



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32418 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07C 279/26; A61K 31/155; A61P 5/50; C07C 229/08**
- (43) Date de publication : **01.06.2011**
-
- (21) N° Dépôt : **33460**
- (22) Date de Dépôt : **27.12.2010**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2008/002665 26.06.2008**
- (71) Demandeur(s) : **LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V., AMORES N°1304, COL. DEL VALLE MEXICO D.F. 03100 (MX)**
- (72) Inventeur(s) : **LARA OCHOA, José, Manuel, Francisco**
- (74) Mandataire : **AL MAGHRIBI RIAD ISSA**
-
- (54) Titre : **NOUVEAU SEL DE METFORMINE GLYCINATE POUR REGULATION DE LA GLYCEMIE**
- (57) Abrégé : Dans cette invention, un nouveau sel de 1,1 -diméthylbiguanide glycinate a été synthétisé, appelé metformine glycinate. Ledit sel présente des avantages sur d'autres sels de metformine. Lesdits avantages sont dûs, en premier lieu, au fait que le contre-ion de glycine présente lui-même des effets hypoglycémiques. De plus, ledit sel présente une absorption plus rapide, atteignant des concentrations plasmatiques supérieures à celles produites avec du chlorhydrate de metformine. La synthèse est obtenue à partir du sel de chlorhydrate de metformine, la metformine libre étant produite par libération du contre-ion de chlorhydrate, à l'aide d'une colonne échangeuse d'ions prévue à cet effet; la metformine base libérée est dissoute dans un milieu aqueux et, ultérieurement, de la glycine est ajoutée à température ambiante sous agitation constante; ensuite, le produit obtenu est chauffé jusqu'à ce qu'une solution concentrée soit produite, un solvant organique, lequel ne réagit pas avec les composants présents et dans lequel la glycine est insoluble, est ajouté afin de créer une insolubilité dans le milieu et favoriser la cristallisation du milieu saturé; tout ceci afin de précipiter la glycine en excès puis de la séparer par filtrage; le filtrat est concentré à nouveau jusqu'à obtenir la précipitation du sel de metformine de glycinate.

ABREGE

Dans cette invention, un nouveau sel de 1,1 –diméthylbiguanide glycinate a été synthétisé, appelé metformine glycinate. Ledit sel présente des avantages sur d'autres sels de metformine. Lesdits avantages sont dûs, en premier lieu, au fait que le contre-ion de glycine présente lui-même des effets hypoglycémiques. De plus, le dit sel présente une absorption plus rapide, atteignant des concentrations plasmatiques supérieures à celles produites avec du chlorhydrate de metformine. La synthèse est obtenue à partir du sel de chlorhydrate de metformine, la metformine libre étant produite par libération du contre-ion de chlorhydrate, à l'aide d'une colonne échangeuse d'ions prévue à cet effet; la metformine base libérée est dissoute dans un milieu aqueux et, ultérieurement, de la glycine est ajoutée à température ambiante sous agitation constante; ensuite, le produit obtenu est chauffé jusqu'à ce qu'une solution concentrée soit produite, un solvant organique, lequel ne réagit pas avec les composants présents et dans lequel la glycine est insoluble, est ajouté afin de créer une insolubilité dans le milieu et favoriser la cristallisation du milieu saturé; tout ceci afin de précipiter la glycine en excès puis de la séparer par filtrage; le filtrat est concentré à nouveau jusqu'à obtenir la précipitation du sel de metformine de glycinate.

NOUVEAU SEL DE METFORMINE GLYCINATE POUR RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE

01 JUN 2011

DOMAINE TECHNIQUE DE L'INVENTION

La présente invention concerne le sel de metformine glycinate, qui présente des propriétés supérieures d'hypoglycémie, une plus grande biodisponibilité, un particulier, la pharmacocinétique sécurité.

CADRE TECHNIQUE

La classe de médicaments anti-diabétiques appelés biguanides vient de la plante officinalis Galega, qui a été connu pendant plusieurs siècles pour sa capacité à réduire les symptômes du diabète sucré. La metformine est un composé dérivé de biguanides qui agit principalement en diminuant la néoglucogenèse hépatique, mais aussi de réduire l'absorption du glucose au niveau du tractus gastro-intestinal et augmente la sensibilité à l'insuline en augmentant l'utilisation périphérique du glucose. Cela peut être dû au fait que la metformine améliore la liaison de l'insuline à son récepteur cellulaire, ce qui s'explique par l'augmentation de l'activité qu'il induit dans le post-récepteur tyrosine kinase et l'augmentation conséquente du nombre et de l'activité des transporteurs GLUT4.

La metformine n'est pas métabolisée, elle est directement excrété dans les urines. Sa demi-vie est de 6,2 heures.

La metformine chlorhydrate de metformine et ont une mauvaise absorption intestinale au niveau du côlon et le niveau inférieur du tractus gastro-intestinal.

La présente invention concerne l'élaboration d'un nouveau sel biguanide à base de metformine conjugué avec la glycine, qui présente une meilleure absorption et le passage dans la circulation sanguine, moins gastro-intestinal des effets néfastes et un meilleur profil pharmacocinétique par rapport à d'autres sels de metformine connus dans la avant art.

Un inconvénient de chlorhydrate de metformine, c'est qu'il est hygroscopique. Cela empêche la manipulation industrielle de celle-ci pour préparer des compositions solides telles que comprimés, gélules, etc En outre, sous sa forme solide, il est un cristal corrosive, qui porte les machines comprimés utilisés. En outre, il est un sel très amer pour les utilisateurs et l'acide ainsi généré provoque souvent des troubles gastriques avec une utilisation prolongée.

Le brevet GB 1473256 décrit, pour la première fois, les sels de biguanide pour le traitement de troubles métaboliques, notamment le diabète sucré, en réduisant la glycémie, avec la formule suivante:

R *



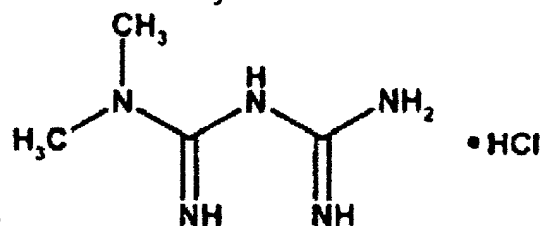
où R 1 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle inférieur ou un groupe alcényle inférieur et R 2 représente un alkyle inférieur, aryle, aryl-(alkyle inférieur), ou un groupe aryloxy-(alkyle inférieur) ou R 1 et R 2 représentent ensemble un groupe alcényle inférieur, R 3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe avec la formule:

. OU 4 ^ P

OU 5 O

Lorsque R 4 et R 5 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un cation ou R 4 représente un atome d'hydrogène et R 5 représente un groupe alkyle inférieur, ou R 4 et R 5 représentent ensemble un groupe alkylène inférieur, et n désigne 1 ou 2.

Contrairement à d'autres biguanides, comme buformin ou phenformine, la metformine ne pas provoquer une acidose lactique à des taux sériques élevés. Le chlorhydrate de metformine est le



sel actuellement sur le marché et a la formule suivante:

Chlorhydrate de metformine

brevet belge BE 568513 décrit des sels d'addition d'acide de la metformine, y compris le chlorhydrate de metformine. La demande de brevet US 2005/0158374 décrit metformine associée avec des acides gras, avec une meilleure absorption au niveau du tractus gastro-intestinal. Cette metformine associée à un acide gras (comme lauréat, succinate, caprate, palmitate, etc) est produit à partir d'un sel de metformine (par exemple, la metformine HCl). Ces composés ont été créés afin d'augmenter l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal inférieur et de la drogue pour rester dans le sang des patients qui en ont besoin à des niveaux relativement constants tout au long de la journée, ce qui évite la prise de plusieurs doses quotidiennes. Les concentrations plasmatiques de ces composés mesurés chez des rats en ng / ml par rapport au temps en heures montrent une plus grande biodisponibilité que les sels de metformine qui ne sont pas liés à des acides gras. Toutefois, contrairement aux composés acides gras metformine, la metformine glycinate non seulement atteint le niveau plasmatique maximale dans les premières minutes, mais ces mêmes niveaux restent dans le plasma de manière soutenue pour les 3 à 4 premières heures, avec une diminution progressive pendant 10 heures suivant la prise. (Figure 1)

Ce phénomène présenté par glycinate metformine est particulièrement avantageux de réduire la glycémie, à cause des concentrations élevées qu'il atteint dans la première heure et qui peut être particulièrement utile dans le traitement de l'hyperglycémie post-prandiale, qui a été reconnu comme l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire et vasculaires dommages. D'autre part, car il atteint des concentrations maximales plus élevées que le chlorhydrate de metformine, glycinate metformine nécessite des doses plus faibles pour produire les mêmes effets hypoglycémisants.

Un autre document qui se rapporte à l'état de l'art est le brevet européen EP 1039890 de Bristol-Myers Squibb Company, qui traite de divers sels d'acide dicarboxylique de la metformine, en combinaison avec un autre agent anti-diabétique, et une méthode qui utilise ces sels ou des combinaisons traiter le diabète, le brevet protège le fumarate de metformine, le succinate de la metformine et malate metformine. De même, il existe d'autres brevets dans l'état de l'art qui se rapportent à la metformine sels, tels que le brevet américain US 4,835,184, qui décrit le sel p-chloro-de metformine, les brevets français FR 2320735 et FR 2037002, qui décrivent le sel pamoate de la metformine, le brevet américain US 3,957,853, qui décrit le sel acétylsalicylate de la metformine, les brevets allemand DE 2357864 et DE1967138, qui décrivent le sel d'acide nicotinique de la metformine, de brevet japonais JP 64008237, qui décrit hydroxyacide sels de metformine, y compris les sels d'hydroxy-acides aliphatiques dicarboxyliques, tels que l'acide métatartrique, l'acide tartrique, les acides mésoxalique et maléates oxydé; on peut observer que tous ces sont des sels d'acides organiques de la metformine.

Dans cette invention, un nouveau sel 1,1-dimethylbiguanide Glycinate a été synthétisé, la metformine Glycinate. Ce sel présente des avantages par rapport sels de metformine autres. Ces avantages sont dus, en premier lieu, le fait que les effets de la présente contre-glycine

hypoglycémie par elle-même. En outre, ce sel présente plus d'absorption rapide, atteignant des concentrations plasmatiques plus élevées que celles produites par le chlorhydrate de metformine (Figure 1). D'autre part, la glycine qui est générée lorsque le sel est ionisé n'est pas un acide fort, par conséquent, les effets indésirables gastriques sont réduites. Enfin, glycinate la metformine a des caractéristiques physiques favorables pour la manutention à l'échelle industrielle, ce qui facilite la préparation de compositions pharmaceutiques, car il est moins corrosif, a de meilleures propriétés rhéologiques et est moins sensible au compactage.

DESCRIPTION DES FIGURES

La figure 1 - La figure 1 montre les concentrations plasmatiques de metformine glycinate (GLI-MET3), par rapport au chlorhydrate de metformine (HCL-MET2)

La figure 2 A-Figure 2 montre le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN) pour glycinate metformine.

La figure 2 B-La figure 2 montre le carbone B-13 du spectre pour glycinate metformine.

La figure 3 - La figure 3 montre l'infrarouge (IR) du spectre pour glycinate metformine.

Figure 4 - La figure 4 montre le spectre de masse obtenu par les FAB + technique.

Figure 5 - La figure 4 montre le spectre de masse obtenu par la FAB " technique figure 6 - La figure 5 montre la cellule unité obtenue par diffraction des rayons X monocristal.

Figure 7 - La figure 6 montre l'arrangement cristallin.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

Ci-dessous nous spécifions un mode de réalisation préféré, ce qui n'est pas destiné à limiter la synthèse du sel de metformine Glycinate, qui a été synthétisé à partir du sel de chlorhydrate de metformine, où le libre metformine a été réalisée en libérant le contre-chlorhydrate, en utilisant une colonne échangeuse d'ions à cette fin ; la base de metformine publiée a été dissous dans un milieu aqueux et, par la suite, la glycine a été ajoutée à température ambiante sous agitation constante, par la suite, le produit obtenu est chauffé jusqu'à ce qu'une solution concentrée est produit, un solvant organique est ajouté qui ne réagissent pas avec les glycine composants présents et dans lequel est insoluble dans le but de créer insolubilité dans la cristallisation moyennes et la faveur du milieu saturé, tout cela afin de précipiter l'excès de glycine, puis séparés par filtration, le filtrat a été concentré à nouveau jusqu'à ce que la précipitation de la metformine glycinate sel a été atteint, ce précipité est lavé et purifié.

Le sel produit a été identifié au moyen de la résonance magnétique nucléaire, spectrométrie infrarouge, spectrométrie de masse et, enfin, monocristal par diffraction des rayons X. L'analyse des spectres a indiqué que le nouveau sel produit est différent à partir de composés metformine autres.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN) ont montré des déplacements à 2.814 ppm, 2.916 ppm, 4.677 ppm.

Le spectre 13C ont montré à 37.754 ppm, 44.824 ppm, 158.761 ppm, 160.308 ppm, et 180.049 ppm.

Le spectre infrarouge (IR) ont montré des signaux d'absorption caractéristiques à 3,367.34 cm⁻¹, 3,175.88 cm⁻¹, 1,618,78 cm⁻¹, et 1,573,96 cm⁻¹.

Le spectre de masse a été obtenu par les FAB + technique, et un ion moléculaire a été obtenue à 259 m / z, qui est compatible avec le composé attendu, où seront rappeler que l'ion moléculaire est égale à la masse moléculaire de deux plus un, ce est la suivante: $129 \times 2 + 1 = 259$ Le spectre de masse d'autres ont été obtenues par la FAB " technique, et un ion moléculaire a été obtenue à 75 m / z qui est compatible avec le composé attendu

La diffraction des rayons X monocristal obtenu correspond à un cristal triclinique, groupe d'espace P-1, avec les dimensions suivantes maille: a = 5,993 Å ° α = 90,94 b ° = 8,673 Å p ° = 95,10 °

C = 10,51 Å ° c = 107,58 °

Caractéristiques de la metformine glycinate: a) le nom chimique complet: dimethylimidodicarbonimidic diamide glycinate-NN. b) la formule condensée: C₆ H₁₆ N₆ O₂ c) de poids moléculaire: 204,24 d) les exigences de stockage:

Gardez à-conteneurs fermés et à température ambiante. e) données sur la solubilité du méthanol hautement soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol. Insoluble dans l'acétate d'éthyle, l'éther, le chloroforme, le benzène. Solubilité dans l'eau environ 1,4 g / ml à 25 ° C. Point de fusion: 166 ° C - 172 ° C f) État: Solide (poudre) g) Stabilité chimique: par réaction avec un acide fort, glycinate metformine produit un sel de metformine nouvelle, et un sel de glycine est produit par réaction de base, il partie de la glycine.

Les études indiquées ci-dessous sont un mode de réalisation préféré de l'invention, mais ne sont pas destinés à limiter soit les compositions d'être administré, ce qui peut prendre la forme d'un comprimé, comprimé, gel, pâte, poudre, en granulés à libération prolongée, la capsule, comprimé à libération prolongée, liquide avec un agent tampon, comprimés effervescents, de la suspension, le sirop, les aérosols et autres, ou la voie d'administration, qui peut être orale, intraveineuse injectable, injection intramusculaire, nasal, par voie intrapéritonéale, par voie sublinguale, etc

In vitro étude de cytotoxicité de la metformine glycinate.

Les lignes suivantes de cellules primaires et des cultures cellulaires ont été utilisés: des cellules d'origine hépatique: CCL13, ATCC (American Type Culture Collection). cellules d'origine rénale: CRL 1633, ATCC (American Type Culture Collection).

Les cultures primaires: les hépatocytes. Les paramètres suivants ont été évalués cytotoxicité: La morphologie cellulaire et l'adhérence cellulaire. test de réduction de Methylthiazoltetrazolium (MTT Assay). La gamme de concentration a été évaluée à partir de 250 mg / ml à 0,12 mg / ml.

Deux fois l'exposition ont été évaluées: 24 et 72 heures.

Résultats:

La metformine a été évaluée glycinate pas cytotoxique pour tout les types de cellules utilisées dans cette étude dans les deux périodes d'exposition évalués (24 et 72 heures).

Médian étude à dose létale (DL 50) pour la metformine glycinate.

La bucco-route 50 dose létale (DL 50) chez des rats Wistar test a été effectué en conformité avec les réglementations internationales et les spécifications pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire. Toute la procédure a été conçue comme stipulé dans Ligne directrice 423 de lignes directrices de l'Organisation de coopération et de Développement.

Nombre d'animaux: 96 rats Wistar, les jeunes adultes âgés de 3 mois, des deux sexes, ont été utilisés.

Randomisation: 12 lots de 8 animaux par lot. Quatre lots ont été utilisés pour les études préliminaires pour trouver l'intervalle de dose et huit lots ont été utilisés pour l'étude finale. Méthode: Après avoir jeûné, différentes doses du produit ont été administrés par voie orale en utilisant un tube orogastrique. Lors de l'élaboration de l'étude, un groupe de contrôle a été utilisé en parallèle.

Volume: $3,8 \pm 0,4$ ml (correspondant à un volume ne dépassant pas 2 ml pour 100 g de poids corporel chez le rat).

Période d'observation: 24 heures.

Résultats:

La DL 50 obtenue pour la metformine glycinate: $2,4625 \pm 0,195$ g / kg. (La DL 50 de chlorhydrate de metformine est de 1,45 g / kg.)

Le X 2 d'essai avait une valeur de $p = 0,723$.

L'OCDE définit LD 50 que la "seule dose statistiquement dérivés d'une substance qui peut être susceptible de causer la mort de 50% des animaux de laboratoire."

Toxicité subaiguë d'étude pour la metformine glycinate.

Le test de toxicité subaiguë à 28 jours a été effectuée en conformité avec les réglementations internationales et les spécifications pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire.

Nombre d'animaux: 50 rats Wistar, les jeunes adultes âgés de 3 mois, des deux sexes, ont été utilisés. Cinq lots de dix animaux chacun. Quatre groupes expérimentaux (10 animaux dans chaque groupe) et un groupe témoin.

Après un jeûne, des doses différentes (faible, moyen, élevé, et par satellite et des groupes de contrôle) du produit ont été administrés par voie orale en utilisant un tube orogastrique.

Les doses utilisées:

Faible: 0,1 g / kg moyen: 0,5 g / kg Haut: 1,0 g / kg par satellite de 1,0 g / kg de contrôle: Seul le transporteur (eau bidistillée)

Période d'observation: 28 jours. Satellite Group après 15 jours de traitement (28 + 15).

Pendant les 28 jours, les études suivantes ont été réalisées: Observation de l'apparition de signes et de symptômes, les examens hématologiques et étude anatomique-pathologiques. Toute la procédure a été conçue comme stipulé dans la directive

407 des Lignes directrices de l'Organisation de coopération et de Développement.

Résultats: Les observations cliniques: les matières fécales semi-pâteux à doses élevées (durée 2 jours). Aucune mortalité n'a été observée pendant l'étude de 28 jours. Aucun changement de comportement ont été observées. Les autopsies n'ont pas révélé de changements drastiques dans les différents organes.

étude anatomo-pathologique: Aucun changement significatif macroscopique n'a été observée dans les organes cibles.

Groupe de contrôle: Aucune modification n'a été observée. observations post-étude:

Comme il n'y avait aucun document avant d'effectuer cette étude, on peut conclure que la présence de matières fécales semi-pâteux à la dose élevée et dans le groupe satellite est un effet négatif potentiel qu'à la dose la plus élevée administrée.

La possibilité de déterminer les effets indésirables à long terme (après 28 jours) n'a pas été démontrée, puisque aucun des effets subséquents ont été démontrés après la dernière administration du médicament.

Les effets probables indésirables observés avec la dose élevée (matières fécales semi-pâteux) ont été inversés au cours de l'étude (le 9-11).

L'extrapolation d'une dose probable pour déterminer l'effet non-nocif observé pourrait être fixé entre 0,5 et 1,0 g / kg.

étude de biodisponibilité pour la metformine glycinate

glycinate comprimés Metformine équivalent à 850 mg de chlorhydrate de metformine (HCL-metformine) ont été administrés à 12 volontaires sains et ont été comparées à la réponse de 12 autres bénévoles qui ont reçu 850 mg de chlorhydrate de metformine. Les échantillons ont été prélevés dans les 24 bénévoles afin d'effectuer une courbe de pharmacocinétique, de ce qui suit résultant paramètres pharmacocinétiques: concentration maximale (C max) 591 ng / ml, durée maximale (t max) 2,5 heures, aire sous la courbe pendant 10 minutes à 24 heures (ABC (10 . 24)) 26.811 ngml / h, avec une biodisponibilité relative de 2,8 pg / ml (voir les résultats de la figure 1).

glycinate metformine commence sa biodégradation et de sa libération pendant les premières minutes, par conséquent, il ya une absorption rapide, avec l'apparition de concentrations plasmatiques entre 0,00 et 0,13 h. Ces niveaux restent en circulation depuis plus de 10,00 heures.

Le reste en circulation (niveaux en dessous de 200 ng / ml) est présent et a tendance à diminuer dans les prochaines 12 heures et disparaît lorsque le médicament n'est pas administré le lendemain matin.

Étude de tolérabilité gastrique et les événements indésirables pour glycinate metformine.

Une étude a été réalisée chez 24 volontaires sains qui ont été administrés un comprimé de metformine glycinate (12 volontaires) ou le chlorhydrate de metformine (12 volontaires) à une dose équivalente à 850 mg pendant 30 jours, en continu, en même temps. Une endoscopie a été réalisée avant la prise du médicament, l'autre a été réalisée à la fin de l'étude de 30 jours.

Dans cette étude, le score de Lanza, qui est utilisé pour évaluer les dommages gastriques en mesurant la somme des rangs, a été utilisé. Plus la gamme moyenne, plus les dommages gastriques.

Dans cette étude, nous avons constaté que le groupe ayant reçu la metformine glycinate avait une somme de 225 amplitude moyenne contre 258 pour le groupe ayant reçu du chlorhydrate de metformine (p = 0,43).

Bien que les différences statistiquement significatives ne sont pas observées, nous avons découvert que le groupe ayant reçu la metformine glycinate subi des dommages moins gastrique

que le groupe ayant reçu du chlorhydrate de metformine, qui avait une plus grande proportion de bénévoles avec un score de Lanza de 4 (score maximum de l'échelle) .

Dans le suivi des patients, à la recherche d'effets indésirables graves, aucun des deux groupes ont montré toute, ce qui corrobore la sécurité des médicaments.

En raison de tout ce que décrit ci-dessus, toute personne versée dans l'art peut observer la nouveauté et la portée de l'invention de l'élaboration de ce nouveau sel pharmaceutiques pour le traitement du diabète, il est intéressant de noter que le comportement des courbes de la concentration plasmatique des médicaments montre une plus grande biodisponibilité non seulement par rapport au chlorhydrate de metformine, mais aussi à la metformine sels avec des acides gras, ce qui est évident sur l'analyse des écarts entre les aires sous les courbes (voir Fig résultat 1.); les périodes de haute concentration (quatre heures) ont pas été déclarés à l'état de l'art étudié, ce phénomène est, par conséquent, un inattendu, résultat avantageux pour le traitement des patients diabétiques.

REVENDEICATIONS

1. Un sel qui comprend la metformine et de la glycine, la formation du sel de metformine glycinate.
2. Le sel de la revendication 1, caractérisé en ce que la résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ont montré déplacements à 2.814 ppm, 2.916 ppm, et 4.677 ppm.
3. Le sel de la revendication 1, caractérisé en ce que le carbone-13 a montré spectre déplacements à 37.754 ppm, 44.824 ppm, 158.761 ppm, 160.308 ppm, et 180.049 ppm.
4. Le sel de la revendication 1, caractérisé en ce que l'infrarouge (IR) du spectre montre des signaux d'absorption caractéristiques à 3,367.34 cm⁻¹, 3,175.88 cm⁻¹, 1,618.78 cm⁻¹, et 1,573.96 cm⁻¹.
5. Le sel de la revendication 1, caractérisé en ce qu'il se trouve en tant que principe actif dans une composition pharmaceutique sous la forme d'un comprimé, comprimé, gel, pâte, poudre, tampon de granulés à libération prolongée, capsules, comprimés à libération prolongée, liquide avec agent, comprimés effervescents, suspension, sirop, aérosols ou d'autres compositions pharmaceutiques.
6. Un procédé de production du sel de metformine glycinate, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:
 - Une solution de sel de chlorhydrate de metformine est faite pour aller à travers une colonne échangeuse d'ions afin de produire la metformine libre, en séparant le contre-chlorhydrate.
 - La metformine libre est dissoute dans un milieu aqueux et la glycine est ajouté à température ambiante sous agitation constante.
 - Le mélange obtenu est concentré et une glycine dans laquelle solvant est insoluble est ajouté jusqu'à ce que l'excès de celle-ci précipite.
 - Il est filtré afin d'éliminer l'excès de glycine et le résultat est évaporé jusqu'à un second précipité est produite. - Le deuxième précipité est lavé et purifié.
7. L'utilisation du sel de la revendication 1 pour traiter l'hyperglycémie chez les animaux à sang chaud, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer des doses différentes de glycinate metformine par diverses voies: intraveineuse injectable, injection intramusculaire, nasal, par voie intrapéritonéale, par voie sublinguale, etc, mais de préférence par voie orale, afin de parvenir à une réduction de la glycémie.

FIGURE 1

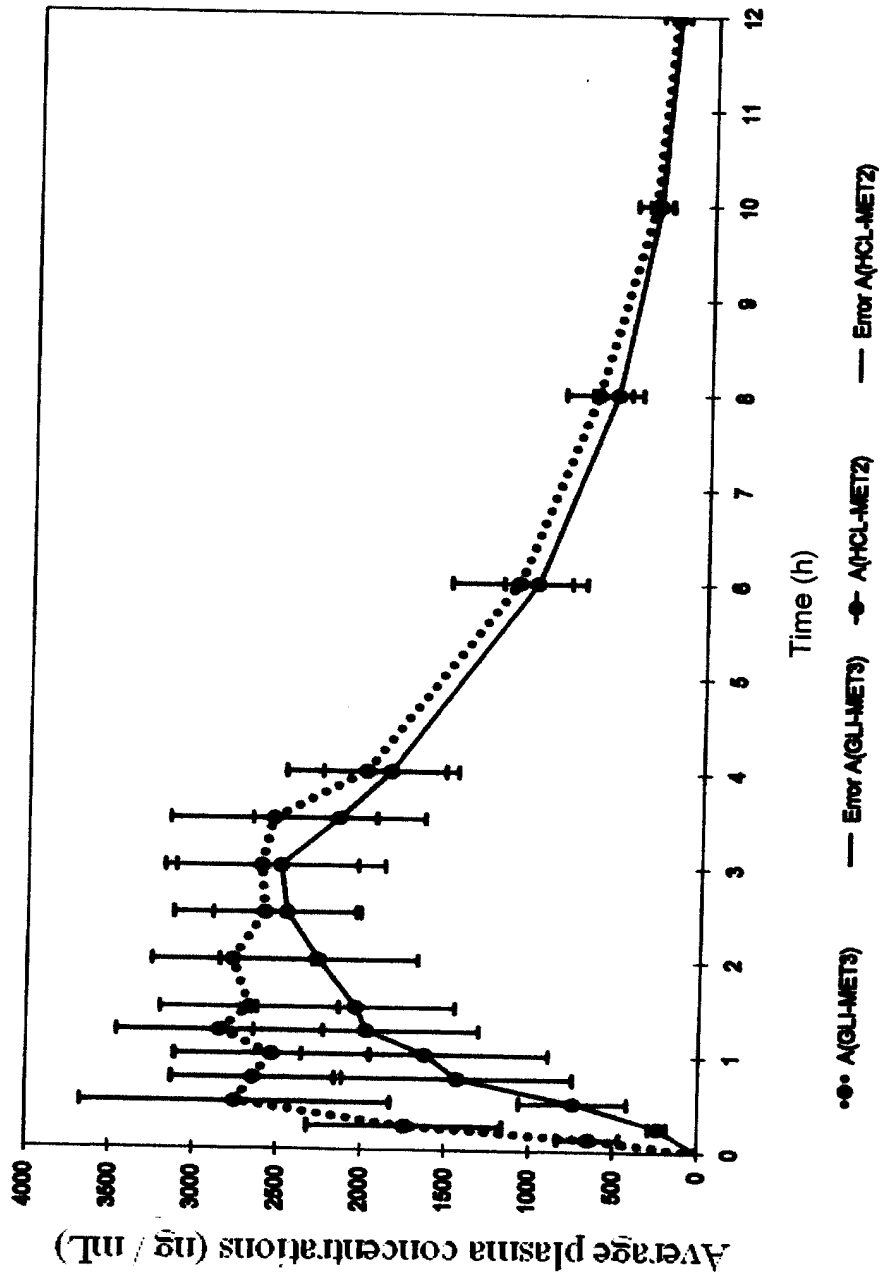


FIGURE 2

1H
1100-08
400MHZ
08-04-08
bdk
Pulse Sequence: s2pul

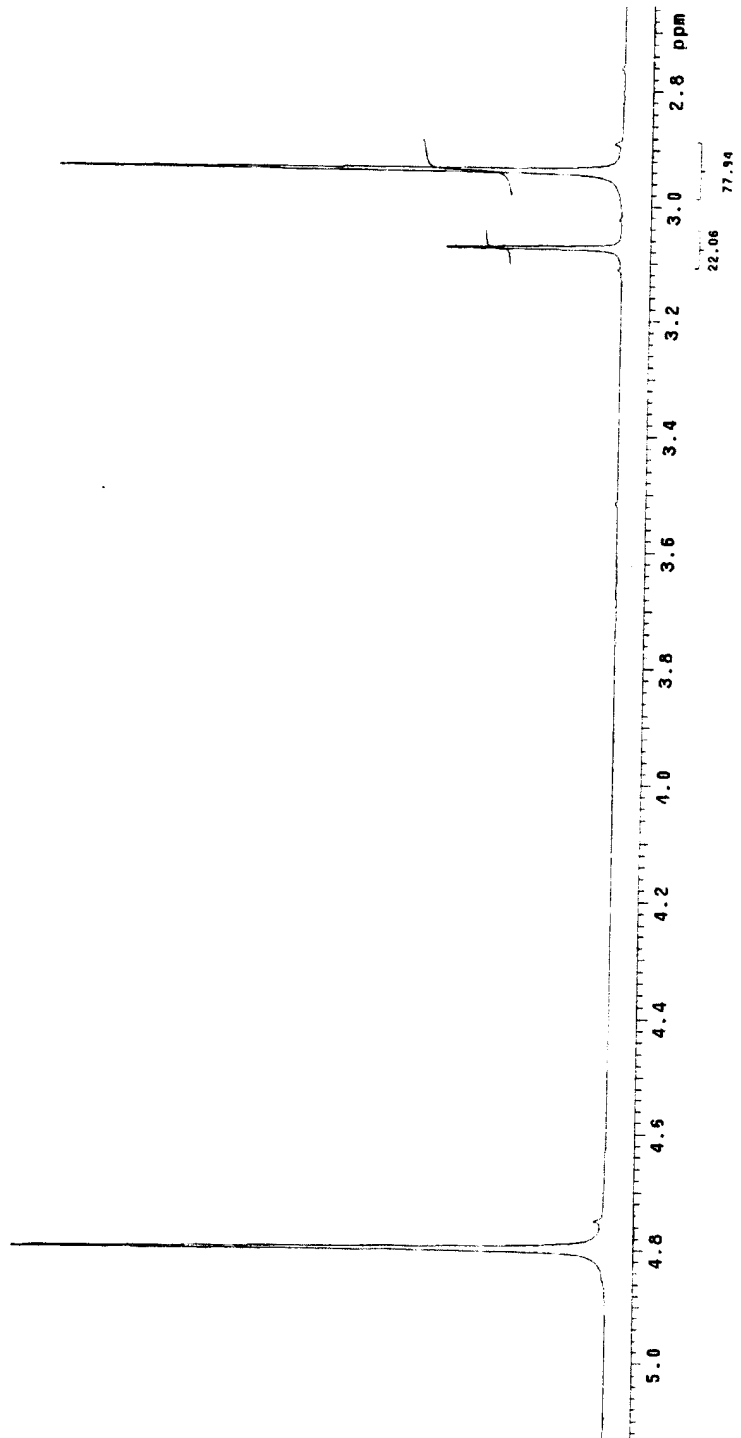


FIGURE 3

13C
130-08
100MHz
D2O
08-04-08
bim
Pulse Sequence: s2pu1

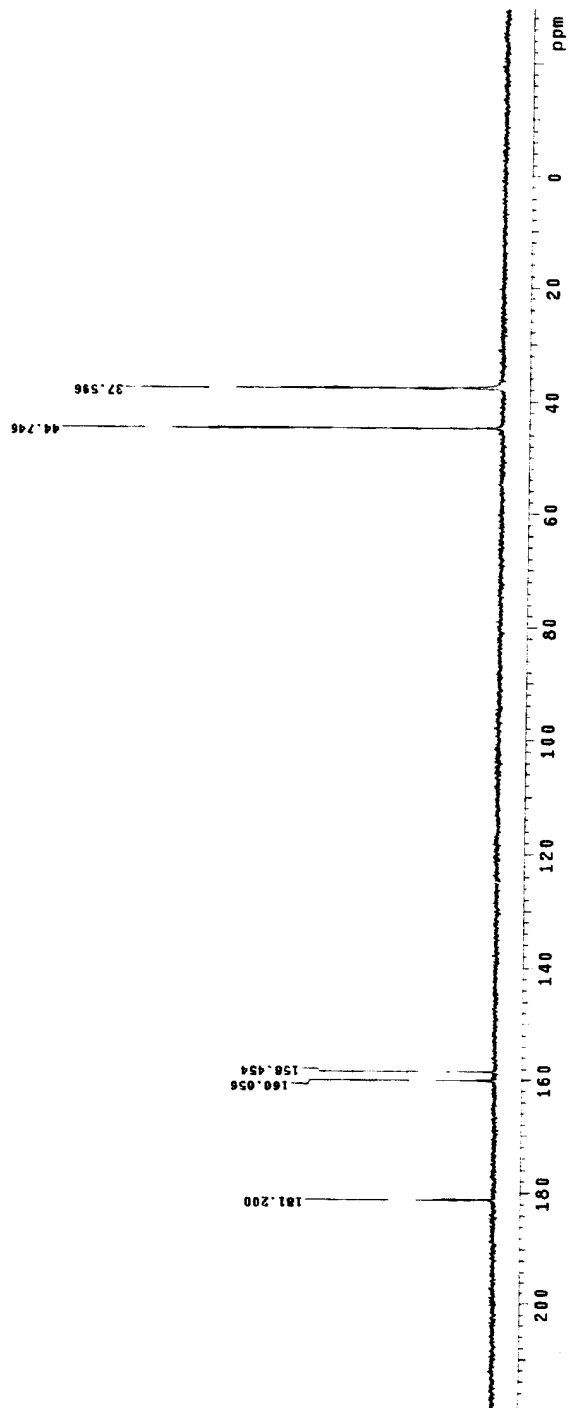


FIGURE 4

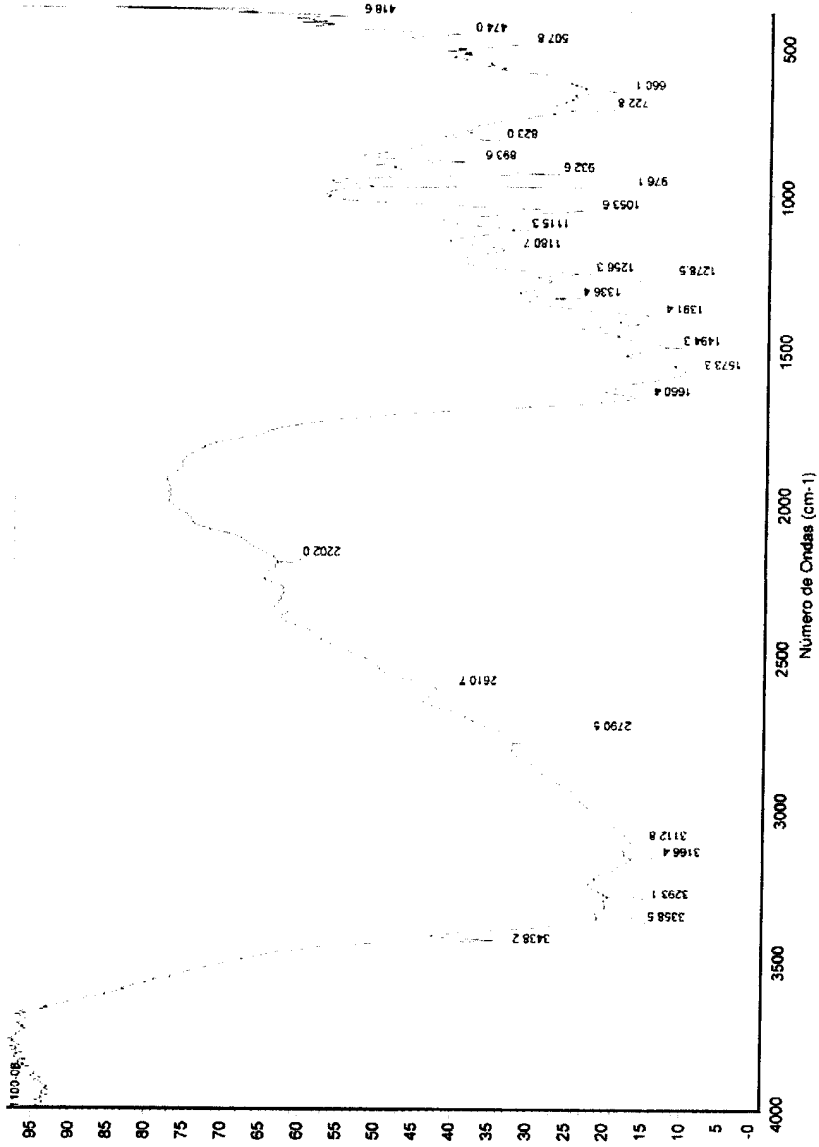


FIGURE 5

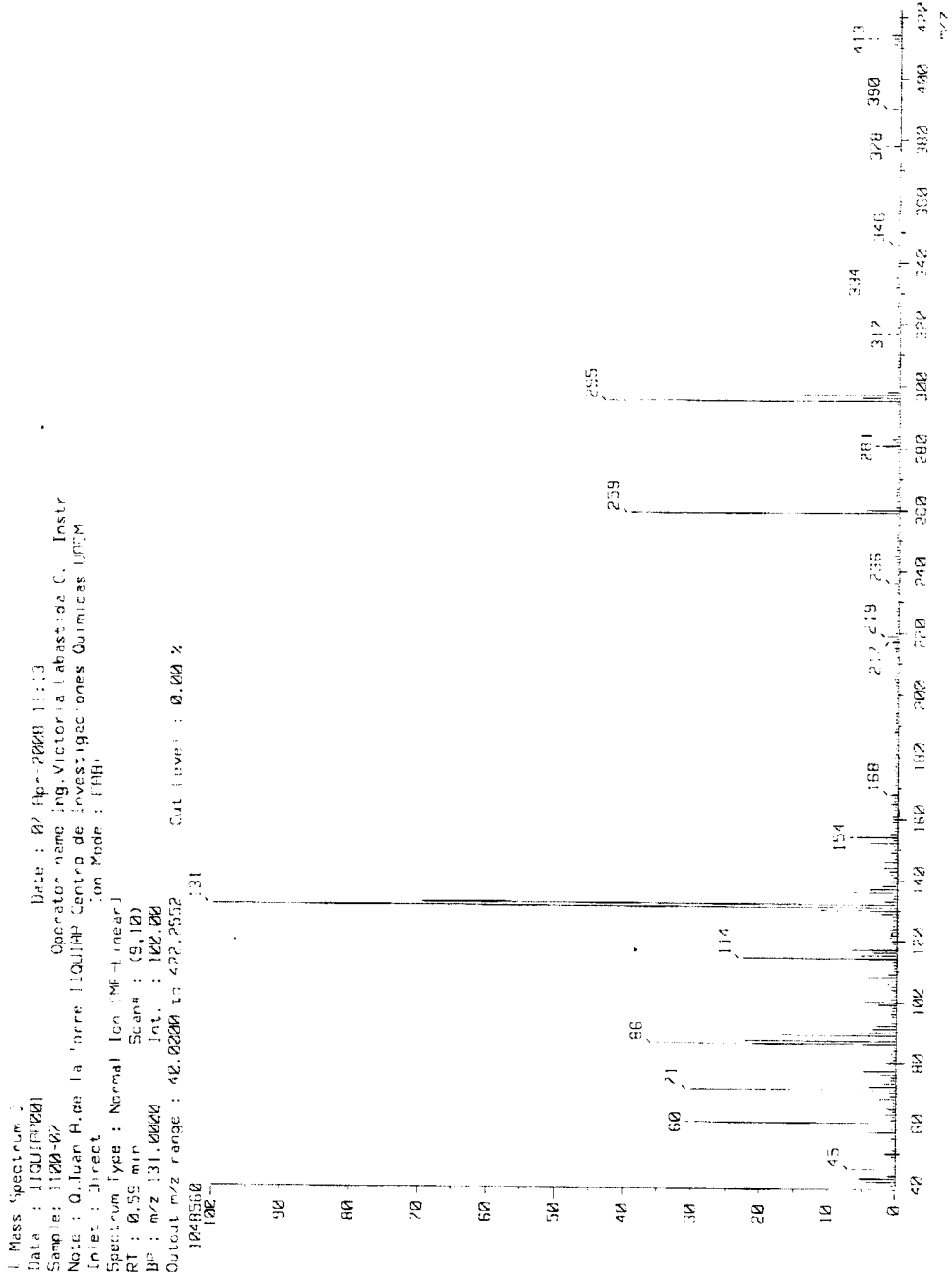


FIGURE 6

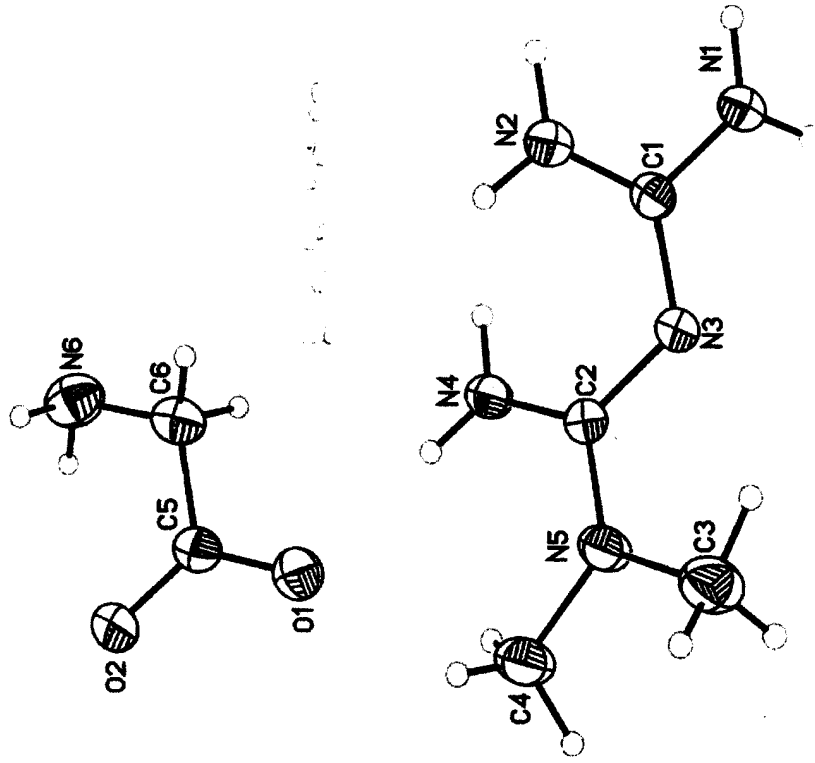


FIGURE 7

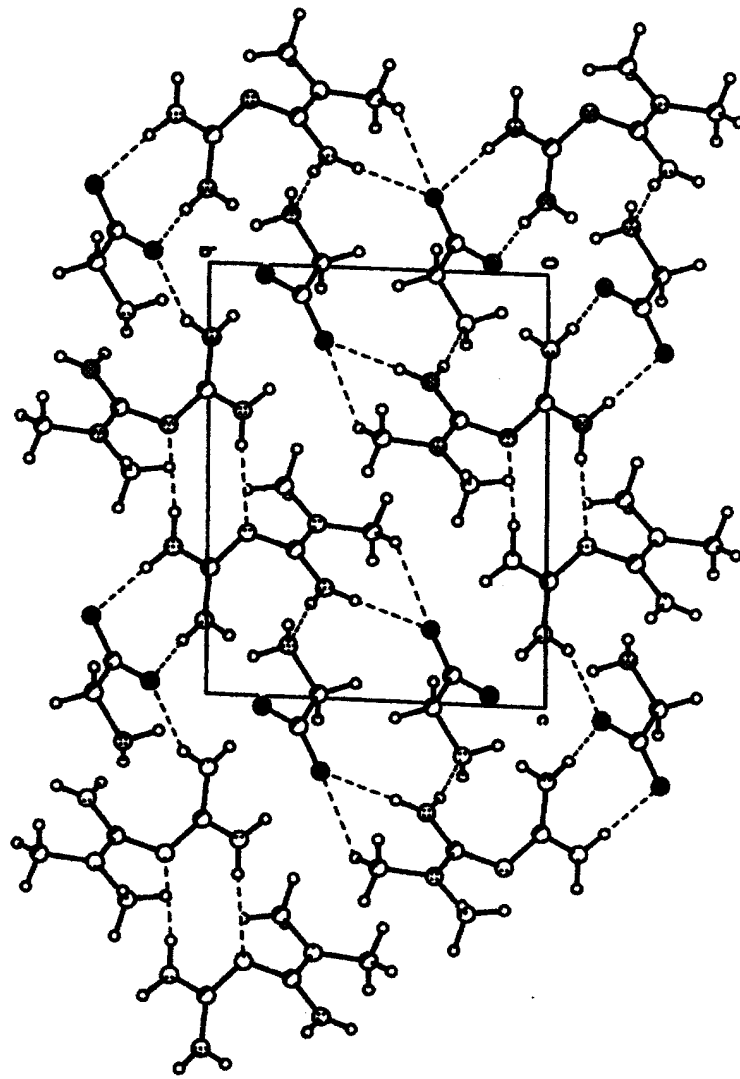


FIGURE 8

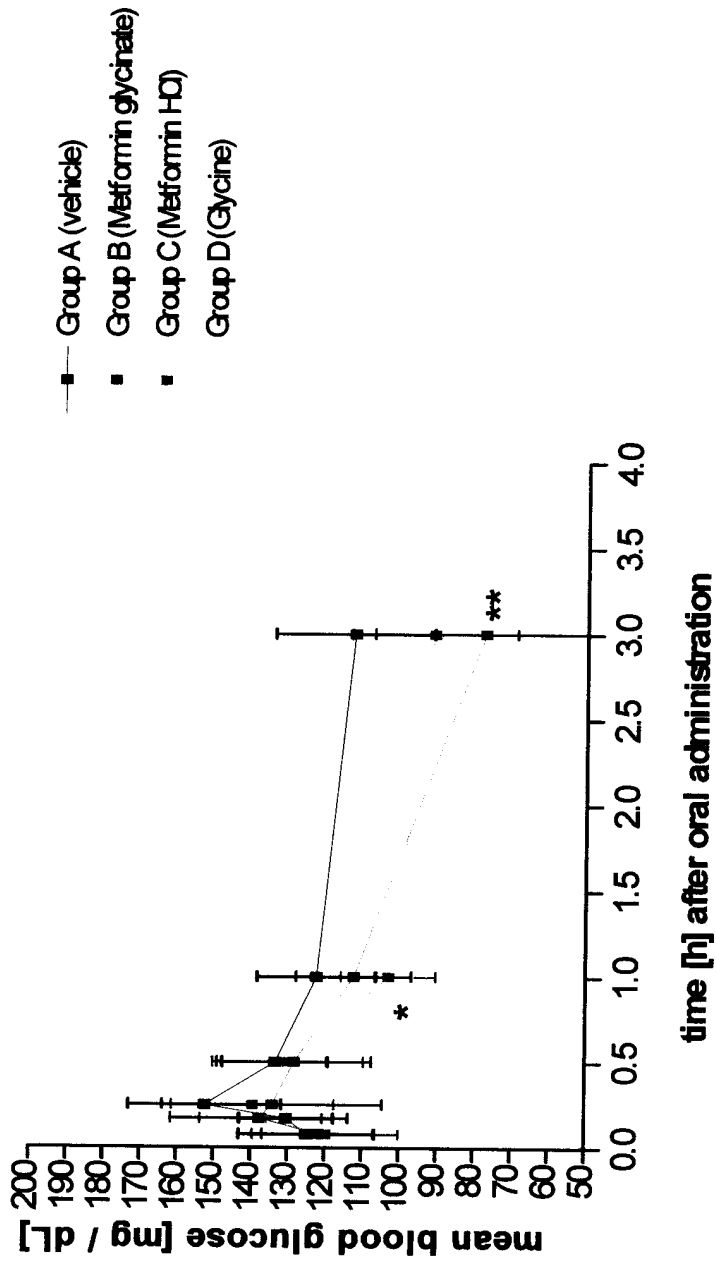


FIGURE 9

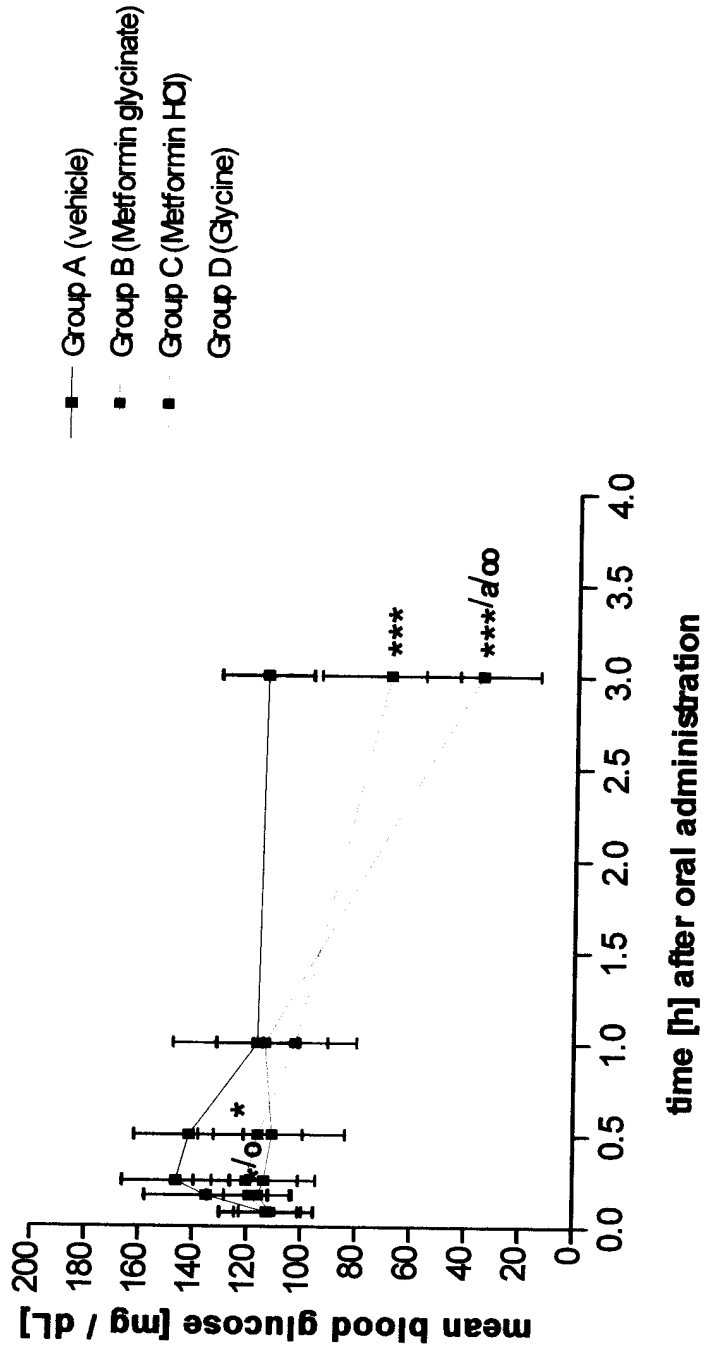


FIGURE 10

Kinetic of blood glucose [mg / dL]. Males. (N, Mean ± SD)

Group	Item	Dose [mg / kg]	Blood collection at the time points [min] after oral administration					
			5	10	15	30	60	180
A	Vehicle	-	10	10	10	10	10	10
			124.9 ±	130.4 ±	152.4 ±	133.6 ±	122.6 ±	112.7 ±
B	Metformin glycinate	1500	18.2	12.7	20.7	14.2	16.0	21.4
			10	10	10	10	10	10
C	Metformin HCl	1500	121.5 ±	137.5 ±	134.0 ±	128.2 ±	112.3 ±	77.3*** ±
			15.2	23.9	29.7	20.9	15.5	29.9
D	Glycine	871.6	10	10	10	10	10	10
			119.9 ±	137.2 ±	139.5 ±	130.1 ±	103.2* ±	91.3 ±
D	Glycine	871.6	19.7	16.5	21.9	20.4	12.8	22.3
			10	10	10	10	10	10
D	Glycine	871.6	111.5 ±	120.8 ±	128.2 ±	126.2 ±	117.1 ±	99.4 ±
			14.5	12.2	12.9	14.4	11.1	10.4

FIGURE 11

Table 4: Kinetic of blood glucose [mg / dL]. Females. (N, Mean ± SD)

Group	Item	Dose [mg / kg]	Blood collection at the time points [min] after oral administration						
			5	10	15	30	60	180	
A	Vehicle	-	10	10	10	10	10	10	10
			112.8 ±	134.9 ±	146.2 ±	141.6 ±	116.6 ±	114.1 ±	
B	Metformin glycinate	1500	17.3	22.8	19.9	20.3	15.0	16.9	
			10	10	10	10	10	9	
B	Metformin glycinate	1500	111.1 ±	115.6 ±	113.6* ^p ±	110.8* ±	113.6 ±	34.7*** ^{p/po} ±	
			11.5	12.4	19.1	27.1	33.8	21.0	
C	Metformin HCl	1500	10	10	10	10	10	10	
			111.8 ±	119.3 ±	120.4 ±	116 ±	102.5 ±	68.8*** ±	
C	Metformin HCl	1500	13.2	15.3	19.2	16.4	11.9	25.4	
			10	10	10	10	10	10	
D	Glycine	871.6	128.6 ±	134.9 ±	144.7 ±	118.2 ±	106.3 ±	105.9 ±	
			23.0	31.4	33.9	36.4	26.0	25.0	