



**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61K 31/53 (2006.01)**  
**A61K 38/28 (2006.01)**

**Patentstyret**

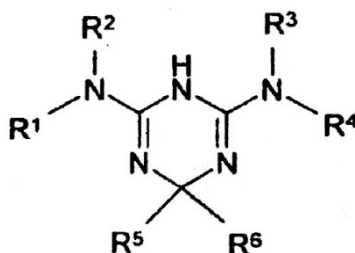
---

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.31
(86)	Europeisk søknadsnr	09756258.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.13
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.17
(30)	Prioritet	2008.12.12, EP, 08021617
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Poxel S.A.S., 200 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	MESANGEAU, Didier, 5 rue Auguste Renoir, F-77380 Combs la Ville, FR-Frankrike CRAVO, Daniel, 123 avenue Jules Ferry, F-78500 Sartrouville, FR-Frankrike AUDET, Annick, 14 chemin du Parc, F-91630 Leudeville, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

---

(54)	Benevnelse	<b>Kombinasjon av insulin med triazinderivater og anvendelse derav for behandling av diabetes</b>
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-01/55122 WO-A1-2004/065387 WO-A2-2007/079914 WO-A2-2007/079917 US-A- 3 172 814 US-A1- 2002 143 015 US-A1- 2005 165 022 US-A1- 2008 108 591 MIHCIEL G. WULFFELÉ ET AL: "Combination of Insulin and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes" DIABETES CARE, vol. 25, no. 12, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 2133-2140, XP002567017 SUZANNE M. STROWIG ET AL: "Comparison of Insulin Monotherapy and Combination Therapy with Insulin and Metformin or Insulin and Troglitazone in Type 2 Diabetes" DIABETES CARE, vol. 25, no. 10, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 1691-1698, XP002567018 UWE BEISE: "Typ-2 Diabetes: insulin plus orale Antidiabetika" ARS MEDICI DOSSIER, vol. VII, 31 December 2007 (2007-12-31), pages 16-18, XP002567019

Foreliggende oppfinnelse vedrører et preparat for anvendelse som et medikament som omfatter insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I)



5

hvor radikalene R<sup>1</sup> til R<sup>6</sup> har betydningen i henhold til krav 1, og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav. Et annet formål med oppfinnelsen angår et farmasøytisk preparat som omfatter, som aktive bestanddeler, effektive mengder av insulin og minst én forbindelse med formel (I), sammen med farmasøytisk tolererbare  
 10 adjuvanser, for den profylaktiske eller terapeutiske behandling og/eller for måling av fysiologiske og/eller patologiske tilstander som er forbundet med insulinresistens (IR). Oppfinnelsen angår også en farmasøytisk pakning som omfatter insulin i en første doseringsenhet, og minst én forbindelse med formel (I) i en andre doseringsenhet.

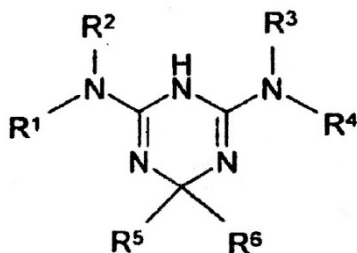
15 Metabolske sykdommer slik som fedme, IR og dyslipidemi fremstår som dominerende årsaker til morbiditet og mortalitet over hele verden. Særlig i løpet av de siste tiår har IR blitt en svært alminnelig tilstand i befolkningen generelt med konsekvenser for det offentlige helsesystem. IR er definert som kroppens reduserte, ikke-adekvate respons på insulinets normale virkninger. IR er en viktig risikofaktor for utviklingen av  
 20 kardiovaskulær sykdom og type II diabetes mellitus (T2DM). Diabetes er en kronisk sykdom med en rekke patologiske manifestasjoner. Den ledsages av lidelser i lipid- og sukkermetabolisme så vel som sirkulasjonslidelser. I tillegg er IR forbundet med en rekke kardiovaskulære risikofaktorer (f.eks. fedme, dyslipidemi, hypertensjon og forstyrrelser i forbindelse med blodkoagulasjon) som, når de viser seg samtidig,  
 25 omtales som det metabolske syndrom eller syndrom X. Således er insulinresistenssyndrom (syndrom X) karakterisert spesielt ved en reduksjon i virkningen av insulin (Presse Médicale (1997), 26(14): 671-677) og er involvert i en rekke patologiske tilstander som nevnt ovenfor, særlig diabetes, mer spesielt ikke-insulinavhengig diabetes, men også visse makrovaskulære komplikasjoner, f.eks.  
 30 aterosklerose, eller mikrovaskulære komplikasjoner, f.eks. retinopatier, nefropatier og nevropatier. Betydelige bevis eksisterer nå på at IR kan være den samtlende årsaksfaktor som ligger bak det metabolske syndrom (Turner & Hellerstein (2005) Curr Opin Drug Discovery & Develop 8(1): 115-126).

Nåværende terapeutiske intervensjoner som har til formål å direkte forbedre insulinresponderbarheten hos vevene, anvender tiazolidindioner (TZD'er). Mens TZD'ene imidlertid er blitt vist til å forbedre hele kroppens insulinsensitivitet, er de nylig blitt kjent for å øke risikoen for hjertesvikt. Alternativer for behandlingen av IR er derfor nødvendig i kampen mot den voksende epidemien av forstyrrende metabolske sykdommer, hvor ett av trekkene er IR.

Det er også kjent å anvende insulin som et middel for å behandle type I diabetes (eller insulinavhengig diabetes). Insulin er også anvendt som et hypoglykemisk middel i behandlingen av ikke-insulinavhengig diabetes. Tidligere kjente teknikker, henholdsvis EP 0 193 256 og EP 0 207 581, omhandler tiazolidin-2,4-dionderivater som anti-hyperglykemiske midler og hypolipemiske midler, og således er forbindelsene blitt omtalt som anti-diabetiske midler. Disse forbindelsene er i tillegg aktivatorer av den peroksisom-proliferatoraktiverte reseptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). Kombinasjonen av visse PPAR $\gamma$  tiazolidin-2,4-dionderivater, slik som rosiglitazon, med insulin, er allerede blitt beskrevet av SmithKline Beecham i patentsøknad WO 1998/57636 for å behandle diabetes. Insulindoser forblir imidlertid høye, og følges av vektøkning.

Det tekniske problemet som danner grunnlag for den foreliggende oppfinnelse er derfor å tilveiebringe et farmasøytisk preparat som tillater en effektiv anvendelse for forebygging eller terapi av sykdommer som er forbundet med insulinresistens, særlig slike preparater som forbedrer den terapeutiske effekten og som minimerer bivirkninger.

Den foreliggende oppfinnelse løser dette problem ved å tilveiebringe et preparat for anvendelse som et medikament som omfatter insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I) og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav, hvor forbindelsen med formel (I) er definert som følger:



30

hvor

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, uavhengig av hverandre, hver betyr H eller A,

5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> betyr hver, uavhengig av hverandre, H, A, alkenyl med 2-6 C-atomer, alkynyl med 2-6 C-atomer, Ar eller Het,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> betyr hver, uavhengig av hverandre, H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OA eller (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH,

10 R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> betyr også sammen alkylen med 2, 3, 4 eller 5 C-atomer, hvor én CH<sub>2</sub>-gruppe kan erstattes med O, NH eller NA og/eller hvor 1 H-atom kan erstattes med OH,

15 Ar betyr fenyl, naftyl eller bifenyl, som hver er usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A og/eller COA,

20 Het betyr en mono-, di- eller trisyklisk mettet, umettet eller aromatisk heterosyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som kan være usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NHA, NA<sub>2</sub>, COOH, COOA og/eller =O (karbonyloksygen),

A betyr rettkjedet eller forgrenet alkyl med 1-10 C-atomer, hvor 1-7 H-atomer kan erstattes med F, eller syklisk alkyl med 3-7 C-atomer,

25 Hal betyr F, Cl, Br eller I,

m betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6, og

30 n betyr 0, 1 eller 2.

Oppfinnerne har overraskende vist at triazinforbindelsene med formel (I) og derivater derav kan anvendes som aktive bestanddeler i et farmasøytisk kombinert preparat med insulin for å takle medisinske indikasjoner som oppstår fra IR, slik som diabetes, og sykdommer som er forbundet dermed. Før innsendelse av denne søknad, har det 35 kun vært kjent at forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved fremgangsmåter i henhold til WO 2001/55122. Forbindelsene med formel (I) vil kunne være anvendbare

i behandling av sykdommer assosiert med IR-syndrom. Representative forbindelser er nå under klinisk evaluering. Men nå er kombinasjonen av nevnte triazinderivater med insulin, som danner grunnlag for oppfinnelsen, blitt funnet til synergistisk å virke for å forbedre kontrollen av glukosemetabolisme. Den foreliggende oppfinnelse avslører en sterk glukosehomeostaseforbedring. Disse fenomener stimuleres ved innvirkningen av insulinpreparatet med forbindelse med formel (I), som danner grunnlaget for det oppfinnerisk kombinerte middel for slike spesifiserte kliniske bilder som insulinavhengig diabetes mellitus (IDDM), ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (NIDDM) og det metabolske syndrom.

10

Preparatet ifølge oppfinnelsen utviser svært verdifulle farmakologiske egenskaper sammen med god tolererbarhet. Til sammenlikning med en standard insulinterapi, kan dosene av insulin som må administreres signifikant reduseres dersom kombinert med et triazinderivat med formel (I) for derved å forhindre vektøkning ved enhver dose av preparatet som testes i pre-kliniske forsøk. Følgelig representerer de overnevnte preparater et nytt kombinert medikament som er vel egnet for profylakse, behandling og/eller måling av IR og/eller IR-medierte sykdommer. Mer spesielt gir det oppfinneriske preparat et potent anti-diabetisk legemiddel for en rekke store grupper av pasienter.

20

Nevnte biologiske aktiviteter og preparater ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ved teknikker som er kjent for den fagkyndige på området. Passende forsøksdyr er f.eks. mus, rotter, marsvin, hunder, katter, aper eller griser. Gullstandarden for in vivo vurdering av IR er euglykemi-hyperinsulinemi-glukose-“clamp”. Andre verktøy er homeostasemodellvurdering av insulinresistens (HOMA-IR) eller den orale glukosetoleransetesten (FSOGTT300-22) med hyppig prøvetaking, hvor 300-22 står for 300 minutter med 22 prøver. Teknikker som er egnet for å bestemme forandringer i insulinsensitivitet må være sensitive, reproduserbare, lette å gjennomføre, og med relativt høyt gjennomløp.

30

Den nylig utviklede deutererte glukoseengangstesten ( $^2\text{H}$ -GDT) som involverer stabil isotopmasse-spektrometrisk vurdering av kroppens totale glykolyse tillater vurderingen av IR ved å måle  $^2\text{H}_2\text{O}$ -produksjon pr. enhet av plasmainsulin\*glukose, som er basert på frigjøringshastigheten av deuterium ( $^2\text{H}$ ) fra en (oral) dose til dyret eller individet av deuterert  $[6,6'\text{-}^2\text{H}_2]$ glukose, og med bestemmelse av plasmainsulinkonsentrasjoner (Turner & Hellerstein (2005) Curr Opin Drug Discovery & Develop 8(1): 115-126). I tillegg kan grad av pankreatisk  $\beta$ -celle kompensasjon

35

overfor IR vurderes ved å måle absolutt  $^2\text{H}_2\text{O}$ -produksjon oppnådd etter [6,6'- $^2\text{H}_2$ ]glukosebelastning. Tilstrekkelighet av pankreatisk kompensasjon kan vurderes ved å skjelne mellom den glykolytiske fjerning pr. enhet av ambient insulin (reflekterer insulinsensitivitet) og den absolutte rate for glukoseutnytting som oppnås (som reflekterer pankreatisk kompensasjon overfor IR).  $^2\text{H}$ -GDT er designet for å overholde de etterfølgende prinsipper: i) ambiente glukose- og insulinkonsentrasjoner bør reflektere de metabolske tilstander som er fysiologisk relevante, ii) testen bør måle insulinmediert glukoseutnyttelse i vev og avsløre IR i etablerte modeller, og iii) metoden bør reflektere sammenliknbare metabolske tilstander og andre tester for IR som har vist seg å være forutsigende for kardiovaskulære resultater og T2DM-risiko. Seruminsulinkonsentrasjoner i det "dynamiske området" mellom basal og maksimal glukoseutnyttelsestilstander oppfyller disse kriterier (Beysen et al. (2007) Diab Care 30: 1143-1149). Videre vil  $^2\text{H}$ -GDT, som måler kroppens totale glykolyse i dyr eller mennesker på en kvantitativ måte, sterkt korrelere med euglykemi-hyperinsulinemi-glukose-"clamp". Utnyttelsen av nevnte kinetikkanalyse er følgelig foretrukket innenfor rammen av oppfinnelsen for å bestemme in vivo effekten av et middel eller insulinsensitivitet så vel som insulinkompensatoriske responser, særlig ved relativt høy gjennomgang, og i en rekke vanlig anvendte pre-kliniske dyremodeller. I tillegg er  $^2\text{H}$ -GDT fullstendig overførbar til det kliniske miljø med en tilsvarende grad av enkelhet og gjennomløp.

I forbindelse med den foreliggende oppfinnelse er forbindelsen med formel (I) definert til å inkludere farmasøytisk anvendbare solvater, tautomerer, enantiomerer, racemater og stereoisomerer derav, som inkluderer blandinger derav i alle forhold. Foretrukket er solvater og/eller fysiologisk aksepterbare salter, mer foretrukket fysiologisk aksepterbare salter, mest foretrukket fysiologisk aksepterbare syreaddisjonssalter.

Betegnelsen "solvater" av triazinderivatene skal bety adduksjoner av inerte løsningsmiddel-molekyler på forbindelsene, som dannes på grunn av deres innbyrdes tiltrekningskraft. Solvater er f.eks. mono- eller dihydrater eller alkoksider.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være tilstede i form av deres dobbeltbinding-isomerer som rene E- eller Z-isomerer, eller i form av blandinger av disse dobbeltbinding-isomerer. Hvor mulig, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen være i form av tautomerene, slik som keto-enol-tautomerer.

Formel (I) omfatter også de optisk aktive former (stereoisomerer), slik som enantiomerene. Alle stereoisomerer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er omfattet, enten i en blanding eller i en ren eller i alt vesentlig ren form. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan ha asymmetriske sentre i hvilket som helst av karbonatomene.

5 Følgelig kan de eksistere i formen av deres racemater, i form av de rene enantiomerer og/eller diastereomerer eller i form av blandinger av disse enantiomerer og/eller diastereomerer. Blandingene kan ha ethvert ønsket blandeforhold av stereoisomerene. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen som har ett eller flere kirale sentre, og som forekommer som racemater og/eller diastereomere blandinger, kan f.eks. fraksjoneres

10 ved kjente metoder til deres optisk rene isomerer, dvs. enantiomerer eller diastereomerer. Separasjonen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan finne sted ved kolonneseparasjon på kirale eller ikke-kirale faser, eller ved rekrystallisering fra et eventuelt optisk aktivt løsningsmiddel, eller med bruk av en optisk aktiv syre eller base, eller ved derivatisering med en optisk aktiv reagens som f.eks. en optisk aktiv

15 alkohol, og med påfølgende eliminering av radikalet.

Oppfinnelsen angår også anvendelsen av blandinger av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, f.eks. blandinger av to diastereomerer, f.eks. i forholdet 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 eller 1:1000. Disse er særlig foretrukne blandinger av

20 stereoisomere forbindelser. Preparatet kan også omfatte blandinger av forbindelsen, og henholdsvis minst et enkelt derivat eller blandinger av derivater, som f.eks. kan omfatte solvater og/eller deres salter.

Nomenklaturen som anvendt her for å definere forbindelsene, særlig forbindelsene

25 ifølge oppfinnelsen, er generelt basert på reglene til IUPAC-organisasjonen for kjemiske forbindelser, og særlig organiske forbindelser. Betegnelse indikert for forklaring av de overnevnte forbindelser ifølge oppfinnelsen har alltid, dersom ikke uttrykkelig indikert annet sted i beskrivelsen eller i kravene, de følgende betydninger:

30 Ovenfor og nedenfor har radikalene  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  betydningene som indikert for formel (I), dersom ikke uttrykkelig indikert på annen måte.

A betyr alkyl som er rettkjedet (lineær) eller forgrenet og har 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 C-atomer. A betyr foretrukket metyl, videre etyl, propyl, isopropyl, butyl,

35 isobutyl, sek-butyl eller tert-butyl, videre også pentyl, 1-, 2- eller 3-metylbutyl, 1,1-, 1,2- eller 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, heksyl, 1-, 2-, 3- eller 4-metylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- eller 3,3-dimetylbutyl, 1- eller 2-etylbutyl, 1-etyl-1-metylpropyl,

1-etyl-2-metylpropyl, 1,1,2- eller 1,2,2-trimetylpropyl, videre foretrukket f.eks. trifluormetyl. Videre betyr A foretrukket alkyl med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, mer foretrukket metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl, heksyl, trifluormetyl, pentafluoretyl eller 1,1,1-trifluoretyl. Svært foretrukket betyr A metyl.

Syklisk alkyl (sykloalkyl) betyr foretrukket syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl.

Alkenyl har 2, 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, og betyr foretrukket vinyl eller propenyl.

Alkynyl har 2, 3, 4, 5 eller 6 C-atomer og betyr foretrukket  $C\equiv CH$  eller  $C\equiv C-CH_3$ .

Ar betyr for eksempel o-, m- eller p-tolyl, o-, m- eller p-etylfenyl, o-, m- eller p-propylfenyl, o-, m- eller p-isopropylfenyl, o-, m- eller p-tert-butylfenyl, o-, m- eller p-hydroksyfenyl, o-, m- eller p-aminofenyl, o-, m- eller p-(N-metylamino)fenyl, o-, m- eller p-(N-metylaminokarbonyl)fenyl, o-, m- eller p-metoksyfenyl, o-, m- eller p-etoksyfenyl, o-, m- eller p-etoksykarbonylfenyl, o-, m- eller p-(N,N-dimetylamino)fenyl, o-, m- eller p-(N-etylamino)fenyl, o-, m- eller p-(N,N-dietylamino)fenyl, o-, m- eller p-fluorfenyl, o-, m- eller p-bromfenyl, o-, m- eller p-klorfenyl, o-, m- eller p-(metylsulfonyl)fenyl, o-, m- eller p-cyanofenyl, o-, m- eller p-karboksyfenyl, o-, m- eller p-metoksykarbonylfenyl, o-, m- eller p-acetylfenyl, videre fortrinnsvis 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-difluorfenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-diklorfenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-dibromfenyl, 2,4- eller 2,5-dinitrofenyl, 2,5- eller 3,4-dimetoksyfenyl, 3-amino-4-klor-, 2-amino-3-klor-, 2-amino-4-klor-, 2-amino-5-klor- eller 2-amino-6-klorfenyl, 2,3-diaminofenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- eller 3,4,5-triklorfenyl, 2,4,6-trimetoksyfenyl, 2-hydroksy-3,5-diklorfenyl, p-jodfenyl, 3,6-diklor-4-aminofenyl, 4-fluor-3-klorfenyl, 2-fluor-4-bromfenyl, 2,5-difluor-4-bromfenyl, 3-brom-6-metoksyfenyl, 3-klor-6-metoksyfenyl, 3-fluor-4-metoksyfenyl, 3-amino-6-metylfenyl eller 2,5-dimetyl-4-klorfenyl. Ar betyr spesielt fortrinnsvis fenyl, hydroksyfenyl eller metoksyfenyl.

Uavhengig av ytterligere substitusjoner betyr Het for eksempel 2- eller 3-furyl, 2- eller 3-tienyl, 1-, 2- eller 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- eller 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- eller 5-pyrazolyl, 2-, 4- eller 5-oksazolyl, 3-, 4- eller 5-isoksazolyl, 2-, 4- eller 5-tiazolyl, 3-, 4- eller 5-isotiazolyl, 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- eller 6-pyrimidinyl, videre fortrinnsvis 1,2,3-triazol-1-, -4- eller -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- eller -5-yl, 1- eller 5-tetrazolyl,



1,2,3-oksadiazol-4- eller -5-yl, 1,2,4-oksadiazol-3- eller -5-yl, 1,3,4-tiadiazol-2- eller -5-yl, 1,2,4-tiadiazol-3- eller -5-yl, 1,2,3-tiadiazol-4- eller -5-yl, 3- eller 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-indolyl, 4- eller 5-isoindolyl, indazolyl, 1-, 2-, 4- eller 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-  
 5 benzoksazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzisoksazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzotiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzisotiazolyl, 4-, 5-, 6- eller 7-benz-2,1,3-oksadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-kinolyt, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-isokinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-kinazolyl, 5- eller 6-kinoksalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- eller 8-2H-benzo-1,4-oksazinyl, videre  
 10 fortrinnsvis 1,3-benzodioksol-5-yl, 1,4-benzodioksan-6-yl, 2,1,3-benzotiadiazol-4- eller -5-yl, 2,1,3-benzoksadiazol-5-yl eller dibenzofuranlyl.

De heterocykliske rester kan også være delvis eller fullstendig hydrogenert. Uavhengig av ytterligere substitusjoner kan Het således for eksempel også bety 2,3-dihydro-2-, -  
 15 3-, -4- eller -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- eller -5-furyl, tetrahydro-2- eller -3-furyl, 1,3-dioksolan-4-yl, tetrahydro-2- eller -3-tienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrrolyl, 1-, 2- eller 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- eller -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- eller -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- eller -4-  
 20 pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- eller -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- eller 4-piperidinyl, 2-, 3- eller 4-morfolinyl, tetrahydro-2-, -3- eller -4-pyranyl, 1,4-dioksanyl, 1,3-dioksan-2-, -4- eller -5-yl, heksahydro-1-, -3- eller -4-pyridazinyl, heksahydro-1-, -2-, -4- eller -5-pyrimidinyl, 1-, 2- eller 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- eller -8-kinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- eller  
 25 -8-isokinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- eller 8-3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-oksazinyl, videre fortrinnsvis 2,3-metylendioksyfenyl, 3,4-metylendioksyfenyl, 2,3-etylendioksyfenyl, 3,4-etylendioksyfenyl, 3,4-(difluormetylendioksy)fenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5- eller -6-yl, 2,3-(2-oksometylendioksy)fenyl eller også 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioksepin-6- eller -7-yl, videre fortrinnsvis 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydro-2-oksofuranyl,  
 30 3,4-dihydro-2-okso-1H-kinazotinyl, 2,3-dihydrobenzoksazolyl, 2-okso-2,3-dihydrobenzoksazolyl, 2,3-dihydrobenzimidazolyl, 1,3-dihydroindolyl, 2-okso-1,3-dihydroindolyl eller 2-okso-2,3-dihydrobenzimidazolyl.

Het betyr fortrinnsvis piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, furyl, tienyl,  
 35 pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indolyl, benzo-1,3-dioksolyl, indazolyl eller benzo-

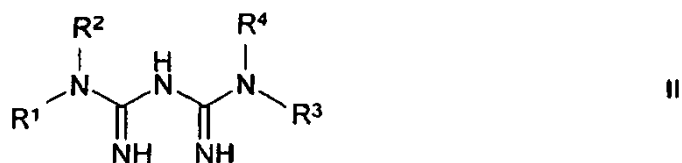
2,1,3-tiadiazolyl som hver er usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med A, COOA, Hal og/eller =O (karbonyloksygen).

R1 og R2 betyr fortrinnsvis A. R3 og R4 betyr fortrinnsvis H. R5 betyr fortrinnsvis H.  
 5 R6 betyr fortrinnsvis A. Mer foretrukket, betyr R1 og R2 metyl, R3 og R4 betyr H, R5 betyr H og R6 betyr metyl.

I en mest foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, omfatter preparatet forbindelsen  
 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin. I en meget foretrukket  
 10 utførelsesform av oppfinnelsen, omfatter preparatet enantiomeren (+) 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin.

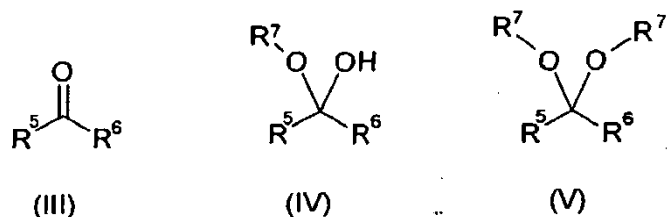
Triazinderivatene i henhold til formel (I) og utgangsmaterialene for deres fremstilling  
 er henholdsvis produsert ved metoder kjent per se, som beskrevet i litteraturen (for  
 15 eksempel i standard arbeider, så som Houben-Weyl, Metodeen der organischen  
 Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), dvs. under  
 reaksjonsbetingelser som er kjent og egnet for nevnte reaksjoner. Også varianter  
 kjent per se kan anvendes, men er ikke nevnt mer detaljert her. Om ønsket, kan  
 utgangsmaterialene også dannes in situ ved å etterlate dem i den ikke-isolerte tilstand  
 20 i råreaksjonsblandingen, men med umiddelbar omdannelse av dem videre til  
 forbindelsen ifølge oppfinnelsen. På den annen side, er det mulig å utføre reaksjonen  
 trinnvis.

I henhold til EP 1 250 328 B1, kan forbindelsene med formel (I) fremstilles ved  
 25 omsetning av en forbindelse med formel (II)



hvor

R1, R2, R3, R4 har betydningene som angitt ovenfor,  
 med en forbindelse med formel (III), (IV) eller (V)

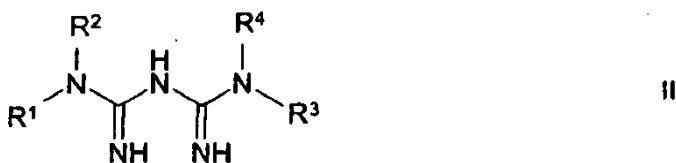


30

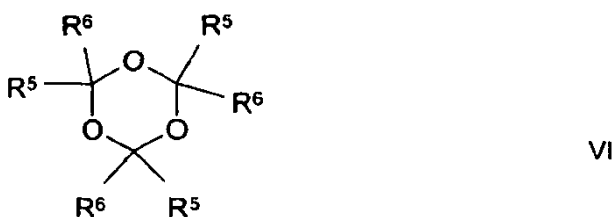
hvor

R5, R6 har betydningene som angitt ovenfor, og  
 R7 er en metyl- eller etylgruppe,  
 hvor reaksjonen blir utført i et polart løsningsmiddel (f.eks. etanol eller  
 dimetylformamid) og i nærvær av en organisk (f.eks. kamfersulfonsyre) eller  
 5 uorganisk syre (f.eks. saltsyre).

Det er imidlertid foretrukket at forbindelsene med formel (I) blir fremstilt ved en  
 fremgangsmåte som omfatter reaksjonen av en forbindelse med formel (II)



10 hvor  
 R1, R2, R3, R4 har betydningene som angitt ovenfor,  
 med en forbindelse med formel (VI)

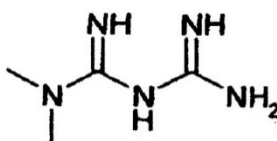


15 hvor  
 R5, R6 har betydningene som angitt ovenfor.

Overraskende viste undersøkelser under syntesen av dihydro-1,3,5-  
 triazinaminderivater at forbindelsene med formel (I) kan oppnås i minst  
 sammenliknbare høye utbytter sammenliknet med den kjente teknikk. Avgjørende  
 20 fordeler som kan nevnes her er en betydelig kortere reaksjonstid og færre  
 avfallsprodukter. Dette betyr følgelig også betydelig lavere energiforbruk. Ett molekyl  
 vann frigis ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen pr. molekyl forbindelse med  
 formel (I) som dannes. I den tidligere kjente fremgangsmåten, blir to  
 alkoholmolekyler frigitt pr. molekyl av forbindelsen med formel (I) som dannes.

25

Metformin som foretrukket utgangsmateriale har strukturen:



Forbindelsene med den generelle formel (II) er biguanider, hvis syntese beherskes av  
gjennomsnittsfagmannen på området. Noen publikasjoner hvor syntesen av slike  
forbindelser er beskrevet er angitt som for eksempel (FR 1 537 604, FR 2 132 396,  
Slotta & Tschesche (1929) Ber. 62b: 1398; Shapiro et al. (1959) J. Org. Chem. 81:  
5 3725, 3728, 4636).

Reaksjonen av forbindelsene med formel (II) og (III) gjennomføres foretrukket i et  
passende polart løsningsmiddel, f.eks. alkoholer, slik som metanol, etanol,  
isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol eller tert-butanol; etere slik som  
10 dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran (THF) eller dioksan; glykoletere slik som  
etylenglykolmonometyl eller monoetyleter, etylenglykoldimetyleter (diglym); ketoner  
slik som aceton eller butanon; amider slik som acetamid, dimetylacetamid eller  
dimetylformamid (DMF); nitriler slik som acetonitril; sulfoksider slik som  
dimetylsulfoksid (DMSO); estere, slik som etylacetat, eller blandinger av de nevnte  
15 løsningsmidler. Særlig foretrukket er isobutanol, videre etanol og isopropanol.

Avhengig av de anvendte betingelser, er reaksjonstiden mellom noen få minutter og  
14 dager, særlig foretrukket mellom 3 og 12 timer. Reaksjonstemperaturen er mellom  
omtrent 50°C og 150°C, normalt mellom 90°C og 120°C.

20

De nevnte forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes i deres endelige ikke-  
saltform. På den annen side omfatter den foreliggende oppfinnelse også anvendelsen  
av disse forbindelser i form av deres farmasøytisk aksepterbare salter som kan  
avledes fra forskjellige organiske og uorganiske syrer og baser ved prosedyrer som er  
25 kjent innen teknikken. Farmasøytisk aksepterbare saltformer av forbindelsen ifølge  
oppfinnelsen er for det meste fremstilt ved konvensjonelle metoder.

Reaksjonen gjennomføres foretrukket i nærvær av en organisk eller uorganisk syre.  
Det er således mulig å anvende uorganiske syrer, f.eks. svovelsyre, salpetersyre,  
30 hydrohalogensyrene slik som saltsyre eller hydrobromsyre, fosforsyrer slik som  
ortofosforsyre, sulfansyre, videre organiske syrer, særlig alifatiske, alisykliske,  
aralifatiske, aromatiske eller heterosykliske mono- eller polybaseriske karboksylsyrer,  
sulfonsyre eller svovelsyre, f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, pivalinsyre,  
dietylleddiksyre, malonsyre, ravsyre, pimelinsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre,  
35 vinsyre, malinsyre, sitronsyre, glukonsyre, askorbinsyre, nikotinsyre, isonikotinsyre,  
metan- eller etansulfonsyre, etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre,  
benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naftalen-mono- og -disulfonsyrer,

laurylsvovelsyre. Også egnet og foretrukket i betydning av den foreliggende oppfinnelse er sure kationiske ionebytterharpikser slik som de kommersielt tilgjengelige Dowex<sup>®</sup> eller Amberlyst<sup>®</sup> harpikser. Mer foretrukket er p-toluensulfonsyre, videre saltsyre, metansulfonsyre, svovelsyre eller kamfersulfonsyre, eller sure kationiske ionebytterharpikser, som f.eks. Dowex<sup>®</sup> 50, Amberlyst<sup>®</sup> 15 eller Dowex<sup>®</sup> DR-2030. Mest foretrukket gjennomføres reaksjonen i nærvær av p-toluensulfonsyre eller en sur kationisk ionebytterharpiks.

En base med formel (I) kan også omdannes til det assosierte syreaddisjonssaltet ved å anvende en syre, f.eks. ved reaksjon av ekvivalente mengder av basen og syren i et inert løsningsmiddel, slik som etanol, med påfølgende avdamping. Særlig passende syrer for denne reaksjon er dem som gir fysiologisk aksepterbare salter. Det er således mulig å anvende uorganiske syrer, f.eks. de overnevnte. Salter med fysiologisk uakseptable syrer, f.eks. pikrater, kan anvendes for isolasjon og/eller rensing av forbindelsene med formel (I).

Med hensyn til det som er angitt ovenfor, fremgår det at uttrykkene "farmasøytisk aksepterbart salt" og "fysiologisk aksepterbart salt", som anvendes om hverandre her, i den foreliggende forbindelse skal bety en aktiv bestanddel som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen i form av ett av dens salter, særlig dersom denne saltform gir forbedrede farmakokinetiske egenskaper for den aktive bestanddel sammenliknet med den frie formen av den aktive bestanddel, eller en hvilken som helst annen saltform av den aktive bestanddel som anvendt tidligere. Den farmasøytisk aksepterbare saltform av den aktive bestanddel kan også for første gang gi denne aktive bestanddel en ønsket farmakokinetiske egenskap som den ikke hadde tidligere, og kan til og med ha en positiv innvirkning på farmakodynamikkene til den aktive bestanddel med hensyn til dens terapeutiske effektivitet i kroppen.

I et svært foretrukket aspekt av den foreliggende oppfinnelse omfatter preparatet 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid. I en annen svært foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse omfatter preparatet det enantiomere forbindelsessaltet (+) 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid.

Insulin, som representerer den andre komponenten i preparatet ifølge oppfinnelsen, er et hypoglykemimidelhormon av polypeptidnatur som kan oppnås i henhold til en rekke kjente metoder. Disse metoder kan mer spesielt være kjemiske, halvsyntetiske,

biologiske (særlig ved enkel ekstraksjon av human eller animalsk insulin) eller biogenetiske (ved ekstraksjon av rekombinant insulin). For formålet med denne oppfinnelse, inkluderer betegnelsen "insulin" insulinanaloger som har strukturelle forskjeller med human insulin, men som ikke signifikant modifierer den biologiske aktivitet sammenliknet med human eller animalsk insulin. Insulinanalogene som således særlig kan nevnes, inkluderer Insuman<sup>®</sup> (Aventis), Organosuline<sup>®</sup> (Organon), Humalog<sup>®</sup> (Insulin lispro fra Lilly), Lantus<sup>®</sup> (Insulin Glargin fra Aventis) og Novolog<sup>®</sup> (Insulin Aspart fra Novo Nordisk).

Som angitt ovenfor, angår oppfinnelsen et medikament som omfatter insulin og minst én triazinformbindelse og/eller derivater derav ifølge oppfinnelsen, og eventuelt ekspienser og/eller adjuvanser. I oppfinnelsens sammenheng betyr en "adjuvans" enhver substans som muliggjør, intensiverer eller modifierer en spesifikk respons mot de aktive bestanddelene ifølge oppfinnelsen om administrert samtidig, kontemporært eller påfølgende. Kjente adjuvanser for injeksjonsoppløsning er for eksempel aluminiumpreparater slik som aluminiumhydroksid eller aluminiumfosfat, saponiner, slik som QS21, muramyldipeptid eller muramyltripeptid, proteiner, slik som gamma-interferon eller TNF, M59, squalen eller polyoler. I betydning av den foreliggende oppfinnelse, inkluderer betegnelsen "adjuvans" også uttrykkene "ekspians" og "farmasøytisk aksepterbare vehikkel", som betyr ethvert løsningsmiddel, dispergeringsmiddel, absorpsjonshemmende midler, osv., som ikke fører til en bivirkning, f.eks. en allergisk reaksjon i mennesker eller dyr. Oppfinnelsen vedrører derfor følgelig også et farmasøytisk preparat som omfatter, som aktive bestanddeler, en effektiv mengde av insulin og en effektiv mengde av minst én forbindelse med formel (I) som definert ved den foreliggende beskrivelse og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav sammen med farmasøytisk tolererbare adjuvanser.

Et "medikament", "farmasøytisk preparat" eller "farmasøytisk formulering" i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse betyr et hvilket som helst middel innen det medisinske området, som omfatter insulin i kombinasjon med én eller flere triazinformbindelser av oppfinnelsen eller preparater derav, og kan anvendes ved profylakse, terapi, oppfølging eller etterpleie av pasienter som lider av sykdommer som er forbundet med IR, på en slik måte at en patogen modifikasjon av deres totale tilstand, eller av tilstanden i spesielle områder av organismen, kan etableres i det minste temporært.

Videre kan de aktive bestanddelene administreres alene eller i kombinasjon med ytterligere andre behandlinger. En annen synergistisk effekt kan oppnås ved å anvende mer enn én forbindelse med formel (I) i det farmasøytiske preparat. Det er også mulig at insulin og forbindelsen med formel (I) kombineres med minst et annet middel med et forskjellig strukturelt skjelett som aktiv bestanddel. Alle aktive bestanddeler kan anvendes enten samtidig eller påfølgende.

Farmasøytiske formuleringer kan tilpasses for administrering via en hvilken som helst ønsket passende metode, f.eks. ved oral (inkludert bukkal eller sublingual), rektal, nasal, topisk (inkludert bukkal, sublingual eller transdermal), vaginal eller parenteral (som inkluderer subkutan, intramuskulær, intravenøs eller intradermal) metode. Slike formuleringer kan fremstilles ved å anvende alle prosesser som er kjent innen det farmasøytiske området ved f.eks. å kombinere de aktive bestanddeler med én eller flere eksipienser eller én eller flere adjuvanser. De farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen kan formuleres for administrering til pasienten via en enkelt rute (f.eks. ved injeksjon) eller via forskjellige ruter (f.eks. oralt for forbindelsene med formel (I) og ved injeksjon for insulin).

Det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen fremstilles på en kjent måte ved å anvende vanlige faste eller flytende bærere, fortynningsmidler og/eller additiver og vanlige adjuvanser for farmasøytisk gjennomføring, og med en passende dose. Mengden av eksipiensmaterial som kombineres med den eller de aktive bestanddeler for å produsere en enkeltdoseform varierer avhengig av verten som behandles, og den spesielle administreringsmåte. Passende eksipienser inkluderer organiske eller uorganiske substanser som er egnet for de forskjellige administreringsruter, slik som enteral (f.eks. oral), parenteral eller topisk tilførsel, og som ikke reagerer med de aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen eller salter derav. Eksempler på passende eksipienser er vann, vegetabiliske oljer, benzylalkoholer, alkylenglykoler, polyetylenglykoler, glyseroltriacetat, gelatin, karbohydrater, slik som laktose eller stivelse, magnesiumstearat, talk og petroleumgele.

Farmasøytiske formuleringer tilpasset for oral administrering kan administreres som separate enheter slik som f.eks. kapsler eller tabletter, pulvere eller granuler, oppløsninger eller suspensjoner i vandige eller ikke-vandige væsker, spiselige skum eller skum-næring, eller olje-i-vann flytende emulsjoner, eller vann-i-olje flytende emulsjoner. Således, i tilfellet av f.eks. oral administrering i form av en tablett eller kapsel, kan de aktive bestanddeler kombineres med en oral, ikke-toksisk og

farmasøytisk akseptert inert eksipiens, slik som f.eks. etanol, glyserol, vann og liknende. Pulvere fremstilles ved å pulverisere de aktive bestanddelene, særlig forbindelsene, til en passende fin størrelse og blanding derav, med en farmasøytisk eksipiens som er pulverisert på en tilsvarende måte slik som, for eksempel, et spiselig karbohydrat, slik som f.eks. stivelse eller mannitol. Et smaksstoff, 5 konserveringsmiddel, dispergeringsmiddel og fargestoff kan likeledes være tilstede. Kapsler fremstilles ved å fremstille en pulverblanding som beskrevet ovenfor, og med fylling av formede gelatinskall dermed. Glidemidler og smøremidler, f.eks. svært dispergerbare silisiumsyrer, talk, magnesiumstearat, kalsiumstearat eller 10 polyetylen glykoler i fast form kan tilsettes til pulverblandingen før fylloperasjonen. Et desintegrerende middel eller en solubilisator, slik som agar-agar, kalsiumkarbonat eller natriumkarbonat, kan likeledes tilsettes for å forbedre tilgjengeligheten av medikamentet etter at kapselen er blitt inntatt.

15 I tillegg, om ønsket eller om nødvendig, kan passende bindemidler, smøremidler og desintegrerende midler så vel som fargestoffer likeledes være innlemmet i blandingen. Passende bindemidler inkluderer stivelse, gelatin, naturlige sukkere, slik som, f.eks., glukose eller beta-laktose, søtningsstoffer dannet fra mais, naturlig og syntetisk gummi slik som f.eks. akasie, tragakant eller natriumalginat, karboksymetylcellulose, 20 polyetylen glykol, vokser og liknende. Smøremidlene som anvendes i disse doseformer inkluderer natriumoleat, natriumstearat, magnesiumstearat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumklorid og liknende. De desintegrerende midler inkluderer, uten at man begrenses til dette, stivelse, metylcellulose, agar, bentonitt, xantangummi og liknende. Tablettene utformes f.eks. ved å fremstille en pulverblanding, granulering 25 eller tørrpressing av blandingen, tilsetning av et smøremiddel og et desintegrerende middel, og med pressing av hele blandingen til tabletter. En pulverblanding fremstilles ved å blande de aktive bestanddeler, særlig forbindelsene, pulverisert på en passende måte med et fortynningsmiddel eller en base som beskrevet ovenfor, og eventuelt med et bindemiddel slik som f.eks. karboksymetylcellulose, et alginat, gelatin eller 30 pyrrolidinpyrrolidon, et oppløsningsretarderende middel, slik som f.eks. parafin, en absorpsjonsakselerator, slik som f.eks. et kvaternært salt, og/eller et absorpsjonsmiddel, slik som f.eks. bentonitt, kaolin, eller dikalsiumfosfat. Pulverblandingen kan granuleres ved fukting derav med et bindemiddel slik som f.eks. sirup, stivelsespasta, acadia mucilage eller oppløsninger av cellulose eller 35 polymermaterialer, og med pressing derav gjennom en sikt. Som et alternativ til granulering, kan pulverblandingen kjøres gjennom en tabletteringsmaskin som gir klumper med ikke-ensartet form, som brytes opp og danner granuler. Granulene kan



smøres ved å tilsette stearinsyre, et stearatsalt, talk eller mineralolje for å forhindre at tablettene kleber seg til støpeformene. Den smurte blandingen presses deretter for å gi tabletter. De aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen kan også kombineres med en frittflytende inert eksipiens, og deretter presses direkte til tabletter uten å gjennomføre granuleringstrinn eller tørrpressingstrinn. Et transparent eller ugjennomsiktig beskyttelseslag som består av et sjellakk-forseglingsslag, et lag av sukker- eller polymermateriale, og et glanslag av voks, kan være tilstede. Fargestoffer kan tilsettes til disse belegg for å kunne differensiere mellom forskjellige doseenheter.

Orale væsker, slik som f.eks. oppløsning, siruper og eliksirer, kan fremstilles i form av doseenheter, slik at en gitt mengde omfatter en pre-spesifikk mengde av de aktive bestanddelene. Siruper kan fremstilles ved å oppløse de aktive bestanddeler i en vandig oppløsning med et passende smaksmiddel, mens eliksirer fremstilles ved å anvende en ikke-toksisk alkoholisk vehikkel. Suspensjoner kan formuleres ved dispergering av de aktive bestanddelene, særlig forbindelsene, i en ikke-toksisk vehikkel. Solubiliseringssmidler og emulgeringssmidler slik som f.eks. etoksylerete isostearylalkoholer og polyoksyetylensorbitoletere, konserveringsmidler, smakstilsetningsstoffer, slik som f.eks. peppermynteolje eller naturlige søtningsstoffer eller sakkarin, eller andre kunstige søtningsmidler og liknende, kan likeledes tilsettes.

Doseenhetsformuleringene for oral administrering kan, om ønskelig, innkapsles i mikrokapsler. Formuleringen kan også fremstilles på en slik måte at frigivelsen er forlenget eller forsinket, slik som f.eks. ved belegning eller omslutning av et partikkelformet materiale i polymerer, voks og liknende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og salter og solvater derav kan administreres i form av liposomavleveringssystemer, slik som små unilamellære vesikler, store unilamellære vesikler og multilamellære vesikler. Liposomer kan dannes fra forskjellige fosfolipider, slik som kolesterol, stearylamin eller fosfatidylcholin.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også fusjoneres eller kompleksdannes med annet molekyl som fremmer den direkte transporten til destinasjonsstedet, innlemmelsen og/eller fordelingen inne i målcellen. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og saltene, solvatene og fysiologisk funksjonelle derivater derav kan også avleveres ved å anvende monoklonale antistoffer som individuelle bærere, hvortil forbindelsesmolekylene er koblet. Forbindelsene kan også kobles til oppløselige polymerer som målrettede medikamentbærere. Slike polymerer kan omfatte

polyvinylpyrrolidon, pyrankopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamidfenol, polyhydroksyetylaspartamidofenol eller polyetylenoksidpolylysin, substituert med palmitoylradikaler. Forbindelsene kan videre kobles til en klasse av bionedbrytbare polymerer som er egnet for å oppnå kontrollert frigivelse av et medikament, f.eks. 5 polymelkesyre, poly-epsilon-kaprolakton, polyhydroksysmørsyre, polyortoestere, polyacetal, polydihydroksypyraner, polycyanoakrylater og tværbundne eller amfifatiske blokkopolymerer av hydrogeler.

Farmasøytiske formuleringer tilpasset for transdermal administrering kan 10 administreres som uavhengige plastre for forlenget, nær kontakt med huden hos mottakeren. Således kan f.eks. de aktive bestanddelene avledes fra plasteret ved iontoforese, som beskrevet generelt i *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Farmasøytiske preparater tilpasset for topisk administrering kan formuleres som 15 salver, kremer, suspensjoner, lotioner, pulvere, oppløsninger, pastaer, geler, sprayer, aerosoler eller oljer. For behandling av øyet eller annet eksternt vev, f.eks. munn og hud, tilføres formuleringene foretrukket som topisk salve eller krem. I tilfellet av formulering for å oppnå en salve, kan de aktive bestanddelene anvendes enten med en parafinisk eller en vannblandbar krembase. Alternativt kan de aktive bestanddelene 20 formuleres til å gi en krem med en olje-i-vann krembase eller enn vann-i-olje base. Farmasøytiske formuleringer som er tilpasset for topisk tilføring til øyet inkluderer øyedråper, hvor de aktive bestanddelene er oppløst eller suspendert i passende bærer, særlig et vandig løsningsmiddel. Farmasøytiske formuleringer tilpasset for topisk tilførsel i munnen omfatter sugetabletter, pastiller og munnvaskemidler.

25 Farmasøytiske formuleringer tilpasset for rektal administrering kan administreres i form av stikkpiller eller klyster. For fremstilling av stikkpiller, blir de aktive prinsipper blandet på en måte som er kjent per se med en passende basebestanddel, slik som polyetylenglykol eller semi-syntetiske glyserider.

30 Farmasøytiske formuleringer tilpasset for nasal administrering, hvor bærersubstansen er et fast stoff, omfatter et grovt pulver med en partikkelstørrelse som er f.eks. i området 20-500 mikron, som administreres på samme måte som snus blir tatt, dvs. ved hurtig inhalasjon via nesegangen fra en beholder som inneholder pulveret, og som holdes nær nesen. Passende formuleringer for administrering som nesespray eller 35 nese dråper med en væske som bærersubstans omfatter aktiv-bestanddel oppløsninger i vann eller olje. Farmasøytiske formuleringer tilpasset for administrering ved

inhalasjon omfatter finpartikkelformede støv eller tåker som kan dannes ved forskjellige typer av trykksatte dispensere med aerosoler, forstøvere eller pulversprayflasker. Insulin og forbindelsen i formel (I) kan administreres ved inhalasjon. Effektiviteten av inhalasjon av insulinet er særlig omtalt av Skyler et al. (2001) Lancet 357 (9253): 331-335. Aerosoler og inhalasjonsmetoder utviklet ved Inhale Therapeutic Systems, CA, og beskrevet i US 5 997 848 gjør det f.eks. mulig å optimalisere absorpsjonen og reproduserbarheten av den avleverte dosen.

Farmasøytiske formuleringer tilpasset for vaginal administrering kan administreres som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer.

Farmasøytiske formuleringer tilpasset for parenteral administrering inkluderer vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger som omfatter antioksidanter, buffere, bakteriostatiske midler og oppløste stoffer, ved hjelp av hvilke formuleringen kan gjøres isotonisk med blodet til mottakeren som skal behandles, og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan omfatte suspensjonsmedier og fortykningsmidler. Formuleringene kan administreres i enkeltdose- eller multidosebeholdere, f.eks. forseglede ampuller og hetteglass, og lagres i frysetørket (lyofilisert) tilstand, slik at kun tilsetningen av den sterile bærervæsken, f.eks. vann for injeksjonsformål, umiddelbart før bruk, er nødvendig. Injeksjonsoppløsninger og suspensjoner fremstilt i overensstemmelse med resepten kan fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter. Preparatet som omfatter insulin er foretrukket tiltenkt for parenteral administrering, mer spesielt ved injeksjon.

Det skulle være unødvendig å si at i tillegg til de overnevnte spesielt nevnte bestanddelene, kan formuleringene også omfatte andre midler som er vanlige innen fagområdet når det gjelder den spesielle formuleringstypen, og således kan f.eks. formuleringer som er egnet for oral administrering omfatte smaksstoffer.

I en foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse, administreres det farmasøytiske preparatet oralt eller parenteralt, mer foretrukket parenteralt, mest foretrukket som injeksjonsoppløsning for parenteral administrering. De aktive bestanddelene tilveiebringes spesielt i en vannoppløselig form, slik som farmasøytisk akseptable salter, som er ment til å inkludere både syre- og baseaddisjonssalter. Videre kan de aktive bestanddelene ifølge oppfinnelsen og salter derav frysetørkes, og de resulterende frysetørkede substanser kan f.eks. anvendes for å fremstille preparater for injeksjon. De indikerte preparater kan steriliseres og/eller kan omfatte

hjelpestoffer slik som bærerproteiner (f.eks. serumalbumin), smøremidler, konserveringsmidler, stabilisatorer, fyllstoffer, gelaterende midler, antioksidanter, løsningsmidler, bindemidler, suspensjonsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, salter (for å innvirke på osmotisk trykk), buffersubstanser, fargestoffer, smaksstoffer  
5 og én eller flere ytterligere aktive substanser, f.eks. ett eller flere vitaminer. Tilsetningsstoffer er vel kjent innenfor fagområdet, og de anvendes i en rekke formuleringer.

Respektivt dose eller doseområde for administrering av det farmasøytiske preparat  
10 ifølge oppfinnelsen er tilstrekkelig høyt for å oppnå den ønskede profylaktiske eller terapeutiske effekt for å redusere symptomer på sykdommer som er forbundet med IR, som angitt nedenfor. Det vil forstås at det spesifikke dosenivået, hyppighet og administreringsperiode til et hvilket som helst menneske vil avhenge av en rekke faktorer som inkluderer aktiviteten til den spesifikke forbindelsen som benyttes, alder,  
15 kroppsvekt, generell helsetilstand, kjønn, diett, administreringstid og administreringsrute, utskillelshastighet, legemiddelkombinasjon og alvorligheten av den spesielle sykdom som denne spesifikke terapi anvendes for. Ved anvendelse av velkjente midler og metoder kan den nøyaktige dosen bestemmes av en fagkyndig på området, som et rutineforsøk.

20

Betegnelsen "effektiv mengde" eller "effektiv dose" eller "dose" anvendes om hverandre her, og betyr en mengde av den farmasøytiske forbindelse som har en profylaktisk eller terapeutisk relevant effekt på en sykdom eller patologisk tilstand, dvs. som i et vev, system, dyr eller menneske forårsaker en biologisk eller medisinsk  
25 respons som søkes eller som er ønskelig, f.eks. av en forsker eller lege. En "profylaktisk effekt" reduserer sannsynligheten for å utvikle en sykdom eller forhindrer til og med utbrudd av en sykdom. En "terapeutisk relevant effekt" lindrer i noen grad ett eller flere symptomer på en sykdom, eller returnerer til normalitet, enten delvis eller fullstendig, én eller flere fysiologiske eller biokjemiske parametere som er  
30 assosiert med, eller som er årsaken til sykdommen eller de patologiske tilstander. I tillegg betyr uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" en mengde som, sammenliknet med et tilsvarende individ som ikke har mottatt denne mengden, har de etterfølgende konsekvenser: forbedret behandling, helbredelse, forebygging eller eliminering av en sykdom, syndrom, tilstand, plage, lidelse eller bivirkninger, eller også reduksjon i  
35 utviklingen av en sykdom, plage eller lidelse. Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" omfatter også de mengdene som er effektive for å øke normal fysiologisk funksjon.

Farmasøytiske formuleringer kan administreres i form av doseenheter som omfatter en forhåndsbestemt mengde av aktiv bestanddel pr. doseenheter. Konsentrasjonen av den profylaktiske eller terapeutisk aktive bestanddel i formuleringen kan variere fra omtrent 0,1 til 100 vekt%. Forbindelsen med formel (I) eller de farmasøytisk  
5 aksepterbare salter derav administreres foretrukket i doser på omtrent 0,5 til 1000 mg, mer foretrukket mellom 1 og 700 mg. Det er enda mer foretrukket at enhetsdosen av forbindelsen med formel (I) omfatter 12,5 til 200 mg av nevnte forbindelse. Det er også foretrukket at enhetsdosen for insulin omfatter 10 til 400 IU (internasjonale enheter) insulin, mer foretrukket 0,1 til 1 IU.

10

Skjønt en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til sist må bestemmes av den behandelende lege eller veterinær ved å overveie en rekke faktorer (f.eks. alder og vekten til dyret, den nøyaktige tilstand som krever behandling, alvorligheten av tilstanden, formuleringens natur og administreringsmetode), er en  
15 effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen for behandling av IR og/eller patologier forbundet med IR-syndrom, f.eks. diabetes, generelt i området fra 0,02 til 200 mg/kg kroppsvekt av mottakeren (pattedyr) pr. dag, og særlig typisk i området fra 10 til 180 mg/kg kroppsvekt pr. dag, mer foretrukket fra 70 til 160 mg/kg, mest foretrukket fra 75 til 150 mg/kg. Således er den reelle mengden pr. dag for et voksent  
20 pattedyr som veide 70 kg vanligvis mellom 14 og 14000 mg, hvor denne mengden kan administreres som en enkelt dose pr. dag, eller vanligvis i en serie av deldoser (slik som f.eks. to, tre, fire, fem eller seks) pr. dag, slik at den totale daglige dose er den samme. En effektiv mengde av et salt eller solvat, eller av et fysiologisk funksjonelt derivat derav, kan bestemmes som fraksjonen av den effektive mengden  
25 av forbindelsen ifølge oppfinnelsen per se. Det kan antas at tilsvarende doser er egnet for behandling av andre tilstander som nevnt i beskrivelsen.

Preparatet inneholder terapeutiske effektive mengder av forskjellige aktive prinsipper. Forholdene mellom de respektive mengder av insulin og forbindelsen med formel (I)  
30 varierer følgelig. Spesielt varierer den daglige insulindosen mellom 0,5 og 1,0 IU pr. kg kroppsvekt, og den daglige dosen av forbindelsen med formel (I) varierer mellom 25 og 200 mg, i hvert tilfelle for en voksen person.

Metoden for behandling ifølge oppfinnelsen kan følgelig anvendes innen humanmedisin  
35 og veterinærmedisin. Ifølge oppfinnelsen er forbindelsene med formel (I) og/eller fysiologiske salter derav egnet for den profylaktiske eller terapeutiske behandling og/eller måling av sykdommer som er forbundet med henholdsvis IR, eller IR som

sådan. Forbindelsene kan her administreres før eller etter utbrudd av en sykdom, én eller flere ganger, for terapi. De ovennevnte medisinske produkter ifølge oppfinnelsen anvendes spesielt for den terapeutiske behandling. Måling betraktes som en behandlingstype, hvor forbindelser administreres foretrukket i distinkte intervaller, f.eks. for å booste responsen og utrydde patogenene og/eller symptomene på IR-relaterte sykdommer fullstendig. Enten kan det identiske preparat eller forskjellige preparater anvendes. Medikamentet kan også anvendes for å redusere sannsynligheten for utvikling av sykdom, eller til og med forhindre initiering av sykdommer assosiert med IR på forhånd, eller for å behandle de økende og vedvarende symptomer. I forbindelse med den foreliggende oppfinnelse er profylaktisk behandling tilrådelig dersom individet utviser noen pre-tilstander for de ovennevnte fysiologiske eller patologiske tilstander, slik som en familiær disponering, gendefekt, eller en tidligere passert sykdom.

Sykdommene som er angjeldende ved den foreliggende oppfinnelse er valgt fra gruppen av diabetes, pre-diabetes, lav glukosetoleranse, hyperglykemi, metabolsk syndrom, diabetisk nefropati, nevropati, retinopati, arterosklerose og kardiovaskulær sykdom, videre vaskulær restenose, pankreatitt og nevrodegenerativ sykdom.

I en foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse, er sykdommen det metabolske syndrom. Den medisinske indikasjon "metabolsk syndrom" er en kombinasjon av medisinske lidelser som øker risikoen for å utvikle kardiovaskulære sykdommer. I tillegg til sentral fedme, må to ytterligere symptomer og trekk være oppfylt for klassifisering som det metabolske syndrom: fastende hyperglykemi (uttrykt ved T2DM, svekket fastende glukose, svekket glukosetoleranse eller insulinresistens), høyt blodtrykk og lipometabolsk lidelse (f.eks. nedsatt HDL-kolesterol og/eller økte triglyserider).

I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, er preparatet ifølge oppfinnelsen egnet for å behandle én eller flere patologier forbundet med IR-syndrom, som er valgt fra dyslipidemi, obesitas, arteriell hypertensjon, makrovaskulære komplikasjoner, særlig aterosklerose, og mikrovaskulære komplikasjoner, særlig retinopati, nefropati og nevropati. I en mer foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, er sykdommene nefropati og/eller nevropati. Den medisinske indikasjon "nefropati" vedrører sykdommer i nyrene og nyrefunksjonen, som hovedsakelig skyldes ikke-inflammasjon. Den utfordrende subtypen i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse gjenspeiles ved diabetisk nefropati (nephropatia

diabetica), også kjent som Kimmelstiel-Wilson syndrom og intrakapillær glomerulonefritt. Det er en progressiv nyresykdom forårsaket av angiopati i kapillærene i nyreglomeruli, og er kjennetegnet ved nefrotisk syndrom og modulær glomerulosklerose. Den skyldes en langvarig diabetes mellitus, og er en hovedårsak for dialyse i en rekke vestlige land. Videre er den medisinske indikasjon "nevropati" vanligvis kort for perifer nevropati. Perifer nevropati er definert som forstyrret funksjon og struktur for perifere motoriske, sensoriske og autonome nevroner, som involverer enten hele nevronet eller valgte nivåer. Nevropatier oppstår ofte sekundært fra andre sykdommer så som diabetes mellitus, eller nevrotoksiske substanser slik som alkoholmisbruk.

Det er en ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen at det farmasøytiske preparatet er særlig egnet for å behandle diabetes ved å fremvise betydelig virkning på det metabolske syndrom av IR. Således er den oppfinneriske medisinske indikasjon særlig foretrukket diabetes, mer foretrukket diabetes mellitus, og mest foretrukket IDDM og NIDDM. Det er særlig foretrukket å redusere hyperglukemi for NIDDM. Preparatet er også godt egnet for å behandle diabetes av en hvilken som helst type som inkluderer type I diabetes og type II diabetes, foretrukket type I diabetes og/eller type II diabetes, mer foretrukket T2DM, og i de forskjellige stadier av sykdommen.

I henhold til et andre aspekt av oppfinnelsen blir insulin og minst én forbindelse med formel (I) administrert samtidig eller påfølgende, foretrukket i form av separate farmasøytiske preparater, hvor ett omfatter insulin i en farmasøytisk akseptbar vehikkel, og hvor det andre omfatter forbindelsen med formel (I) i en farmasøytisk akseptbar vehikkel. Det skal imidlertid ikke utelukkes at insulin og minst én forbindelse med formel (I) kan kombineres i det samme farmasøytiske preparat og administreres. I forbindelse med den foreliggende oppfinnelse refererer betegnelsene "farmasøytisk kombinasjon" og "kombinert administrering" til ett eller flere av disse aspekter.

Mer detaljert betyr "kombinert administrering" i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse faste og særlig frie kombinasjoner, dvs. at enten insulin og forbindelsen med formel (I) er tilstede sammen i én doseenhet, eller at insulin og nevnte forbindelse som er tilstede i separate doseenheter, administreres i direkte rekkefølge eller ved et relativt stort tidsintervall, hvor et relativt stort tidsintervall betyr et tidsrom som er opp til maksimum 24 timer. En "doseenhet" betyr spesielt en medisinsk doseform hvor frigivelsen av den eller de aktive bestanddelene oppnås med

så få problemer som mulig. Dette inkluderer særlig tabletter, belagte tabletter eller pelleter, mikrotabletter i kapsler og oppløsninger hvor doseformen fordelaktig er utformet slik at de to aktive bestanddelskomponentene (insulin på den ene siden og nevnte forbindelse med formel (I) på den andre siden) frigis, eller gjøres effektivt tilgjengelig for kroppen på en slik måte at en optimal aktiv bestanddelsprofil, og således virkningsprofil, oppnås.

For samtidig administrering som fast preparat, dvs. som en enkelt farmasøytisk formulering med begge bestanddeler, fremstilles den f.eks. som injeksjonsoppløsning eller infusjonsoppløsning, eller frysetørket form derav, som fylles i ampuller. Det faste preparat i den frysetørkede formen garanterer en enkel og sikker håndtering. Det løses i ampullen ved å tilsette et vanlig farmasøytisk injeksjonsmiddel, og administreres intravenøst. Rekonstitueringsoppløsningen kan være del av kombinasjonspakningen. For anvendelse som separate doseenheter, tilveiebringes disse foretrukket sammen i én pakning, eller blandes enten før administrering, eller administreres påfølgende. De to doseenheter pakkes f.eks. sammen i blisterpakninger som er utformet med hensyn til det forholdsmessige arrangement av de to doseenheter med hensyn til hverandre, inskripsjonen og/eller fargen på en måte som er kjent per se, slik at tidspunktene for å innta de individuelle komponenter (doseregime) for de to doseenheter er innlysende for en pasient. Denne frie kombinasjon er fordelaktig ved individuell tildeling av en effektiv mengde av insulin og en effektiv mengde av forbindelsen med formel (I) til pasienten. En annen mulighet er tilveiebringelsen av enkeltpreparater av insulin og nevnte forbindelse, dvs. uavhengige medikamenter. Enkeltpreparatene omdannes til å inneholde de nødvendige mengder av bestanddel for den oppfinneriske kombinasjon. Tilsvarende instruksjoner er gitt på pakningsvedlegget angående den kombinerte administrasjonen av det respektive medikament.

Videre kan oppfinnelsen praktiseres som en farmasøytisk pakning som omfatter, som aktive bestanddeler, en effektiv mengde insulin sammen med ett eller flere farmasøytisk aktive adjuvanter i en første doseenhet, og en effektiv mengde av minst én forbindelse med formel (I) som definert ovenfor og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav sammen med ett eller flere farmasøytisk aksepterbare adjuvanter i en annen doseenhet, særlig for å gjennomføre profylaktisk eller terapeutisk behandling, og/eller måling av sykdommer som er forbundet med IR. Pakningen ifølge oppfinnelsen kan inkludere en gjenstand som omfatter skrevne instruksjoner, eller som leder brukeren til skrevne instruksjoner for hvordan praktisere metoden ifølge



oppfinnelsen. Den kjente lære ifølge den foreliggende beskrivelse som angår preparatet og dets administrering, anses som gyldig og anvendbar uten restriksjoner for den farmasøytiske pakning hvis hensiktsmessig.

5 Oppfinnelsen angår også anvendelsen av insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I) som definert ifølge oppfinnelsen og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav for den profylaktiske eller terapeutiske behandling og/eller måling av sykdommer som er forbundet med IR. Videre vedrører oppfinnelsen  
10 anvendelsen av insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I) som definert ifølge oppfinnelsen og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav for fremstilling av et medikament for den profylaktiske eller terapeutiske behandling og/eller måling av sykdommer som er forbundet med IR. Medikamentet kan anvendes for å forhindre initiering av sykdom forbundet med IR på forhånd, eller for å behandle de oppstående og kontinuerlige symptomer. Sykdommene som berøres av den  
15 foreliggende oppfinnelse er foretrukket diabetes og/eller relaterte sykdommer derav, hvor sistnevnte mer foretrukket er valgt fra gruppen av metabolsk syndrom, diabetisk nefropati og nevropati. I tillegg er den kjente lære ifølge den foreliggende beskrivelse som vedrører den oppfinneriske sammensetningen gjeldende og anvendbar, uten begrensninger, for bruken av preparatet og dets salter for fremstilling av et  
20 medikament for profylakse og terapi av nevnte sykdommer.

Et formål med den foreliggende oppfinnelse er også anvendelsen av insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I) som definert her og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav for å øke glukosehomeostase. "Øke" refererer  
25 her til parameterverdier som overskrider den initiale avlesning, innenfor et normalt statistisk område som forårsaket av målemetoden, og det faktum at en levende organisme er involvert. Glukosetoleranse og/eller insulinsekresjon som reaksjon på glukose representerer foretrukne parametere for å fastslå glukosehomeostase, hvor økning av én eller begge parametere indikerer økt glukosehomeostase.  
30 Glukosetoleransen og/eller insulinsekresjonen, særlig insulinsekresjonen, økes foretrukket med minst 10 %, mer foretrukket minst 20 %, og mest foretrukket minst 30 %. Slik økning oppnås foretrukket dersom forbindelsen med formel (I) tilveiebringes for administrering i et doseområde fra 25 til 200 mg pr. kg kroppsvekt, mer foretrukket i et doseområde fra 75 til 150 mg pr. kg kroppsvekt. Anvendelsen kan  
35 gjennomføres enten i in vitro eller in vivo modeller. In vitro bruken gjennomføres foretrukket på prøver fra mennesker som lider av IR, mer foretrukket IDDM eller NIDDM. Testing av en rekke forbindelser med formel (I) og/eller blandinger med

insulin gjør f.eks. valg av det preparat mulig som er best egnet for behandling av pattedyrindividet.

5 In vivo dosehastigheten for det valgte derivat pre-justeres fordelaktig overfor IR-  
alvorligheten for de respektive spesifikke celler med hensyn til in vitro data. Den  
terapeutiske effektivitet økes derfor betydelig. Den kjente teknikk i den foreliggende  
beskrivelse som angår preparatet ifølge oppfinnelsen skal likeledes betraktes som  
gjeldende og anvendbar uten restriksjoner for anvendelsen av forbindelsen for å  
nedsette IR dersom hensiktsmessig.

10

Oppfinnelsen angår mer spesielt anvendelsen som definert ovenfor, hvor insulin og  
forbindelsen med formel (I) er i former som er egnet for samadministrering.  
Alternativt vedrører oppfinnelsen også anvendelsen som definert ovenfor, hvor insulin  
og forbindelsen med formel (I) er i former som er egnet for påfølgende administrering.

15

Det er et annet formål med den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en metode for  
å behandle sykdommer som er forbundet med insulinresistens, hvor en effektiv  
mengde insulin i kombinasjon med en effektiv mengde av minst én forbindelse med  
formel (I) som definert ifølge oppfinnelsen, og/eller fysiologisk aksepterbare salter  
20 derav, administreres til et pattedyr med behov for slik behandling. Pattedyret som skal  
behandles er spesielt mennesker. Den foretrukne behandling er en oral eller  
parenteral administrering. Behandlingen av pasienten som lider av IDDM eller NIDDM,  
eller mennesker med risiko for å utvikle slike sykdommer på grunnlag av eksisterende  
IR ved hjelp av den kombinerte applikasjonen av insulin og en triazinforbindelse  
25 forbedrer hele kroppens insulinsensitivitet og forbedrer IR i disse individer. Slik  
forbedring oppnås foretrukket dersom forbindelsen med formel (I) administreres i et  
doseområde på 25 til 200 mg pr. kg kroppsvekt, mer foretrukket i et doseområde fra  
75 til 150 mg pr. kg kroppsvekt. I et annet foretrukket aspekt, anvendes  
triazinforbindelsen 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin i  
30 forskjellige doser, mer foretrukket 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-  
1,3,5-triazinhydroklorid. Insulin kan administreres via en velkjent anordning. Den  
kjente lære ifølge oppfinnelsen og utførelsesformer derav gjelder og anvendes uten  
restriksjoner for behandlingsmetoden hvis hensiktsmessig.

35

Innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er det for første gang tilveiebrakt et  
farmasøytisk preparat som omfatter insulin og et triazinderivat med formel (I).  
Oppfinnelsen angår en vellykket forbedring av glukosehomeostase i pasienter med

foreliggende IR og/eller assosierte sykdommer, særlig type 1 diabetes, sammenliknet med insulinbehandling alene. Som et resultat av administrering av det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen, blir insulinsekresjon i det minste delvis eller til og med fullstendig gjenopprettet ved respons på glukose. I tillegg induserer kombinasjonen insulin med triazinderivater en sterk potensiering av insulinets effekt. Følgelig kan triazinderivater med formel (I) fordelaktig være assosiert med insulin for å redusere de terapeutiske dosene av insulin, særlig i type (I) diabetespasienter, men også i type 2 diabetespasienter. En kronisk behandling av begge typer av diabetespasienter med slike triazinderivater i nærvær av pelleter av insulin er særlig fordelaktig for henholdsvis reduksjonen av fastende plasmaglukose og økning av glukosetoleranse, skjønt et hvilket som helst doseregime forbedrer de overnevnte parametere. Et annet viktig punkt er skiftet av glukosefordeling mot lavere nivåer. Bruken av preparatet er en lovende, ny tilnærming for et bredt spekter av terapier som fører til direkte og umiddelbar reduksjon av symptomer. Virkningen er spesielt fordelaktig for effektiv bekjempelse av IR og/eller sykdommer som oppstår fra IR. Forbindelsene og derivatene derav er kjennetegnet ved en høy spesifisitet og stabilitet, lave produksjonskostnader og praktisk håndtering. Disse trekk utgjør grunnlaget for en reproducerbar virkning, hvor mangel på kryssreaktivitet og bivirkninger er inkludert, og for en pålitelig og sikker interaksjon med sine matchende målestrukturer.

20

I de etterfølgende figurer og tabeller er forbindelsen 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin forkortet som EMD.

25

Figur 1 viser effekten av kombinasjonen av insulin og 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin på plasmaglukose i en type 1 rottemodell.

30

Figur 2 viser OGTT-plasmaglukosevariasjoner (mmol/l) etter 36 dagers behandling med kombinasjon av insulin og 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin.

35

Figur 3 viser OGTT-plasmainsulinvariasjoner (pmol/l) etter glukosebelastning og 36 dagers behandling med kombinasjonen av insulin (3 UI/dag) og 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin.

Figur 4 viser fordelingen (prosent) av fastende hyperglykemivåer for hver gruppe: kontroll, insulin (3 UI/dag) + 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-

triazin (75 mg/kg b.i.d.) så vel som insulin (3 UI/dag) + 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin (150 mg/kg b.i.d.).

5 EKSEMPEL 1: Fremstilling av 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid

Ovenfor og nedenfor er alle temperaturer gitt i °C. I de etterfølgende eksempler betyr "konvensjonell bearbeiding": Om nødvendig tilsettes vann, pH blir om nødvendig justert til verdier mellom 2 og 10, avhengig av beskaffenheten på sluttproduktet, 10 blandingen ekstraheres med etylacetat eller diklormetan, fasene separeres, den organiske fasen tørkes over natriumsulfat og avdampes, produktet renses ved kromatografi på silikagel og/eller ved krystallisering.

Sammenlikningsforsøk:

15 En blanding av 250,2 g metforminhydroklorid, 213,6 g acetaldehyd-dietylacetal og 12,5 g toluen-4-sulfonsyremonohydrat i 500 ml isobutanol oppvarmes med tilbakeløp i 40 timer. Noe av løsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon. Blandingen ble avkjølt til 10°C, og det hvite presipitat ble avseparert, noe som gir 224,7 g (77,4 %) 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid.

20

A) En blanding av 1002,6 g metforminhydroklorid, 359,1 g paraldehyd og 51,6 g toluen-4-sulfonsyremonohydrat i 2405,9 g isobutanol ble oppvarmet ved tilbakeløp i 6 timer. Noe av løsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon. Blandingen ble avkjølt til 12°C, og det hvite presipitatet ble avseparert, som gir 953,8 g (81,4 %) 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid. 25

B) En blanding av 100,1 g metforminhydroklorid, 36,5 g paraldehyd og 4 g Dowex DR-2030 i 237,8 ml isobutanol ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer. Katalysatoren ble deretter avfiltrert, og noe av løsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon. Resten av oppløsningen ble avkjølt til 10-15°C og det hvite presipitatet ble fraseparert, som gir 93,5 g (80,7 %) 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid. 30

EKSEMPEL 2: Effekt av kort kronisk behandling (4 uker) med insulinpelleter sammen med 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin på 35 glukosehomeostase.

Studien ble gjennomført i hyperglykemi og hypoinsulinemi type 1 rottemodeller oppnådd ved injeksjon av høy dose av streptozotocin (STZ). Wistar hannrotter (Charles River) ble behandlet med STZ ved 62,5 mg/kg IP. Rotter ble screenet for basislinje glukosenivåer tre dager etter STZ-injeksjon. Dyrene med glukosenivåer under 35-40 mmol/l ble utelukket fra denne studien. Etter seleksjon ble pilleter av insulin implantert subkuttant (1 + ½ implantater) på dag 3. Frigivelseshastigheten for hvert implantat var 2 U pr. 24 t. Ved disse forsøksbetingelser ble hver rotte infusert med 3 U pr. 24 t av insulin i omtrent 40 dager (Limplant LINSHIN CANADA). 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin ble oralt administrert i to doser, 75 og 150 mg/kg b.i.d., 10 dager etter induksjon av diabetes. Ytterligere eksperimentelle detaljer er kjent for en fagkyndig på området, f.eks. gjennom læren i WO 2003/092726, og kan lett modifiseres, som er et spørsmål om rutine.

Etter implantasjon av insulinpilleter, var plasmainsulinnivået stabilt i hver gruppe (tabell 2). I tillegg reduserte insulinpilleter signifikant plasmaglukose til  $21,46 \pm 3,1$  mmol/l (tabell 1, figur 1) sammenliknet med  $44,65 \pm 1,54$  mmol/l i kontrollgruppen uten insulin (data ikke vist) etter 36 dager.

Etter administrering av 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin, avtok plasmaglukosen mer. Denne effekt av 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin var doseavhengig. Ved 75 mg/kg b.i.d., falt hyperglykemi på slutten av behandlingen fra  $21,46 \pm 3,1$  til  $18,86 \pm 2,77$  mmol/l, mens hyperglykemi falt på slutten av behandlingen ved en høyere dose på 150 mg/kg b.i.d. fra  $21,46 \pm 3,1$  til  $14,85 \pm 2,03$  mmol/l (tabell 1, figur 1).

Bestemmelsen om hvor raskt administrert glukose fjernes fra blodet ble gjennomført ved hjelp av en glukosetoleransetest. Glukosen ble gitt oralt, og den vanlige testen var teknisk en oral glukosetoleransetest (OGTT), som er vel kjent for den fagkyndige på området. Laboratoriedyret var fastende i 18 timer før det fikk administrert en glukoseløsning. Blod ble tatt ved intervaller (cf. tabell 3) for måling av glukose (blodsukker), og ytterligere insulinnivåer ble målt for å detektere henholdsvis grad av IR eller mangel. For diabetescreening, er den viktigste prøven 2 timers prøven, hvis blodsukkerverdi øker i pattedyr med nedsatt insulinsekresjon eller IR.

Sammenliknet med insulin alene, forbedret kombinasjonen av insulin med 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin glukosetoleransen, og denne effekt var også doseavhengig (tabell 3, figur 2). Desto høyere dose, desto bedre

tolererte rottene glukose i et gjennomsnitt. Den detaljerte fordeling av OGTT-plasmaglukosekonsentrasjoner innenfor hver gruppe er gitt nedenfor (se figur 4).

5 Tabell 1: Fastende plasmaglukose (mmol/l) bestemmelse før og etter behandling med kombinasjonen av insulin og 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin

Dager	0	8	15	22	36
Kontroll + insulin	33,20	17,22	11,25	16,66	21,46
sem	0,65	2,68	1,75	1,95	3,10
EMD 75 mg/kg + insulin	33,37	18,60	11,42	17,59	18,86
sem	0,60	2,99	2,08	2,60	2,77
EMD 150 mg/kg + insulin	33,39	19,22	10,17	13,13	14,85
sem	0,60	2,14	1,54	2,07	2,03

10 Tabell 2: Fastende plasmainsulin (pmol/l) bestemmelse før og etter behandling med kombinasjonen av insulin og 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin.

Sem betyr standardfeil av gjennomsnittet.

Dager	0	8	15	22	36
Kontroll	57	653	597	496	459
sem	12	76	59	29	56
EMD 75 mg/kg	63	666	602	592	475
sem	11	93	62	80	81
EMD 150 mg/kg	48	586	635	558	496
sem	8	82	77	39	50

15

Tabell 3: Plasmaglukosevariasjoner (mmol/l) etter 36 dagers behandling med kombinasjonen av insulin og 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin som bestemt ved OGTT.

20

Min.	0	10	20	30	45	60	90	120
Kontroll insulin	21,46	22,73	26,98	27,83	28,04	25,59	20,35	16,91
sem	3,10	2,85	2,97	2,86	3,43	3,05	2,77	2,43

Insulin + EMD75	18,86	20,27	24,33	25,18	24,53	22,38	19,41	16,38
sem	2,77	2,49	2,60	2,71	2,74	2,48	2,68	2,35
Insulin + EMD 150 mg/kg	16,29	17,43	21,30	22,21	22,90	20,37	17,82	14,85
sem	2,35	1,80	1,98	1,88	2,21	2,43	2,30	2,05

5 Sammenliknet med insulin alene, vil kombinasjonen av insulin med 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin moderat øke insulinsekresjonen som reaksjon på glukose (figur 3).

10 Analyse av fordelingen av fastende hyperglykeminivåer viste at kombinasjonen av insulin med 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin skiftet fordelingen av plasmaglukosekonsentrasjoner mot lavere nivåer. Nesten 50 % av rotter behandlet med kombinasjonen av insulin og 150 mg/kg b.i.d. 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin viste et hyperglykeminivå som var lavere enn 10 mmol/l (figur 4).

### 15 EKSEMPEL 3: Farmasøytiske preparater

A) Injeksjonshetteglass: En oppløsning av 100 g av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen og 5 g dinatriumhydrogenfosfat i 3 l bidestillert vann ble innstilt til pH 6,5 ved anvendelse av 2 N saltsyre, sterilfiltrert, overført i injeksjonshetteglass, frysetørket under sterile betingelser og forseglet under sterile betingelser. Hvert 20 injeksjonshetteglass inneholdt 5 mg aktiv bestanddel/bestanddeler.

B) Stikkpiller: En blanding av 20 g av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen ble smeltet med 100 g soyalecitin og 1400 g kakaosmør, hellet i former og fikk avkjøle. Hver stikkpille kombinerte 20 mg av én eller flere aktive bestanddeler. 25

C) Oppløsning: En oppløsning ble fremstilt fra 1 g av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  og 0,1 g benzalkoniumklorid i 940 ml bidestillert vann. pH ble innstilt til 6,8, og oppløsningen ble fylt opp til 1 l og sterilisert ved bestråling. Denne oppløsning kunne anvendes i form av øyedråper. 30

D) Salve: 500 mg av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen ble blandet med 99,5 g vaselin under aseptiske betingelser.

E) Tabletter: En blanding av 1 kg av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen 4 kg laktose, 1,2 kg potetstivelse, 0,2 kg talk og 0,1 kg magnesiumstearat ble presset for å gi tabletter på vanlig måte og på slik måte at hver tablett inneholdt 10 mg av én eller flere aktive bestanddeler. Andre tabletter med den aktive bestanddel 5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin ble fremstilt i henhold til tabellene 4-9.

Tabell 4: Tablett som inneholder 87 % triazinderivat og adjuvaner

	mg	%
5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin	200	87,0
Laktose	10,5	4,6
Stivelse	5,7	2,5
Krysspovidon	5,7	2,5
Talk	7	3,0
Magnesiumstearat	1,1	0,5
Totalt	230	100,0

10

Tabell 5: Tablett som inneholder 43,5 % triazinderivat og adjuvaner

	mg	%
5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin	100	43,5
Mannitol	50,5	22,0
Avicel pH 102	60	26,1
Hydroksypropylcellulose	5,7	2,5
Stivelse	5,7	2,5
Talk	7	3,0
Magnesiumstearat	1,1	0,5
Totalt	230	100,0

15

Tabell 6: Tablett som inneholder 21,7 % triazinderivat og adjuvaner

	mg	%
5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin	50	21,7
Mannitol	80,5	35,0
Avicel pH 102	80	34,8



Hydroksypropylcellulose	5,7	2,5
Stivelse	5,7	2,5
Talk	7	3,0
Magnesiumstearat	1,1	0,5
Totalt	230	100,0

Tabell 7: Tablett som inneholder 87 % triazinderivat og adjuvaner

	mg	%
5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin	200	87,0
Mannitol	10,5	4,6
Hydroksypropylcellulose	5,7	2,5
Stivelse	5,7	2,5
Talk	7	3,0
Magnesiumstearat	1,1	0,5
Totalt	230	100,0

5

Tabell 8: Tablett som inneholder 79,4 % triazinderivat og adjuvaner

	mg	%
5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin	100	79,4
Laktose	12,2	9,7
Hydroksypropylcellulose	5,7	4,5
Talk	7	5,6
Magnesiumstearat	1,1	0,9
Totalt	126	100,0

Tabell 9: Tablett som inneholder 12,7 % triazinderivat og adjuvaner

	mg	%
5,6-dihydro-4-dimetylamino-2-imino-6-metyl-1,3,5-triazin	50	12,7
Laktose	172,2	43,7
Avicel pH 102	152	38,6
Hydroksypropylcellulose	7,1	1,8
Natriumstivelsesglykolat	11,5	2,9
Magnesiumstearat	1,2	0,3

Totalt	394	100
--------	-----	-----

5 F) Belagte tabletter: Tabletter ble presset analogt med det tidligere avsnitt E), og ble deretter belagt på vanlig måte med et belegg av sukrose, potetstivelse, talk, tragakant og fargestoff.

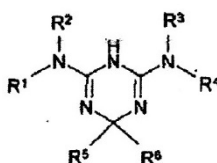
10 G) Kapsler: 2 kg av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen ble innført i harde gelatinkapsler på en vanlig måte og på en slik måte at hver kapsel inneholdt 20 mg av én eller flere aktive bestanddeler.

15 H) Ampuller: En oppløsning av 1 kg av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen i 60 l bidestillert vann ble sterilfiltrert, overført til ampuller, frysetørket under sterile betingelser og forseglet under sterile betingelser. Hver ampulle inneholdt 10 mg av én eller flere aktive bestanddeler.

20 I) Inhalasjonsspray: 14 g av én eller flere aktive bestanddeler ifølge oppfinnelsen ble oppløst i 10 l isotonisk NaCl-oppløsning, og oppløsningen ble overført til kommersielt tilgjengelige spraybeholdere med en pumpemekanisme. Løsningen kunne sprayeres inn i munnen eller nesen. Ett spraypump (omtrent 0,1 ml) tilsvarte en dose på omtrent 0,14 mg.

## PATENTKRAV

1. Preparat for anvendelse som et medikament som omfatter insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I) og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav, hvor forbindelsen med formel (I) er definert som følger:



hvor

10

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, uavhengig av hverandre, hver betyr H eller A,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> betyr hver, uavhengig av hverandre, H, A, alkenyl med 2-6 C-atomer, alkynyl med 2-6 C-atomer, Ar eller Het,

15

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> betyr hver, uavhengig av hverandre, H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OA eller (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH,

20

R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> betyr også sammen alkylene med 2, 3, 4 eller 5 C-atomer, hvor én CH<sub>2</sub>-gruppe kan erstattes med O, NH eller NA og/eller hvor 1 H-atom kan erstattes med OH,

25

Ar betyr fenyl, naftyl eller bifenyl, som hver er usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A og/eller COA,

30

Het betyr en mono-, di- eller trisyklisk mettet, umettet eller aromatisk heterosyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer, som kan være usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, NHA, NA<sub>2</sub>, COOH, COOA og/eller =O (karbonyloksygen),

35

Hal betyr F, Cl, Br eller I,

m betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6, og

n betyr 0, 1 eller 2.

5

2. Farmasøytisk preparat som omfatter, som aktiv bestanddel, en effektiv mengde insulin i kombinasjon med en effektiv mengde av minst én forbindelse med formel (I) som definert i krav 1, og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav, samt med én eller flere farmasøytisk aksepterbare adjuvanser.

10

3. Preparat ifølge krav 1 eller 2, hvor forbindelsen med formel (I) er 2-amino-3,6-dihydro-4-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazin.

15

4. Preparat ifølge ethvert av kravene 1 til 3, for profylaktisk eller terapeutisk behandling og/eller måling av sykdommer som er forbundet med insulinresistens.

20

5. Preparat ifølge krav 4, hvor sykdommen er valgt fra gruppen av diabetes, pre-diabetes, lav glukosetoleranse, hyperglukemi, metabolsk syndrom, diabetisk nefropati, nevropati, retinopati, aterosklerose og kardiovaskulær sykdom, foretrukket insulinavhengig diabetes mellitus og ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

6. Preparat ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for oral eller parenteral administrering, foretrukket som injeksjonsoppløsning for parenteral administrering.

25

7. Preparat ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvor insulin er en fast kombinasjon med forbindelsen med formel (I) i en enkelt doseenheter.

30

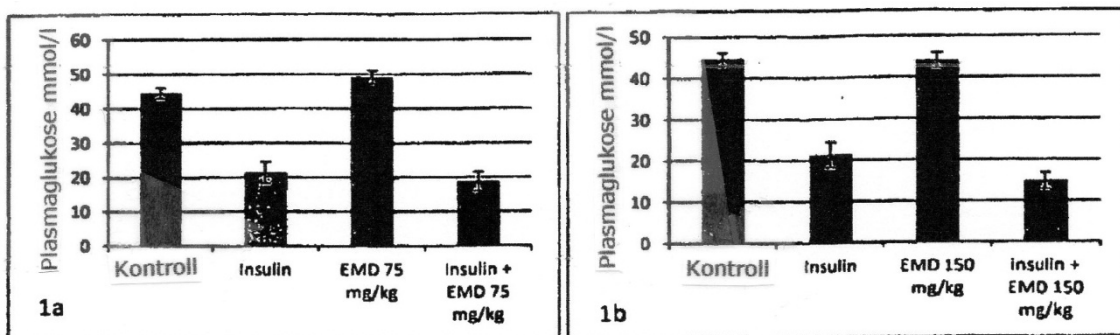
8. Preparat ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvor insulinet og forbindelsen med formel (I) er i separate doseenheter i en enkelt pakning.

9. Anvendelse av insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I) som definert i krav 1, og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav for fremstilling av et medikament for profylaktisk eller terapeutisk behandling og/eller måling av sykdommer som er forbundet med insulinresistens.

35

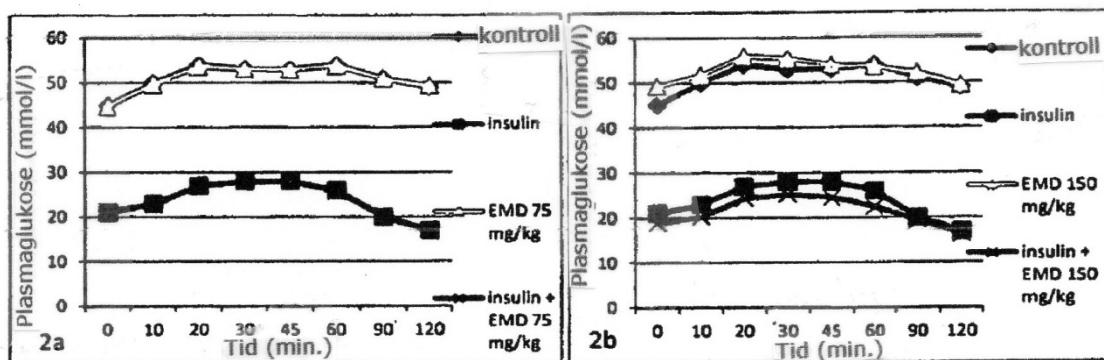
10.    Anvendelse av insulin i kombinasjon med minst én forbindelse med formel (I) som definert i krav 1, og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav for økning av glukosehomeostase.
- 5    11.    Anvendelse ifølge krav 9 eller 10, hvor glukosetoleransen og/eller insulinsekresjon som reaksjon på glukose økes.
12.    Anvendelse ifølge ethvert av kravene 9 til 11, hvor forbindelsen med formel (I) tilveiebringes for administrering i et doseområde fra 25 til 200 mg pr. kg kroppsvekt.
- 10    13.    Anvendelse ifølge ethvert av kravene 9 til 12, hvor insulinet og forbindelsen med formel (I) tilveiebringes i former for samtidig eller påfølgende administrering.
14.    Kombinasjon av en effektiv mengde insulin med en effektiv mengde av minst  
15    én forbindelse med formel (I) som definert i krav 1, og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav for anvendelse i behandling av sykdommer som er forbundet med insulinresistens.
15.    Farmasøytisk pakning for profylaktisk eller terapeutisk behandling og/eller  
20    måling av sykdommer som er forbundet med insulinresistens, som omfatter, som aktive bestanddeler, en effektiv mengde insulin sammen med én eller flere farmasøytisk aksepterbare adjuvaner i en første doseenhet, og en effektiv mengde av minst én forbindelse med formel (I) som definert i krav 1 og/eller fysiologisk aksepterbare salter derav sammen med én eller flere farmasøytisk aksepterbare  
25    adjuvaner i en andre doseenhet.

Figur 1:



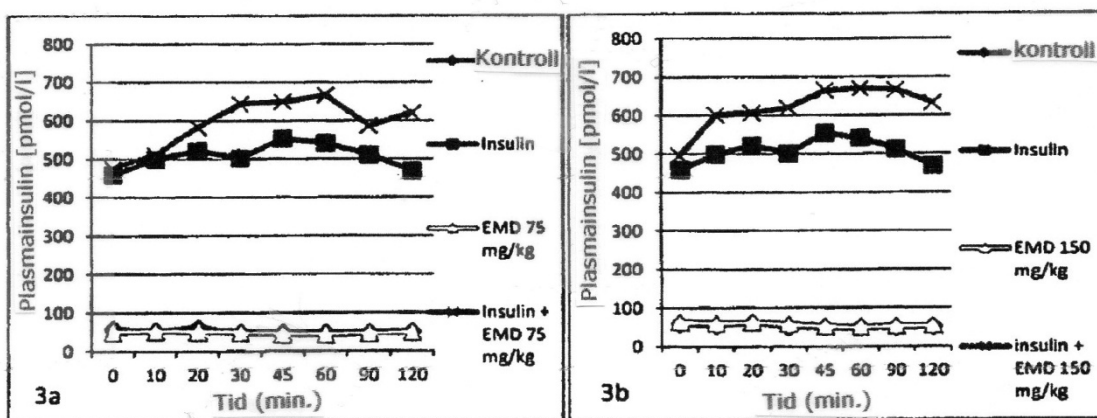
5

Figur 2:



10

Figur 3:



Figur 4:

