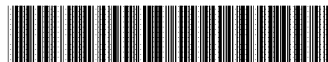




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20030161A A2

HR P20030161A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/155**
A 61 K 9/08

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 06.03.2003.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB01/01409

Datum podnošenja međunarodne prijave 07.08.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/11716

Datum međunarodne objave 14.02.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/223,391

(32) Datum podnošenja prve prijave: 07.08.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

**Ranbaxy Signature LLC, 600 College Road East, Suite 2100, Princeton,
08540 NJ, US**

(72) Izumitelji:

**Ravi Chandran, 35 Woodland Ridge, Bolton Landing, New York, 12814
NJ, US**

(74) Punomoćnik:

Ashish Gogia, K-70, Krishnan Nagar, 110051 Delhi, IN
Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **TEKUĆI PRIPRAVAK METFORMINA**

(57) Sažetak: Ovaj izum je usmjeren na tekući pripravak metformina ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli. Tekući farmaceutski pripravak sadrži terapijski učinkovitu količinu metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, na tekućem nosaču, koji također može uključivati zaslađivač koji ne povećava razinu glukoze u krvi kod subjekta nakon njegovog uzimanja. U jednoj izvedbi može također uključivati alkil hidroksietil-celulozu i/ili polihidroksi alkohol. U drugoj izvedbi nosač može sadržavati zaslađivač, anorgansku kiselinu i bikarbonatnu sol pH 4,0 do 9,0. Koristan je za liječenje hiperglikemije i dijabetesa.

HR P20030161A A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

- 5 Ovaj izum se odnosi na tekući pripravak metformina i njegovih soli i na njihovu uporabu u liječenju hiperglikemije i/ili dijabetesa.

Pozadina izuma

- 10 Dijabetes melitus je najčešći među ozbiljnim bolestima metabolizma koje pogađaju ljude. Procijenjeno je da dijabetes ima preko 200 milijuna ljudi u svijetu.

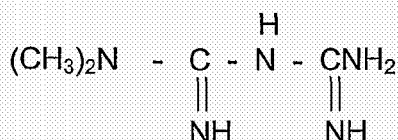
15 Metabolički, za dijabetes je karakteristično neprimjereno podizanje razina glukoze u krvi. Kod dijabetes melitusa tipa I to je zbog odsutnosti inzulina kod pojedinca. Kod dijabetes melitusa tipa II, iako postoji inzulin koji kruži, njegov signal nije učinkovito pretvoren putem receptora inzulina, uzrokujući otpornost na inzulin, gdje tijelo sve lošije i lošije odgovara na danu količinu inzulina. Inzulin je peptidni hormon kojeg proizvode Langerhansovi otočići u gušterači. Inzulin potiče povećanu uporabu glukoze, sintezu proteina i stvaranje i skladištenje neutralnih lipida. Ovaj izum je usredotočen na dijabetes melitus tip II ili dijabetes neovisan o inzulinu.

- 20 Za dijabetes melitus su također karakteristične dugoročne komplikacije koje uključuju oči, živce, bubrege i krvne žile. Ove dijabetičke komplikacije uključuju precuranjenu aterosklerozu, interkapilarnu glomerulosklerozu, retinopatiju i neuropatiju. Glavni uzrok oboljevanja i smrtnosti među dijabetičarima je koronarna bolest srca.

25 Primarni cilj u liječenju dijabetesa je da se razine glukoze u krvi održe što je moguće bliže normalnima. Za dijabetičare tipa II prvi način terapije za održavanje razine glukoze u krvi je promjena dijete i načina života. Dijabetička dijeta uključuje ograničenja unosa masti i povećano uzimanje prehrambenih vlakana. Za redovito vježbanje je također istaknuto da smanjuje težinu i stupanj otpornosti na inzulin.

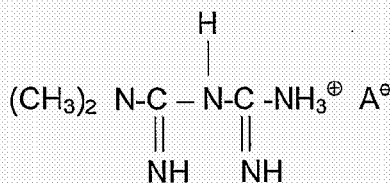
- 30 Ukoliko promjene dijete i načina života ne uspiju kontrolirati razine glukoze, potrebna je oralna hipoglikemijska terapija ili inzulinska terapije kako bi se kontrolirale razine glukoze i, prema tome, minimizirale komplikacije povezane s bolešću.

Jedan od spojeva rabljenih za liječenje dijabetesa je metformin ili njegove farmaceutski prihvatljive soli. Metformin je dimetil bigvanid koji ima formulu:



35

Farmaceutski prihvatljive soli formule



u kojoj je A anion netoksične soli su preferirani lijekovi.

40

Sterneov U.S. Patent broj 3.174.921 otkriva različite farmaceutski prihvatljive soli metformina, npr. fosfat, sulfat, hidroklorid, salicilat, maleat, benzoat, etandisulfonat, fumarat i glikolat. U.S. Patent br. 6.031.004 Timminsa i sur. otkriva soli metformina dibazičnih kiselina, kao što su fumarat i suksinat, gdje je molarni omjer metformina:dibazične kiseline 2:1.

45

Međutim, najviše preferirani produkt metformina je hidrokloridna sol. Zapravo, bigvanidno anti-hiperglikemijsko sredstvo, metformin, je trenutno na tržištu u U.S. u obliku njegove hidrokloridne soli. (Glucophage®, Bristol-Myers Squibb Company).

Metformin hidroklorid je kohezivni bijeli prah koji je jako topiv u vodi (>300 mg/ml pri temperaturi okoline). Metformin hidrokloridna sol za tržište ima izrazito slan, gorak okus. Prema tome, obično se prodaje kao obložena tableta čija je ovojnica maskirana ili napravljena tako da maskira bilo kakav neugodan okus.

- 5 Nažalost, onakva kakva se prodaje, tableta je jako velika, tako da ju je teško progutati. K tome, zbog svoje veličine, ovaj lijek ne mogu rabiti djeca ili odrasli koji ne mogu gutati tablete. Međutim, ovi izumitelji shvaćaju da bi tekući pripravak bio koristan za djecu i odrasle koji ne mogu gutati velike tablete ili oralno uzimati tablete za žvakanje.

- 10 Do danas nitko nije napravio tekući pripravak metformin hidrokloridne soli koji je maskirao njen neugodan okus. Štoviše, do danas nitko nije napravio tekući pripravak metformina ili njegove soli.

- 15 Priprava tekućeg pripravka za maskiranje gorkog okusa metformina ili njegovih soli nije izravna, kao što bi netko mogao pomisliti. Na kraju krajeva, iskusni stručnjak bi očekivao da se okus može zamaskirati dodajući šećer. Međutim, s obzirom da se tekući pripravak rabi za liječenje dijabetesa, šećer se ne može rabiti. K tome, uz to što ne sadrži šećer, tekući pripravak ne bi trebao sadržavati nimalo ili bi mogao sadržavati minimalnu količinu natrijeve soli s obzirom da je štetan za dijabetičare. K tome, trebala bi sadržavati malo ili ništa alkohola (etanol) s obzirom da je etanol štetan za dijabetičare. Nadalje, metformin i njegove soli, posebno hidrokloridne soli, su toliko gorki da je do sada bilo teško do kraja zamaskirati okus bez uporabe šećera, alkohola i natrijevih soli.

- 20 Ovi izumitelji su također pronašli načine pripreme metformina u tekućem pripravku koji je ukusan pacijentima.

Bit izuma

- 25 Ovaj izum je usmjeren na tekući farmaceutski pripravak za oralno davanje subjektu kojem je on potreban, a čini terapijski učinkovitu količinu metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli zajedno s farmaceutski prihvatljivim tekućim nosačem.

- 30 U preferiranoj izvedbi, ovaj izum je usmjeren na tekući pripravak metformina ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli, gdje pripravak čini terapijski učinkovita količina metformina u tekućem nosaču, koji sadrži zaslađivač ili polihidroksi alkohol. U jednoj preferiranoj izvedbi tekući nosač sadrži barem jednu od sljedećih komponenti: polihidroksi alkohol, zaslađivač koji ne podiže razinu alkoholnog šećera kada ga uzme sisavac, alkil hidroksietilcelulozu. U više preferiranoj izvedbi, tekući pripravak ovog izuma sadrži barem dvije dodatne komponente, a najpogodnije sve tri dodatne komponente. Najviše se preferira, u ovoj izvedbi, da tekući pripravak čini terapijski učinkovita količina metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, težinski oko 40% do oko 80% zaslađivača, 35 težinski oko 5% do oko 55% polihidroksi alkohola i težinski oko 0,01% do oko 5% alkil hidroksietilceluloze.

- 40 U drugoj izvedbi tekući pripravak čini terapijski učinkovita količina metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, zaslađivač ili smjesa zaslađivača koji ne podižu razinu alkoholnog šećera kada ih uzme sisavac, i anorganska kiselina i bikarbonatna sol, tako da pH pripravka ima raspon od oko 4 do oko 9. U ovom pripravku kiselina i bikarbonatna sol su prisutne u količini koja je dovoljna da održi pripravak unutar raspona pH od oko 4,0 do oko 9,0. U ovoj se izvedbi preferira da je zaslađivač smjesa šećernog alkohola i nehranjivog šećera.

- 45 Ovaj izum je također usmjeren na postupak liječenja hiperglikemije koji se sastoji od davanja antihiperglikemijski učinkovite količine spomenutog tekućeg pripravka pacijentu kojem je potrebno liječenje. U drugoj izvedbi ovaj izum je usmjerena na postupak za liječenje dijabetesa tipa II kod pacijenta koji se sastoji od davanja antidijabetički učinkovite količine spomenutog tekućeg pripravka pacijentu kojem je potrebno liječenje.

Detaljan opis izuma

- 50 Kao što se ovdje rabi, termin "pacijent" se odnosi na životinju koja pati od hiperglikemije ili dijabetesa. Preferirana životinja je sisavac, kao što su psi, mačke, konji, krave i ljudi. Preferira se da je pacijent čovjek.

- 55 Kao što je ovdje gore opisano, jedan aspekt ovog izuma je usmjeren na tekući pripravak koji čini terapijski učinkovita količina metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli zajedno s tekućim nosačem.

- 60 Metformin i različite farmaceutski prihvatljive soli su opisane u U.S. Patentima br. 3.174.901 i 6.031.004 čiji su sadržaji uključeni kroz navode. Primjeri uključuju mono i dibazične kisele soli metformina, uključujući hidrokloridnu sol, fosfatne soli, sulfatne soli, hidrobromidne soli, salicilatne soli, maleatnu sol, benzoatnu sol, sukcinatnu sol, etan disulfonatnu sol, fumaratnu sol, glikolatnu sol i slično. Farmaceutski pripravak ovog izuma sadrži terapijski učinkovitu količinu metformina ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli. Pod "terapijski učinkovitom količinom" metformina se misli na onu količinu metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli koja ili održava ili smanjuje koncentraciju

šećera u krvi pacijenta, ovisno o ozbiljnosti bolesti. Terapijski učinkovitu količinu određuje iskusen stručnjak, uzimajući u obzir različite faktore, kao što su starost subjekta, težina subjekta, stanje pacijenta, vrsta pacijenta (npr. vrsta životinje), režim, željeni rezultat i slično. Količinu koja se propisuje određuje liječnik, koji može prilagoditi režim doziranja koji primaju pacijenti. Na primjer, nekoliko podijeljenih doziranja može se davati dnevno ili se doza može proporcionalno smanjiti kao što je pokazano zbog neodložnosti terapijske situacije. Na primjer, u preferiranoj izvedbi metformin ili njegove farmaceutske prihvatljive soli se daju pacijentu u količinama kao što je opisano za hidroklorid, kao što je istaknuto u Physician's Desk Reference. Po mogućnosti, terapijski učinkovita količina metformina ili njegove soli ima raspon od oko 10mg/kg/dan do oko 40mg/kg/dan, a još više po mogućnosti od oko 14mg/kg/dan do oko 38mg/kg/dan. Tekući pripravak ovog izuma sadrži terapijski učinkovitu količinu metformina ili njegovih farmaceutske prihvatljivih soli. Po mogućnosti, tekući pripravak sadrži metformin ili njegove farmaceutske prihvatljive soli u količini od oko 20mg/ml do oko 400mg/ml, još više po mogućnosti od oko 40mg/ml do oko 2000mg/ml, a najviše po mogućnosti od oko 50mg/ml do oko 100mg/ml.

Metformin ili njegove farmaceutske prihvatljive soli su zajedno s tekućim nosačem. Tekuća forma, kako je razmatrano ovim izumom, uključuje otopine, suspenzije, sirupe i emulzije i samo suspenziju (npr. miješani pripravak u uljnom tekućem nosaču). Budući da je farmaceutske pripravak za oralnu uporabu, tekući nosač je onaj koji se uobičajeno rabi kao tekući nosač u farmaceutskim formulacijama i pripravama, osim što tekući nosač ne bi trebao imati previše alkohola (etanola). Etanol, ukoliko je prisutan, je prisutan u minimalnim količinama, npr. ne više od oko 1% (v/v) ili, pogodnije, ne više od oko 0,5% (v/v). Tekući nosač može biti vodena tekućina, kao što je voda, nevodena tekućina, kao što su glikoli, npr. propilen glikol ili polietilen glikol, biljno ulje, emulzija ulja u vodi ili tekuća emulzija vode u ulju, ili vodena disperzija, kao npr. u glikolu, tekućem polietilen glikolu, biljnom ulju i njihovoj smjesi. Preferirani tekući nosač je voda.

Preferira se da je tekući pripravak ovog izuma poput sirupa. Čak se još više preferira da je viskozitet tekućeg pripravka blizu ili veći od 1. Budući da je pripravak tekući, gornja je granica maksimalni viskozitet koji tekućina može imati. Preferira se da viskozitet tekućeg pripravka ovog izuma ima raspon od oko 5 do oko 50 mPa s, i pogodnije, od oko 10 do oko 40 mPa s, i pogodnije, od oko 15 do oko 35 mPa s, i najpogodnije, oko 25 mPa s. K tome, preferira se da je gustoća tekućeg pripravka ovog izuma jedan g/mL ili veća, s time da je maksimalna vrijednost ona vrijednost koju može imati tekućina. Preferira se da je gustoća tekućine pri 25°C između 1 g/mL i 2 g/mL i, pogodnije, između 1,05 g/mL i 1,5 g/mL i, pogodnije, između 1,1 g/mL i 1,3 g/mL.

U prvoj izvedbi ovaj tekući pripravak čini metformin ili njegove farmaceutske prihvatljive soli, tekući nosač i barem jedno ili dvoje od sljedećeg: zaslađivač, polihidridni alkohol, alkil hidroksi etil celuloza, ili njihovu kombinaciju. Najviše se preferira da sadrži sve tri komponente.

Kao što je gore naznačeno, u ovoj izvedbi tekući pripravak po mogućnosti sadrži polihidridne alkohole. Izraz polihidridni alkohol znači bilo koji organski polialkohol koji na sebi ima više od jedne hidroksi skupine. To uključuje propilen glikol, dipropilen glikol, polietilen glikol, glicerol, butilen glikol, heksilen glikol, polioksietilen, polipropilen glikol, sorbitol ili drugi šećerni alkohol, etilen glikol i slično. Kada je polihidridni alkohol polimer, kao npr. polietilen glikol, preferira se da je broj hidroksi skupina na njemu po prilici jednak broju prisutnih ugljikovih atoma. Ukoliko nije polimer, preferira se da alkilna skupina sadrži 2 do 6 ugljika i 2 do 6 hidroksi skupine. Takvi polihidridni alkoholi uključuju glikole, triole i poliole koji imaju 2, 3, 4, 5 do 6 alkoholnih hidroksi skupina po molekuli ili po ponavljajućoj jedinici polimera. Tipični od spomenutih glikola su glikoli koji sadrže 2 do 10 ugljikovih atoma, npr. etilen glikol, propilen glikol, butilen glikol i polietilen glikol (prosječna molekularna težina između oko 200 i oko 8000 Daltona, pogodnije između oko 200 i oko 6000 Daltona), i, najpogodnije, između oko 200 i oko 2000 Daltona i slično. Primjeri spomenutih triola uključuju glicerol, trimetilol propan i slično. Drugi primjeri poliole uključuju sorbitol, polivinil pirolidon i slično. Međutim, u ovoj izvedbi se preferira da poliol nije šećer (ugljikohidrat) ili šećerni alkohol; preferira se da su polihidroksi alkoholi glikoli, trioli, ili polimeri i slično, npr. alkani ili polimeri koji se sastoje od ponavljajućih jedinica alkilena, gdje su alkani ili ponavljajuće jedinice alkilena u polimerima supstituirane s barem 3 do 6 hidroksi skupina. Ovi polihidridni alkoholi mogu se rabiti ili pojedinačno ili u kombinaciji. Ako se rabe u kombinaciji, preferira se da se rabe dva ili tri različita polihidridna alkohola. Polihidridni alkohol koji se najviše preferira je polietilen glikol, koji po mogućnosti ima molekularnu težinu između oko 200 Daltona i oko 200 Daltona a, više po mogućnosti, između oko 400 Daltona i oko 1600 Daltona. Polietilen glikol, koji ima molekularnu težinu veću od 1000 Daltona, daje sirupastu teksturu koja se po mogućnosti traži u pripravku ovog izuma i učinkovit je u maskiranju gorkog okusa metformina i njegovih soli. Međutim, kako se molekularna težina polietilen glikola povećava, on postaje sve više viskozozan i tekućina koja ga sadrži postaje gušća i s njom je teže raditi. Pri višim molekularnim težinama, polietilen glikol počinje sve više dobivati svojstva slična krutini. Nadalje, što je viša molekularna težina, to je manje polietilen glikola korišteno u pripravku. Prema tome, preferira se da je polietilen glikol, kad je prisutan, smjesa polietilen glikola od 1000 Daltona ili manje i polietilen glikola većeg od 1000 Daltona. Uobičajena je vještina stručnjaka da miješaju različite tipove polietilen glikola kako bi dobili tekući pripravak željenog viskoziteta, posebno da je viskozitet unutar gore spomenutih granica i preferiranih granica.

Polihidridni alkoholi su prisutni u tekućem pripravku u količinama od oko 5 do oko 55 težinskih %, pogodnije od oko 15 do oko 40 težinskih %, a najpogodnije od oko 20% do oko 30 težinskih %. Ako je polietilen glikol polihidridni alkohol, preferira se da je on smjesa polietilen glikola koji ima molekularnu težinu veću od 1000 Daltona i 1000 Daltona ili manje. K tome, preferira se da omjer težine polietilen glikola od 1000 Daltona ili manje naspram polietilen glikola većeg od 1000 Daltona iznosi od oko 1:1 do oko 6:1, pogodnije od oko 5:1 do oko 4:1, a najpogodnije od oko 1,2:1 do oko 3:1. Preferira se da omjer težine polihidridnog alkohola naspram zaslađivača, ukoliko je prisutan, iznosi od oko 1:1 do oko 6:1, pogodnije od oko 1,5:1 do oko 4:1, a najpogodnije od oko 2:1 do oko 3:1.

Dodatno, omjer težine polihidridnog alkohola naspram alkil hidroksietilceluloze, ukoliko je prisutna, iznosi od oko 50:1 do oko 400:1, pogodnije od oko 100:1 do oko 400:1, a najpogodnije od oko 200:1 do oko 300:1.

Omjer težine metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli naspram polihidridnog alkohola po mogućnosti iznosi od oko 1:2 do oko 4:1, pogodnije od oko 1:1 do oko 3:1, a najpogodnije od oko 1,5:1 do oko 2:1.

U ovoj prvoj izvedbi tekući pripravak po mogućnosti sadrži zaslađivač (npr. spoj koji daje sladak okus ali ne povećava razine glukoze u krvi pacijenta). Primjeri uključuju šećerni alkohol i nehranjive šećere.

Kao što se ovdje rabi, izraz šećerni alkohol se odnosi na reducirane šećere. Preferirani šećerni alkohol su monosaharidni alkoholi i disaharidni alkoholi. Monosaharidni alkoholi imaju formule $\text{HO-CH}_2(\text{CHOH})_n\text{-CH}_2\text{OH}$, gdje je n 2-5. Oni također uključuju tetritole, pentitole, heksitole i heptitole. Primjeri šećernih alkohola uključuju eritritol, teritol, ribitol, arabinitol, ksilitol, alitol, dulcitol, glucitol, sorbitol, manitol, altritol, iditol, maltitol, laktitol, izomalt, hidrogenirani škrobni hidrolizat i slično. Šećerni alkoholi, posebno monosaharidni alkoholi se mogu rabiti kao racemične smjese ili u D ili L formi.

Nehranjivi zaslađivači su slatki na način da zadovoljavaju uvjete za patentiranje ali nisu kalorični. Primjeri uključuju L-šećere, aspartam, alitam, acesulfam-K, ciklamat, steviosid, glicirizin, sukralozu, neohesperidin, dihidrokalkon, taumatin saharid i njegove farmaceutski prihvatljive soli (npr. kalcijeve) i slično.

U ovoj izvedbi ovog pripravka preferira se da je zaslađivač prisutan u tekućem pripravku u količinama od oko 40% do oko 80 težinskih %, pogodnije od oko 50% do oko 70%, a najpogodnije od oko 55% do oko 65%. Dodatno, preferira se da je omjer težine zaslađivača naspram alkil hidroksietil celuloze, kad je prisutna, između od oko 400 do oko 800, a najpogodnije je da je između od oko 500 do oko 600.

U ovoj izvedbi je omjer zaslađivača naspram metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli između od oko 8:1 do oko 1:1, pogodnije od oko 6:1 do oko 2:1, a najpogodnije od oko 5:1 do oko 3:1.

Drugi sastojak koji je po mogućnosti prisutan u prvoj izvedbi tekućeg pripravka ovog izuma je alkil hidroksietil-celuloza. Ona se dobiva korak po korak ili putem simultane reakcije etilen oksida i hidrofobnog alkilacijskog sredstva koje je poznato u struci. Kao što se ovdje rabi, s obzirom na ovaj izraz, alkilna skupina po mogućnosti sadrži od 1 do 24 ugljikova atoma, pogodnije od 2 do 15 ugljikovih atoma, a najpogodnije od 2 do 10 ugljikovih atoma. Primjeri uključuju etilhidroksi etil celulozu (EHEC) koju je proizveo Berol Kemi AB pod zaštitnim nazivom Bermocoll i hidroksi etil celulozu (HEC), modificiranu s dugim lancem alkilne skupine, općenito nazvanu HMHEC (HM=hidrofobno modificirana) koju je proizveo Aqualon Cot, a koja se prodaje pod zaštitnim nazivom Natrosol Plus, i slično.

Alkil hidroksietilceluloza, kada je prisutna u ovoj izvedbi, prisutna je u tekućem pripravku u količini od oko 0,01 do oko 5 težinskih %, pogodnije od oko 0,05 do oko 1 težinskog %, a najpogodnije od oko 0,08 do oko 0,2 težinska %. Omjer težine alkil hidroksietilceluloze, kada je prisutna, naspram metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli iznosi od oko 1:300 do oko 1:50, a pogodnije od oko 1:200 do oko 1:100.

U prvoj izvedbi se preferira da tekući pripravak ovog izuma sadrži metformin ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, zaslađivač, alkil hidroksietilcelulozu i polihidroksi alkohol zajedno s tekućim nosačem, u količinama koje su ovdje opisane.

U drugoj izvedbi farmaceutski tekući pripravak ovog izuma sadrži metformin u farmaceutski učinkovitim količinama, kako je gore opisano i tekući nosač, kako je gore definirano. Dodatno, farmaceutski tekući pripravak također sadrži zaslađivač, kao što je gore definirano. Zaslađivač je prisutan u količini od oko 10% do oko 70% tekućeg pripravka, pogodnije je da je prisutan u količini od oko 20% do oko 60%, a najpogodnije od oko 30% do oko 50% (t/t). Najpogodnije je da je zaslađivač u ovoj izvedbi smjesa dva zaslađivača, šećernog alkohola, kako je gore definirano i nehranjivog zaslađivača, kako je gore definirano. Preferira se da je šećerni alkohol prisutan u količinama većim od količina nehranjivog zaslađivača. Pogodnije je da omjer težine šećernog alkohola naspram nehranjivog zaslađivača po

5 mogućnosti iznosi od oko 700:1 do oko 85:1, pogodnije od oko 300:1 do oko 100:1 i pogodnije od oko 200:1 do oko 110:1.

5 Dodatno, u ovoj izvedbi se preferira da omjer težine metformina naspram zaslađivača iznosi od oko 1:35 do oko 1:1, pogodnije od oko 1:20 do oko 1:10, a najpogodnije od oko 1:15 do oko 1:5.

10 Osim zaslađivača, metformina i tekućeg nosača, preferira se da je pH pripravka oko 4,0 ili veći. Ovi izumitelji su pronašli da se, kad je pH veći od oko 4,0, gorak okus metformina u velikoj mjeri smanjuje. Međutim, pripravak ne može biti previše lužnat zato što pri visokim pH vrijednostima može biti štetan za životinju ili sisavca. Preferira se da je raspon pH od oko 4,0 do oko 9,0, pogodnije od oko 4,2 do oko 7,0, a najpogodnije od oko 4,3 do oko 5,1.

Lužina i/ili kiselina se može dodati u pripravak kako bi se kontrolirao pH.

15 Međutim, najpogodnije je da je kiselina anorganska kiselina, što znači da je u potpunosti disocirana kada se stavi u vodu pri 25°C. Primjeri uključuju npr. klorovodičnu kiselinu, sulfatnu kiselinu, nitratnu kiselinu i slično. Klorovodična kiselina se najviše preferira. Iako HCl(g) može biti otopljen u tekućem pripravku, preferira se da se rabi klorovodična kiselina.

20 Lužina koja se rabi je bikarbonatna sol. Može se rabiti bilo koja bikarbonatna sol koja nije toksična ili štetna, posebno za dijabetičare. Soli koje se preferiraju su kalijeve soli.

25 Bez želje za ograničavanjem, vjeruje se da anorganska kiselina i bikarbonatne soli, koji su prisutni s metforminom, uzrokuju *in-situ* formaciju i otpuštanje plina punog mjehurića (ugljičnog dioksida), pri čemu karbonacija pomaže u maskiranju okusa tekućine metformina u rasponu pH od oko 4,0 do oko 9,0, pogodnije u željenom pH rasponu koji je gore naznačen, zajedno s šećernim alkoholom i nehranjivim zaslađivačem.

Farmaceutski tekući pripravak ovog izuma dodatno može sadržavati sastojke po izboru. Na primjer, tekući pripravak koji čini metformin ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol može sadržavati i drugo antihiperглиkemijski sredstvo.

30 Metformin ili njegova sol može biti u kombinaciji s jednim ili više antihiperглиkemijskih sredstava. K tome, sam metformin ili metformin u kombinaciji s jednim ili više antihiperглиkemijskih sredstava također može biti rabljen u kombinaciji s amilinom.

35 Antihiperглиkemijsko sredstvo može biti oralno antihiperглиkemijsko sredstvo, npr. sulfonil urea, kao npr. gliburid (također poznat kao glibenklamid), glimepirid (otkriven u U.S. patentu broj 4.379.785, čiji je sadržaj uključen putem navoda), glipizid, gliklazid ili klorpropamid ili druge poznate sulfonil uree ili druga antihiperглиkemijska sredstva koja djeluju na kanalu B stanica ovisnom o ATP-u. Preferirane sulfoniluree su gliburid i glipizid.

40 Tamo gdje su prisutne, sulfonil uree, kao što su gliburid, glimepirid, glipirid, glipizid, klorpropamid i glielazid i inhibitori glukozidaze akarboza ili miglitol, se mogu rabiti u količinama i doziranju pripravka kako je naznačeno u Physician's Desk Reference.

Metformin ili njegova sol se po mogućnosti rabi u omjeru težine naspram sulfoniluree u rasponu od oko 50:1 do oko 300:1, a pogodnije od oko 75:1 do oko 250:1.

45 Antihiperглиkemijsko sredstvo također može biti inhibitor glukozidaze, kao što je akarboza (otkriveno u U.S. patentu broj 4.904.769, čiji je sadržaj uključen putem navoda) ili miglitol (otkriveno u U.S. patentu broj 4.639.436, čiji je sadržaj uključen putem navoda).

50 Metformin ili njegova sol se po mogućnosti rabi u omjeru težine naspram inhibitora glukozidaze u rasponu od oko 2:1 do oko 300:1, a pogodnije od oko 25:1 do oko 200:1.

55 Antihiperглиkemijsko sredstvo može biti oralno antidijabetičko sredstvo tijazolidindion (koji poboljšavaju osjetljivost na inzulin kod pacijenata s dijabetesom tipa II) kao što su troglitazon (Warner Lambertov Rezulin[®], otkriveno u U.S. patentu broj 4.572.912, čiji je sadržaj uključen putem navoda), rosiglitazon (Smith-Kline Beecham), pioglitazon (Takeda) Mitsubishijev MCC-555 (otkriveno u U.S. patentu broj 5.594.016, čiji je sadržaj uključen putem navoda), Glaxo-Welcomeov GL-262570, englitazon (CP-68722 Pfizer) ili darglitazon (CP-86325, Pfizer).

60 Metformin ili njegova sol se po mogućnosti rabe u omjeru težine naspram tijazolidindiona u količini koja ima raspon od oko 0,1:1 do oko 75:1, a pogodnije od oko 0,5:1 do oko 5:1.

Tamo gdje je prisutno, antidijabetičko sredstvo tijazolidindion se može rabiti u količinama u rasponu od oko 0,01 do oko 2000 mg/dan, a može se davati u jednoj ili podijeljenim dozama jedanput do četiri puta na dan.

Metformin ili njegova sol se također može rabiti u kombinaciji s neoralnim antihiperглиkemijskim sredstvima kao što je inzulini ili s peptidom-1 sličnom glukagonu (GLP-1) kao što su GLP-1(1-36) amid, GLP-1(7-36) amid, GLP-1(7-37) (kao što je otkriveno u Habenerovom U.S. patentu broj 5.614.492, čije je otkriće ovdje uključeno putem navoda).

Tamo gdje je prisutan, inzulini se može rabiti u pripravcima u količinama i dozama koje su naznačene u Physician's Desk Reference.

Tamo gdje su prisutni, GLP-1 peptidi se daju u tekućem oralnom pripravku ovog izuma.

Drugi sastojci koji, prema izboru, mogu biti prisutni u tekućim pripravcima ovog izuma uključuju pufere, kao što su limunska kiselina ili njene odgovarajuće soli ili octena kiselina i njene soli; sredstva za pojačavanje okusa, kao što su pepermint, ulje zimzelena, okus naranče ili trešnje i slično, surfaktante, zgušnjivače, konzervanse, kao što su metil i propil parabeni i slično; antioksidanse, kao što su benzoatne soli i slično; kelatna sredstva, kao što su EDTA i njegove soli i slično.

Preferira se da je tekući pripravak puferiran i da ima pH u rasponu od oko 4,0 do oko 9,0, pogodnije od oko 4,2 do oko 7,0, a najpogodnije od oko 4,3 do oko 5,1. Na ove raspone pH vrijednosti može utjecati uobičajena vještina stručnjaka pri kojoj se koriste uobičajeni puferi sustavi, kao što su limunska kiselina, citrat i slično.

Dodatno, sukladno ovom izumu, osiguran je postupak liječenja hiperглиkemije uključujući dijabetes tipa II (NIDDM) koji se sastoji od davanja pacijentu kojem je on potreban tekućeg farmaceutskog pripravka koji čini metformin ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, u skladu s ovim izumom.

Tekući pripravak ovog izuma se može pripremiti bilo kojim postupkom koji je poznat u farmaciji, ali svi postupci uključuju korak koji se sastoji od udruživanja metformina ili njegove soli i, prema izboru, zaslađivača ili smjese zaslađivača, ukoliko su prisutni, alkil hidroksietilceluloze i polihidroksi alkohola ili kiseline i lužine i sastojaka prema izboru, s tekućim nosačem. Općenito, farmaceutski pripravci su pripremljeni ujednačenim i temeljitim miješanjem ovih različitih komponenti s tekućim nosačem. Na primjer, vodene otopine prikladne za oralnu uporabu se mogu pripremiti otapanjem prije spomenutih i željenih komponenti u vodi i dodajući, ukoliko se želi, dodatne sastojke prema izboru, kao što su odgovarajući koloranti, okusi, sredstva za stabiliziranje i zgušnjavanje i slično, već prema željama. Vodene suspenzije prikladne za oralnu uporabu se mogu napraviti disperzijom fino podijeljenog metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i željenih komponenti, npr. zaslađivača ili smjese zaslađivača, ukoliko su prisutni, kiseline i/ili lužine, ukoliko su prisutne, polihidroksi alkohola, ukoliko je prisutan, alkil hidroksi etil celuloze, ukoliko je prisutna i drugih sastojaka prema izboru u vodi, s time da se viskozni materijal obično rabi u farmaceutici da bi se napravile disperzije, kao što su prirodne ili sintetičke gume, smole, metilceluloze, natrijeve karboksietilceluloze i druga dobro poznata sredstva za suspenziju.

Podrazumijeva se da sastojci koji se koriste u ovom pripravku nisu toksični.

Ukoliko nije drugačije naznačeno, podrazumijeva se da su postotci težinski. K tome, podrazumijeva se da se postotci odnose na suhu težinu pripravka, izuzimajući težinu tekućeg nosača. Na primjer, ukoliko je nosač voda, postotak predstavlja suhu težinu pripravka.

Međutim, budući da se ovi pripravci daju dijabetičarima, pripravak ne sadrži šećere kao što su glukoza, saharoza i slično, koje bi povisile razine glukoze u krvi pacijenata. K tome, u preferiranoj izvedbi, pripravak ovog izuma ne sadrži natrijeve soli. Nadalje, tekući farmaceutski pripravak ovog izuma sadrži minimalno alkohola u količini od najviše oko 1% (v/v) ili manje, a pogodnije 0,5% (v/v) ili manje.

Dodatno, jednina znači množinu i obrnuto.

Nadalje, izrazi polihidroksi alkohol i polihidridni alkohol, kao što se ovdje rabe, su sinonimi i rabe se naizmjenice bez da se mijenja značenje.

K tome, ukoliko nije drugačije naznačeno, tekući nosač je relativno pročišćen. Na primjer, ukoliko je nosač voda, voda je pročišćena (destilirana voda) ili deionizirana.

Sljedeći primjeri detaljnije oslikavaju ovaj izum.

PRIMJER 1

U odgovarajućem je proizvodnom spremniku 60 litara pročišćene vode prema U.S. farmakopeji (USP) zagrijano do 40°C. Tijekom dolje opisanog procesa, temperatura je održavana na 40°C. 1,9 kg polietilen glikola je grijano do 40°C i Natrosol 250 HX, npr. hidroksietilceluloza (142,5 g) je dodana polietilen glikolu u malim količinama i to je miješano 30 minuta na 40°C pri 60 okretaja u minuti na MagneTek stroju za miješanje, model #6-962653-41 dok nije postalo homogeno. Smjesa koja je dobivena je polagano dodana u vodu u spremniku i sadržaji su miješani pri 40°C. Metformin HCL (19 kg) je polagano dodan u spremnik pri 60 okretaja/min, dok je temperatura održavana na 40°C. Kalcijev saharin (1,188 kg) je polagano dodan u spremnik i sadržaji su miješani 10 minuta pri 40 okretaja/min. Limunska kiselina (114g) je dodana u spremnik koji je održavan na 40°C i sadržaji su miješani pri 40 okretaja/min. Kalijev benzoat (211,28g) je dodan u spremnik koji je održavan na 40°C i sadržaji su miješani pri 40 okretaja/min tijekom 10 minuta. Dodatni polietilen glikol (9,5 kg) je polagano dodan u spremnik koji je održavan na 40°C i sadržaji su miješani tijekom 30 minuta pri 60 okretaja/min. 70%-tna otopina sorbitola (u vodi) (t/t) (76 kg) je polagano pumpana u spremnik koji je održavan na 40°C i sadržaji su miješani tijekom 20 minuta pri 40 okretaja/min. Dodatni polietilen glikol (21,85 kg) je upumpiran u spremnik i sadržaji su miješani tijekom 20 minuta pri 40 okretaja/min. Okus trešnje (190g) je dodan u spremnik i sadržaji su miješani tijekom 20 minuta pri 40 okretaja/min. Sadržaji spremnika su ohlađeni na 30°C i dodatna voda je dodana dok volumen nije bio 190 litara. Sadržaji su dodatno miješani na 30°C tijekom 60 minuta pri 30 okretaja/min.

Produkt koji nastaje je tekući pripravak metformin hidroklorida.

Tekući pripravak ovog izuma koji sadrži metformin ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol ima nekoliko prednosti pred krutim pripravkom koji sadrži metformin i njegove farmaceutski prihvatljive soli. Kao krutina, tableta koja sadrži isto je prilično velika i teška za progutati. S druge strane, tekući pripravak je lako progutati, a i dati. Za razliku od krutog pripravka, tekući pripravak se može davati djeci i odraslima koji imaju problema s gutanjem velikih tableta. Prema tome, tekući pripravak olakšava udovoljavanje pacijentu.

K tome, ovaj izumitelj je pronašao da je tekući pripravak ovog izuma neočekivano sigurniji i potencijalno ispoljava manje štetne učinke nego ako su metformin ili njegove soli u drugačijem pripravku. Na primjer, kako je opisano u sljedećim primjerima, kada je tekući pripravak metformin hidroklorida pripremljen u skladu s ovim izumom dan pacijentima koji gladuju, pri gladovanju je bioraspoloživost tekućeg pripravka ovog izuma bila niža od one krutog pripravka za preko 15%. Ovo je iznenađujuće s obzirom da se očekuje da u normalnim uvjetima, kada je tvar lijeka u pripravku u tableti ili kapsuli pretvorena u tekuću otopinu, bioraspoloživost takvog tekućeg pripravka obično ne bude gora od doze u krutom obliku. Na primjer, kako je ovdje dolje prikazano u Primjeru 3, kada su tekući i tabletni preparaci metformin hidroklorida dani pacijentima koji su hranjeni, postojala je jako mala razlika između bioraspoloživosti lijeka kod oba pripravka. To je nešto što bi također očekivao stručnjak s uobičajenim vještinama.

Iskusni stručnjak bi također očekivao da ne postoji razlika između bioraspoloživosti tekućeg pripravka metformin hidroklorida i tablete metformin hidroklorida kod pacijenta koji nije, zbog nekog razloga, uzeo lijek zajedno s hranom. Međutim, to nije ono što je opaženo, s obzirom da je bioraspoloživost bila oko 15% manja u tekućem pripravku. Prema tome, kod tablete je apsorbirana veća količina pripravka kada je dan kao krutina nego kao tekući pripravak pri posnoj djeci.

Metformin ima brojne popratne pojave koje su s njim povezane. Na primjer, pacijenti s dijabetesom, posebno oni koji su stariji i imaju smanjenu funkciju bubrega, su izloženi većem riziku za obolijevanje od mliječne acidoze, koja je fatalna u 50% slučajeva, kada uzimaju metformin u krutom obliku nego kada ga uzimaju u tekućem obliku. K tome, kardiovaskularni kolaps (šok), akutno kongestivno zatajenje srca, akutna infekcija miokarda i druga stanja koja su karakterizirana hipoksemijom su povezana s mliječnom acidozom. Nadalje, ovi pacijenti s dijabetesom su izloženi većem riziku za razvoj hipoglikemije kada uzimaju metformin u krutom obliku. K tome, pacijenti koji gladuju a koji uzimaju tablete su izloženi većem riziku za razvoj gastrointestinalnih reakcija, kao što su proljev, mučnina, povraćanje, abdominalna nadutost, nadutost u želucu i anoreksija - njene popratne pojave. Drugim riječima, ukoliko pacijent zaboravi uzeti kruti pripravak zajedno s hranom, pacijent je izložen većem riziku da iskusi štetne popratne pojave nego ako pacijent uzima tekući pripravak ovog izuma. Ovo se pripisuje činjenici da se više metformina ili njegove soli apsorbira u krvotok pacijenta koji gladije iz krutog pripravka nego što se apsorbira iz tekućeg pripravka. Prema tome, pacijent s dijabetesom koji gladije je skloniji da iskusi popratne pojave kada se lijek daje kao kruti pripravak nego kao tekući.

Rezultati bioraspoloživosti i krutih i tekućih f pripravaka kod pacijenata koji ne gladuju i pacijenata koji gladuju su nazančeni u Primjeru 2, odnosno Primjeru 3.

PRIMJER 2

5 Tekući pripravak metformin hidroklorida je pripremljen kao u Primjeru 1. Pojedinačna oralna doza od 5 mL tekuće otopine metformina HCL za testiranje koncentracije 100 mg/mL, nakon toga 240 mL vode, ili jedna (1) referentna tableta Glucophage® od 500 mg (tablete metformin hidroklorida) s 240 mL vode je dana zdravim muškarcima dobrovoljcima u dva navrata koji su bili odvojeni barem jednim (1) tjednom perioda čišćenja. Voda je osigurana *ad libitum* do 1,0 sata prije davanja doze. Unos tekućine je kontroliran i uskladen tijekom 1,0 sata nakon uzimanja lijeka na sljedeći način: Lijek je dan s 240 mL vode koja je imala sobnu temperaturu. Uzimanje vode je dozvoljeno *ad libitum* 1,0 sat nakon davanja lijeka.

10 Subjekti su gladovali barem 10 sati prije uzimanja lijeka. Međutim, trideset (30) minuta prije uzimanja lijeka subjekti su uzeli standardni doručak visokomasnog sadržaja koji je u potpunosti konzumiran pet (5) minuta prije uzimanja lijeka. Standardni doručak visokomasnog sadržaja se sastojao od sljedećeg: jedno (1) jaje (na oko), jedno (1) okruglo pecivo s maslacem, jedna kriška američkog sira, jedna (1) kriška kanadske slanine, jedno (1) serviranje pirjanog krumpira, osam (8) unci za tekućine (240ml) punomasnog mlijeka i šest (6) unci za tekućine (180ml) soka od naranče. 4,5 sati i 9,5 sati nakon davanja lijeka, standardizirani obroci bez ksantina su dani svim subjektima zajedno s pićem bez kofeina. Lagani obrok je dan 14,0 sati nakon uzimanja lijeka.

20 Svi obroci i sva pića su bili bez ksantina i bez kofeina i bili su identični tijekom svakog perioda istraživanja.

25 Sedamnaest (17) uzoraka krvi je uzeto za analizu sadržaja lijeka unutar jednog sata prije doziranja (0,0 sati) i 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0 i 24,0 sata nakon doziranja, tijekom svakog perioda istraživanja. Dodatno, koncentracije glukoze u krvi su mjerene koristeći glukometar u sljedećim vremenskim točkama: 0,0 (prije davanja lijeka), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0 i 8,0 sati nakon davanja lijeka. Ukupno je uzeto 356,5 mL krvi, uključujući količinu uzetu za kliničke krvne testove prije istraživanja. Po završetku kliničkog dijela istraživanja, analizirani su uzroci plazme.

Subjekti su promatrani tijekom dijela istraživanja u kojem su bili u izolaciji.

30 Bioekvivalentnost između pripravaka procijenjena je na temelju statističkih usporedbi područja ispod krivulje plazmatske koncentracije metformina i vremenskih krivulja (AUC), te makismalnih koncentracija pomoću standardnih postupaka.

35 Rezultati su tabelarno prikazani ovdje dolje:

TABELA 1

Srednji farmakokinetički parametri za metformin HCl iz plazme u koncentraciji 100 mg/ml tekućine.

parametar	tekućina hranjeni, 5 ml (100mg/ml) srednja vrijednost +/-SD	Glucophage® hranjeni, 1x500mg srednja vrijednost +/-SD
AUC 0-t(ng.sat/mL)	5240,18 ± 828,06	5180,71
AUC 0-inf(ng.sat/mL)	5467,24 ± 830,69	5389,42 ± 1090,07
Cmax(ng/mL)	749,29 ± 131,02	757,12 ± 175,95

tekućina vs. Glucophage®

	AUC(0-t)	AUC(0-inf)	Cmax
90% geometrijski C.I. omjer srednjih vrijednosti	92%-114%	93%-114%	89%-114%
KV	103%	103%	100%
	9,61%	9,48%	11,63%

PRIMJER 3Istraživanje sa subjektima koji su gladovali

5 Tekući pripravak metformin hidroklorida je pripremljen kao što je opisano u Primjeru 1. Pojedinačna oralna doza od 5 mL tekuće otopine metformina HCl za testiranje koncentracije 100 mg/mL, nakon toga 240 mL vode, ili jedna referentna tableta Glucophage® od 500 mg (koju prodaje Bristol Meyers Squibb, tablete metformin hidroklorida) s 240 mL vode je dana šestorici zdravih muškaraca dobrovoljaca koji su gladovali u dva navrata koji su bili odvojeni barem jednim (1) tjednom perioda čišćenja. Voda je osigurana *ad libitum* do 1,0 sata prije davanja doze. Unos tekućine je kontroliran i usklađen tijekom 1,0 sata nakon uzimanja lijeka na sljedeći način: Lijek je dan s 240 mL vode koja je imala sobnu temperaturu. Uzimanje vode je dozvoljeno *ad libitum* 1,0 sat nakon davanja lijeka.

15 Subjeki su gladovali barem 10 sati prije uzimanja lijeka. 4,5 sati i 9,5 sati nakon davanja lijeka, standardizirani obroci bez ksantina su dani subjektima zajedno s pićem bez kofeina. Dodatno, lagani obrok je dan 14,0 sati nakon uzimanja lijeka.

20 Svi obroci i sva pića su bili bez ksantina i bez kofeina i bili su identični tijekom svakog perioda istraživanja. Sedamnaest (17) uzoraka krvi je uzeto za analizu sadržaja lijeka unutar jednog sata prije doziranja i 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0 i 24,0 sata nakon doziranja, tijekom svakog perioda istraživanja. Dodatno, koncentracije glukoze u krvi su mjerene koristeći glukometar u sljedećim vremenskim točkama: 0,0 (prije davanja lijeka), 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0 i 8,0 sati nakon davanja lijeka. Ukupno je uzeto 356,5 mL krvi, uključujući količinu uzetu za kliničke krvne testove prije istraživanja. Po završetku kliničkog dijela istraživanja, analizirani su uzroci plazme.

25 Subjeki su promatrani tijekom dijela istraživanja u kojem su bili u izolaciji.

Bioekvivalentnost između pripravaka procijenjena je na temelju statističkih usporedbi područja ispod krivulje plazmatske koncentracije metformina i vremenskih krivulja (AUC), te maksimalnih koncentracija (C_{max}) pomoću standardnih postupaka. Rezultati su tabularno prikazani ovdje dolje.

TABELA 2

Lijek: Metformin HCl (n=6)

Srednji farmakokinetički parametri za metformin HCl iz plazme u koncentraciji 100 mg/ml tekućine.

parametar	tekućina gladovali, 5 ml (100mg/ml) srednja vrijednost +/-SD	Glucophage® gladovali, 1×500mg srednja vrijednost +/-SD
AUC 0-t(ng.sat/mL)	5938,35 ± 1660,72	6860,95 ± 1052,70
AUC 0-inf(ng.sat/mL)	6093,20 ± 1665,57	7019,43 ± 1030,41
Cmax(ng/mL)	1011,79 ± 345,82	1173,64 ± 237,96

tekućina vs. Glucophage®

	AUC(0-t)	AUC(0-inf)	Cmax
90% geometrijski C.I.	72%-99%	73%-99%	72%-97%
omjer srednjih vrijednosti	85%	85%	83%
KV	16,43%	15,85%	15,73%

30 Varijacija između podataka vezanih uz hranjenje i uz gladovanje kod uzimanja tekućine i kod uzimanja tablete su sažete u sljedećoj tablici:

TABELA 3

parametri	tekući pripravak	Glucophage®
% razlike u AUC (0-t) hranjeni vs. gladovali (ng.sat/mL)	13,32%	32,43%
% razlike u AUC (0-inf) hranjeni vs. gladovali (ng.sat/mL)	11,45%	30,25%
% razlike u C _{max} hranjeni vs. gladovali (ng.sat/mL)	35,09%	55,09%

Prema tome, podaci u tabelama očitno pokazuju da je tekući pripravak metformina i/ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli izuzetno koristan oblik za pedijatrijske pacijente i za stare pacijente s dijabetesom, kao i za one kojima je teško progutati velike tablete Glucophage®, čija je uobičajena veličina sve do 1000 mg. Prema tome, povećana zajednica pacijenata s dijabetesom će imati koristi od tekuće opcije. Međutim, najvažnija prednost tekućeg pripravka u odnosu na kruti pripravak se vidi kod varijacije između bioraspodjelivosti kod gladovanja i kod hranjenja, koja je mnogo manja, oko 10%, u tekućem pripravku u usporedbi s oko 30% u krutom pripravku.

PRIMJERI 4-6

Tri različita tekuća pripravka metformin hidroklorida su pripravljena kako slijedi:

Sastojci	PRIMJER 4 (pH 4,5)	PRIMJER 5 (pH 8,0)	PRIMJER 6 (pH do 9,0)
1. metformin HCl	100 mg/mL	100 mg/mL	100 mg/mL
2. ksilitol	40% t/v	40% t/v	40% t/v
3. kalijev bikarbonat	5 mg/mL	10 mg/mL	5 mg/mL
4. kalijev sorbat	0,12 t/v	0,12 t/v	-
5. natrijev saharin	2,75 mg/mL	-	-
6. kalcijev saharin	-	6,25 mg/mL	3,5 mg/mL
7. hidrokloridna kiselina (konc.)	0,004 mL/mL	-	0,004 mL/mL
8. okus divlje trešnje	0,275%	-	-
9. umjetni okus trešnje 349	-	0,4% v/v	0,4% v/v
10. pročišćena voda	q.s.	q.s.	q.s.
ukupna težina	500 g	500 g	500 g

Pri stalnom miješanju, kalijev bikarbonat i metformin hidroklorid su dodani u pročišćenu vodu i otopljeni da bi se dobila bistra otopina. Otopina hidrokloridne kiseline je dodana kao razrijeđena otopina (po prilici 1 molarna) smjesi prethodnih koraka. Ovo je rezultiralo stvaranjem plina ugljičnog dioksida (plina punog mjehurića). Nakon toga je dodan ksilitol i miješanje je nastavljeno pri temperaturi ne većoj od 31°C da bi se dobila bistra otopina. Miješanje je nastavljeno i dodani su umjetni okus trešnje i kalcijev saharin. pH je baždaren u rasponu od 4,6 do 4,9 koristeći razrijeđenu otopinu hidrokloridne kiseline (ukoliko je potrebno). Pročišćena voda je dodana do potrebnog volumena i smjesa je filtrirana kroz filter sa stupnjevima za pročišćavanje i prelivena u odobrenu ambalažu s indukcijskim pečatom.

Ovaj proces omogućava stvaranje bistrog sirupastog pripravka pri pH 4,3-5,1 koristeći kombinaciju ksilitola i kalcijevog saharina zajedno s kalijevim bikarbonatom.

PRIMJER 7

Tekući pripravci metformin hidroklorida iz Primjera 4 (500 mg, 5mL) i iz Primjera 1 (500 mg, 5mL) su uspoređeni s komercijalnim proizvodom Glucophage®, krutom tabletom metformin hidroklorida (500 mg). Ovi proizvodi su dani subjektima koji su gladovali, u skladu s protokolom koji je opisan u Primjeru 3.

500 mg Glucophage® ili 5 mL iz Primjera 1 ili Primjera 4 su dani subjektima za testiranje koji su gladovali.

Rezultati su sljedeći:

	C _{MAX}	AUC0-t	AUC0-inf.
omjer metformina u produktu iz Primjera 1 naspram Glucophage®	80	80	77
90% CI	66-96	68-94	65-90
omjer metformina u produktu iz Primjera 4 naspram Glucophage®	78,5	81	77
90% CI	65-94	70-94	67-70

PRIMJER 8

5

Procedura iz Primjera 7 je ponovljena osim što je testni pripravak koji je rabljen bio tekući metformin iz Primjera 5 (5 mL) u koncentraciji 100 mg/mL. Rezultati su uspoređeni s onima koji su dobiveni s tabletom Glucophage® od 500 mg. Rezultati su prikazani tabelarno ovdje dolje.

10 REZULTATI (N=8)

	C _{MAX}	AUC0-t	AUC0-inf.
omjer metformina u produktu iz Primjera 5 naspram Glucophage®	85,98	87,87	87,26
90% CI	73,21-100,96	77,77-104,66	73,94-102,97

15

20

Prema tome, ovaj tekući pripravak mogu uzeti subjekti koji su gladovali nekoliko sati iz različitih razloga, uključujući vjerske razloge i vjerojatnost pojavljivanja popratnih pojava je je minimizirana. Međutim, prednosti tekućeg pripravka u odnosu na kruti pripravak su posebno vidljive kad je želudac prazan. Obično je želudac ispražnjen unutar jednog sata nakon uzimanja normalnog obroka. Nakon što je pacijent pojeo obrok i nakon što je želudac prazan, bolje je dati tekući pripravak nego krutu tabletu. Preciznije, kao što je gore naznačeno, kada se tekući pripravak da pacijentu čiji je želudac poprilično prazan, manje metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli se apsorbira iz probavnog trakta. Iako pacijent prima odgovarajuće doze kada uzima tekući pripravak, pacijent je izložen manjem riziku od štetnih učinaka metformina ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli nego u usporedbi s davanjem doza u krutom obliku. Kada se koristi tekući metformin ovog izuma, ne vidi se široka varijacija u profilu plazme koju bi se primijetilo kod doziranja u krutom obliku.

25

Tekući pripravak ne samo da olakšava davanje lijeka, nego je definitivno bolji i sigurniji od njegove krute forme - tableta.

30

35

Druga prednost ovog tekućeg pripravka je da je titracija njegove doze puno jednostavnija, preciznija i može se nanovo proizvesti u odnosu na doziranje u krutom obliku. Na primjer, ukoliko je tekući pripravak dostupan u jačini 100 mg/mL, da bi se dala doza od 50 mg, sve što je potrebno je da se odmjeri 0,5 mL koji se lako mogu izmjeriti. Ukoliko je potrebno dati 1000 mg, sve što je potrebno je da se odmjeri 10 mL. Međutim, ista fleksibilnost nije moguća kod oralnih doziranja u krutim oblicima. Trenutno je količina komercijalno dostupnog doziranja metformina u krutom obliku 500 mg, 850 mg i 1000 mg po tableti. Ukoliko je pacijentu potrebno dati metformin u količinama doziranja koje su manje od onih koje su prisutne u dostupnim tabletama, puno je teže dobiti ispravnu količinu doziranja, osim ako ona ne odgovara onoj koja je komercijalno dostupna. Ukoliko ne odgovara, onda bi pacijent morao prelomiti tabletu; ali on može samo približno odrediti odgovarajuću količinu, posebno s obzirom na to da je teško ujednačeno prelomiti tabletu i s obzirom da pacijent obično nema kod kuće vagu ili drugu aparaturu za mjerenje težine tako malih količina. Kao posljedica toga, pacijent će uzimati metformin u krutom obliku u količini koja može biti prevelika ili premala. Prema tome, kod oralnih doziranja u krutim oblicima postoji veća mogućnost da bi pacijent mogao primiti neodgovarajuće doziranje.

40

Tekući farmaceutski pripravak ovog izuma je u potpunosti siguran za davanje životinjama, npr. ljudima i stabilan je za oralno davanje tijekom roka trajanja.

Gore preferirane izvedbe i primjeri su dani da bi se oslikao raspon i značenje ovog izuma.

45

Iskusnim stručnjacima će izvedbe i primjeri koji su ovdje opisani učiniti očitima druge izvedbe i primjere.

Ove druge izvedbe i primjeri su unutar razmatranja ovog izuma. Prema tome, ovaj izum bi trebao biti ograničen samo s patentnim zahtjevima koji su priloženi.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Tekući farmaceutski pripravak za oralno davanje subjektu kojem je on potreban, **nazačen time** da čini terapijski učinkovitu količinu metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli zajedno s farmaceutski prihvatljivim tekućim nosačem, anorganskom kiselinom i/ili lužinom da bi se kontrolirao pH.
2. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je farmaceutski prihvatljiv nosač voda.
3. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time** da čini terapijski učinkovitu količinu farmaceutski prihvatljive soli metformina zajedno s tekućim nosačem.
4. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 3, **naznačen time** da je farmaceutski prihvatljiva sol metformin hidroklorid.
5. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 3, **naznačen time** da je farmaceutski prihvatljiv nosač voda.
6. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time** da dodatno čini zaslađivač koji ne povećava razinu glukoze u krvi subjekta nakon njegovog uzimanja.
7. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time** da dodatno čini zaslađivač koji ne povećava razinu glukoze u krvi subjekta nakon njegovog uzimanja, alkilnu hidroksicelulozu, ili polihidroksi alkohol ili njihovu kombinaciju.
8. Tekući farmaceutski pripravak **naznačen time** da čini terapijski učinkovitu količinu metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, zaslađivač koji ne povećava razinu glukoze u krvi subjekta nakon njegovog uzimanja, alkilnu hidroksicelulozu, ili polihidroksi alkohol zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačem, pri čemu je spomenuti zaslađivač prisutan u količinama u rasponu od oko 40% do oko 80 težinskih %, spomenuta alkil hidroksietilceluloza prisutna u količinama u rasponu od oko 0,01% do oko 5 težinskih %, a spomenuti polihidroksi alkohol prisutan u količinama u rasponu od oko 5% do oko 55 težinskih %.
9. Farmaceutski pripravak iz zahtjeva 8 **naznačen time** da je zaslađivač prisutan u količinama u rasponu od oko 50% do oko 70 težinskih %.
10. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 9, **naznačen time** da je zaslađivač prisutan u količinama u rasponu od oko 55% do oko 65 težinskih %.
11. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da je alkil hidroksietilceluloza prisutna u količinama u rasponu od oko 0,05% do oko 1 težinskog %.
12. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 11, **naznačen time** da je alkil hidroksietilceluloza prisutna u količinama u rasponu od oko 0,08% do oko 0,2 težinska %.
13. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da je polihidroksi alkohol prisutan u količinama u rasponu od oko 15% do oko 40 težinskih %.
14. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 13, **naznačen time** da je polihidroksi alkohol prisutan u količinama u rasponu od oko 20% do oko 30 težinskih %.
15. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da alkilna skupina u alkil hidroksi etil celulozi sadrži 2 do 10 ugljikovih atoma.
16. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da je zaslađivač šećerni alkohol ili nehranjivi zaslađivač.
17. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da polihidroksi alkohol sadrži 2 do 6 ugljikovih atoma i da sadrži 2 do 6 hidroksi skupina.
18. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da je polihidroksi alkohol polimer koji ima molekularnu težinu u rasponu od 200 do 2000 Daltona i ima ponavljajuću jedinicu od 2 do 6 ugljikovih atoma, a ponavljajuća jedinica sadrži 2 do 6 hidroksi skupina.
19. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da je farmaceutski nosač voda.
20. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 6, **naznačen time** da pH pripravka ima raspon od oko 4,0 do oko 9,0.
21. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 20, **naznačen time** da je zaslađivač prisutan u količini u rasponu od oko 10% do oko 70%.
22. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 21, **naznačen time** da je zaslađivač smjesa šećernog alkohola i nehranjivog zaslađivača.
23. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 6, **naznačen time** da je zaslađivač smjesa šećernog alkohola i nehranjivog zaslađivača.
24. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 22 ili 23, **naznačen time** da je šećerni alkohol prisutan u količini u rasponu od oko 10 do oko 70 težinskih % i da je hranjivi zaslađivač prisutan u količinama u rasponu od oko 0,1% do oko 0,8 težinskih %.
25. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 22 ili 23, **naznačen time** da je šećerni alkohol ksilitol.
26. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 22 ili 23, **naznačen time** da je nehranjivi zaslađivač sol saharina.
27. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1, **naznačen time** da su anorganska kiselina i lužina prisutne u dovoljnim količinama da održavaju pH u rasponu od oko 4,0 do oko 9,0.
28. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1 ili 27, **naznačen time** da je anorganska kiselina hidrokloridna kiselina, nitratna kiselina ili sulfatna kiselina.
29. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 28, **naznačen time** da je anorganska kiselina hidrokloridna kiselina.

30. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 20, **naznačen time** da pH ima raspon od oko 4,2 do oko 7,0.
31. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1 ili 27, **naznačen time** da je lužina bikarbonatna sol.
32. Tekući farmaceutski pripravak **naznačen time** da čini farmaceutski učinkovitu količinu metformina ili njegove soli, zaslađenu učinkovitu količinu smjese ksilitola i saharina ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, anorganske kiseline i bikarbonatne soli, s time da su kiselina i bikarbonatna sol prisutne u količini koja je dovoljna da farmaceutski pripravak ima pH u rasponu od oko 4,0 do oko 9,0.
33. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 8 ili 22, **naznačen time** da je u obliku tekuće suspenzije.
34. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 8 ili 22, **naznačen time** da dodatno čini antihiperглиkemijsko sredstvo.
35. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 33, **naznačen time** da je anihiperглиkemijsko sredstvo gliburid ili glipizid.
36. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da je u obliku tekućine ili suspenzije koja sadrži metformin hidroklorid, nehranjivi zaslađivač, polietilen glikol i alkil hidroksietilcelulozu, gdje alkil sadrži 2 do 12 ugljikovih atoma.
37. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 4, 32 ili 36, **naznačen time** da dodatno čini antihiperглиkemijsko sredstvo.
38. Tekući farmaceutski pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 8 ili 22, **naznačen time** da dodatno čini sredstvo za pojačavanje okusa, antioksidans, konzervans, surfaktant, zgušnjivač ili kelatno sredstvo.
39. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 38, **naznačen time** da dodatno čini antihiperглиkemijsko sredstvo.
40. Postupak liječenja dijabetesa kod subjekta kojem je liječenje potrebno, **naznačen time** da se sastoji od davanja spomenutom subjektu antidiabetički učinkovite količine tekućeg farmaceutskog pripravka iz bilo kojeg od zahtjeva 1, 8 ili 22.
41. Postupak liječenja hiperглиkemije kod subjekta koji od nje pate, **naznačen time** da se sastoji od davanja spomenutom subjektu antihiperглиkemijski učinkovite količine tekućeg farmaceutskog pripravka iz bilo kojeg od zahtjeva 1, 8 ili 22.
42. Postupak smanjivanja štetnih učinaka metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli kada se uzme, **naznačen time** da se sastoji od davanja pacijentu tekućeg farmaceutskog pripravka iz bilo kojeg od zahtjeva 1, 8 ili 22.
43. Postupak olakšavanja udovoljanja pacijentu kojem je propisano uzimanje metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, **naznačen time** da se sastoji od davanja pacijentu farmaceutski učinkovite količine tekućeg farmaceutskog pripravka iz bilo kojeg od zahtjeva 1, 8 ili 22.
44. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time** da je polihidridni alkohol smjesa prvog polietilen glikola koji ima molekularnu težinu između 200 i, uključivo, 1000 Daltona i drugog polietilen glikola koji ima molekularnu težinu između 1000 i, uključivo, 2000 Daltona.
45. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 44, **naznačen time** da je omjer težine prvog polietilenglikola naspram drugog polietilenglikola u rasponu od oko 1,5:1 do oko 4:1.
46. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 21, **naznačen time** da je zaslađivač prisutan u količinama u rasponu od oko 20% do oko 60 težinskih %.
47. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 46, **naznačen time** da je zaslađivač prisutan u količinama u rasponu od oko 30% do oko 50 težinskih %.
48. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 24, **naznačen time** da je omjer težine šećernog alkohola naspram nehranjivog zaslađivača u rasponu od oko 700:1 do oko 85:1.
49. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 48, **naznačen time** da je omjer težine šećernog alkohola naspram nehranjivog zaslađivača u rasponu od oko 300:1 do oko 100:1.
50. Tekući farmaceutski pripravak prema zahtjevu 48, **naznačen time** da je omjer težine šećernog alkohola naspram nehranjivog zaslađivača u rasponu od oko 200:1 do oko 110:1.

SAŽETAK

Ovaj izum je usmjeren na tekući pripravak metformina ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli. Tekući farmaceutski pripravak sadrži terapijski učinkovitu količinu metformina ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, na tekućem nosaču, koji također može uključivati zaslađivač koji ne povećava razinu glukoze u krvi kod subjekta nakon njegovog uzimanja. U jednoj izvedbi može također uključivati alkil hidroksietil-celulozu i/ili polihidroksi alkohol. U drugoj izvedbi nosač može sadržavati zaslađivač, anorgansku kiselinu i bikarbonatnu sol pH 4,0 do 9,0. Koristan je za liječenje hiperглиkemije i dijabetesa.