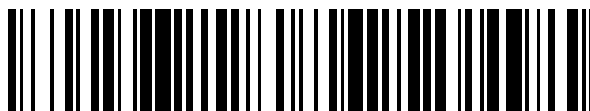


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 354**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/28** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2005** E 15160523 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019** EP 2926828

54 Título: **Una formulación farmacéutica**

30 Prioridad:

**05.10.2004 DK 200401519**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.07.2020**

73 Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)  
Novo Allé  
2880 Bagsværd, DK**

72 Inventor/es:

**BERGLUND, PETTER;  
HAMMELEV, CHARLOTTE;  
ESKILDSEN, LONE;  
MADSEN, JOHANNE;  
OLSEN, HELLE AALUND y  
KIMER, LONE LØGSTRUP**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 774 354 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Una formulación farmacéutica

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de las formulaciones farmacéuticas, en particular a formulaciones que comprenden un análogo de insulina disuelto y cristalino.

## 10 Antecedentes de la invención

En el tratamiento de la diabetes mellitus, se han sugerido y usado muchas variedades de preparaciones de insulina, tales como insulina regular, insulina Semilente<sup>®</sup>, insulina isofana, suspensiones insulina zinc, insulina protamina con zinc e insulina Ultralente<sup>®</sup>. Como los pacientes diabéticos son tratados con insulina durante varias décadas, existe una gran necesidad de preparaciones de insulina que mejoren la calidad de vida y de forma segura. Algunas de las preparaciones de insulina disponibles comercialmente se caracterizan por un inicio de acción rápido y otras preparaciones tienen un inicio relativamente lento pero muestran una acción más o menos prolongada. Las preparaciones de insulina de acción rápida suelen ser soluciones de insulina, mientras que las preparaciones de insulina de acción retardada pueden ser suspensiones que contienen insulina en forma cristalina y/o amorfa precipitadas por la adición de sales de zinc solas o por la adición de protamina o por una combinación de ambas.

Además, algunos pacientes están usando preparaciones que tienen un inicio de acción rápido y una acción más prolongada. Tal preparación puede ser una solución de insulina en donde se suspenden los cristales de insulina protamina. La invención se refiere a tal suspensión en una forma premezclada.

Acta Pharmaceutica Nordica 4(4), 1992, pp. 149-158 describe preparaciones de insulina en las que la concentración de NaCl ha variado en el intervalo de 0 a 250 mM. La mayor parte de las preparaciones, que incluyen todas las preparaciones que además comprenden glicerol, contiene una cantidad bastante alta de NaCl, es decir, 0,7 % correspondiente aproximadamente a una concentración de 120 mM. En este documento se afirma que mientras que el NaCl tiene un efecto estabilizador en las preparaciones de insulina, el glicerol y la glucosa conducen a un mayor deterioro químico.

El documento US 5834422 describe un proceso para preparar preparaciones de insulina que comprenden insulina disuelta y cristalizada, así como también compuestos fenólicos que se añaden antes de la cristalización.

El documento US 5866538 describe preparaciones de insulina con glicerol y/o manitol y bajas concentraciones de NaCl. Esta referencia no describe suspensiones o la presencia de protamina.

El documento US 6127334 describe suspensiones de insulina AspB<sup>28</sup> que contiene ácido clorhídrico, solución de ZnCl<sub>2</sub>, solución de sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, monohidrogenofosfato de disodio y agua. Otros ejemplos incluyen los ingredientes anteriores que incluyen manitol y/o NaCl y/o Lys<sup>B28</sup>-Pro<sup>B29</sup>-insulina. Por lo tanto, los ejemplos difieren tanto en los ingredientes como en los métodos de preparación de la formulación. Las preparaciones resuelven el problema de proporcionar suspensiones que sean resistentes al estrés físico.

El documento US 5547930 describe soluciones de insulina AspB<sup>28</sup> que contiene ácido clorhídrico, solución de ZnCl<sub>2</sub>, solución de sulfato de protamina, m-cresol, fenol, glicerol, monohidrogenofosfato de disodio y agua. Por lo tanto, los ejemplos difieren tanto en los ingredientes como en los métodos de preparación.

La invención proporciona así un proceso novedoso para preparar formulaciones para suspensiones de insulina aspart, y las formulaciones así producidas.

## Descripción de la invención

Por "análogo de insulina" como se usa en la presente descripción se refiere a un polipéptido que tiene una estructura molecular que puede derivarse formalmente de la estructura de una insulina de origen natural, por ejemplo, la de la insulina humana, mediante la delección y/o la sustitución de al menos un residuo de aminoácido que aparece en la insulina natural y/o mediante la adición de al menos un residuo de aminoácido. Los residuos de aminoácidos adicionales y/o sustituidos pueden ser residuos de aminoácidos codificables u otros residuos de aminoácidos de origen natural o residuos de aminoácidos puramente sintéticos. En un aspecto de la invención, se modifican un máximo de 6 aminoácidos. En un aspecto de la invención, se modifican un máximo de 5 aminoácidos. En un aspecto de la invención, se modifican un máximo de 4 aminoácidos. En un aspecto de la invención, se modifican un máximo de 3 aminoácidos. En un aspecto de la invención, se modifican un máximo de 2 aminoácidos. En un aspecto de la invención, se modifica 1 aminoácido.

Los análogos de insulina pueden ser tales en donde la posición 28 de la cadena B puede modificarse del residuo de Pro natural a Asp, Lys, o Ile. Además, la Asn en la posición A21 puede modificarse a Ala, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu,

- Met, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val, en particular a Gly, Ala, Ser, o Thr y preferentemente a Gly. Además, la Asn en la posición B3 puede modificarse a Lys o Asp. Otros ejemplos de análogos de insulina son la insulina humana des (B30), los análogos de insulina en donde uno o ambos de B1 y B2 se ha eliminado; los análogos de insulina en donde la cadena A y/o la cadena B tienen una extensión N-terminal y los análogos de insulina en donde la cadena A y/o la cadena B tienen una extensión C-terminal. Son análogos de insulina adicionales tales en donde uno o más de B26-B30 han sido eliminados. Si uno o más de los residuos de aminoácidos en las posiciones B26-B30 se han eliminado, el residuo de aminoácidos C-terminal de la cadena B será Lys. En un aspecto de la invención, el análogo de insulina es AspB<sup>28</sup>.
- En el contexto de la presente invención, el término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo razonable alrededor del valor mencionado. El término puede representar el intervalo que está determinado por la precisión de la medición. En otras modalidades, el término "aproximadamente" está dentro de +/- 10 % del valor.
- En el contexto de la presente invención, "un" o "una/uno" significa uno o más.
- En el presente contexto, la unidad "U" corresponde aproximadamente a 6 nmol/mL
- En la presente invención, la cantidad de una sal se refiere a la cantidad de sal añadida a la preparación de insulina, por ejemplo en forma de NaCl. En la formulación pueden existir otras fuentes de sal. Sin embargo, en la presente invención, la cantidad de sal presente se refiere a la adición externa de sal.
- En el presente contexto, sal significa una sal fisiológicamente aceptable. En un aspecto de la invención, la sal se deriva de Litio, Sodio, Potasio, Magnesio o Calcio, y Cl, Br, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>. En un aspecto de la invención, la sal es NaCl.
- En la presente invención, "un compuesto fenólico" se refiere al propio fenol, derivados del mismo y mezclas de fenol y/o sus derivados. Los derivados del fenol son, por ejemplo, cresol en los diferentes isómeros o-, m- y p-cresol. En un aspecto de la invención, el cresol usado en la presente invención es m-cresol. En un aspecto de la invención, un compuesto fenólico significa una mezcla de fenol y m-cresol.
- La presente invención se refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica que comprende insulina humana Asp<sup>B28</sup>, protamina, Zn<sup>++</sup>, un tampón, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico y sal, en donde la relación en peso de insulina humana Asp<sup>B28</sup> disuelta a cristalina es 30:70, en donde dicho proceso comprende las siguientes etapas:
- Preparar la Solución I al disolver 2,50 g de dihidrato de fosfato de disodio y 0,88 g de cloruro de sodio en agua para inyección, luego se añaden 1,24 g de fenol, 8 g de glicerol y 4,6 g de hidróxido de sodio 2N durante la mezcla y se añade agua hasta completar 450 ml.
  - La Solución II se prepara al disolver 0,88 g de cloruro de sodio, 1,24 g de fenol y 4 g de glicerol en agua, luego se añaden 0,64 g de sulfato de protamina en solución mientras se mezclan y 7,5 g de insulina humana Asp<sup>B28</sup> disuelta en agua añadiéndole 3,4 g de ácido clorhídrico 2 N y se añadió 1,04 g de solución de cloruro de zinc (4 mg/ml) a la solución mientras se mezclaba, y finalmente se añadió agua hasta completar 500 ml.
  - Las soluciones I y II se mezclan y el pH de la suspensión, si es necesario, se reajusta a aprox. 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 1000 ml.
  - La suspensión resultante ahora se deja cristalizar.
  - La Solución III se prepara al disolver 0,62 g de fenol, 3,54 g de metacresol y 16 g de glicerol, y se añade agua hasta completar 900 ml.
  - La Solución III y la mezcla de cristalización se mezclan y el pH de la suspensión si es necesario, se reajusta a 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 2000 ml.
- La presente invención proporciona además a un proceso para preparar una formulación farmacéutica que comprende insulina humana Asp<sup>B28</sup>, protamina, Zn<sup>++</sup>, un tampón, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico y sal, en donde la relación en peso de insulina humana Asp<sup>B28</sup> disuelta a cristalina es 30:70, en donde dicho proceso comprende las siguientes etapas:
- Preparar la Solución I al disolver 2,50 g de dihidrato de fosfato de disodio y 0,88 g de cloruro de sodio en agua para inyección, luego se añaden 1,24 g de fenol, 8 g de glicerol y 4,6 g de hidróxido de sodio 2N durante la mezcla y se añade agua hasta completar 450 ml.
  - La Solución II se prepara al disolver 0,88 g de cloruro de sodio, 1,24 g de fenol y 4 g de glicerol en agua, luego se añaden 0,64 g de sulfato de protamina en solución mientras se mezclan y 7,5 g de insulina humana Asp<sup>B28</sup> disuelta en

agua añadiéndole 3,4 g de ácido clorhídrico 2 N y se añadió 1,04 g de solución de cloruro de zinc (4 mg/ml) a la solución mientras se mezclaba, y finalmente se añadió agua hasta completar 500 ml.

5 • Las soluciones I y II se mezclan y el pH de la suspensión, si es necesario, se reajusta a aprox. 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 1000 ml.

• La suspensión resultante ahora se deja cristalizar.

10 • La Solución III se prepara al disolver 0,62 g de fenol, 3,54 g de metacresol y 16 g de glicerol, y se añade agua hasta completar 900 ml.

• La Solución III y la mezcla de cristalización se mezclan y el pH de la suspensión si es necesario, se reajusta a 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 2000 ml.

15 La presente invención proporciona además un producto farmacéutico obtenido mediante el proceso de acuerdo con la invención.

20 En un aspecto de la invención, la preparación se refiere a insulina AspB<sup>28</sup> en una suspensión que comprende una relación en peso de insulina AspB<sup>28</sup> disuelta a cristalina de 30:70.

25 En un aspecto de la invención, las preparaciones contienen entre 600 y 6000 nmol/ml de insulina aspart. En un aspecto de la invención, las preparaciones contienen 100 U/ml de insulina aspart. En un aspecto de la invención, las preparaciones contienen 200 U/ml de insulina aspart.

La cantidad de protamina determina la cantidad de insulina aspart cristalina que forma parte de la formulación. La cantidad de protamina determina la relación en peso de insulina aspart disuelta a insulina aspart cristalina, y se ajusta en consecuencia. En una modalidad de la invención, la protamina usada está entre 0,01 y 5,0 mg/ml.

30 En un aspecto de la invención, se añade Zinc. El Zinc puede originarse total o parcialmente de una sal de Zinc tal como cloruro de Zinc, sulfato de Zinc o acetato de Zinc. En un aspecto de la invención, el Zinc añadido está en forma de cloruro de Zinc. La cantidad de Zn<sup>2+</sup> añadido es de 2 Zn<sup>2+</sup>:6 insulina a 5 Zn: 6 insulina.

35 En un aspecto de la invención, el agente de isotonicidad incluido en las preparaciones es glicerol.

40 Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores en donde el agente de isotonicidad está presente en la cantidad de 130-225 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el agente de isotonicidad está presente en la cantidad de 150-200 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el agente de isotonicidad está presente en la cantidad de 160-190 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el agente de isotonicidad está presente en la cantidad de 170-180 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el agente de isotonicidad está presente en una cantidad de aproximadamente 174 mM de la preparación final. En un aspecto de lo anterior, el agente de isotonicidad es glicerol.

45 En un aspecto de la invención, se incluyen tampones en las preparaciones. Los tampones adecuados son, en principio, cualquier tampón farmacéuticamente aceptable para la administración humana. En una modalidad adicional de la invención el tampón se selecciona del grupo que consiste en acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de disodio, fosfato de sodio y tris(hidroximetil)-aminometano, bicina, tricina, ácido málico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico o sus mezclas. En un aspecto de la invención, el tampón es un tampón de fosfato de sodio. En un aspecto de la invención, el tampón es dihidrato de fosfato de disodio.

50 En un aspecto de la invención, el tampón está en la cantidad de 2-20 mM. En un aspecto de la invención, el tampón está en la cantidad de 6-10 mM. En un aspecto de la invención, la cantidad de tampón es de 7 mM. En un aspecto de la invención, el tampón es un tampón de fosfato de sodio. En un aspecto de la invención, el tampón es dihidrato de fosfato de disodio.

55 En aspectos de lo anterior, el agente de isotonicidad es glicerol. El valor de pH de la preparación final es preferible en el intervalo de 7,0 a 7,8.

60 En un aspecto de la invención, la solución combinada que queda para la cristalización contiene 10 a 1000 U/ml de insulina, un análogo o derivado de la misma. En un aspecto de la invención, la solución combinada que queda para la cristalización contiene 100 U/ml de insulina, un análogo o derivado de la misma. En un aspecto de la invención, la solución combinada que queda para la cristalización contiene 200 U/ml de insulina, un análogo o derivado de la misma. En un aspecto de la invención, la solución combinada que queda para la cristalización contiene 400 U/ml de insulina, un análogo o derivado de la misma. En un aspecto del método, el análogo de insulina es AspB<sup>28</sup>.

65

En un aspecto de la invención, la sal, el agente de isotonicidad y un compuesto fenólico están solo en la solución I.  
 En un aspecto de la invención, la sal, el agente de isotonicidad y un compuesto fenólico están solo en la solución II.  
 En un aspecto de la invención, la sal, el agente de isotonicidad y un compuesto fenólico se dividen en la solución I y II.

5 En un aspecto de la invención, la solución combinada que queda para la cristalización contiene solo una fracción de la cantidad total de agente de isotonicidad y un compuesto fenólico, y la sal. Después de la cristalización, se añade la cantidad restante de un compuesto fenólico y/o sal y/o agente de isotonicidad. En un aspecto de la invención, la solución combinada que queda para la cristalización contiene la cantidad total de sal, solo una fracción del agente de isotonicidad y solo una fracción de la cantidad total de un compuesto fenólico. Después de la cristalización, se añade la cantidad restante de un compuesto fenólico y un agente de isotonicidad. En un aspecto de la invención, se añade 10-90 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, se añade 20-85 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, se añade 30-80 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, se añade 40-75 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, se añade 50-70 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, se añade 55-65 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, se añade 60 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, el 80 % de la cantidad total de un compuesto fenólico se añade a la mezcla que se deja para la cristalización. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico restante se añade por separado.

En un aspecto, el compuesto fenólico es fenol o m-cresol, o fenol y m-cresol.

25 En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico está presente en 20-40 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico está presente en 32 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, este compuesto fenólico comprende fenol en una cantidad de 10-20 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico comprende fenol en una cantidad de 14-18 mM. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico comprende fenol en una cantidad de 16 mM de la preparación final.

30 En un aspecto de la invención, el m-cresol está presente en 10-40 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico comprende m-cresol en una cantidad de 10-20 mM. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico comprende m-cresol en una cantidad de 14-18 mM. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico comprende m-cresol en una cantidad de 16 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el compuesto fenólico comprende m-cresol en una cantidad de 16 mM de la preparación final.

En un aspecto de la invención, tanto el fenol como el m-cresol de acuerdo con los aspectos anteriores están presentes en la formulación farmacéutica final.

La preparación de insulina anterior tiene una buena capacidad para resuspender. Como el producto es una suspensión, el usuario final debe resuspender el producto para que tenga una distribución uniforme del producto inyectable. Si el producto no es resuspendible, el producto debe desecharse.

Esto se puede controlar mediante el siguiente procedimiento: El producto se sacude e inspecciona visualmente por el ojo humano en una fuente de luz. El producto debe ser blanco y homogéneo.

En un aspecto de la invención, la resuspensión del producto comprende hacer rodar el producto seguido de un giro invertido del producto.

### Ejemplo I

Una preparación de insulina que contiene insulina humana AspB<sup>28</sup> tanto disuelta como cristalina se preparó de la siguiente manera:

La Solución I se preparó al disolver 2,50 g de dihidrato de fosfato de sodio y 1,17 g de cloruro de sodio en agua para inyección. Se añadieron 1,55 g de fenol, 1,77 g de metacresol, 16 g de glicerol y 4,32 g de hidróxido de sodio 2N durante la mezcla. El pH de la solución se midió a aprox. 9 y se añadió agua hasta completar 900 ml. La Solución II se preparó al disolver 1,17 g de cloruro de sodio, 1,77 g de metacresol, 1,55 g de fenol y 16 g de glicerol en agua. Luego se añadieron 0,45 g de sulfato de protamina en solución a la solución mientras se mezclaba y 7,5 g de insulina humana AspB<sup>28</sup> disuelta en agua al añadirle 3,4 g de ácido clorhídrico 2 N y se añadió 1,04 g de solución de cloruro de zinc (4 mg/ml) a la solución mientras se mezclaba. Se añadió agua hasta completar 800 ml. Las soluciones I y II se mezclan y el pH de la suspensión, si es necesario, se reajusta a aprox. 7.2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Se añadió agua hasta completar 2000 ml.

La suspensión resultante ahora se dejó cristalizar. La forma de los cristales y la cantidad de partículas amorfas se verificaron por microscopía.

En la preparación resultante, la relación en peso de insulina precipitada a disuelta fue 50:50.

5

### **Ejemplo II**

Una preparación de insulina que contiene insulina humana AspB28 tanto disuelta como cristalina se preparó de la siguiente manera:

10

La Solución I se preparó al disolver 2,50 g de dihidrato de fosfato de disodio y 0,88 g de cloruro de sodio en agua para inyección. Se añadieron 1,24 g de fenol, 8 g de glicerol y 4,6 g de hidróxido de sodio 2N durante la mezcla. El pH de la solución se midió a aprox. 10 y se añadió agua hasta completar 450 ml. La Solución II se preparó al disolver 0,88 g de cloruro de sodio, 1,24 g de fenol y 4 g de glicerol en agua. Luego se añadieron 0,64 g de sulfato de protamina en solución a la solución mientras se mezclaba y 7,5 g de insulina humana AspB<sup>28</sup> disuelta en agua al añadirle 3,4 g de ácido clorhídrico 2 N y se añadió 1,04 g de solución de cloruro de zinc (4 mg/ml) a la solución mientras se mezclaba. Se añadió agua hasta completar 500 ml. Las soluciones I y II se mezclan y el pH de la suspensión, si es necesario, se reajusta a aprox. 7.2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Se añadió agua hasta completar 1000 ml.

15

20

La suspensión resultante ahora se dejó cristalizar. La forma de los cristales y la cantidad de partículas amorfas se verificaron por microscopía.

La Solución III se preparó al disolver 0,62 g de fenol, 3,54 g de metacresol y 16 g de glicerol. Se añadió agua hasta completar 900 ml. La Solución III y la mezcla de cristalización se mezclaron y el pH de la suspensión si fue necesario, se reajustó a 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Se añadió agua hasta completar 2000 ml.

25

En la preparación resultante, la relación en peso de insulina precipitada a disuelta fue 70:30.

30

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica que comprende insulina humana AspB28, protamina, Zn<sup>++</sup>, un tampón, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico y sal, en donde la relación en peso de insulina humana AspB28 disuelta a cristalina es 30:70, en donde dicho proceso comprende las siguientes etapas:
- Preparar la Solución I al disolver 2,50 g de dihidrato de fosfato de disodio y 0,88 g de cloruro de sodio en agua para inyección, luego se añaden 1,24 g de fenol, 8 g de glicerol y 4,6 g de hidróxido de sodio 2N durante la mezcla y se añade agua hasta completar 450 ml.
  - La Solución II se prepara al disolver 0,88 g de cloruro de sodio, 1,24 g de fenol y 4 g de glicerol en agua, luego se añaden 0,64 g de sulfato de protamina en solución mientras se mezclan y 7,5 g de insulina humana AspB28 disuelta en agua añadiéndole 3,4 g de ácido clorhídrico 2 N y se añadió 1,04 g de solución de cloruro de zinc (4 mg/ml) a la solución mientras se mezclaba, y finalmente se añadió agua hasta completar 500 ml.
  - Las soluciones I y II se mezclan y el pH de la suspensión, si es necesario, se reajusta a aprox. 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 1000 ml.
  - La suspensión resultante ahora se deja cristalizar.
  - La Solución III se prepara al disolver 0,62 g de fenol, 3,54 g de metacresol y 16 g de glicerol, y se añade agua hasta completar 900 ml.
  - La Solución III y la mezcla de cristalización se mezclan y el pH de la suspensión si es necesario, se reajusta a 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 2000 ml.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar una formulación farmacéutica que comprende insulina humana AspB28, protamina, Zn<sup>++</sup>, un tampón, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico y sal, en donde la relación en peso de insulina humana AspB28 disuelta a cristalina es 30:70, en donde dicho proceso comprende las siguientes etapas:
- Preparar la Solución I al disolver 2,50 g de dihidrato de fosfato de disodio y 0,88 g de cloruro de sodio en agua para inyección, luego se añaden 1,24 g de fenol, 8 g de glicerol y 4,6 g de hidróxido de sodio 2N durante la mezcla y se añade agua hasta completar 450 ml.
  - La Solución II se prepara al disolver 0,88 g de cloruro de sodio, 1,24 g de fenol y 4 g de glicerol en agua, luego se añaden 0,64 g de sulfato de protamina en solución mientras se mezclan y 7,5 g de insulina humana AspB28 disuelta en agua añadiéndole 3,4 g de ácido clorhídrico 2 N y se añadió 1,04 g de solución de cloruro de zinc (4 mg/ml) a la solución mientras se mezclaba, y finalmente se añadió agua hasta completar 500 ml.
  - Las soluciones I y II se mezclan y el pH de la suspensión, si es necesario, se reajusta a aprox. 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 1000 ml.
  - La suspensión resultante ahora se deja cristalizar.
  - La Solución III se prepara al disolver 0,62 g de fenol, 3,54 g de metacresol y 16 g de glicerol, y se añade agua hasta completar 900 ml.
  - La Solución III y la mezcla de cristalización se mezclan y el pH de la suspensión si es necesario, se reajusta a 7,2 mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, y finalmente se añade agua hasta completar 2000 ml.
3. Un producto farmacéutico obtenido por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2.