



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2419097 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/382 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 335/02 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2014.02.17
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.09.25
- (86) Europeisk søknadsnr 10764570.7
- (86) Europeisk innleveringsdag 2010.04.16
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2012.02.22
- (30) Prioritet 2009.04.16, JP, 2009100210
- (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
- Utpekte samarbeidende stater AL BA ME RS
- (73) Innehaver Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP-Japan
- (72) Oppfinner TAKAHASHI, Teisuke, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-1 Takada 3-chomeToshima-ku, Tokyo 170-8633, JP-Japan UCHIDA, Saeko, c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.24-1 Takada 3-chomeToshima-ku, Tokyo 170-8633, JP-Japan
- (74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge
-
- (54) Benevnelse **Farmasøytisk preparat som omfatter (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol og metformin og anvendelser derav for behandling av diabetes**
- (56) Anførte publikasjoner EP-A1- 1 845 095 EP-A1- 2 036 901 JP-A- 2008 031 161 US-A1- 2003 064 935 WO-A1-2008/020011 WO-A1-2008/072726

Beskrivelse

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske preparater som er anvendbare i
5 behandling av diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller
komplikasjoner av diabetes mellitus. Mer spesielt vedrører den foreliggende
oppfinnelse farmasøytiske preparater som omfatter en kombinasjon av (A) (1S)-1,5-
anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol eller et
10 farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet, og (B)
metformin.

Teknikkens stand

Diabetes mellitus er en gruppe sykdommer som hovedsakelig er kjennetegnet ved
kronisk hyperglykemi som skyldes utilstrekkelig insulinvirkning, og er forbundet med
15 forskjellige metabolske unormalheter. Den primære behandling av diabetes mellitus
består av mosjon og dietterapi, og dersom disse metoder ikke er i stand til adekvat
glykemisk kontroll, gjennomføres legemiddelterapi med orale antidiabetiske midler.
Avhengig av tilstanden til en diabetespasient, vil imidlertid behandling med et enkelt
legemiddel noen ganger føre til problemer med å oppnå god glykemisk kontroll og,
20 ikke nok med det, utviklingen av bivirkninger forhindrer at legemidlet kan anvendes i
en adekvat dose eller over en adekvat tidsperiode. I henhold til en litteraturred rapport,
ga et biguanid som kun ble anvendt på pasienter med type 2 diabetes kun omtrent 25
% sannsynlighet for muligheten for nedsettelse av verdien av glykert hemoglobin
(HbA1c) til 7 % og lavere (se NPL 1). Det er også kjent at dersom et sulfonyleurea
25 anvendes alene, er bivirkninger slik som utvikling av hypoglykemi og vektøkning ikke
de eneste problemene, men at dets virkning med hensyn til å forbedre hypoglykemi
blir mangelfull i pasienter hvis evne til å utskille insulin er blitt svekket ved svikt i
beta-celler med utvikling av diabetisk tilstand. Det er også kjent at dersom en
insulinsensitisor er brukt alene, kan det oppstå problemer med utvikling av enkelte
30 bivirkninger som vektøkning, ødem, hjertesvikt og hepatopati. Det er også kjent at
dersom insulin anvendes alene, oppstår der problemer med hypoglykemi og
vektøkning. Det er også kjent at dersom en α -glukosidaseinhibitor anvendes alene,
oppstår der problemer med tilfeldig utvikling av abdomensymptomer som bivirkninger.
I tillegg, når et GLP-1 mimetikum anvendes alene, er kvalme og oppkast kjent som
35 terapeutiske problemer. Videre er det kjent at pasienter med type 2 diabetes, når de
eksponeres for en hyperglykemisk tilstand i en forlenget tidsperiode, vil gjennomgå en
forringelse av funksjonen til beta-celler, men de fleste antidiabetiske midler er

imidlertid ikke i stand til passende undertrykkelse av forringelsen av funksjonen av beta-celler, selv om blodglukosenivåene nedsettes.

5 Som et middel for å løse de overnevnte problemene involvert i behandlingen med enkeltlegemidler, ser man på en kombinasjonsterapi som anvender en kombinasjon av antidiabetiske midler som virker ved forskjellige mekanismer.

Få kombinasjoner er imidlertid i stand til å redusere de overnevnte problemer med bruken av enkeltlegemidler. Det er f.eks. kjent at risikoen for utviklingen av
10 hypoglykemi, en kjent bivirkning for sulfonylureaforbindelser, ytterligere økes dersom de anvendes i kombinasjon med andre antidiabetiske midler. I tillegg kan vektøkningen som man kjenner til fra sulfonylureaforbindelser og insulinsensitiserere ikke vanligvis reguleres ved å anvende dem i kombinasjon med andre antidiabetiske midler. Det er følgelig et behov for en ny kombinasjon av flere farmasøytiske
15 legemidler som kan oppnå en god glykemisk kontroll, og som likevel ikke fører til vesentlige bivirkninger.

Glukose i blodet filtreres i glomeruli hos hver nyre, og reabsorberes deretter som mediert ved natriumavhengige glukose-kotransportører (SGLT'er) lokalisert i
20 begynnelsen av proksimale rør. SGLT2-inhibitorer som er eksemplifisert ved en 1-tio-D-glukitolforbindelse (se PLT 1) inhiberer aktiviteten av SGLT2 med lav glukoseaffinitet, men høy glukosetransportkapasitet, slik at de utviser en blodglukosereduserende virkning i forskjellige dyremodeller ved å fremme utskillelsen av glukose i urinen.

25 Det er nylig rapportert at bivirkninger til insulinsensibilitet vil kunne reduseres ved å kombinere det med SGLT2-inhibitorer (se PLT 2), men det er ingen rapport om et farmasøytisk preparat som kombinerer en SGLT2-inhibitor med en insulinsensitiserer for å tilveiebringe en økt blodglukosenedsettende virkning. I litteraturen læres også den kombinerte bruk av en SGLT2-inhibitor og en dipeptidylpeptidase IV-
30 inhibitor (se PLT 3 og 4). Ingen rapport er imidlertid gjort angående farmasøytiske preparater av den typen som er studert i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse som omfatter kombinasjoner av SGLT2-inhibitorer med minst ett medlem av gruppen bestående av biguanider, insulinsekresjonsmidler, insulinsensitiserere, insulin, dipeptidylpeptidase IV-inhibitorer, α -glukosidaseinhibitorer og GLP-1-mimetika.
35

Publikasjonsliste

Patentlitteratur

PLT 1: Official Gazette of International Publication WO 2006/073197 A1

PLT 2: Patent Official Gazette of EP 1381361 B1

5

PLT 3: Official Gazette of International Publication WO 2009/022007 A1

PLT 4: Official Gazette of International Publication WO 2009/022010 A1

(korresponderende til EP 1 845 095 A1)

10

Ikke-patentlitteratur

NPL 1: Tonyobyougaku (Kiso to Rinshou) [Diabetology (Fundamentals and Clinical Applications)]. Sidene 949-954, 2007, Nishimura Shoten

15

Oppsummering av oppfinnelsen

Et formål med den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et nytt farmasøytisk preparat som omfatter en kombinasjon av flere legemidler som har overlegen effektivitet med hensyn til å forebygge eller behandle diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner av diabetes mellitus, og som likevel ikke fører til vesentlige bivirkninger.

20

Et annet formål med den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et farmasøytisk preparat for anvendelse ved forebygging eller behandling av diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner ved diabetes mellitus, ved å anvende det farmasøytiske preparat.

25

De foreliggende oppfinnere fant at når en spesifikk 1-tio-D-glukitolforbindelse med en SGLT2-inhiberende virkning eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet, ble administrert i kombinasjon med metformin, førte det til en markert nedsettende effekt av blodglukose, suppresjon av svikt i pankreatiske β -celler, og lindring av bivirkninger, og den foreliggende oppfinnelse er blitt gjennomført på grunnlag av dette funn.

30

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således det etterfølgende:

35

(1) Et farmasøytisk preparat som omfatter en kombinasjon av

(A) (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol (heretter også omtalt som "forbindelse A" eller som "1-tio-D-glukitol forbindelse A") eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet; og

5 (B) metformin.

(2) Det farmasøytiske preparat ifølge (1), hvor metformin er tilstede i form av metforminhydroklorid.

10 (3) En kombinasjon av

(A) (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet; og

15 (B) metformin

for anvendelse i en metode for å forebygge eller behandle diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner ved diabetes mellitus, hvor (A) og (B) administreres enten samtidig eller separat til en pasient med behov derfor.

20

(4) Kombinasjon for anvendelse ifølge (3), hvor metformin er tilstede i form av metforminhydroklorid.

25

(5) Kombinasjon for anvendelse ifølge (3) eller (4), hvor diabetes mellitus er type 2 diabetes.

30

(6) Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av (3) til (5), hvor komplikasjonen ved diabetes mellitus er diabetisk retinopati, diabetisk nefropati, diabetisk nevropati, cerebrovaskulær lidelse, iskemisk hjertesykdom eller perifer arteriesykdom.

Fordelaktige effekter ved oppfinnelsen

Det farmasøytiske preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse som omfatter flere farmasøytiske legemidler viste overlegen glykert hemoglobin (GHb) verdi nedsettende virkning, og plasmaglukosenivå nedsettende virkning i forhold til de individuelle legemidler. I tillegg undertrykte det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen som omfatter flere farmasøytiske legemidler nedsettelsen av plasmainsulinnivåer som

35

kunne ha forekommet i forbindelse med utviklingen av diabetisk tilstand. Videre lindret det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen som omfatter flere farmasøytiske legemidler bivirkningene til de individuelle legemidler (dvs. vektøkning og hypoglykemi).

5

Beskrivelse av utførelsesformer

“Det farmasøytisk aksepterbare salt” kan eksemplifiseres ved: salter med uorganiske syrer slik som svovelsyre, saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre og salpetersyre; salter med organiske syrer slik som eddiksyre, oksalsyre, melkesyre, vinsyre, fumarsyre, 10 maleinsyre, sitronsyre, benzensulfonsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzosyre, kamfersulfonsyre, etansulfonsyre, glukohheptonsyre, glukonsyre, glutamsyre, glykolsyre, malinsyre, malonsyre, mandelsyre, galactarsyre, og naftalen-2-sulfonsyre; salter med ett eller flere metallioner slik som litiumion, natriumion, kaliumion, kalsiumion, magnesiumion, sinkion og aluminiumion; og salter med aminer 15 slik som ammoniakk, arginin, lysin, piperazin, cholin, dietylamin, 4-fenylsykloheksylamin, 2-aminoetanol, og benzatin.

Forbindelsen A ifølge den foreliggende oppfinnelse kan eksistere som forskjellige solvater, de kan også være hydrater med hensyn til deres anvendbarhet som 20 farmasøytiske legemidler.

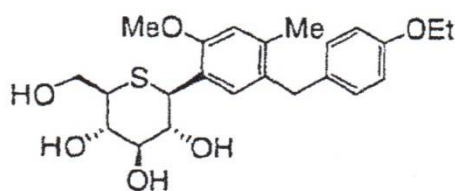
Fremgangsmåtene for fremstilling av 1-tio-D-glukitolforbindelse med formel (I) som anvendes i den foreliggende oppfinnelse, så vel som de farmasøytisk aksepterbare salter derav, og hydratene av forbindelsene eller saltene som også anvendes i den 25 foreliggende oppfinnelse, er beskrevet i den offisielle utgivelsen av internasjonal publikasjon WO 2006/073197 A1.

1-tio-D-glukitolforbindelsen anvendes fordi den utviser en overlegen SGLT2-inhiberende aktivitet:

30

(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol (formel (A)).

6



(A)

(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol er foretrukket et hydrat.

5

Den foreliggende oppfinnelse er derfor et farmasøytisk preparat som omfatter 1-tio-D-glukitolforbindelse A eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet, og biguanidet metformin. Dette farmasøytiske preparat er en medisin mot diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner i forbindelse med diabetes mellitus.

10

Biguanider er legemidler med virkninger som undertrykking av hepatisk glukoneogenese, økning av insulinsensitivitet i de perifere vev, inhibering av glukoseabsorpsjon fra tarmen. Metformin anvendes på bakgrunn av dets blodglukosenedsettende virkning, begrensede bivirkninger og liknende, hvor metforminhydroklorid er særlig foretrukket. Disse biguanider er kjente substanser og metformin, og metforminhydroklorid er særlig omtalt i Emil A. Werner og James Bell, J. Chem. Soc., 121, 1922, 1790-1794, og et kommersielt produkt med handelsnavnet GLUCOPHAGE kan anvendes.

15

20

“Diabetes mellitus” omfatter type 1 diabetes, type 2 diabetes, og andre typer av diabetes mellitus som skyldes spesifikke årsaker. Sykdommen som de farmasøytiske legemidler ifølge oppfinnelsen er rettet mot, er foretrukket type 1 diabetes og type 2 diabetes.

25

“Sykdommer forbundet med diabetes mellitus” inkluderer obesitas, hyperinsulinemi, dysglykemi (glukosemetabolismelidelse), hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, dyslipidemi (lipidmetabolismelidelse), hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, ødem, hyperurikemi og podagra.

30

“Komplikasjoner i forbindelse med diabetes mellitus” er klassifisert i akutte og kroniske.

“Akutte komplikasjoner” inkluderer hyperglykemi (f.eks. ketoacidose), hyperglykemisk hyperosmolart syndrom, melkesyreacidose, hypoglykemi, og infeksjonssykdommer (f.eks. hudinfeksjoner, infeksjoner i bløtvev, biliære infeksjoner, respiratoriske infeksjoner og infeksjoner i urinveiene).

5

“Kroniske komplikasjoner” inkluderer mikroangiopati (diabetisk retinopati, diabetisk nevropati, og diabetisk nefropati), så vel som makroangiopati (cerebrovaskulær lidelse, iskemisk hjertesykdom, og perifer arteriell sykdom).

10

“Behandling” betyr administrering av de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen til pasienter som allerede har tydelige sykdommer slik som diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner i forbindelse med diabetes mellitus. Virkning av denne behandling dekker symptomatisk terapi, som har til hensikt å dempe symptomene avledet fra de ovennevnte sykdommer. Også

15 inkludert er behandlinger for delvis eller fullstendig helbredelse av sykdom, så vel som behandlinger som stanser eller retarderer sykdomsutvikling.

20

“Forebygging” betyr en praksis hvor pasienter som har en risiko for å utvikle sykdommer slik som diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner i forbindelse med diabetes mellitus, får administrert de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen før sykdommen manifesterer seg.

25

Det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen kan være slik at de aktive bestanddeler som beskrevet ovenfor formuleres som et enkelt preparat (kombinasjonspreparat) eller de formuleres separat som to eller flere preparater. Disse preparater kan være

30 tabletter, granuler, pulvere, kapsler, emulsjoner, suspensjoner eller siruper eller de kan alternativt injiseres i slike former som en steril oppløsning eller en flytende suspensjon, hvor alle er oppnådd ved vanlig anvendte midler. Dersom de aktive bestanddeler formuleres separat som to eller flere preparater, kan de respektive preparater administreres enten samtidig eller de kan gis med tidsintervaller dem

35 imellom. De to eller flere preparatene kan administreres ved forskjellig hyppighet på en dag. Det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen kan administreres enten systemisk eller topisk ved en oral eller parenteral rute. Dersom de aktive bestanddeler formuleres separat som to eller flere preparater, kan de respektive preparater administreres ved forskjellige ruter.

Dersom det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen formuleres som to forskjellige preparater, er det stor sannsynlighet for at de administreres enten samtidig eller ved et svært kort intervall, og et dokument slik som et emballasjevedlegg eller en salgsbrosjyre som følger et kommersielt produkt angir foretrukket det som betyr at de
5 to preparater må administreres i kombinasjon. En annen foretrukket utførelsesform er et kit av to preparater, ett som omfatter 1-tio-D-glukitolforbindelsen A, og de andre som omfatter metformin.

Dosen av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen varierer med målet,
10 metode, osv., for administrering. Det skal f.eks. nevnes tilfellet med oral administrering, hvor en pasient med diabetes mellitus foretrukket får administrert de etterfølgende daglige doser:

- (1) 0,1-50 mg, foretrukket 0,5-25 mg, av 1-tio-D-glukitolforbindelsen A;
- 15 (2) 100-3000 mg, foretrukket 300-3000 mg av metformin.

Biguanider administreres vanligvis i to eller tre oppdelte porsjoner. På den annen side kan 1-tio-D-glukitolforbindelsen A endres til å utvise en forlenget SGLT2-inhiberende virkning i en utstrakt periode. Følgelig, for å utforme et kombinasjonspreparat av en
20 type som skal administreres én gang pr. dag, vil 1-tio-D-glukitolforbindelsen A ifølge forbindelsen foretrukket anvendes i kombinasjon med "et biguanid (metformin) som er utformet til å være i stand til forlenget frigivelse".

"Biguanid (metformin) utformet til å være i stand til forlenget frigivelse" kan
25 fremstilles i overensstemmelse med kjente metoder. Biguanider kan f.eks. fremstilles til å være i stand til forlenget frigivelse ved å anvende metoden med sakte frigivelse som beskrevet i den offisielle kunngjøring av WO 96/08243 A1 eller metoden beskrevet i den offisielle kunngjøring av JP 2003-520759 A.

30 Preparatene beskrevet ovenfor er foretrukket orale preparater slik som tabletter, granuler, pulvere, kapsler, emulsjoner, suspensjoner og siruper. Spesifikt kan de aktive bestanddeler som beskrevet ovenfor blandes, enten samtidig eller separat, med hjelpestoffer slik som mannitol og laktose og, etter granulering, fylles i kapsler enten direkte eller etter at de er blandet med andre tilsetningsstoffer for oral
35 administrering, som er spesifikt eksemplifisert ved eksipienser (f.eks. sukkerbaserte eller sukkeralkoholeksipienser slik som glukose, sukrose, mannitol, laktose, xylitol, sorbitol, maltitol og pullulan; celluloseeksipienser slik som mikrokrystallinsk cellulose;

stivelsesbaserte eksipienser slik som maisstivelse; uorganiske eksipienser slik som vannfri dibasisk kalsiumfosfat), bindemidler (f.eks. cellulosebindemidler slik som metylcellulose, hydroksypropylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose), desintegrerende midler (f.eks. cellulosedesintegrerende midler slik som karmellose-kalsium, hydroksypropylcellulose med lav substituering, og krysskarmellose-natrium eller stivelsesbaserte desintegrerende midler slik som delvis gelatinert stivelse og karboksymetylstivelse-natrium), fluidiserende midler (f.eks. uorganiske fluidiserende midler slik som lett kiselsyreanhydrid) eller smøremidler (f.eks. stearinsyre, magnesiumstearat, kalsiumstearat, talkum og natriumstearyl fumarat), og alternativt kan granuleringen pelletiseres til tabletter.

Den andelen hvormed 1-tio-D-glukitolforbindelsen A ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet kombineres med metformin, varierer med hensyn til målet, metoden, osv., for administrering. Man kan f.eks. nevne tilfellet med administrering av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen til et menneske: dersom én vektdel av 1-tio-D-glukitolforbindelsen A kombineres med 0,01-1000 vektdeler metformin, er det mulig å oppnå en overlegen blodglukosenedsettelse i forhold til det som oppnås ved å administrere de individuelle legemidler. Det er særlig foretrukket å kombinere én vektdel av 1-tio-D-glukitolforbindelsen A i kombinasjon med 0,1-100 vektdeler metformin. Dette muliggjør oppnåelse av tilfredsstillende effektivitet ved å anvende de respektive legemidler i mindre mengder enn når de administreres individuelt. En ytterligere fordel er at det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen har færre bivirkninger, fordi det ikke fører til hypoglykemi eller vektøkning som kan være et resultat av for høy insulinsekresjon.

Pasienter som skal behandles med det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen er dem som ikke er i stand til å ha god glykemisk kontroll til tross for fortsatt diett og mosjon, og som derfor behøver å underkastes legemiddelterapi, og foretrukne pasienter er dem som ikke er i stand til å ha en god glykemisk kontroll til tross for at de får administrert et enkelt oralt antidiabetisk legemiddel, og som derfor behøver å få et annet legemiddel som virker ved en forskjellig mekanisme.

Det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen kan typisk fremstilles i henhold til de etterfølgende formler.

(Preparat 1) Tablett

Tabletter med en diameter på 13 mm ble fremstilt, og hver tablett inneholdt:
 (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylphenyl]-1-tio-D-glukitol
 (heretter omtalt som forbindelse A) 5 mg

	Metforminhydroklorid	500 mg
5	Mikrokrystallinsk cellulose	70 mg
	Hydroksypropylcellulose	25 mg
	Karboksymetylstivelse-natrium	30 mg
	Magnesiumstearat	3 mg-

10 **Eksempler**

På de etterfølgende sider er den foreliggende oppfinnelse beskrevet mer detaljert ved hjelp av eksempler.

Testeksempel 1

15 **(Testgjenstand)**

Effekter av kronisk kombinasjonsbehandling av forbindelse A og metforminhydroklorid i diabetiske mus

(Testmetode)

20 Åtte db/db hannmus/gruppe (11 uker gamle, CLEA, JAPAN, Inc.) fikk oralt administrert separate doser av forbindelse A (3 mg/kg, én gang daglig) og et biguanid, metforminhydroklorid (50 mg/kg eller 150 mg/kg, to ganger daglig; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), enten alene eller i kombinasjon i 27 dager. Åtte db/m mus (11 uker gamle, CLEA, JAPAN, Inc.) ble anvendt som ikke-diabetiske normale kontroller.

25

Før og den 27. dagen etter start av gjentatt administrering, ble blodet tatt fra halevenen til hver mus, og sentrifugert for å samle hamatocytfraksjoner. Etter hemolyse av hematocytfraksjonene, ble verdier av glykert hemoglobin (GHb) målt ved affinitetskromatografi med en automatisert glykert hemoglobin-analysator
 30 (TOSOH CORPORATION). Med start på den 27. dagen med gjentatt administrering, ble mus fastet i 16 timer, og deretter ble blod tatt fra halevenen til hver mus og sentrifugert for å samle plasma. Plasmaglukosenivåer ble målt ved mutarotase-GOD-metoden med et glukoseanalysekit (Glucose C2 Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Videre, før og på den 27. dagen etter starten på gjentatt
 35 administrering, ble blod tatt fra halevenen til hver mus under ikke-fastende betingelser, og sentrifugert for å samle plasma. Plasmainsulinnivåer ble målt ved

ELISA, med et insulinanalysekit (Levis: Mouse Insulin ELISA KIT (H-type): SHIBAYAGI Co., Ltd.).

(Resultat 1)

- 5 Forandring i GHb uttrykkes som gjennomsnittet \pm standardfeil i tabell 1. Kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A (3 mg/kg) og metforminhydroklorid (300 mg/kg) nedsatte markert forandringen i GHb, sammenliknet med hvert legemiddel alene. En test ved toveis ANOVA viste en signifikant interaksjonseffekt av forbindelse A (3 mg/kg) og metforminhydroklorid (300 mg/kg) på forandringen i GHb.

10

Tabell 1

Gruppe	Forandring i GHb (%)
Normal kontroll	-0,05 \pm 0,10
Diabetisk kontroll	1,20 \pm 0,32
Metforminhydroklorid, 100 mg/kg	2,08 \pm 0,33
Metforminhydroklorid, 300 mg/kg	1,70 \pm 0,23
Forbindelse A, 3 mg/kg	0,14 \pm 0,39
Forbindelse A (3 mg/kg) + metforminhydroklorid (100 mg/kg)	0,63 \pm 0,27
Forbindelse A (3 mg/kg) + metforminhydroklorid (300 mg/kg)	-0,54 \pm 0,15*

15

Forandring i GHb (%) = GHb (%) etter gjentatt administrering – GHb (%) før start av gjentatt administrering

*: P < 0,05 for interaksjonseffekt av forbindelse A (3 mg/kg) og metforminhydroklorid (300 mg/kg) (i to-veis ANOVA).

20

(Resultat 2)

Fastende plasmaglukosenivåer uttrykkes som gjennomsnitt \pm standardfeil i tabell 2. Student's t-testen ble anvendt for å detektere forskjellen mellom to grupper. Kombinasjonsbehandlingen for forbindelse A (3 mg/kg) og metforminhydroklorid (300 mg/kg) nedsatte markert nivået av fastende plasmaglukose, sammenliknet med hvert legemiddel alene.

25

Tabell 2

Gruppe	Fastende plasmaglukosenivå (mg/dl)
Normal kontroll	76,2 ± 2,2
Diabetisk kontroll	416,2 ± 24,4
Metforminhydroklorid, 100 mg/kg	378,3 ± 33,4
Metforminhydroklorid, 300 mg/kg	254,0 ± 24,7
Forbindelse A, 3 mg/kg	275,0 ± 28,7
Forbindelse A (3 mg/kg) + metforminhydroklorid (100 mg/kg)	226,8 ± 18,3 §§
Forbindelse A (3 mg/kg) + metforminhydroklorid (300 mg/kg)	171,6 ± 13,5 ††, #

§§: P < 0,01 versus metforminhydroklorid (100 mg/kg) gruppe

††: P < 0,01 versus forbindelse A (3 mg/kg) gruppe

#: P < 0,05 versus metforminhydroklorid (300 mg/kg) gruppe.

5

(Resultat 3)

Forandring i ikke-fastende plasmainsulin (IRI) nivåer uttrykkes som gjennomsnitt ± standardfeil i tabell 3. Student's t-testen ble anvendt for å detektere forskjellen mellom de to gruppene. Kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A (3 mg/kg) og metforminhydroklorid (300 mg/kg) inhiberte markert nedgangen i plasma IRI-nivåer, sammenliknet med hvert legemiddel alene.

10

Tabell 3

Gruppe	Forandring i plasma IRI-nivå (ng/ml)
Normal kontroll	-1,23 ± 0,70
Diabetisk kontroll	-9,15 ± 1,05
Metforminhydroklorid, 100 mg/kg	-9,81 ± 0,91
Metforminhydroklorid, 300 mg/kg	-7,36 ± 1,29
Forbindelse A, 3 mg/kg	-5,01 ± 2,11
Forbindelse A (3 mg/kg) + metforminhydroklorid (100 mg/kg)	-5,07 ± 1,50 §
Forbindelse A (3 mg/kg) + metforminhydroklorid (300 mg/kg)	1,88 ± 1,87 †, ##

15

Forandring i plasma IRI-nivå (ng/ml) = plasma IRI-nivå (ng/ml) etter gjentatt administrering – plasma IRI-nivå (ng/ml) før start av gjentatt administrering.

§: P < 0,05 versus metforminhydroklorid (100 mg/kg) gruppe

†: P < 0,05 versus forbindelse A (3 mg/kg) gruppe

##: P < 0,01 versus metforminhydroklorid (300 mg/kg) gruppe.

5 **Industriell anvendbarhet**

Den foreliggende oppfinnelse kan tilveiebringe overlegne farmasøytiske preparater for å forebygge eller behandle diabetes mellitus som utviser en effektiv blodglukosenedsettende virkning i en rekke diabetespasienter, og som likevel fører til færre bivirkninger. Den foreliggende oppfinnelse kan også tilveiebringe farmasøytiske preparater for å forebygge eller behandle forskjellige diabetiske komplikasjoner som resulterer fra hyperglykemi, slik som diabetisk retinopati, diabetisk nefropati, diabetisk nevropati, cerebrovaskulær lidelse, iskemisk hjertesykdom, og perifer arteriell sykdom.

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk preparat som omfatter en kombinasjon av
(A)(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-
5 glukitol eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen
eller saltet, og
(B) metformin.
2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor metformin er tilstede i form av
10 metforminhydroklorid.
3. Kombinasjon av:
(A) (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-
15 glukitol eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen
eller saltet, og
(B) metformin
for anvendelse i en metode for å forebygge eller behandle diabetes mellitus,
sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner i forbindelse med
diabetes mellitus, hvor (A) og (B) administreres til en pasient med behov derfor enten
20 samtidig eller separat.
4. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 3, hvor metformin er tilstede i form av
metforminhydroklorid.
- 25 5. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvor diabetes mellitus er type
2 diabetes.
6. Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 3-5, hvor
30 komplikasjonen i forbindelse med diabetes mellitus er diabetisk retinopati, diabetisk
nefropati, diabetisk nevropati, cerebrovaskulær lidelse, iskemisk hjertesykdom eller
perifer arteriell sykdom.