



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2451482 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.01
(86)	European Application Nr.	10735109.0
(86)	European Filing Date	2010.07.07
(87)	The European Application's Publication Date	2012.05.16
(30)	Priority	2009.07.08, US, 223881 P 2010.07.06, US, 830479
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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
	Designated Extension States:	BA ; ME ; RS
(73)	Proprietor	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
(72)	Inventor	LIANG, Yin, Welsh&McKean Roads, Spring HousePA 19477, USA RYAN, John, 1431 Angela Court, JamisonPA 18929, USA WOLDU, Abraham, B., Welsh&McKean Roads, Spring HousePA 19477, USA WU, Lisa, E., Welsh&McKean Roads, Spring HousePA 19477, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF DIABETES**

(56) References
Cited: WO-A1-2008/055870
 WO-A1-2008/069327
 WO-A1-2009/035969
 WO-A1-2010/092125
 WO-A2-2008/055940

US-A1- 2005 233 988

WO-A2-2010/045656

ROSENSTOCK JULIO ET AL: "Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2), Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes (T2D) on Metformin" DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 59, no. suppl. 1, 1 June 2010 (2010-06-01), page A21, XP009139979 ISSN: 0012-1797

ALBERTONI BORGHESE M F ET AL: "Inhibitors of sodium/glucose cotransport" DRUGS OF THE FUTURE 2009 PROUS SCIENCE ESP LNKD- DOI:10.1358/DOF.2009.034.04.1352676, vol. 34, no. 4, April 2009 (2009-04), pages 297-305, XP007915342 ISSN: 0377-8282

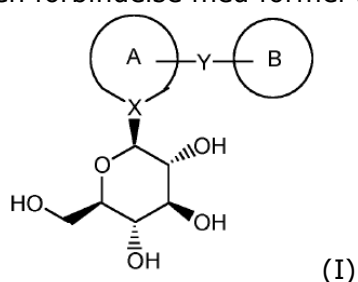
IDRIS I ET AL: "Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: An emerging new class of oral antidiabetic drug" DIABETES, OBESITY AND METABOLISM 2009 GB LNKD- DOI:10.1111/J.1463-1326.2008.00982.X, vol. 11, no. 2, 2009, pages 79-88, XP007915350

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

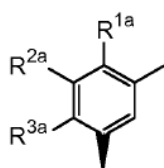
Krav

1. Metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en glukose-relatert lidelse, hvilken fremgangsmåte omfatter administrasjon til et individ som trenger det, av en
- 5 farmasøytisk sammensetning omfattende

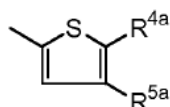
- (a) metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
 (b) en forbindelse med formel (I)



- 10 hvor ring A er



hvor R^{1a} er et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe, og R^{2a} og R^{3a} er hydrogenatomer;
 og Ring B er



- 15

- hvor R^{4a} er en fenylgruppe eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og
- 20 en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe; eller en heterocyklylgruppe eventuelt substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe og R^{5a} er et hydrogenatom; og

Y er $-\text{CH}_2-$;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(c) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel valgt fra listen omfattende laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, dikalsiumfosfat og stivelse;

5 (d) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og

(e) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel valgt fra listen omfattende natriumstivelseglykolat, natriumkroSKarmellose og krysspovidon;

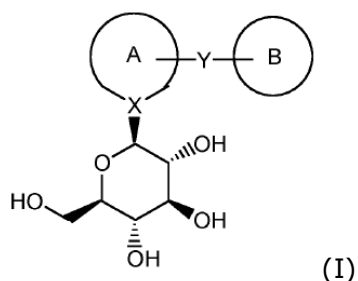
10 hvor metforminet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav er i en mengde i området fra 500 mg til 2000 mg; og forbindelsen med formel (I) er i en mengde på fra 10 mg til 300 mg.

2. Forbindelse med formel (I) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en glukose-relatert lidelse, hvilken fremgangsmåte omfatter
15 administrasjon til et individ som trenger det, av en farmasøytisk sammensetning omfattende

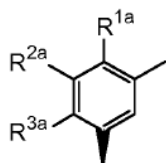
(a) metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(b) en forbindelse med formel (I)

20

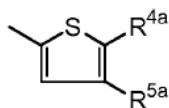


hvor ring A er



25 hvor R^{1a} er et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe, og R^{2a} og R^{3a} er hydrogenatomer;

og Ring B er



hvor R^{4a} er en fenylgruppe eventuelt substituert med en substituent valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en halogen-lavere alkoksygruppe, en mono- eller di-lavere alkylaminogruppe, en karbamoylgruppe og en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe; eller en heterocyklylgruppe eventuelt substituert med et halogenatom, en cyanogruppe, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en mono- eller di-lavere alkylkarbamoylgruppe og R^{5a} er et hydrogenatom; og

Y er -CH₂-;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

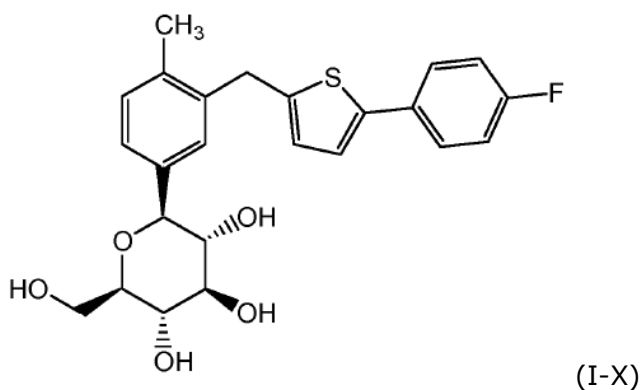
(c) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel valgt fra listen omfattende laktose, mikrokrystallinsk cellulose, dikalsiumfosfat og stivelse;

(d) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og

(e) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel valgt fra listen omfattende natriumstivelseglykolat, natriumkroskarmellose og krysspovidon;

hvor metforminet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav er i en mengde i området fra 500 mg til 2000 mg; og forbindelsen med formel (I) er i en mengde på fra 10 mg til 300 mg.

3. Metformin for anvendelse ifølge krav 1 eller en forbindelse med formel (I) for anvendelse ifølge krav 2, hvor forbindelsen med formel (I) er en forbindelse med formel (I-X)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

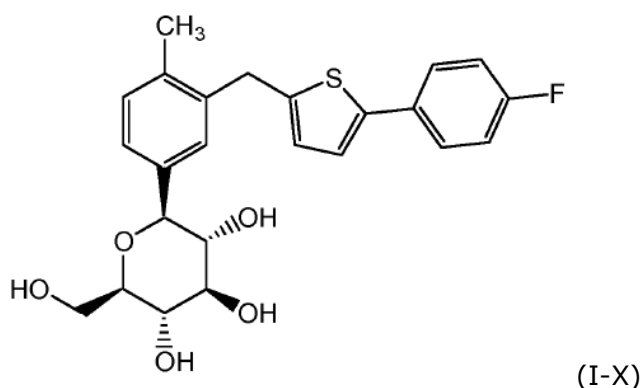
4. Metformin eller en forbindelse med formel (I-X) for anvendelse ifølge krav 3, hvor forbindelsen med formel (I-X) er et krystallinsk hemihydrat.

5. Metformin hydroklorid for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en glukose-relatert lidelse, hvilken fremgangsmåte omfatter administrasjon til et individ som trenger det, av en farmasøytisk sammensetning omfattende

(a) metformin hydroklorid i en dose på fra 250 mg til 2000 mg;

(b) en forbindelse med formel (I-X)

10



eller farmasøytisk akseptabelt salt derav i et doseringsområde på fra 25 mg til 300 mg

15 (c) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel valgt fra listen omfattende laktose, mikrokrySTALLINSK cellulose, dikalsiumfosfat og stivelse;

(d) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og

(e) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel valgt fra listen omfattende natriumstivelseglykolat, natriumkroSKarmellose og krysspovidon.

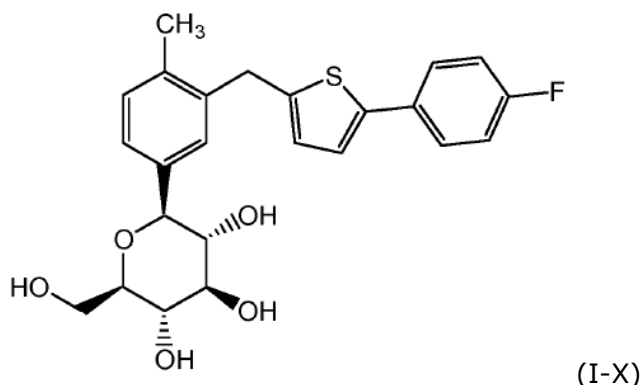
20

6. Forbindelse med formel (I-X) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en glukose-relatert lidelse, hvilken fremgangsmåte omfatter administrasjon til et individ som trenger det, av en farmasøytisk sammensetning omfattende

25

(a) metformin hydroklorid i en dose på fra 250 mg til 2000 mg;

(b) en forbindelse med formel (I-X)



eller farmasøytisk akseptabelt salt derav i et doseringsområde på fra 25 mg til 300 mg

- 5 (c) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel valgt fra listen omfattende laktose, mikrokrySTALLINSK cellulose, dikalsiumfosfat og stivelse;
- (d) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og
- (e) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel valgt fra listen omfattende natriumstivelseglykolat, natriumkroskarmellose og krysspovidon.
- 10

7. Metformin for anvendelse ifølge krav 1, metformin hydroklorid for anvendelse ifølge krav 5, en forbindelse med formel (I) for anvendelse ifølge krav 2 eller en forbindelse med formel (I-X) for anvendelse ifølge krav 6, hvor glukose-

15 relatert lidelse er valgt fra gruppen bestående av diabetes mellitus, diabetisk retinopati, diabetisk nevropati, diabetisk nefropati, forsinket sårheling, insulinresistens, hyperglykemi, hyperinsulinemi, forhøyede blodnivåer av fettsyrer, forhøyede blodnivåer av glukose, hyperlipidemi, fedme, hypertriglyseridemi, syndrom X, diabetiske komplikasjoner, aterosklerose og hypertensjon.

20

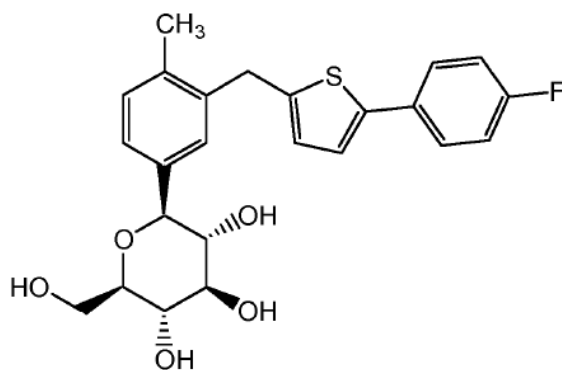
8. Metformin for anvendelse ifølge krav 1, metformin hydroklorid for anvendelse ifølge krav 5, en forbindelse med formel (I) for anvendelse ifølge krav 2 eller en forbindelse med formel (I-X) for anvendelse ifølge krav 6, hvor glukose-

relatert lidelse er type 2 diabetes mellitus.

25

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende

- (a) metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav hvor metforminet eller farmasøytisk akseptable saltet derav administreres
- 30 i en dose på fra 100 mg til 2000 mg;
- (b) en forbindelse med formel (I-X)

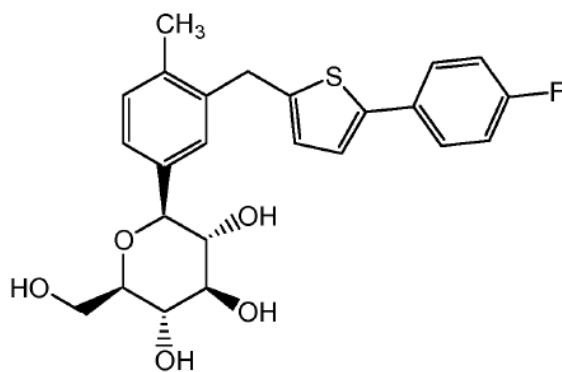


(I-X)

- eller farmasøytisk akseptabelt salt derav på fra 25 mg til 300 mg
- (c) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel valgt fra listen omfattende laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, dikalsiumfosfat og stivelse;
- (d) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og
- (e) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel valgt fra listen omfattende natriumstivelseglykolat, natriumkroskarmellose og dikalsiumfosfat.

10. Produkt omfattende

- (a) metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav hvor metforminet eller farmasøytisk akseptable saltet derav administreres i en dose på fra 100 mg til 2000 mg;
- (b) en forbindelse med formel (I-X)



(I-X)

- eller farmasøytisk akseptabelt salt derav på fra 25 mg til 300 mg
- (c) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel valgt fra listen omfattende laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, dikalsiumfosfat og stivelse;
- (d) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og

- (e) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel valgt fra listen omfattende natriumstivelseglykolat, natriumkroskarmellose og krysspovidon som et kombinert preparat for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en glukose-relatert lidelse.

5

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, hvor metformin er metformin hydroklorid og er til stede i en mengde på 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg eller 1000 mg; og hvor forbindelsen med formel (I-X) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav er til stede i en mengde på 50 mg, 100 mg, 150 mg eller 300 mg.

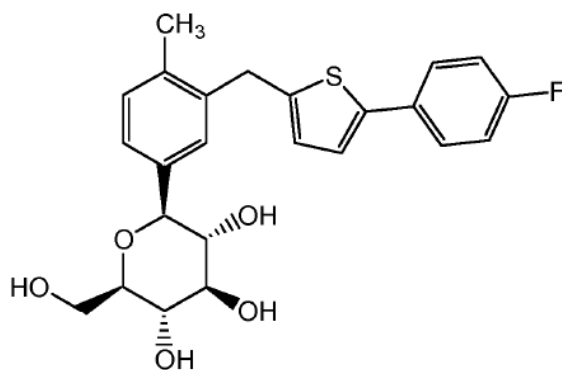
10

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende

- (a) metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde i området fra 100 mg til 2000 mg;

15

- (b) en forbindelse med formel (I-X)



(I-X)

eller farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde i området fra 25 mg til 300 mg

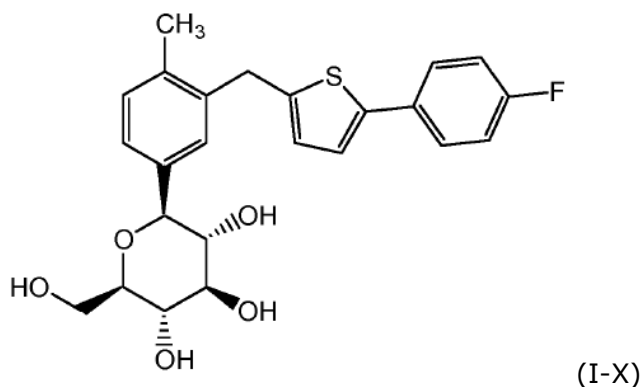
20

- (c) et sulfonylurea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
 (d) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel;
 (e) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og
 (f) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel.

25

13. Farmasøytisk produkt omfattende

- (a) metformin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde i området fra 100 mg til 2000 mg;
 (b) en forbindelse med formel (I-X)



eller farmasøytisk akseptabelt salt derav i en mengde i området fra 25 mg til 300 mg

- 5 (c) et sulfonylurea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
 (d) mellom 5 og 50 vekt % fortynningsmiddel;
 (e) mellom 1 og 10 vekt % bindemiddel; og
 (f) mellom 1 og 10 vekt % desintegreringsmiddel som et kombinert
 preparat for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en
 10 glukose-relatert lidelse.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, eller et produkt for anvendelse ifølge krav 13, hvor sulfonylurea er valgt fra gruppen bestående av klorpropamid, tolazamid, tolbutamid, glyburid, glipizid og glimepirid.

15

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, eller et produkt for anvendelse ifølge krav 13, hvor metforminet eller farmasøytisk akseptable saltet derav er metformin hydroklorid; og hvor sulfonylurea er glyburid.