(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 779 957**

(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 15161696 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020** **EP 2918286**

(54) Título: **Preparación farmacéutica que contiene insulina en forma cristalina así como también solubilizada**

(30) Prioridad:

05.10.2004 DK 200401519

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.08.2020

(73) Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)
Corporate Patents 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 2 779 957 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

Preparación farmacéutica que contiene insulina en forma cristalina así como también solubilizada

Introducción

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de insulina disuelta, un análogo o derivado de esta e insulina cristalina, o un análogo o derivado de esta. Las preparaciones tienen características químicas superiores.

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®, insulina isofana, suspensiones insulina zinc, insulina protamina con zinc e insulina Ultralente®. 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 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 $AspB^{28}$ que contiene ácido clorhídrico, solución de $ZnCl_2$, 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^{B28}-Pro^{B29}-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 $AspB^{28}$ que contiene ácido clorhídrico, solución de $ZnCl_2$, 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.

Por lo tanto, la invención proporciona una formulación novedosa para las suspensiones de insulina, y un nuevo método para preparar la formulación.

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 deleción 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 adicionados 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. Un ejemplo de un análogo de insulina es la insulina humana $AspB^{28}$.

Por “derivado de insulina” como se usa en la presente descripción quiere decir una insulina de origen natural o un análogo de insulina que se ha modificado químicamente, por ejemplo, mediante la introducción de una cadena lateral en una o más posiciones de la cadena principal de insulina o mediante la oxidación o reducción de grupos de los residuos de aminoácidos en la insulina o mediante la conversión de un grupo carboxílico libre a un grupo éster o a un grupo amida. Otros derivados se obtienen mediante la acilación de un grupo amino o un grupo hidroxi libre.

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_4^{2-}, PO_4^{3-}. 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 una formulación farmacéutica que comprende insulina humana Asp^{B28}, protamina, Zn^{++}, un tampón, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico que es una mezcla de fenol y m-cresol, y sal en una cantidad de 7-40 mM, en donde el agente de isotonicidad es glicerol, en donde la relación en peso de insulina humana Asp^{B28} disuelta a cristalina es 30:70, en donde dicha formulación farmacéutica es blanca y homogénea después de agitarse.

En un aspecto de la invención la sal se añade en una cantidad de 10-30 mM en la preparación final. En un aspecto de la invención la sal se añade en una cantidad de 13-26 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención la sal se añade en la cantidad de 17-23 mM en la preparación final. En un aspecto de la invención la sal se añade en la cantidad de 10 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención la sal se añade en la cantidad de 15 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención la sal se añade en la cantidad de 20 mM de la preparación final.

En un aspecto de la invención, las preparaciones contienen entre 600 y 6000 nmol/ml de insulina humana Asp^{B28}. En un aspecto de la invención, las preparaciones contienen 100 U/ml de insulina humana Asp^{B28}. En un aspecto de la invención, las preparaciones contienen 200 U/ml de insulina humana Asp^{B28}.

La cantidad de protamina determina la cantidad de insulina humana Asp^{B28} cristalina en la formulación. La cantidad de protamina determina la relación en peso de insulina humana Asp^{B28} disuelta a insulina humana Asp^{B28} cristalina, y se ajusta en consecuencia. En una modalidad de la invención, la protamina usada está entre 0,01 y 5,0 mg/ml.

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^{2+} añadido es de 2 Zn^{2+}:6 insulina humana Asp^{B28} a 5 Zn: 6 insulina humana Asp^{B28}.

En un aspecto de la invención la formulación comprende un agente de isotonicidad que es glicerol. En un aspecto de la invención, el agente isotónico adicional se selecciona del grupo que consiste en un azúcar o alcohol de azúcar, un aminoácido (por ejemplo, L-glicina, L-histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), un alditol (por ejemplo, 1,2-propanodiol (propilenglicol), 1,3-propanodiol, 1,3-butanodiol) polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) o sus mezclas. Puede usarse cualquier azúcar tal como mono-, di-, o polisacáridos, o glucanos solubles en agua, que incluyen, por ejemplo, fructosa, glucosa, manosa, sorbosa, xilosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, pululano, dextrina, ciclodextrina, almidón soluble, hidroxietil almidón y carboximetilcelulosa de Na. En una modalidad el aditivo de azúcar es sacarosa. El azúcar alcohólico se define como un hidrocarburo C4-C8 que tiene al menos un grupo -OH e incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol y arabitol. En una modalidad, el aditivo de azúcar alcohólico es manitol. Los azúcares o azúcares alcohólicos mencionados

anteriormente pueden usarse individualmente o en combinación. No hay un límite fijo para la cantidad usada, siempre que el azúcar o el alcohol de azúcar sean solubles en la preparación líquida y no afecten adversamente los efectos estabilizantes alcanzados mediante el uso de los métodos de la invención. En un aspecto de la invención, el agente de isotonicidad incluido en las preparaciones es glicerol.

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.

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. Cada uno de estos tampones específicos constituye una modalidad alternativa de la invención. 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.

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.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse mediante un proceso que comprende las etapas de

a) proporcionar una solución ácida que comprende insulina humana Asp^{B28}, una fuente de zinc, una cantidad adecuada de protamina, que comprende opcionalmente además un compuesto fenólico, y/o un agente de isotonicidad, y/o sal y

b) proporcionar una solución alcalina que comprende una sustancia que actúa como un tampón a pH fisiológico, y opcionalmente comprende además sal, y/o compuesto fenólico y/o agente de isotonicidad, y

c) mezclar las soluciones ácidas y alcalinas y

d) dejar la mezcla para formar la composición farmacéutica que comprende una fase soluble que comprende la insulina disuelta, un análogo o derivado de esta, y una fase con la insulina cristalina, un análogo o derivado de esta,

donde se añade 20-85 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en la mezcla que se deja para la cristalización,

y opcionalmente ajustar el pH y opcionalmente añadir una sal restante, y/o agente de isotonicidad y un compuesto fenólico.

En aspectos de lo anterior, el agente de isotonicidad es glicerol. En un aspecto la preparación se realiza mezclando una solución básica (Solución I) que comprende un tampón, que comprende opcionalmente un compuesto fenólico y/o sal, y/o glicerol con una solución ácida (Solución II) que comprende insulina humana Asp^{B28}, una fuente de zinc, una cantidad adecuada de protamina, que comprende opcionalmente además sal y/o glicerol y/o un compuesto fenólico. La solución combinada se ajusta después opcionalmente con relación al volumen y al valor de pH y se deja cristalizar. Opcionalmente, se añade después el resto del compuesto fenólico y/o glicerol y/o sal.

El valor de pH de la preparación final es preferible en el intervalo de 7,0 a 7,8.

En un aspecto de la invención, la solución combinada que se deja para la cristalización contiene 10 a 1000 U/ml de insulina humana Asp^{B28}. En un aspecto de la invención, la solución combinada que se deja para la cristalización contiene 100 U/ml de insulina humana Asp^{B28}. En un aspecto de la invención, la solución combinada que se deja para la cristalización contiene 200 U/ml de insulina humana Asp^{B28}. En un aspecto de la invención, la solución combinada que se deja para la cristalización contiene 400 U/ml de insulina humana Asp^{B28}.

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.

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 la cantidad total de un compuesto fenólico se divide entre las soluciones I y II. En un aspecto de la invención la cantidad de un compuesto fenólico se divide en cantidades iguales entre la solución I y II.

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, se añade 80 % de la cantidad total de un compuesto fenólico en 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 significa una mezcla de fenol y m-cresol.

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, el fenol está presente en 10-40 mM de la preparación final. En un aspecto de la invención, el fenol 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.

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 m-cresol está presente en 32 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.

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.

La presente invención es particularmente ventajosa en relación con suspensiones que comprenden insulina humana Asp^{B28}.

La invención se ilustra, además, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo I

Una preparación de insulina que contiene insulina humana $AspB^{28}$ 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 disodio 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 Asp^{B28} 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.

Ejemplo II

Una preparación de insulina que contiene insulina humana $AspB^{28}$ 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 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 Asp^{B28} 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.

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.

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

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende insulina humana Asp^{B28}, protamina, Zn^{++}, un tampón, un agente de isotonicidad, un compuesto fenólico que es una mezcla de fenol y m-cresol, y sal en una cantidad de 7-40 mM, en donde el agente de isotonicidad es glicerol, en donde la relación en peso de insulina humana Asp^{B28} disuelta a cristalina es 30:70, en donde dicha formulación farmacéutica es blanca y homogénea después de agitarse.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de sal en la formulación final es de 10-30 mM.

3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de sal en la formulación final es de 13-26 mM.

4. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de sal en la formulación final es de 15 mM.

5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde la sal es NaCl.

6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de tampón en la formulación final es de 2-20 mM.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de tampón en la formulación final es de 6-10 mM.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de tampón en la formulación final es de 7 mM.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6-8, en donde el tampón es dihidrato de fosfato de disodio.

10. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el pH de la formulación es 7,0-7,8.