoglycæmiske tilstande. Begge forsøgspersoner føler sig normale under undersøgelsen. Blodtryk, puls, legemstemperatur og legemsvægt forbliver stabile.

Blodglucose

Blodglucoseniveauet måles dagligt efter faste natten over (mindst 12 timer) og forbliver mellem 3,7 og 4,4 mmol pr. liter i løbet af undersøgelsen. Hos forsøgsperson 2 ligger blodglucoseniveauer målt hver time i løbet af en nat med IGF I infusion mellem 3,6 og 4,4 mmol pr. liter.

Serumniveauer for triglycerider

Serumniveauer for triglycerider hos forsøgsperson 2 bestemmes ved hjælp af en rutinemæssig enzymatisk farvetest (GPO-PAP) med en Hitachi 737 Multi Analyser på blodprøver udtaget om morgenen efter faste natten over.

På lignende måde behandles yderligere tre forsøgspersoner med 20 μg/kg/time IGF I, og serumniveauerne for triglycerider bestemmes.

Resultaterne er anført i den efterfølgende tabel 1.

Tabel 1

Dag	Triglyceridniveau i mmol/l			
	Forsøgs-person 2	Forsøgs-person 3	Forsøgs-person 4	Forsøgs-person 5
-3	1,65	1,59	0,70	-
-2	1,37	-	-	-
-1	1,24	1,54	0,76	1,24
1	1,50	0,98	0,75	1,29
2@	1,12	1,01	0,54	0,61
3@	0,77	0,63	0,63	0,92
4@	0,78	0,99	0,51	0,81
5@	0,74	0,69	0,60	0,48
6@	0,74	0,73	0,69	0,70
7	1,06	1,23	0,52	0,85
8	1,16	1,21	0,70	0,79
9	1,24	0,93	0,57	0,72
11	1,93	1,31	0,58	0,66

Der foretages kontinuert infusion fra dag 1 til dag 6. Værdien på dag 1 bestemmes før starten af infusionen.

Serumniveauer for total IGF I (fig. 2)

I løbet af 2-4 timer efter starten af infusionen stiger IGF I og når niveauer på 700 ng pr. ml efter 13-14 timer. Topniveauer i de to forsøgspersoner er henholdsvis 980 og 920 ng pr. ml. Når infusionen afbrydes, falder IGF I niveauerne til det normale område i løbet af 1 dag.

Serumniveauer af fri IGF I

Niveauer af fri IGF I under kontroldagene ligger mellem 15 og 20 ng pr. ml og mellem 50 og 80 ng pr. ml under kontinuert infusion af IGF I.

Seruminsulinniveauer ved faste (fig. 3)

Alle insulinværdier under faste før, i løbet af og efter infusionen ligger mellem 17 og 77 pmol pr. liter. Lignende værdier findes hos forsøgsperson 2 i løbet af den sjette nat og fem uger efter infusionen i blodprøver udtaget hver time (51-77 pmol pr. liter).

Serumniveauer for C-peptid (fig. 3, 4)

Serumniveauer for C-peptid under faste bestemt hver morgen før og efter infusionen er 450 ± 80 pmol pr. liter, hvorimod alle værdier bortset fra to (henholdsvis 95 og 69 pmol pr. liter) under infusionen ligger under påvisningsgrænsen for analysemetoden (50 pmol pr. liter) (fig. 3). Serumniveauer for C-peptid bestemmes også i løbet af den sjette nat med infusion til forsøgsperson 2: alle værdier bortset fra én kl. 10 om aftenen (98 pmol pr. liter) ligger under 50 pmol pr. liter. I løbet af en kontrolnat fem uger efter infusionen er C-peptidniveauerne

650 ± 440 pmol pr. liter (fig. 4).

Subkutane infusioner af IGF I i en dosis på 20,0 µg pr. kg legemsvægt pr. time til sunde voksne individer er sikker, har ingen indflydelse på det almene velbefindende, blodtrykket, pulsfrekvensen og legemstemperaturen og fører til hypoglycæmi. Under infusionen med IGF I sker der en udtalt formindskelse af triglyceridserumniveauer. Insulinserumniveauer bestemt på fastende forsøgspersoner om morgenen forbliver i det normale område, hvorimod C-peptidniveauer ligger under 50 pmol/l (fig. 3).

Normale insulinniveauer i nærværelse af formindskede C-peptidniveauer, som iagttages under det foreliggende forsøg, indicerer en formindskelse af insulinnedbrydningen og følgelig en forlængelse af dets halveringstid.

IGF I synes at gøre organismen mere følsom over for insulin og er på denne baggrund et potentielt meget interessant terapeutisk middel til behandling af insulinresistens, såsom ved type 2 diabetes, fedme, hyperlipidæmi og naturligvis også type 1 diabetes.

Fig. 1 viser blodglucoseniveauer og fri IGF I serumniveauer på den første dag med kontinuerlig subkutan infusion af rekombinant IGF I i en mængde på 32,0 µg pr. kg legemsvægt pr. time til forsøgsperson 1. Infusionen startes kl. 6.30 om morgenen og afbrydes kl. 8.00 om aftenen, når blodglucoseniveauet er faldet til 2,6 mmol pr. liter. Serumniveauer for fri IGF I er på det tidspunkt steget fra basisniveauer på 20 ng pr. ml til 123 ng pr. ml. M angiver tidspunktet for måltider.

Fig. 2 viser serumniveauer for total IGF I hos to forsøgspersoner før, under og efter 6 dage med konstant subkutan infusion af rekombinant IGF I i en dosis på 20,0 µg pr. kg. legemsvægt pr. time.

Fig. 3 viser serumniveauer for C-peptid og insulin hos to forsøgspersoner før, under og efter 6 dage med konstant subkutan infusion af rekombinant IGF I i en dosis på 20 μg pr. kg legemsvægt pr. time. Den punkterede linie angiver den nedre påvisningsgrænse for analysemetoden.

Fig. 4 viser C-peptidniveauer hos forsøgsperson 2 fra kl. 10 om aftenen til kl. 6 om morgenen i løbet af 6 nætter med IGF I infusion (Δ) og i løbet af en kontrolnat (•) 5 uger senere. Blodglucoseniveauer og insulinniveauer ligger inden for de normale grænser i begge tilfælde. Den punkterede vandrette linie angiver den nedre påvisningsgrænse for analysemetoden.

Litteraturhenvisninger

1. H.P. Guler, J. Zapf, E.R. Froesch. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. N Engl J Med 1987, 317; 137-40.

2. H.P. Guler, P. Zenobi, J. Zapf et al. IGF I and II and recombinant human IGF I are hypoglycemic in the rat, mini-pig, and men. Endocrinology 1986; 118:Suppl:129, abstract.

3. E. Scheiwiller, H.P. Guler, J. Merryweather, C. Scandella, W. Maerki, J. Zapf, E.R. Froesch. Growth restoration of insulin deficient diabetic rats by recombinant human insulin-like growth factor I. Nature 1986; 323:169-71.

4. S. van Buul-Offers, I. Ueda, J.L. Van den Brandle. Biosynthetic somatomedin C (SM-C/IGF-I) increases the length and weight of Snell dwarf mice. Pediatr Res 1986; 20:825-7.

5. H.P. Guler, J. Zapf, E.R. Froesch. S.c. infusion of recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF I) stimulates growth of hypophysectomized rats continuously during 18 days. Proceedings of the 1st European Congress of Endocrinology, Copenhagen 1987; 103, abstract 12-390.

6. J. Zapf, H. Walter, E.R. Froesch. Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. J Clin Invest 1981; 68:1321-30.

7. J. Zapf, C. Hauri, M. Waldvogel, E.R. Froesch. Acute metabolic effects and half-lives of intravenously administered insulin-like growth factors I and II in normal and hypophysectomized rats. J. Clin Invest 1986; 77:1768-75.

PATENTKRAV

1. Anvendelse af IGF I til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling og forebyggelse af sekundærvirkninger af hyperinsulinæmi hos diabetikere behandlet med insulin.

2. Anvendelse af IGF I til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling og forebyggelse af sekundærvirkninger af hyperinsulinæmi hos diabetikere behandlet med insulin ifølge krav 1, kendetegnet ved, at der anvendes IGF I og en mindre mængde insulin end normalt.

3. Anvendelse af IGF I til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af type 2 diabetikere, personer med fedme eller personer med hyperlipidæmi.

4. Anvendelse af IGF I ifølge krav 1, 2 eller 3, kendetegnet ved, at der anvendes rekombinant IGF I.

5. Anvendelse af IGF I ifølge krav 1, 2 eller 3, kendetegnet ved, at IGF I anvendes i en mængde, som tillader administration af fra 24 µg/kg/dag op til 720 µg/kg/dag.

6. Anvendelse af IGF I ifølge krav 1 eller 2, kendetegnet ved, at der foruden IGF I anvendes insulin i mængder, som i sig selv har ringe virkning på blodglucose.

7. Anvendelse af IGF I ifølge krav 1 eller 2, kendetegnet ved, at der foruden IGF I fremstilles insulin i en mængde, som tillader administration af fra 0,2 IE/kg/24 timer op til 0,5 IE/kg/24 timer.

8. Anvendelse af IGF I ifølge krav 1, 2 eller 3, kendetegnet ved, at der fremstilles IGF I, som tillader subkutan eller intravenøs infusion via en minipumpe.

9. Anvendelse af IGF I ifølge krav 1, 2 eller 3, kendetegnet ved, at der fremstilles IGF I, som tillader subkutan, intravenøs eller intramuskulær kontinuert administration i en dosis på fra 1 µg/kg/time op til 24 µg/kg/time.

FIG. 1

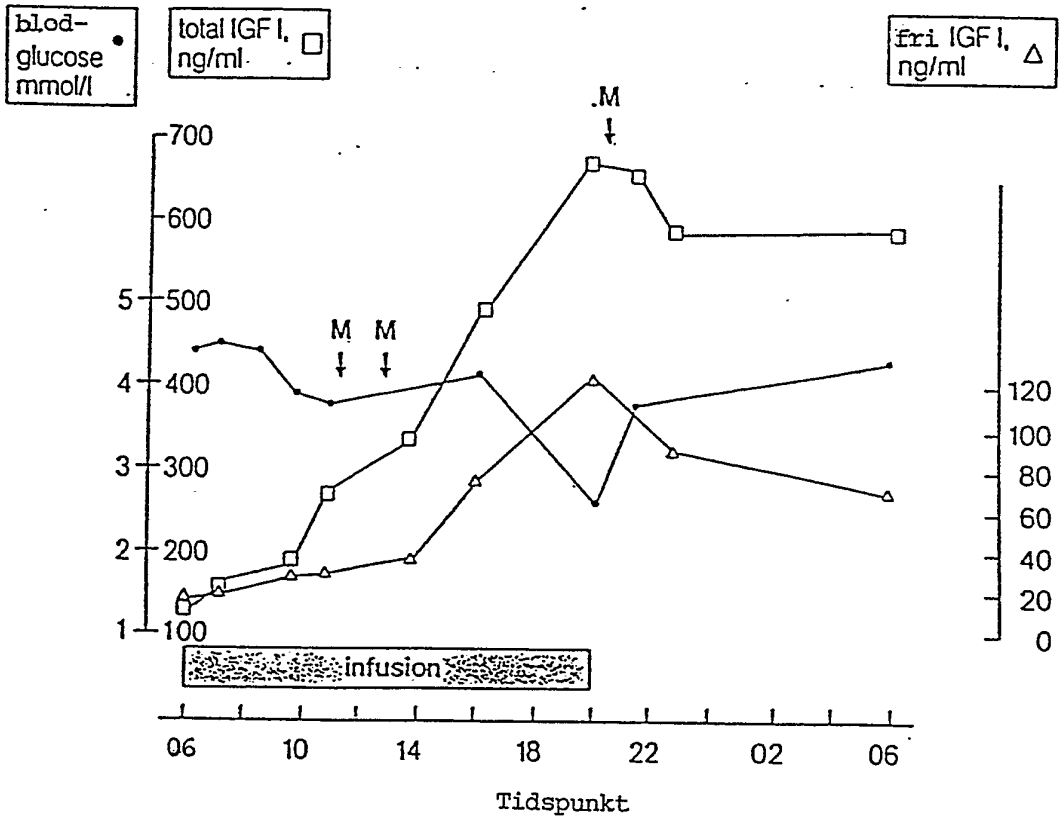

blod-
glucose
mmol/l
total IGF I,
ng/ml
fri IGF I,
ng/ml
.M
M M
700
600
500
400
300
200
100
5
4
3
2
1
120
100
80
60
40
20
0
infusion
06
10
14
18
22
02
06
Tidspunkt

FIG. 2

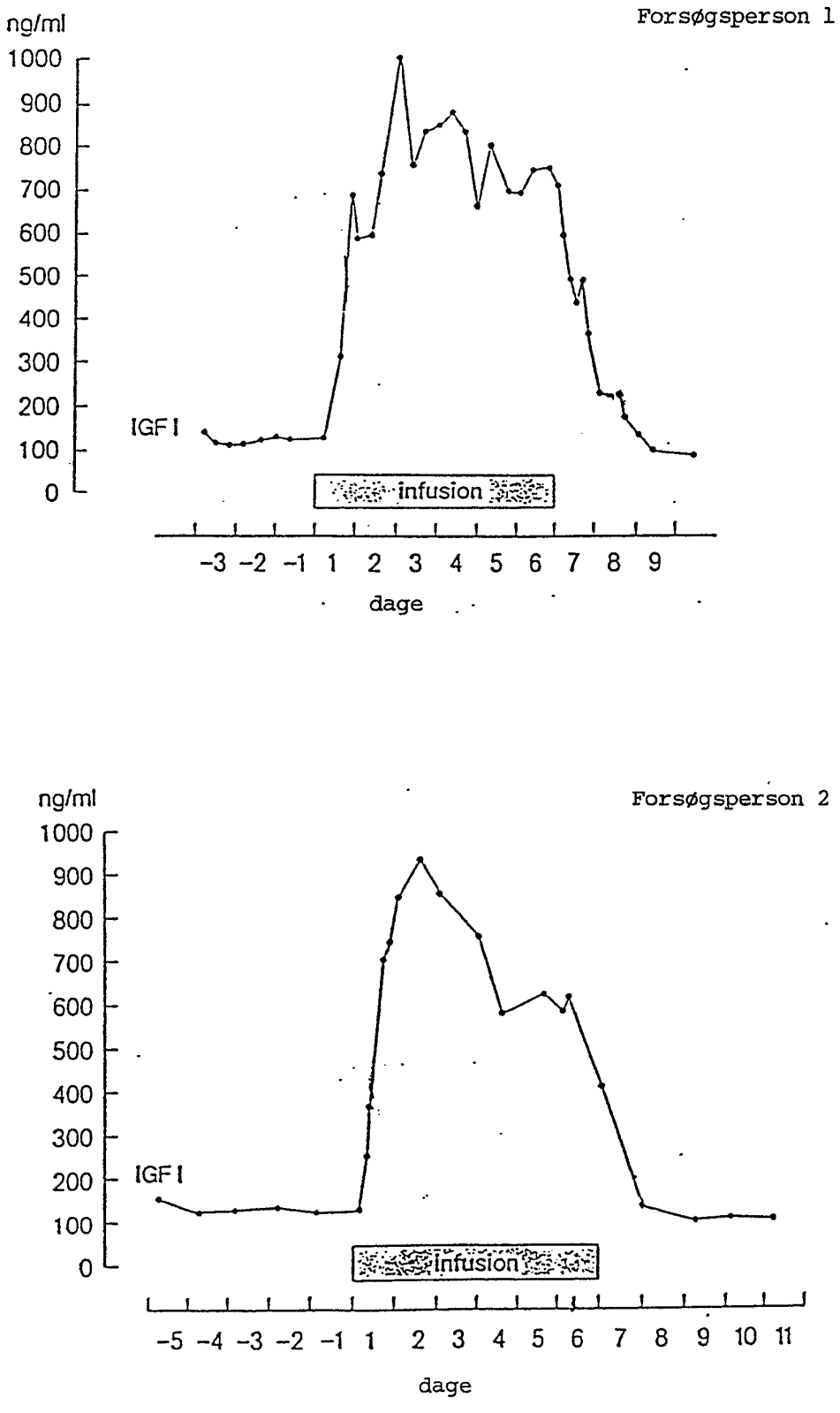
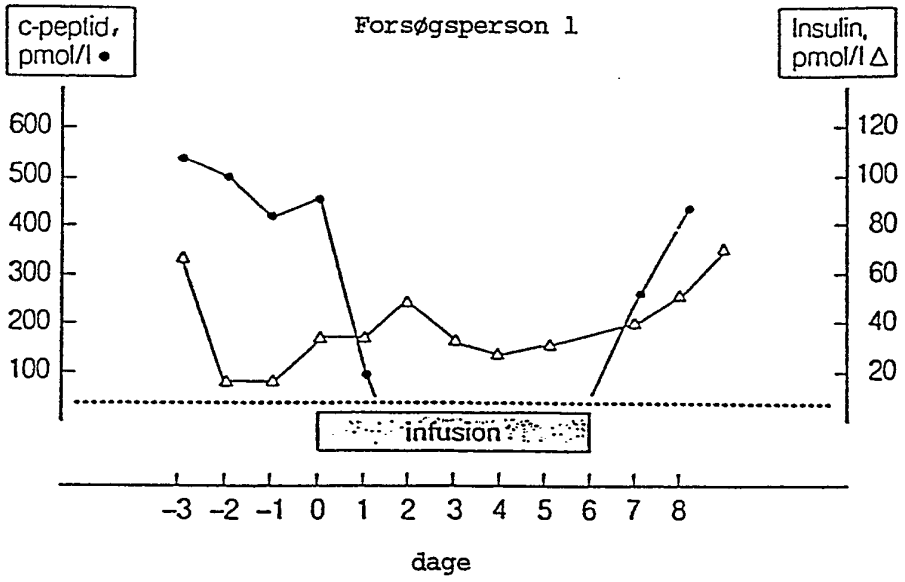

Forsøgsperson 1
ng/ml
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
IGF I
infusion
-3 -2 -1 1 2 3 4 5 6 7 8 9
dage
Forsøgsperson 2
ng/ml
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
IGF I
infusion
-5 -4 -3 -2 -1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
dage

FIG. 3


c-peptid, pmol/l •
Forsøgsperson 1
Insulin, pmol/l Δ
600
500
400
300
200
100
120
100
80
60
40
20
infusion
-3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8
dage

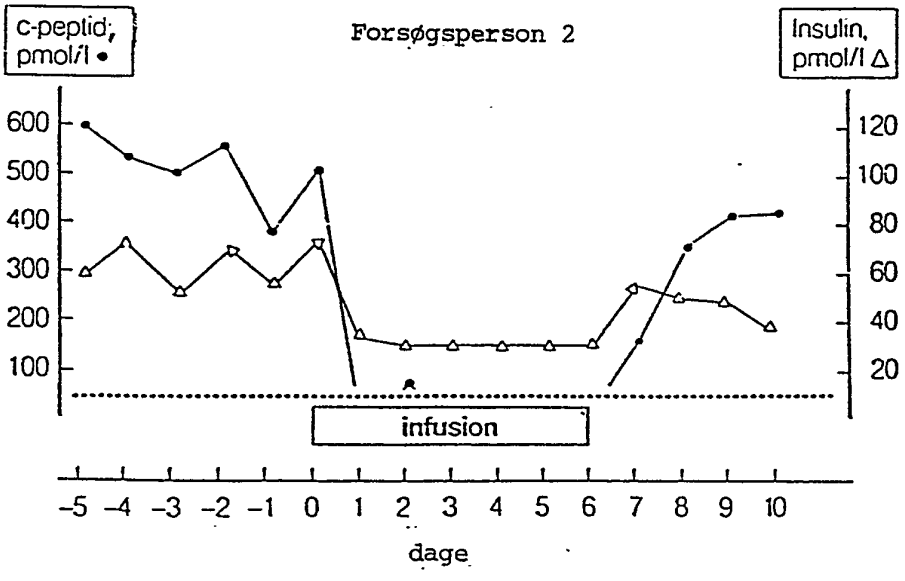
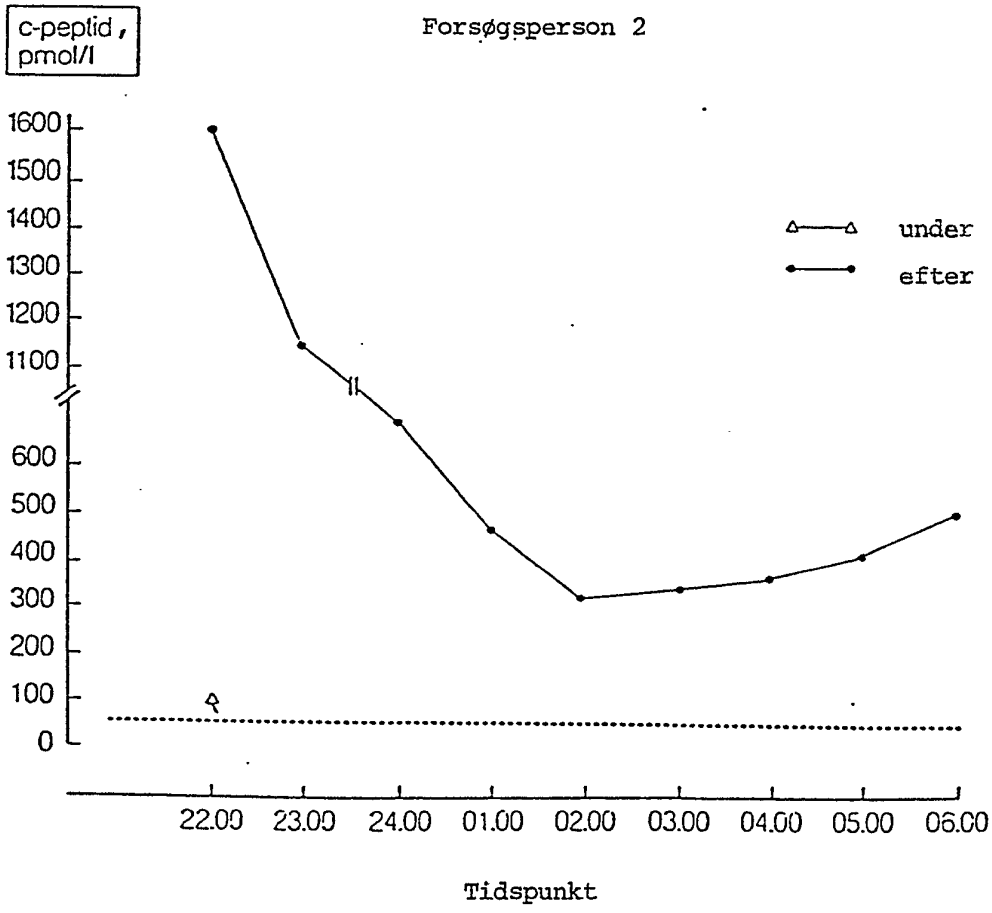

c-peptid, pmol/l •
Forsøgsperson 2
Insulin, pmol/l Δ
600
500
400
300
200
100
120
100
80
60
40
20
infusion
-5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
dage

FIG. 4


c-peptid, pmol/l
Forsøgsperson 2
1600
1500
1400
1300
1200
1100
600
500
400
300
200
100
0
under
efter
22.00
23.00
24.00
01.00
02.00
03.00
04.00
05.00
06.00
Tidspunkt