

P03 02 700

3 1 7 0 0

A2

Képviselő: ~~Mester Tamás, SWORKS Nemzetközi Szabadalmi Ügyvivői Iroda Kft.~~
~~1134 Budapest, Dévai u. 22-24/B~~

Bejelentő: Ranbaxy Signature LLC, (US/US)

Princeton

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Feltalálók: CHANDRAN, Ravi, (US/US)

GOGIA, Ashish (IN/IN)

Elsőbbségi dokumentum: 60/223,391 (US)

Elsőbbségi dátum: 2000. augusztus 07. (2000.08.07.)

PCT bejelentési szám: PCT/IB01/01409

tartalmú
Metformin/folyékony kompozíció és ~~receptura~~ *alkalmazása*

Kivonat

A találmány tárgya metformin vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának folyékony kompozíciója. A folyékony gyógyszerészeti kompozíció tartalmazza a metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját terápiásan hatásos mennyiségben folyékony vivőanyagban, amely tartalmazhat még édesítőszert, amely nem emeli meg az egyén vércukor szintjét annak elfogyasztása után. Egyik kiviteli alakban tartalmazhat alkil hidroxietil cellulózt és/vagy polihidroxi alkoholt. Egy másik kiviteli alakban a vivőanyag tartalmazhat édesítőszert, ásványi savat és bikarbonát só 4,0-9,0 pH tartományban. Hasznos hiperglikémia és diabétesz kezelésében.

PK



P 03 02 700

tartalmazó
Metformin *alkalmazása* folyékony kompozíció és ~~receptúra~~

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya:

Ezen találmány metformin és sói folyékony receptúrájára és annak hiperglikémia és/vagy diabetes kezelésére történő használatára vonatkozik

A találmány háttere:

A diabetes mellitus az embert érintő súlyos anyagcserebetegségek között a legelterjedtebb. Becslések szerint több, mint 200 millió embernek van diabeteze a világon.

A diabetes a vércukor nem megfelelő szintjével jellemezhető. Az I. típusú diabetes mellitus az egyénben az inzulin hiányában lép fel. A II. Típusú diabetes mellitusban esetén noha van keringő inzulin, a jelét az inzulin receptor nem hatékonyan viszi át, emelve az inzulin ellenállást, ahol az szervezet egyre kevésbé és kevésbé jól reagál az inzulin adott mennyiségére. Az inzulin egy polipeptid hormon, amelyet a hasnyálmirigy Langerhorn szigetei termelnek. Az inzulin elindítja a megnövelt glukóz hasznosítást. Ezen találmány a II. típusú diabetes mellitusra, vagy nem inzulinfüggő diabetesre fókuszál.

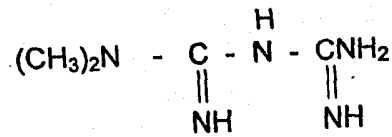
A diabetes mellitust jellemzik a hosszútávú komplikációk, amelyek a szemet, idegeket, vesét és véredényeket érintik. Ezek a diabetikus komplikációk magukban foglalják az idő előtti arterosclerosist, az interkapilláris glomerulosclerosist, retinopáthiát és neuropátiát. A diabetes betegek legfőbb halálozási okai a szívkoszorúér betegségek.

A diabetes kezelésének elsődleges célja, hogy a vércukor szintet olyan közel tartsák a normálishoz, amennyire az csak lehetséges. A II. típusú diabetes betegek esetében az első terápiás vonal a vércukor szint karbantartására a diéta és az életmód megváltoztatása. A diabetikus diéta korlátozza a zsírtartalmat és a rostok megnövelt bevitelét. Rendszeres testmozgás szintúgy lényeges a testsúly csökkentése és az inzulin ellenállás csökkentése érdekében.

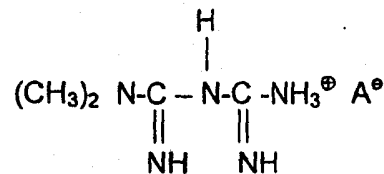
Hogyha a diéta és életmódváltozás nem elegendő a glukózsint ellenőrzéséhez, orális hipoglikémiái therápia vagy inzulin therápia szükséges a glukóz szint szabályozásához és így a betegséggel kapcsolatos komplikációk minimalizálása érdekében.

A diabetes kezelésére használt egyik vegyület a metformin vagy

gyógyszerészetileg elfogadható sói. Metformin egy dimetil biguanid, amelynek a képlete:



A vegyület elfogadható sóinak képlete, amelyek az előnyös gyógyszerek:



ahol A a nemtoxikus só anionja.

Az US 3,174,921 szabadalom különböző, a metformin gyógyszerészetileg elfogadható sóit tárja fel, például foszfát, szulfát, hidroklorid, szalicilát, maleát, benzoát, etándiszulfonát, fumarát és glikolát. Az US 6,031,004 kétbázisú sav metformin sóit tárja fel, mint például fumarát és szukcinát, ahol a metformin:kétbázisú sav molaránya 2:1.

A leginkább előnyben részesített metformin termék a hidroklorid só. Ténylegesen a biguanid anti-hiperglikémiás szer, a metformin jelenleg hidroklorid só formájában van forgalmazva az USA-ban. (Glucophage, Bristol-Myers-Squibb).

A metformin hidroklorid egy kohéziós fehér por, amely vízben nagymértékben oldható (>300 mg/ml szobahőmérsékleten). A piacon lévő metformin hidroklorid sónak kimondottan sós, keserű íze van. Ennek megfelelően rendszerint bevont tablettaként forgalmazzák, ahol a bevonat el van takarva vagy úgy van tervezve, hogy

eltakarja a kellemetlen ízt.

Sajnos, ahogy árusítják, a tabletták nagyon nagyok, nehéz lenyelni. Továbbá a mérete következtében a gyógyszert nem használhatják gyerekek vagy felnőttek, akik nem képesek lenyelni. Ugyanakkor ezen találmány szerint a folyékony receptúra hasznos lenne gyerekeknek vagy felnőtteknek, akik nem tudják lenyelni a nagy tablettákat vagy orálisan bevenni a rágható tablettát.

Eddig senki sem alkotta meg a metformin hidroklorid só folyékony receptúráját, amely eltakarta volna annak kellemetlen ízét. Továbbá eddig senki sem alkotta meg a metformin vagy annak sóinak folyékony receptúráját.

A metformin vagy annak sóinak folyékony receptúrája nem egyszerű, ahogy esetleg gondolnák. A képzett szakember azt gondolná, hogy cukor hozzáadásával az íz eltakarható. Minthogy a folyékony receptúra diabetes kezelésére van használva, cukor nem használható. Továbbá a cukormentességen kívül a folyékony receptúrának nem szabad tartalmaznia vagy csak minimálisan kálium sókat, minthogy az ártalmas a diabetes páciensre. Továbbá nem szabad tartalmaznia, vagy csak minimálisan alkoholt (etanolt), minthogy az káros a diabetes betegre nézve. Továbbá a metformin és sói, különösen a hidroklorid sók olyan keserűek, hogy nehéz teljesen eltakarni az ízt cukor, alkohol és kálium sók felhasználása nélkül.

Ezen találmány megoldást talált a metformin folyékony receptúrájára, amely a páciens számára ízletes.

A találmány összefoglalása:

Ezen találmány folyékony gyógyszerészeti kompozícióra irányul, amely orális rendelvényre szolgál, amely terápiásan hatékony mennyiségben tartalmaz metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját együtt egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal.

Egy előnyös megvalósítási alakban metformin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának folyékony gyógyszerészeti kompozíciójára irányul, amely orális rendelvényre szolgál, amely terápiásan hatékony mennyiségben tartalmaz metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját együtt egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal, amely édesítőanyagot vagy polihidroxi alkoholt tartalmaz. Egy előnyös kiviteli alakban a folyékony vivőanyag legalább egyet tartalmaz a következő komponensek közül: polihidroxi alkohol, édesítőszer, amely nem növeli az

alkohol cukor szintet, amikor egy emlős elfogyasztja, vagy egy alkil hidroxietilcellulóz. Egy előnyösebb kiviteli alakban ezen találmány folyékony receptúrája az összetevők közül legalább kettőt tartalmaz és legelőnyösebben mindhármat tartalmazza. Leginkább előnyösen, ebben a megvalósítási alakban, a folyékony receptúra tartalmazza a metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóit, mintegy 40-80 tömegszázaléknyi édesítőt, körülbelül 5-55 tömegszázaléknyi polihidroxi alkoholt és kb. 0,01-5 tömegszázaléknyi alkil hidroxietilcellulózt.

Egy másik megvalósítási alakban a folyékony receptúra tartalmaz terápiásan hatékony mennyiségű metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, édesítőt vagy édesítőkeveréket, amelyek nem emelik meg az alkohol cukor szintet, amikor az emlős magához veszi és ásványi savat és bikarbonát sót, úgy hogy a receptúra pH értéke mintegy a 4-9 tartományban van. Ebben a receptúrában a sav és bikarbonát só jelen van olyan mennyiségben, amely elegendő a receptúra pH értékének a mintegy 4-9 tartományban tartására. Ebben a megvalósítási alakban előnyben van részesítve, hogy a az édesítőszer cukor alkohol és nem tápláló cukor.

Ezen találmány a hiperglikémia kezelésére történő eljárásra is irányul, amely tartalmazza hiperglikémiásan hatásos mennyiségű folyékony receptúra szedését. Egy másik megvalósítási alakban ezen találmány a II. típusú diabetes kezelésére irányul, amely ezen receptúra szedését jelenti antidiabetesesen hatékony mennyiségben.

A találmány részletes leírása:

A "páciens" kifejezés itt állatra vonatkozik, amelyik hiperglikémiától vagy diabetestől szenved. Az állat előnyösen emlős, mint pl. kutya, macska, ló, marha vagy ember. Előnyös módon a páciens ember.

Ahogy a fentiekben leírtuk, ezen találmány egyik aspektusa folyékony receptúra, amely a metformint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját terápiásan elfogadható mennyiségben folyékony hivatanyaggal együtt tartalmazza.

A metformin és gyógyszerészetileg elfogadható sói vannak leírva az US 3,174,901 és 6,031,004 szabadalmakban. A példák a metformin nono és kétbázisú savas sóira, - beleértve a hidroklorid, foszfát, szulfát, hidrobromid, szukcinát, etán diszulfonát, fumarát, glikolát és hasonló sókat-, vonatkoznak. Ezen találmány gyógyszerészeti kompozíciója tartalmazza a metformint vagy annak terápiásan hatásos mennyiségű,

gyógyszerészetileg elfogadható sóját. A metformin "terápiásan hatásos mennyiségén" azt értjük, hogy a metformin vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának mennyisége megtartja vagy csökkenti a páciens vércukor koncentrációját, a betegség súlyosságától függően. A terápiásan hatásos mennyiséget szokásosan képzett szakember állapítja meg, aki különböző megfontolásokat vesz figyelembe, pl. Az alany korát, súlyát, a páciens állapotát, a páciens típusát (pl. az állat típusát), az étrendet, a kívánt eredményt és hasonlókat. Az előírt mennyiséget orvosok határozzák meg, akik megváltoztathatják a páciens adagolási rendjét. Például több megosztott adagolás írható elő naponta vagy azok arányaiban csökkenthetők, ahogy azt a terápiás helyzet szükségletei jelzik. Például egy előnyös megvalósítási alakban a metformin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói olyan mennyiségben vannak előírva a páciens számára, mint a hidroklorid esetében, ahogy az orvosi referenciakönyvben (Physician's Desk Reference) közzé van téve. Előnyös módon a metformin vagy sója terápiásan hatásos mennyisége mintegy 10 mg/kg/nap-40 mg/kg/nap és előnyösebben kb. a 14 mg/kg/nap-38 mg/kg/nap tartományban. Ezen találmány szerinti folyékony receptúra tartalmazza a metformin vagy sójának terápiásan hatásos mennyiségét. Előnyös módon a folyékony receptúra tartalmaz metformint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját a kb. 20 mg/l-400 mg/l tartományban és előnyösebb módon a kb. 40 mg/l-200 mg/l tartományban, előnyösebben a kb. 50 mg/l - 200 mg/l tartományban és legelőnyösebben 50 mg/l-100 mg/l tartományban.

A metformin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói társítva vannak folyékony vivőanyaggal. A folyékony forma ezen találmány szándéka szerint magában foglalja az oldatokat, szuszpenziókat, szörpöket és emulziókat vagy csak szuszpenziókat (pl. keverék-receptúra olajos folyadék vivőanyagban). Minthogy a gyógyszerészeti kompozíció orális rendelvényre van, a folyékony vivőanyag olyan, amely rendszeresen használt folyadék vivőanyagként gyógyszerészeti receptúrákban, feltéve, hogy nem tartalmaz túl sok alkoholt (etanolt). Az etanol, ha jelen van, minimális mennyiségben van jelen, pl. nem több, mint, 1 térfogat% vagy előnyösebben nem több, mint 0,5 térfogat%. A vivőfolyadék lehet vizes folyadék, mint pl. Víz, nemvizes folyadék, mint pl. Glikolok, pl. propilén glikol vagy polietilén glikol, növényi olaj, olajos víz emulzió vagy vizes olaj emulzió, vagy vizes diszperzió pl. Glikolban, folyékony polietilén glikolban, növényi olajban és ezek keverékében. Az előnyös vivőfolyadék víz.



Előnyös, ha ezen találmány folyadék receptúrája szörpszerű. Előnyösebb, ha a folyadék receptúra viszkozitása közel van 1-hez vagy nagyobb 1-nél. Minthogy a folyadék receptúra folyik, a határ az a viszkozitás, amelynél a folyadék még folyik. Előnyös, ha ezen találmány szerinti folyékony receptúra viszkozitása 5-50 cps, még előnyösebben 10-40 cps, még előnyösebben 15-35 cps, legelőnyösebben 25 cps körüli tartományba esik. Továbbá előnyös, ha ezen találmány szerinti folyékony receptúra sűrűsége 1 g/ml vagy nagyobb. A legnagyobb érték az, amelyet a folyadék fel tud venni. Előnyös, ha a folyadék 25°C-on 1-2 g/ml, előnyösebben 1,05-1,5 g/ml, még előnyösebben 1,1-1,3 g/ml.

Az első megvalósítási alakban ezen folyékony receptúra tartalmaz metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, a folyékony vivőanyagot és legalább egyet vagy kettőt a következők közül: édesítőszer, polihidrikus (kettőnél több hidroxilgyököt tartalmazó) alkoholt, alkil hidroxil etilcellulózt vagy ezek kombinációját. Előnyösen mindhárom komponenst tartalmazza.

Ahogy a fentiekben jeleztük, ebben a megvalósítási alakban, a folyékony receptúra előnyösen polihidrikus alkoholt tartalmaz. A polihidrikus alkohol kifejezés szerves polialkoholt jelent, amelynek egynél több hidroxicsoportja van. Ide tartozik a propilén glikol, dipropilén glikol, polietilén glikol, glicerin, butilén glikol, hexilén glikol, polioxietilén, polipropilén glikol, szorbitol vagy más cukoralkohol, etilén glikol és hasonló. Ha a polihidrikus alkohol polimer, mint pl. polietilén glikol, előnyös, ha a hidroxicsoportok száma kb. egyenlő a jelenlévő szénatomokéval. Ha nem polimer, ha az alkil fele része 2-6 szénatomot és 2-6 hidroxicsoportot tartalmaz. Az ilyen polihidrikus alkoholok magában foglalják a glikolokat, tirolokat és polioloikat 2, 3, 4, 5, vagy 6 alkohol hidroxil csoporttal molekulánként vagy a polimer ismétlődő egységeként. Ilyen tipikus glikolok 2-10 szénatomot tartalmaznak, pl. Etilén glikol, propilén glikol, butilén glikol és polietilén glikol (az átlagos molekulásúly mintegy 200-8000 dalton, előnyösen mintegy 200-6000 dalton) és legelőnyösebben mintegy 200-2000 dalton és hasonló. Triolok közül a példák magukban foglalják a glicerint, a trimetil propánt és hasonlókat. Más példák a polioloikra magukban foglalják a sorbitolt, polivinil pirrolidont és hasonlókat. Ebben a megvalósítási alakban előnyös, ha a polioli nem cukor (szénhidrát) vagy cukor alkohol; előnyösen a polihidroxialkoholok glikolok, triolok vagy polimerek és hasonlóak, pl. alkánok vagy polimerek, amelyek tartalmaznak ismétlődő alkilén egységeket, ahol az alánok vagy ismétlődő alkilén



egységek a polimerben legalább 3-6 hidroxil csoporttal vannak helyettesítve. Ezek a polihidrikus alkoholok egyedül vagy kombinációban használhatók. Ha kombinációban használjuk őket, előnyösen 2 vagy 3 különböző polihidrikus alkoholt használunk. A legelőnyösebb polihidrikus alkohol a polietilén glikol, amely előnyösen 200-2000 dalton molekulásúlyú, még előnyösebben 400-1600 dalton molekulásúlyú. Az 1000 daltonnál nagyobb molekulásúlyú polietilén glikol szirupos textúrájú, amely ezen találmány szerinti formulálásában kívánatos és hatásos a metformin és sói keserű ízének maszkolásában. Azonban a molekulásúly növekedésével a polietilén glikol egyre viszkózusabb lesz és egyre sűrűbb és egyre nehezebb vele dolgozni. Ahogy a molekulásúly nő, a polietilén glikol egyre jobban közelít a szilárd anyagok tulajdonságaihoz. Továbbá minél nagyobb a molekulásúlya, annál kevesebbet kell belőle használni. Ennélfogva előnyös, hogy kétféle polietilén keverékét használjuk ezen találmányban, egyik kisebb mint 1000 dalton, a másik nagyobb, mint 1000 dalton molekulásúlyú. A szakember képes a polietilén glikolok keverésére a kellő viszkozitás elérésére.

A polihidrikus alkoholok a folyékony kompozícióban kb. 5-55 tömeg%-ban vannak jelen, előnyösebben 15-40 tömeg%-ban, legelőnyösebben kb. 20-30 tömeg%-ban. Ha a polihidrikus alkohol polietilén glikol, előnyös, ha azt 1000 daltonnál kevesebb ill. annál több molekulásúlyú polietilén glikolok keverékeként állítjuk elő, az arányok 1:1-6:1, előnyösebben 5:1-4:1, legelőnyösebben 1:2:1-3:1. Előnyös, ha a polihidrikus alkohol édesítőszerhez viszonyított tömegaránya, ha az jelen van 1:1-6:1, előnyösebben 1,5:1-4:1 és legelőnyösebben 2:1-3:1.

Ezen kívül a polihidrikus alkoholnak az alkil hidroxietilcellulózhoz viszonyított tömegaránya, ha az jelen van, 50:1-400:1, előnyösebben 100:1-400:1, legelőnyösebben 200:1-300:1.

A metformin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóinak polihidrikus alkoholhoz viszonyított tömegaránya 1:2-4:1, előnyösebben 1:1-3:1, legelőnyösebben 1,5:1-2:1.

Ebben az első kiviteli alakban a folyékony kompozíció előnyösen tartalmaz édesítőszer (azaz vegyületet, amelynek sajátja az édes íz, de nem növeli a páciens vércukor szintjét), pl. cukor alkohol és nem tápláló cukrok.

Ahogy itt használjuk a cukor alkohol redukált cukrokra vonatkozik. Előnyös cukoralkoholok a monoszacharid alkoholok és a diszacharid alkoholok. A



monoszacharid alkoholok képlete $\text{HO-CH}_2(\text{CHOH})_n\text{-CH}_2\text{OH}$, ahol n 2-5. Ezek pl. tetritolok, pentitolok, hexitolok és heptitolok. A cukor alkoholok pl. Eritritol, theritol, ribitol, arabinitol, xilitol, állitól, dulcitol, glucitol, sorbitol, mannitol, altritol, iditol, maltitol, laktitol, izomalt, hidrogénezett keményítő hidrolizát és hasonlók. A cukor alkoholok, különösen a monoszacharid alkoholok használhatók racém keverékben, vagy D vagy L alakban.

A nem tápláló édesítőszer édesek, de nem kalorikusak, pl. L-cukrok, aszpartám, alitám, aceszulfám-K, cikamát, sztevizoid, glicirrhizin, szukralóz, neohiszperidin, dihidrokalcon, taumatín szacharin, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik (pl. kalcium) és hasonlók.

Ezen találmány e kiviteli alakjában az édesítőszer 40-80 tömeg%-ban, előnyösebben 50-70 tömeg%-ban, legelőnyösebben 55-65 tömeg%-ban van jelen. Ezenkívül előnyösen az édesítőszer: alkil hidroxietil cellulóz tömegarány, ha jelen van, 400-800, legelőnyösebben 500-600.

Ebben a kiviteli alakban az édesítőszernek metforminhoz vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóihoz viszonyított aránya 8:1-1:1, előnyösebben 6:1-2:1, legelőnyösebben 5:1-3:1.

Ezen találmány első megvalósítási alakjában egy másik komponens, amely előnyösen jelen van, az alkil hidroxietil cellulóz. Ezt lépésenkénti vagy folyamatos reakcióban etilénoxidból és hidrofób alkilező reagensből állítják elő, amely a szakember számára ismert. Ahogy itt használjuk a terminológiát, az alkil csoport előnyös módon 1-24 szénatomot, előnyösebben 2-15 szénatomot, legelőnyösebben 2-10 szénatomot tartalmaz. Például ilyen az etilhidroxi etil cellulóz (EHEC), a gyártó Berol Kemi AB, Bermocoll kereskedelmi néven és hidroxietil cellulóz (HEC), amelyet hosszú láncú alkil csoporttal modifikáltak, amelyet általánosan HMHEC-nek neveznek (HM= hidrofóbusan módosított), amelyet Aqualon Cot árusít Natrosol Plus kereskedelmi néven.

Az alkil hidroxietil cellulóz, ha jelen van ezen kiviteli alakban, a folyékony kompozícióban 0,01-5 tömeg%, előnyösebben 0,05-1 tömeg%-ban, legelőnyösebben 0,08-0,2 tömeg%-ban van jelen. Az alkil hidroxietil cellulóz metforminhoz vagy annak gyógyszerészetileg sóihoz viszonyított tömegaránya 1:300-1:50, előnyösebben 1:200-1:100.

Ebben az első kiviteli alakban a folyékony kompozíció előnyösen tartalmaz



metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóit, édesítőszer, alkil hidroxietil cellulózt és polihidroxi alkoholt együtt a vivőanyaggal a leírt mennyiségekben.

A második kiviteli alakban ezen találmány szerinti folyékony kompozíció tartalmaz metformint gyógyszerészetileg hatásos mennyiségben, ahogy azt a fentiekben leírtuk és folyékony vivőanyagot, ahogy azt a fentiekben meghatároztuk. Ezen kívül a folyékony gyógyszerészeti kompozíció szintén tartalmaz édesítőanyagot 10-70 tömeg% mennyiségben a folyékony kompozícióra vetítve, előnyösebben 20-60 tömeg%-ban, legelőnyösebben 30-50 tömeg%-ban. Előnyösen az édesítőszer ebben a kiviteli alakban két édesítőszer keveréke, egy cukoralkohol és egy nem tápláló édesítőszer keveréke. Előnyösen a cukor alkohol a nem tápláló édesítőszerrel nagyobb mennyiségben van jelen. Előnyösebben a cukor alkohol:nem tápláló édesítőszer tömegaránya 700:1-85:1, előnyösebben 300:1-100:1, még előnyösebben 200:1-110:1.

Ezen kívül a metformin:édesítőszer tömegarány 1:35-1:1, előnyösebben 1:20-1:10 és legelőnyösebben 1:15-1:5.

Az édesítőszer, a metformin és a folyékony vivőanyag mellett előnyösen a kompozíció pH-ja kb. 4,0 vagy nagyobb. Ha a pH nagyobb, mint kb. 4,0, a metformin keserű ízét nagyban csökkenti. Ugyanakkor a kompozíció nem lehet túl bázikus túl magas pH-kon, ui. ártalmas az állatra vagy emlős számára. A pH előnyösen kb. 4,0-9,0, előnyösebben 4,2-7,0 és leginkább előnyösen 4,3-5,1.

A kompozícióhoz bázis és/vagy sav adható a pH beállítása céljából.

Előnyös, ha a sav ásványi sav, azaz teljesen disszociál, ha vízbe helyezzzük 25°C-on. Például sósav, kénsav, salétromsav és hasonlók. Sósav a legjobban előnyben részesítendő. HCl(g) oldható a folyadékban, előnyösen sósav alkalmazandó.

Bázisként bikarbonát sót használunk. Bármilyen bikarbonát só, amely nem toxikus vagy károsító, használható. Az előnyösen a kálium sók.

A metforminnal jelenlevő ásványi savak és bikarbonát sók in siti formációt okoznak és effervescens gáz bocsátanak ki, pl. széndioxidot, amely segít a metformin ízének maszkolásában a pH 4,0-9,0 tartományban és még előnyösebben a kívánt pH tartományokban, a cukor alkohollal és nem tápláló édesítőszerrel együtt.

Ezen találmány szerint a folyadék tartalmazhat további alkotórészeket, például másik antihiperlipidémiás szert.



A metformin vagy sója lehet kombinációban egy vagy több antihyperglükémiás szerrel. Továbbá a metformin egyedül vagy kombinációban egy vagy több antihyperglükémiás szerrel anilinnel együtt is használható.

Az antihyperglükémiás szer lehet orális szer, pl. szulfonil urea, mint pl. gliburid (ismert glibenklamid néven is), glimepirid (US 4,379,785 szabadalomban van feltárva), glipizid, gluclazid vagy kloropropamid vagy más ismert szulfonil urea vagy más antihyperglükémiás szer, amely aktív a B sejtek ATP-függő csatornáján. Az előnyös szulfonilurea gliburid vagy glipizid.

Ahol jelen van a szulfonil urea, mint pl. gliburid, glimepirid, glipirid, glipizid, klórpropamid és gliklazid és a glukozidáz inhibitorok akarbóz vagy miglitol alkalmazhatók a formulálási mennyiségekben az orvosi asztali referencia alapján (Physician's Desk Reference).

A metformin vagy annak sója előnyösen alkalmazható a szulfonilureához viszonyított 50:1-300:1 tömegarányban, előnyösebben 75:1-250:1.

Az antihyperglükémiás szer lehet egy glukozidáz inhibitor, mint pl. akarbóz (US 4,904,769 szabadalomban feltárva) vagy miglitol (US 4,639,436 szabadalomban feltárva).

A metformin vagy sója alkalmazható a glukozidáz inhibitorhoz viszonyított 2:1-300:1 és előnyösebben 25:1-200:1 tömegaránytartományban.

Az antihyperglükémiás szer lehet thiazolidindion orális antidiabetikus szer (amelynek vagy inzulinszenzitívitási hatása II. Típusú diabéteszben), mint pl. Troglitazon (Warner Lambert-féle Rezolin, US 4,572,912 szabadalomban feltárva), zorglitazon (Smith-Kline Beecham), pioglitazon (Takeda), a Mitsubishi-féle MCC-555 (US 5,594,016 szabadalomban feltárva), Glaxo-Wellcome-féle GL-262570, englitazon (CP-68722 Pfizer) vagy darglitazon (CP-86325 Pfizer).

A metformint vagy annak sóját előnyös módon alkalmaztuk a thiazolidindionhoz viszonyított 0,1:1-75:1 tömegaránytartományban és előnyösebben 0,5:1-5:1 tömegaránytartományban.

Ha jelen van, a thiazolidindion antidiabetikus szer alkalmazható 0,01-2000 mg/nap mennyiségben, amely egy vagy megosztott adagokban alkalmazható 1-4 alkalommal naponta.

A metformin vagy sója szintúgy alkalmazható nem orális antihyperglükémiás szerekkel való kombinációban, mint pl. inzulin vagy glukagon-szerű pepid-1 (GLP-1)



mint pl. GLP-1(1-36) amid, GLP-1(7-36) amid, GLP-1(7-37) (ahogy az az US 5,614,492 szabadalomban fel van tárva).

Ha jelen van, az inzulin alkalmazható az orvosi referenciakönyv szerinti mennyiségben és adagolásban.

Ha jelen van, a GLP-1 peptidek rendelkeznek ezen találmány szerinti folyékony kompozícióban.

Más opcionális alkotórészek, amelyek jelen lehetnek a folyékony kompozícióban lehetnek még pufferanyagok, mint pl. citromsav vagy megfelelő sói, vagy ecetsav vagy megfelelő sója, ízesítőszer, mint bors, gaulteria olaj, narancs vagy cseresznye íz és hasonló, felületaktív anyagok, sűrítők, tartósítószer, mint pl. metil és propil paraben és hasonló, antioxidánsok, mint pl. benzoát sók és hasonló, kelatizáló szerek, mint pl. EDTA és sói és hasonló.

Előnyösen a folyékony kompozíció pufferelendő, a pH 4,0-9,0, előnyösebben 4,2-7,0, legelőnyösebben 4,3-5,1. Ezek a pH tartományokat szakember ki tudja alakítani, hagyományos puffer rendszereket használva, mint pl. citromsavat és citrátot és hasonlókat.

Ezen kívül ezen találmánnyal összhangban eljárást biztosítunk hiperglikémia kezelésére, beleértve a II. típusú diabéteszt (NIDDM), amely tartalmazza a szükségét szenvedő páciens ellátását folyékony gyógyszerészeti kompozícióval, amely tartalmaz metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, ezen találmánnyal összhangban.

Ezen találmány szerinti folyékony formulálás elvégezhető a gyógyszerészet bármilyen ismert módszerével, de mindegyik módszer magában foglalja a metformin vagy sója bevitelét, és opcionálisan az édesítőszeret vagy édesítőszer keverékét, ha jelen van, alkil hidroxietil cellulózt vagy polihidroxi alkoholt vagy savat vagy bázist és opcionális alkotórészeket, folyékony vivőanyaggal együtt. Általában a gyógyszerészeti kompozíciókat úgy készítik, hogy az alkotórészeket egységesen és jól összekeverik a folyékony vivőanyaggal. Például az orális használatra szánt vizes oldatok elkészíthetők a fentiekben említett komponensek vízben való feloldásával és ha megkívánt, további alkotórészek is adhatók, mint alkalmas festékek, ízek, stabilizáló és sűrítő szerek és hasonló. Vizes szuszpenziókat orális használatra a metformint vagy annak sóját és a kívánt komponenseket, pl. édesítőszer vagy édesítőszer keverékét, ha jelen van a savat és/vagy bázist, ha jelen van, a polihidroxi



alkoholt, alkil hidroxil etil cellulózt és más opcionális összetevőt finomra diszpergáljuk a vízben viszkózus anyaggal, amelyet a gyógyszerészetben rendszeresen használnak diszperziók készítéséhez, pl. Természetes vagy mesterséges gumik, gyanták, metilcellulóz, nátrium karboxietilcellulóz és más jól ismert szuszpenziós anyaggal.

Ezen találmányban használt anyagok nem toxikusak.

Ha az ellenkező nincs jelezve, a százalékok tömegszázalékok. Továbbá a százalékok a kompozíció száraz tömegére vonatkoznak, kivéve a folyékony vivőanyagot.

Minhogy ezen kompozíciókat diabétesz betegeknek rendelik, a formulálás nem tartalmaz cukrokat, mint glukóz, szukróz és hasonlókat, amelyek növelnék a páciens vércukor szintjét.

Az előnyös kiviteli alakban a formulálás nem tartalmaz nátrium sókat, továbbá tartalmaz minimális alkoholt 1 térfogat%-ban, vagy előnyösebben 0,5 térfogat%-ban.

Az egyes szám jelölhet többes számot és fordítva.

Továbbá a polihidroxil alkohol és polihidrikus alkoholkifejezések, ahogy itt használjuk, szinonim kifejezések.

Továbbá, ha másként nem említjük, a folyékony vivőanyag viszonylagosan tisztított. Például ha a vivőanyag víz, az tisztítva van, desztillált vagy ionizált víz.

A következő példák további bemutatásai ezen találmánynak.

1. példa:

Egy alkalmas gyártótartályban, 60 liter USP tisztított vizet 40°-ra hevítettünk. Az itt leírt egész folyamat alatt a hőmérsékletet 40°C-on tartottuk. 1,9 kg polietilén glikolt 40°C-ra hevítettünk és Natrosol 250 HX-et, azaz hidroxietil cellulózt (142,5 gr) adtunk a polietilén glikolhoz kis mennyiségekben és 40°C-on 30 percig kevertük 60 ford/perc fordulatszámmal MagneTek keverővel (#6-962653-41 modell) homogén állapotig. A keletkező keveréket lassan a tartályban levő vízhez adtuk és a tartalmat 40°C-on kevertük. Metformin HCL-t (19 kg) adagoltunk lassan a tartályba 60 ford/perc fordulat és 40°C mellett. Kalcium szacharint (1,188 kg) adagoltunk lassan a tartályba és a tartalmat 10 percig 40 ford/perc fordulatszámmal kevertük. Citromsavat (114 gr) adagoltunk a tartályba 40°C fenntartása és 40 ford/perc fordulatszámú



keverés mellett. Kálium benzoátot (211,28 gr) adtunk a tartályba a fenntartott 40°C hőmérséklet mellett és a keveréket 10 percig 40 ford/perc fordulatszámon kevertük. További polietilén glikolt (9,5 kg) adagoltunk lassan a tartályba a fenntartott 40°C hőmérsékleten és a keveréket 30 percig 60 ford/perc fordulatszámon kevertük. A szorbitól 70 tömeg%-os vizes oldatát lassan a tartályba szivattyúztuk 40°C-on és a tartalmat 20 percig kevertük 40 ford/perc fordulatszámon. További polietilén glikolt (21,85 kg) szivattyúztunk a tartályba és a keveréket 20 percig 40 ford/perc fordulatszámon kevertük. Cseresznye ízt (190 gr) adagoltunk a tartályba és a tartalmat 20 percig 40 ford/perc fordulatszámon kevertük. A tartály tartalmát 30°C-ra lehűtöttük és további vizet adtunk hozzá, úgy hogy a térfogat 190 l lett. A tartalmat további 60 percig kevertük 30°C-on 30 ford/perc fordulatszámon.

Az eredmény metformin hidroklorid kompozíció.

Ezen találmány szerinti folyékony kompozíció tartalmazza a metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, amelynek számos előnye van a szilárd kompozícióval szemben. A szilárd tabletták meglehetősen nagy és nehéz lenyelni. Másrészt a folyékony kompozíciót könnyű lenyelni és rendelni. Eltérően a szilárd kompozíciótól a folyékony kompozíciót lehet rendelni gyermekek számára és nagy tabletták esetében nyelési nehézségekkel küzdő felnőtteknek. Így a folyékony kompozíció megkönnyíti a páciens igényeinek teljesítését.

Továbbá ezen találmány szerinti folyékony kompozíció nem várt módon biztonságosabb és potenciálisan kevesebb hátrányos hatása van, mintha a metformin vagy annak sói más receptúrában volnának. Például, ahogy azt a következő példában leírjuk, a metformin hidroklorid ezen találmány szerinti folyékony kompozícióját böjtölő pácienseknek rendelték, a folyékony kompozíció böjtölési bioasszimilálhatósága alacsonyabb volt 15%-kal, mint a szilárd kompozíció megfelelő értéke. Meglepő normál körülmények között, hogy ha egy tablettát vagy kapszula hatóanyagát folyékony oldatba konvertáljuk, a folyékony kompozíció bioasszimilálhatósága rendszerint nem rosszabb, mint a szilárd adagolásúé. A 3. példában, ha a páciensnek folyékony és szilárd kompozíciót adtak, akit tápláltak, nagyon kicsi volt a különbség a két kompozíció közötti bioasszimilálhatóság. Ezt a szokásosan képzett szakember nem látta előre.

Szakember szintűen nem prognosztizálta a metformin hidroklorid folyékony és szilárd kompozíciójának bioasszimilálhatóságban különbséget a páciensben, aki

valamilyen okból a gyógyszert nem étellel együtt vette be. Azonban nem ez volt megfigyelhető. A bioasszimilálhatóság kb. 15%-kal kisebb volt a folyékony kompozíció esetén. Következésképpen tabletta esetében a kompozíció nagyobb mennyisége abszorbálódott szilárd anyagként, mint a folyékony kompozíció esetében böjtölési diéta esetén.

A metforminnal számos mellékhatás társul. Diabétesz páciensek, különösen előrehaladott korban és csökkent vesefunkcióval, nagyobb rizikójúak szilárd tabletta bevétele esetén, mint folyékony forma esetén, hogy laktóz acidózisban szenvednek, amely halálos az idő 50%-ban. Továbbá cardiovascularis kollapszus (sokk), akut kongezitív szívelégtelenség, akut myokardiális fertőzés és más feltételek, amelyek jellemzők a hipoxemiára, kapcsolatosak a laktóz acidózissal. Továbbá ezek a diabétesz páciensek jobban hajlamosak hipoglikémia kifejlődésére a metformin szilárd formájának bevétele esetén. Továbbá azok a böjtölő páciensek, akik beveszik a tablettákat nagyobb eséllyel mutatnak gastrointestinal reakciókat, mint hasmenés, émelygés, hányás, altesti puffadás, szélszorulás, étvágytalanság -annak mellékhatásai. Más szavakkal, ha a páciens figyelmen kívül hagyja azt, hogy a szilárd kompozíciót étellel vegye be, nagyobb eséllyel tapasztalja meg a hátrányos mellékhatásokat, mintha a páciens az ezen találmány szerinti folyékony kompozíciót venné be. Ez annak a ténynek tulajdonítható, hogy a metforminnak vagy sójának nagyobb része szívódik fel a koplaló páciens véráramában szilárd kompozíció esetében, mint ha a páciens ezen találmány szerinti folyékony kompozíciót vette volna be. Következésképpen a koplaló páciens valószínűbben tapasztalja meg a mellékhatásokat, ha a gyógyszert szilárd formában rendelik, mintha folyékony formáját rendelnék.

A bioasszimilálhatóság eredményei nem koplaló páciens esetében és a koplaló páciens esetében mind szilárd, mind folyékony formulálás esetén a 2. illetve 3. példában vannak feldolgozva.

2. Példa

A metformin hidroklorid folyékony formulálását az 1. Példa szerint végeztük. Egy 5 ml orális adag 100 mg/ml teszt metformin HCL folyékony oldatot 240 ml víz követett, vagy egy referencia 500 mg Glucophage tabletta (metformin hidroklorid tabletta) 240 ml vízzel volt rendelve egészséges férfi önkénteseknek két külön alkalommal, amelyeket legalább egy hetes kimosási időszak választott el egymástól. A

vizet ad libitum pre dose rendelték 1,0 órával bevétel előtt. A folyadékbevitelt ellenőrizték, egységesen 1,0 órával a gyógyszerrendelést követően a következők szerint: a gyógyszert 240 ml szobahőmérsékletű vízzel rendelték. Víz ad libitum volt engedélyezve gyógyszer után 1,0 órával.

Az egyének koplaltak legalább 10 órával a gyógyszerrendelés előtt. Ugyanakkor az egyének 30 perccel a gyógyszerrendelés előtt egy standard nagy zsírtartalmú reggelit fogyasztottak, amelyet teljesen megettek 5 perccel a gyógyszer előtt. A reggeli a következőkből állt: egy sült tojás, 1 angol vajas muffin, 1 szelet amerikai sajt, 1 szelet kanadai szalonna, egy adag vagdalt barna burgonya, 240 ml teljes tej, 180 ml narancslé. 4,5 és 9,5 órával a gyógyszer bevétele után, szabványos xantinmentes ételt biztosítottunk az összes egyének koffeint nem tartalmazó itallal. Egy snack-et biztosítottunk adagolás után 14 órával.

Minden ital és étel koffein- és xantinmentes volt és azonos volt az egész vizsgálati idő alatt.

Tizenhét vérpróba volt véve gyógyszer tartalom mérés céljából adagolás (0 óra) előtt 1 órával és adagolás után 0,5, 1, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,5, 5, 6, 8, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 órával mindegyik vizsgálati időszak alatt. Ezenkívül vércukor koncentrációt mértünk glucometert használva a következő időpontokban: 0,0 (gyógyszer előtt), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0 és 8,0 órával gyógyszer után. Összesen 356,5 ml vért vettünk le, beleértve a előzetes vizsgálati klinikai vérvizsgálatot. A klinikai vizsgálatok befejezése után a plazmamintákat elemeztük.

Az egyéneket felügyelték elkülönítés révén.

A bioekvivalencia a formulálások között a plazma metformin koncentráció - idő görbe alatti terület (AUC) és a csúcskoncentrációk közötti statisztikai összehasonlítás révén.

Az eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze:

1. Táblázat

Közepes farmakinetikus paraméterek plazma metformin HCL 100 mg/ml esetében

Paraméter	Jelen Folyadék jóllakottan	Glucophage bevitel jóllakottan
	5 ml (100 mg/ml)	1x 500 mg

	Közép +- standard szórás	Közép +- standard szórás
AUC 0-t(ng.hr/ml)	5240,18+- 828,06	5180,71
AUC 0-inf(ng.hr/ml)	5467,24+-830,69	5389,42+-1090,07
Cmax(ng/ml)	749,29+-131,02	757,12+-175,95

Jelen folyadék Glucophage összehasonlítás

	AUC(0-t)	AUC(0-inf)	Cmax
90% Geometr.C.I.	92%-114%	93%-114%	89%-114%
Középarányok	103%	103%	100%
CV	9,61%	9,48%	11,63%

3. Példa

Vizsgálat koplaló egyénekkel

A metformin hidroklorid folyékony formulálását az 1. Példa szerint végeztük. Egy 5 ml orális adag 100 mg/ml teszt metformin HCL folyékony oldatot 240 ml víz követett, vagy egy referencia 500 mg Glucophage tabletta (Bristol Meyers Squibb, metformin hidroklorid tabletta) 240 ml vízzel volt rendelve egészséges férfi önkénteseknek két külön alkalommal, amelyeket legalább egy hetes kimosási időszak választott el egymástól. A vizet ad libitum pre dose rendelték 1,0 órával bevétel előtt. A folyadékbevitelt ellenőrizték, egységesen 1,0 órával a gyógyszerrendelést követően a következők szerint: a gyógyszert 240 ml szobahőmérsékletű vízzel rendelték. Víz ad libitum volt engedélyezve gyógyszer után 1,0 órával.

Az egyének koplaltak legalább 10 órával a gyógyszerrendelés előtt. 4,5 és 9,5 órával a gyógyszer bevétele után szabványos xantinmentes ételt biztosítottunk az összes egyének koffeint nem tartalmazó itallal. Egy snack-et biztosítottunk adagolás után.

Minden ital és étel koffein- és xantinmentes volt és azonos volt az egész vizsgálati idő alatt. Tizenhét vérpróba volt véve gyógyszer tartalom mérés céljából adagolás (0 óra) előtt 1 órával és adagolás után 0,5, 1, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 órával mindegyik vizsgálati időszak alatt. Ezenkívül



vércukor koncentrációt mértünk glucometert használva a következő időpontokban: 0,0 (gyógyszer előtt), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0 és 8,0 órával gyógyszer után. Összesen 356,5 ml vért vettünk le, beleértve a előzetes vizsgálati klinikai vérvizsgálatot. A klinikai vizsgálatok befejezése után a plazmamintákat elemeztük.

Az egyéneket felügyelték elkülönítés révén.

A bioekvivalencia a formulálások között a plazma metformin koncentráció - idő görbe alatti terület (AUC) és a csúcskoncentrációk (Cmax) közötti statisztikai összehasonlítás révén.

Az eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze:

2. Táblázat

Közepes farmakinetikus paraméterek plazma metformin HCL 100 mg/ml esetében

Paraméter	Jelen Folyadékbevitel Koplalva 5 ml (100 mg/ml) Közép +- standard szórás	Glucophage bevitel Koplalva, 1x 500 mg Közép +- standard szórás
AUC 0-t(ng.hr/ml)	5938,35+- 1660,72	6860,95+-1052,70
AUC 0-inf(ng.hr/ml)	6093,20+-1665,57	7019,43+-1030,41
Cmax(ng/ml)	1011,79+-345,82	1173,64+-237,96

Jelen folyadék Glucophage összehasonlítás

	AUC(0-t)	AUC(0-inf)	Cmax
90% Geometr.C.I.	72%-99%	73%-99%	72%-97%
Középarányok	85%	85%	83%
CV	16,43%	15,85%	15,73%

3. Táblázat

Parameterek	Jelen folyadék kompozíció	Glucophage
%különbség		
AUC(0-t)-ben	13,32%	32,43%
Jóllakott		
Kopralva ellenében		
(ng.hr/ml)		
%különbség		
AZC(0-inf)-ben	11,45%	30,25%
Jóllakott		
Kopralva ellenében		
(ng.hr/ml)		
%különbség		
Cmax-ban	35,09%	55,09%
Jóllakott		
Kopralva ellenében		
(ng/ml)		

A táblázatok adatai világosan mutatják, hogy a metforminnak és/vagy annak gyógyszerészeti elfogadható sóinak folyékony kompozíciója rendkívül hasznos gyermekgyógyászati vagy öreg páciensek számára valamint azoknak, akik nehezen tudják lenyelni a Glucophage nagy tablettáit, amelyek szokásos mérete 1000 mg-ig terjedhet. Ennélfogva nagy diabeteszes közösség profitál a folyékony gyógyszerből. Ugyanakkor a legnagyobb előnye a folyékony kompozíciónak a szilárddal szemben a koplalási és jóllakott bioasszimilálhatóságban különbség, amely kevesebb, mint kb. 10%, szemben a szilárd kompozíció kb. 30%-val.



4-6 példák

Három különböző metformin hidroklorid folyékony formulálást készítettünk a következők szerint:

Összetevők	4. Példa	5. Példa	6. Példa
	4,5 pH	8,0 pH	4,0-9,0 pH

1. Metformin HCL	100 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
2. Xylitol	40vegyes% (w/v)	40vegyes% (w/v)	40vegyes% (w/v)
3. Kálium bikarbonát	5 mg/ml	10 mg/ml	5 mg/ml
4. Kálium szorbát	0,12vegyes%	0,12 vegyes%	-
5. Sodium szorbát	2,75 mg/ml	-	-
6. Szacharin kalcium	-	6,25 mg/ml	3,5 mg/ml
7. Sósav (tömény)	0,004 ml/ml	-	0,004 ml/ml
8. Vadcsereznye íz	0,275 vegyes%(w/v)	-	-
9. Mesters.cseresznye 349 íz	-	0,4 térf%	0,4 térf%
10. Tisztított víz	elegendő menny.	Eleg.menny.	Eleg.menny.
Összsúly	500 g	500 g	500 g

Folyamatos keverés mellett kálium bikarbonátot és metformin hidrokloridot adtunk tisztított vízhez és feloldottuk, hogy tiszta oldatot kapjunk. Sósavat adtunk oldatban (ma. 1 mólos) a kerékhez. Ez széndioxid gázképződéshez vezetett (effervescens gáz). A következőben xylitolt adtunk hozzá és a keverést folytattunk nem több, mint 31°C hőmérsékleten tiszta oldat képződéséig. A keverést folytattuk és mesterséges cseresznye ízt és szacharin kalciumot adtunk hozzá. A pH-t 4,6-4,9 tartományban állítottuk be sósavoldatot használva (ha szükséges). Tisztított vizet adtunk hozzá a kívánt térfogat elérésére és keveréket tisztítási fokozatú szűrőn átszűrtük és

jóváhagyott csomagolásba csomagoltuk.

7. Példa

A metformin hidroklorid formulásokat hasonlítottunk össze a 4. Példa szerint (500 mg, 5 ml) és az 1. Példa szerint (500 mg, 5 ml) a glucophage kereskedelmi termékkel, egy szilárd metformin hidroklorid (500 mg) tablettá. Ezeket koplaló egyéneknek adtuk a 3. Példában leírt jegyzőkönyv szerint.

Az 500 mg Glucophage vagy 5 ml 1. Példa szerinti folyadékból vagy 5 ml 4. Példa szerinti folyadékból volt rendelve böjtdiétát tartó egyéneknek.

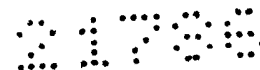
Az eredmények a következők:

	C _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-inf.}
A metformin aránya 1.példa szerint Glucophagehoz képest	80	80	77
90% CI	66-96	68-94	65-90
A metformin aránya 4.példa szerint Glucophagehoz képest	78,5	81	77
90% CI	65-94	70-94	67-70

8. Példa

A 7. Példa szerinti szerinti eljárást ismételtük meg, kivéve, hogy az 5. példa szerinti teszt folyékony metformin formulálást használtuk, 5 ml-t a 100 mg/ml-esből. Az eredményeket összehasonlítottuk az 500 mg-os Glucophage-val. Az eredményeket alul tüntettük fel táblázatos formában.

Eredmények (N=8)



	Cmax	AUC0-t	AUC0-inf.
A metformin aránya 5. példa szerint Glucophagehoz képest	85,98	87,87	87,26
90% CI	73,21-100,96	77,77-104,66	73,94-102,97

Így ezen találmány szerinti folyékony kompozíciót bevehetik olyan egyének, akik több órája böjtölnek különböző okokból, beleértve a vallási okokat, és a mellékhatásoktól való szenvedés esélye minimalizálva van. Ugyanakkor a folyékony kompozíció előnyei a szilárd formuláláshoz képest különösen akkor valósulnak meg, ha a gyomor üres. Rendesen a gyomor üres egy órával a normál étel elfogyasztása után. Miután a páciens elfogyasztotta ételét és a gyomor üres, előnyösebb a folyékony kompozíció rendelése, mint a szilárd tablettáé. Ha a folyékony kompozíciót rendelik a páciensnek, a lényegében üres gyomor kevesebb metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját szív fel a gasztrointesztinális traktusból. Noha a páciens megfelelő adagot kap a folyékony kompozíció bevétele esetén, kevésbé szenved a hátrányos mellékhatásoktól, mint szilárd kompozíció rendelése esetén. A folyékony kompozíció rendelése esetén nem látható a plazmaprofil széles változása, amely a szilárd kompozíció esetén megfigyelhető.

A folyékony kompozíció nem csak a rendelést teszi egyszerűbbé, hanem határozottan jobbá és biztonságosabbá is, mint a annak szilárd formája, tabletták esetén.

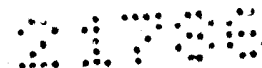
Ezen találmány tárgya egyszerűbbé, pontosabbá és reprodukálhatóbbá teszi az adag térfogatos elemzését a szilárd adagokkal szemben. Például ha a folyékony kompozíció 100 mg/ml-es, 50 mg rendelése esetén, elég a 0,5 ml egyszerű kimérése. Ha 1000 mg-ot rendelnek, mindössze ki kell mérni 10 ml-t. Szilárd adagolás esetén ilyen rugalmasság nem elérhető. Jelenleg kereskedelmileg 500 mg-os, 850 mg-os és 1000 mg-os tabletták kaphatók. Ha a páciensnek kevesebb metforminra van szüksége, mint amelyek elérhetők, sokkal nehezebb azok adagolása szilárd formában. Szilárd

Ezen találmány tárgya teljesen biztonságos állat, ember számára és stabil.

Az említett kiviteli alakok és példák illusztrációk.

Szabadalmi igénypontok:

1. Folyékony gyógyszerészeti kompozíció orális rendelvényre, amely tartalmazza gyógyszerészetileg hatékony mennyiségben a metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját társítva gyógyszerészetileg elfogadható folyékony vivőanyaggal, ásványi savval és/vagy bázissal a pH szabályozására.
2. Az 1. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyag víz.
3. Az 1. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, amely tartalmazza terápiásan hatékony mennyiségben a metformin gyógyszerészetileg elfogadható sóját társítva folyékony vivőanyaggal.
4. A 3. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg elfogadható só metformin hidroklorid.
5. A 3. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyag víz.
6. Az 1. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, amely ezen kívül tartalmaz édesítőszert, amely nem növeli az egyén vércukorszintjét annak bevétele után.
7. Az 1. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, amely ezen kívül tartalmaz édesítőszert, amely nem növeli az egyén vércukorszintjét annak bevétele után, alkil hidroxietilcellulózt vagy polihidroxialakoholt, vagy azok kombinációját.
8. Folyékony gyógyszerészeti kompozíció, amely tartalmazza gyógyszerészetileg hatékony mennyiségben a metformint vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, édesítőszert, amely nem növeli az egyén vércukorszintjét annak bevétele után, alkil hidroxietilcellulózt és polihidroxil alkoholt társítva gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal, az édesítőszer mintegy 40-80 tömeg% mennyiségben van



jelen, az alkil hidroxietil cellulóz mintegy 0,01-5 tömeg% mennyiségben van jelen és a polihidroxi alkohol mintegy 5-55 tömeg% mennyiségben van jelen.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer mintegy 50-70 tömeg% mennyiségben van jelen.

10. A 9. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer mintegy 55-65 tömeg% mennyiségben van jelen.

11. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az alkil hidroxietilcellulóz mintegy 0,05-1 tömeg% mennyiségben van jelen.

12. A 11. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az alkil hidroxietilcellulóz mintegy 0,08-0,2 tömeg% mennyiségben van jelen.

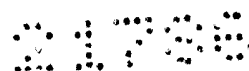
13. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a polihidroxiálkohol mintegy 15-40 tömeg% mennyiségben van jelen.

14. A 13. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol mintegy 20-30 tömeg% mennyiségben van jelen.

15. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az alkil hidroxietil cellulózban az alkil csoport 2-10 szénatomot tartalmaz.

16. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer cukor alkohol vagy nem tápláló édesítőszer.

17. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal



jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol 2-6 szénatomot és 2-6 hidroxicsoportot tartalmaz.

18. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol egy polimer és molekulásúlya 200-2000 dalton és van 2-6 szénatomos ismétlődő egysége és 2-6 hidroxicsoportos ismétlődő egysége.

19. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a vivőanyag víz.

20. A 6. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a kompozíció pH-ja mintegy 4,0-9,0 tartományban mozog.

21. A 20. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer mintegy 10-70 % mennyiségben van jelen.

22. A 21. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer cukoralkohol és nem tápláló édesítőszer keveréke.

23. A 6. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer cukoralkohol és nem tápláló édesítőszer keveréke.

24. A 22. vagy 23. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a cukoralkohol mintegy 10-70 tömeg%-ban van jelen és a tápláló édesítőszer mintegy 0,1-0,8 tömeg% mennyiségben van jelen.

25. A 22. vagy 23. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a cukor alkohol xilitol.

26. A 22. vagy 23. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a nem tápláló édesítőszer szacharin só.

27. Az 1. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal

jellemezve, hogy az ásványi sav és bázis elegendő mennyiségben van jelen, hogy a pH-t a mintegy 4,0-9,0 tartományban tartsa.

28. Az 1. vagy 27. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az ásványi sav sósav, salétromsav vagy kénsav.

29. A 28. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az ásványi sav sósav.

30. A 20. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a pH a mintegy 4,2-7,0 tartományban van.

31. Az 1. vagy 27. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a bázis bikarbonát só.

32. Folyékony gyógyszerészeti kompozíció, amely tartalmazza gyógyszerészetileg hatékony mennyiségben a metformint vagy annak sóját, édesítés szempontjából hatékony mennyiségét xilitol és szacharin keverékét vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóját, és ásványi savat és bikarbonát sót, a sav és a bikarbonát só jelen vannak olyan mennyiségben, hogy a gyógyszerészeti kompozíció pH értéke a mintegy 4,0-9,0 tartományban van.

33. Az 1., 8. vagy 22. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, folyékony szuszpenzió formájában.

34. Az 1., 8. vagy 22. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy tartalmaz még anti hiperglikémiás szert.

35. Az 33. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az anti hiperglikémiás szer gliburid vagy glipizid.

36. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy a folyadék vagy szuszpenzió tartalmaz metformin hidrokloridot, nem

tápláló édesítőszert, polietilén glikolt és alkil hidroetil cellulózt, ahol az alkil 2-12 szénatomot tartalmaz.

37. A 4., 32. vagy 36. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy tartalmaz még anti hiperglikémiás szert.

38. Az 1., 8. vagy 22. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy tartalmaz még ízesítőszert, antioxidánst, tartósítószert, felületaktív anyagot, sűrítő anyagot, kelátképző anyagot.

39. A 38. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy tartalmaz még anti hiperglikémiás szert.

40. Eljárás diabetesben szenvedő beteg kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek az 1, 8 vagy 22. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozícióval gyógyszerészetileg antidiabetikusan hatásos mennyiségben rendelik.

41. Eljárás hiperglikémiában szenvedő beteg kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek az 1, 8 vagy 22. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozícióval gyógyszerészetileg antiglikémiásan hatásos mennyiségben rendelik.

42. Eljárás metformin vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját szedő beteg annak bevétele utáni hátrányos hatásainak csökkentésére, azzal jellemezve, hogy tartalmazza a betegnek az 1, 8 vagy 22. Igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozícióval kezelését.

43. Eljárás metformin vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját szedő beteg panaszainak enyhítésére, azzal jellemezve, hogy tartalmazza a betegnek az 1, 8 vagy 22. Igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozícióval kezelését.

44. A 8. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal



jellemezve, hogy a polihidroxi alkohol keveréke egy polietilén glikolnak, amelynek molekulásúlya 200-1000 dalton inkluzíve, és másik polietilén glikolnak, amelynek molekulásúlya 1000-2000 dalton inkluzíve.

45. A 44. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy egy polietilén glikolnak egy másik polietilén glikolhoz viszonyított tömegaránya mintegy 1,5:1-4:1.

46. A 21. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer mintegy 20-60 tömeg% mennyiségben van jelen.

47. A 46. igénypont szerinti folyékony gyógyszerészeti kompozíció, azzal jellemezve, hogy az édesítőszer mintegy 30-50 tömeg% mennyiségben van jelen.

48. A 24. igénypont szerinti folyékony kompozíció, azzal jellemezve, hogy a cukor alkoholnak a nem tápláló édesítőszerhez viszonyított tömegaránya mintegy 700:1-85:1.

49. A 48. igénypont szerinti folyékony kompozíció, azzal jellemezve, hogy a cukor alkoholnak a nem tápláló édesítőszerhez viszonyított tömegaránya mintegy 300:1-100:1.

50. A 48. igénypont szerinti folyékony kompozíció, azzal jellemezve, hogy a cukor alkoholnak a nem tápláló édesítőszerhez viszonyított tömegaránya mintegy 200:1-110:1.

Lucia Szabó

szabó nélküli

2005. 10. 06. DK