



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2601949 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	2015.03.16
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.29
(86)	Europeisk søknadsnr	13157571.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.04.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.06.12
(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
(62)	Avdelt fra	EP2419097, med inndato 2010.04.16
(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	Farmasøytiske preparater med (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol og en insulin-sekretagog
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 845 095

Farmasøytiske preparater med (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glukitol og en insulin-sekretagog

Beskrivelse

5

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske preparater som er anvendbare i 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 farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet, og (B) en insulin-sekretagog.

15

Teknikkens stand

Diabetes mellitus er en gruppe sykdommer som hovedsakelig er kjennetegnet ved kronisk hyperglykemi som skyldes utilstrekkelig insulinvirksomhet, og er forbundet med forskjellige metabolske unormalheter. Den primære behandling av diabetes mellitus består av mosjon og diettterapi, 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, 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 (HbA_{1c}) til 7 % og lavere (se NPL 1). Det er også kjent at dersom et sulfonylurea 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 insulin-sensitiserer er brukt alene, kan det oppstå problemer med utvikling av enkelte 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 -glukosidase-inhibitor 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 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.

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 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 insulinsensitisatorer 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 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 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.

Det er nylig rapportert at bivirkninger til insulinsensibilitet vil kunne reduseres ved å kombinere det med SGLT2-inhibitorer (se PLT 2), men der er ingen rapport om et farmasøytisk preparat som kombinerer en SGLT2-inhibitor med en insulinsensitisatorer for å tilveiebringe en økt blodglukosenedsettende virkning. I litteraturen læres også den kombinerte bruk av en SGLT2-inhibitor og en dipeptidylpeptidase IV-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, insulinsekretagoger, insulinsensitisatorer, insuliner, dipeptidylpeptidase IV-inhibitorer, α -glukosidaseinhibitorer og GLP-1-mimetika.

Publikasjonsliste**Patentlitteratur**

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

5 PLT 2: Patent Official Gazette of EP 1381361 B1

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

10 PLT 4: Official Gazette of International Publication WO 2009/022010 A1
(korresponderende til EP 1 845 095 A1)

Ikke-patentlitteratur

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

Oppsummering av oppfinnelsen

20 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.

25 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.

30 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 en insulin-sekretagog, 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.

35 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således det etterfølgende:

(1) Et farmasøytisk preparat som omfatter en kombinasjon av

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

(2) Det farmasøytiske preparat ifølge (1), hvor insulin-sekretagogen er glipizid, glibenklamid eller glimepirid.

(3) Det farmasøytiske preparat ifølge (2), hvor insulin-sekretagogen er glipizid eller glimepirid.

(4) Det farmasøytiske preparat ifølge (2), hvor insulin-sekretagogen er glipizid.

(6) En kombinasjon av:

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

(B) en insulin-sekretagog,

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.

(7) Kombinasjonen for anvendelse ifølge (6), hvor insulin-sekretagogen er glipizid, glibenklamid eller glimepirid.

(8) Kombinasjonen for anvendelse ifølge (7), hvor insulin-sekretagogen er glipizid eller glimepirid.

(9) Kombinasjonen for anvendelse ifølge (7), hvor insulin-sekretagogen er glipizid.

(10) Kombinasjonen for anvendelse ifølge (7), hvor insulin-sekretagogen er glimepirid.

(11) Kombinasjonen for anvendelse ifølge ethvert av (6) til (10), hvor diabetes mellitus er type 2 diabetes.

(12) Kombinasjon for anvendelse ifølge ethvert av (6) til (11), hvor komplikasjonen ved diabetes mellitus er diabetisk retinopati, diabetisk nefropati, diabetisk nevropati, cerebrovaskulær lidelse, iskemisk hjertesykdom eller perifer arteriesykdom.

5 **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 om-

10 fatter flere farmasøytiske legemidler nedsettelsen av plasmainsulinnivåer som 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).

15 **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, maleinsyre, sitronsyre, benzensulfonsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre,

20 benzosyre, kamfersulfonsyre, etansulfonsyre, glukohexonsyre, glukonsyre, glutamsyre, glykolsyre, malinsyre, malonsyre, mandelsyre, galaktarsyre, og naftalen-2-sulfonsyre; salter med ett eller flere metallioner slik som litiumion, natriumion, kaliumion, kalsiumion, magnesiumion, sinkion og aluminiumion; og salter med aminer slik som ammoniakk, arginin, lysin, piperazin, cholin, dietylamin,

25 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 farmasøytiske legemidler.

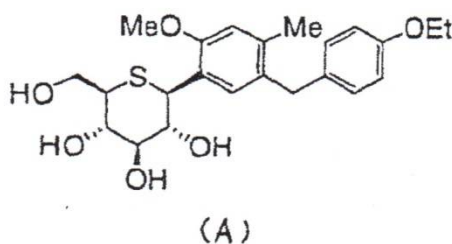
30

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 foreliggende oppfinnelse, er beskrevet i den offisielle utgivelsen av internasjonal publikasjon WO 2006/073197 A1.

35

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

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



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

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat som omfatter 1-tio-D-glukitolforbindelsen med formel A eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet, og en insulin-sekretagog. Dette farmasøytiske preparat er foretrukket en medisin mot diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner i forbindelse med diabetes mellitus.

Preparatet kan anvendes i en metode for å forebygge eller behandle diabetes mellitus, sykdommer forbundet med diabetes mellitus eller ved komplikasjoner ved diabetes mellitus, som omfatter å administrere til en pasient som har behov derfor av 1-tio-D-glukitol-forbindelsen med formel (A) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller salt og en insulin-sekretagog, enten samtidig eller separat.

Insulin-sekretagoger er medikamenter som har egenskapen i å fremme insulinsekresjon fra pankreas β -celler. Eksempler på insulin-sekretagoger er sulfonylurea-forbindelser (glipizid, glibenklamid, glimepirid, gliklazid, acetoheksamid, tolbutamid, glyklopyramid, klorpropamid og tolazamid) og glinider (nateglinid, mitiglinid og repaglinid). Blant disse, er glipizid, glibenklamid og glimepirid som er sulfonylurea-forbindelser spesielt foretrukket ut fra synspunktet når det gjelder blodsukkerneendende virkning. Disse insulin-sekretagoger er kjente stoffer og kommersielle produkter kan typisk benyttes.

“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.

5

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

10

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

15

“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).

20

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

25

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

30

“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.

35

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 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 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 to preparater må administreres i kombinasjon. En annen foretrukket utførelsesform er et kit av to preparater, ett som omfatter

(A) (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylphenyl]-1-tio-D-glukitol eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet, og
(B) en insulin-sekretagog.

Dosen av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen varierer med målet, 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, fortrinnsvis 0,5-25 mg, av 1-tio-D-glukitolforbindelsen A;

(3) 0,5-2000 mg insulin-sekretagoger;

(3-1) 0,5-100 mg, fortrinnsvis 1-10 mg, av glimepirid;

(3-2) 0,5-100 mg, fortrinnsvis 1-10 mg, av glibenklamid;

(3-3) 10-2000 mg, fortrinnsvis 100-1000 mg, av acetoheksamid;

(3-4) 100-2000 mg, fortrinnsvis 300-2000 mg, av tolbutamid;

(3-5) 50-2000 mg, fortrinnsvis 100-500 mg, av glyklopyramid;

(3-6) 10-1000 mg, fortrinnsvis 50-500 mg, av klorpropamid;

(3-7) 0,5-2000 mg, fortrinnsvis 2-40 mg, av glipizid;

(3-8) 10-2000 mg, fortrinnsvis 50-500 mg, av tolazamid;

(3-9) 10-500 mg, fortrinnsvis 30-200 mg, av gliklazid

Preparatene beskrevet ovenfor er foretrukket orale preparater slik som tabletter,
 5 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 administrering, som er spesifikt eksemplifisert ved eksipienser (f.eks. sukkerbaserte eller sukkeralkoholeksipienser slik som glukose, sukrose, mannitol, laktose, xylitol, sorbitol,
 10 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. cellulose-desintegrerende midler slik som karmellose-kalsium,
 15 hydroksypropylcellulose med lav substitueringsgrad, 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,
 20 magnesiumstearat, kalsiumstearat, talk og natrium-stearyl fumarat), og alternativt kan granuleringen pelletiseres til tabletter.

Den andelen hvormed 1-tio-D-glukitolforbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller saltet kombineres
 25 med minst ett medlem av gruppen insulin-sekretagoger 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 kombineres med 0,01-1000 vektdeler av minst ett medlem av gruppen insulin-sekretagoger, 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 i kombinasjon med 0,1-100 vektdeler av minst ett medlem av gruppen insulin-sekretagoger. 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 (Referanseeksempel som ikke tilhører oppfinnelsen)

Tabletter med en diameter på 13 mm ble fremstilt, og hver tablett inneholdt:

(1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylfenyl]-1-tio-D-glucitol (nedenfor referert til som forbindelse A)	5 mg
Metforminhydroklorid	500 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	70 mg
Hydroksypropylcellulose	25 mg
Karboksymetylstivelse-natrium	30 mg
Magnesiumstearat	3 mg

(Preparat 2) Tablett (Referanseeksempel som ikke tilhører oppfinnelsen)

Tabletter med en diameter på 7 mm ble fremstilt, og hver tablett inneholdt:

Forbindelse A	5 mg
Pioglitazon-hydroklorid	16,53 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	48 mg
Laktose	50 mg
Hydroksypropylcellulose	5 mg
Lav-substitusjon hydroksypropylcellulose	14 mg
Magnesiumstearat	1 mg.

(Preparat 3) Tablett

Tabletter med en diameter på 7 mm ble fremstilt, og hver tablett inneholdt:

Forbindelse A	5 mg
Glimepirid	4 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	61 mg
Laktose	50 mg
Hydroksypropylcellulose	5 mg
Lav-substitusjon hydroksypropylcellulose	14 mg
Magnesiumstearat	1 mg.

(Preparat 4) Tablett (Referanseeksempel som ikke tilhører oppfinnelsen)

5 Tabletter med en diameter på 8 mm ble fremstilt og hver tablett inneholdt:

Forbindelse A	5 mg
Sitagliptin	50 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	45 mg
Mannitol	69 mg
Hydroksypropylcellulose	10 mg
Lav-substitusjon hydroksypropylcellulose	20 mg
Magnesiumstearat	1 mg.

Eksempler

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

10

Testeksempel 1 (Referanseeksempel som ikke tilhører oppfinnelsen)**(Testgjenstand)**

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

15

(Testmetode)

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.

20

Før og den 27. dagen etter start av gjentatt administrering, ble blodet tatt fra hale-
 venen til hver mus, og sentrifugert for å samle hamatocytfraksjoner. Etter hemolyse
 av hematocytfraksjonene, ble verdier av glykert hemoglobin (GHb) målt ved
 5 affinitetskolonnekromatografi med en automatisert glykert hemoglobin-analysator
 (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
 10 Industries, Ltd.). Videre, før og på den 27. dagen etter starten på gjentatt administre-
 ring, 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.).

15 (Resultat 1)

Forandringene i GHb uttrykkes som gjennomsnittet $\pm$ standardfeil i tabell 1. Kombina-
 sjonsbehandlingen 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
 20 (3 mg/kg) og metforminhydroklorid (300 mg/kg) på forandringen i GHb.

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*

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

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

(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.

Tabell 2

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

(Resultat 3)

Forandring i ikke-fastende plasmainsulin (IRI) nivåer uttrykkes som gjennomsnitt $\pm$ 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.

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 †, ##

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.

5

§: 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.

10

Testeksempel 2

(Testgjenstand)

Effekter av kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A og glipizid i diabetiske mus

(Testmetode)

15

Etter tre ukers fôring på en fettrik diett (D12492 Research Diets, Inc.), fikk ICR mus (Charles River Laboratories JAPAN, INC) intraperitonealt administrert streptozocin

(Sigma-Aldrich JAPAN KK, heretter forkortet til STZ) for å indusere diabetes. Under ikke-fastende betingelser, fikk musene på den fettrike dietten med STZ-indusert

diabetes mellitus (15 uker gamle) og i grupper som hver består av 11 til 12 mus,

20

administrert oralt en enkeltdose av forbindelse A (1 mg/kg) og en insulin-sekretagog, glipizid (10 mg/kg; Sigma-Aldrich JAPAN KK), enten alene eller i kombinasjon. Blod

ble tatt fra halevenen av hver mus ved gitte tidsintervaller og plasmaglukosenivåer ble målt ved GOD kolorimetri med et selvtesting-glukosemåleinstrument (Medisafe Mini GR-102; TERUMO CORPORATION, Japan).

25

(Resultater)

Arealene under plasmaglukosenivå-kurven for en periode inntil 8 timer etter legemiddeladministrering (Δ plasmaglukose AUC) er uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ standard feil i tabell 4. Welch t-testen ble brukt for å oppdage forskjellen mellom to grupper.

5 Kombinasjonsbehandling av forbindelse A og glipizid reduserte markert Δ plasmaglukose AUC, sammenlignet med hvert legemiddel alene.

Tabell 4

Gruppe	Δ plasma glukose AUC (mg/dL x timer)
Diabetisk kontroll	104,7 $\pm$ 137,4
Forbindelse A, 1 mg/kg	-310,3 $\pm$ 157,2
Glipizid, 10 mg/kg	-222,3 $\pm$ 103,2
Forbindelse A (1 mg/kg) + glipizid (10 mg/kg)	-989,7 $\pm$ 232,8 †, ##

10 †: P < 0,05 versus forbindelse A (1 mg/kg) gruppe

##: P < 0,01 versus glipizid (10 mg/kg) gruppe.

Testeksempel 3**(Testgjenstand)**

15 Effekter av kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A og glimepirid i diabetiske mus og normale mus

(Testmetode)

Under ikke-fastende betingelser fikk 10 KKAy hunnmus/gruppe (diabetiske mus, 20 4 uker gamle, CLEA Japan, Inc.) og 10 C57BL hunnmus/gruppe (normale mus, 4-uker gamle, CLEA Japan, Inc.) oralt administreres enkeltdoser av forbindelse A (10 mg/kg) og en insulin-sekretagog, glimepirid (0,5 mg/kg; Sigma-Aldrich Japan KK), enten alene eller i kombinasjon. Blod ble tatt fra halevenen til hver mus ved gitte tidsintervaller og plasmaglukosenivåer ble målt ved GDH elektrode-metoden med et 25 selvtesting-glukosemåleinstrument (Glutest Neo Super; SANWA KAGAKU Kenkyusho CO, LTD)

(Resultater)

30 Arealene under plasmaglukosenivå-kurvene i en periode på opptil 3 timer etter legemiddeladministrering (Δ plasmaglukose AUC) er uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ standard

feil i tabell 5 og 6. Den to-veis ANOVA ble brukt til å detektere hovedeffekter og interaksjonseffekt av forbindelse A og glimepirid. I KKAy-mus (diabetiske mus), reduserte en kombinasjonsbehandling av forbindelse A og glimepirid markert Δ plasmaglukose AUC, sammenlignet med hvert legemiddel alene. På den annen side reduserte kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A og glimepirid Δ plasmaglukose AUC like mye som ved behandling av glimepirid i normoglykemiske C57BL mus (normale mus). Kombinasjonen av forbindelse A og glimepirid utviste ikke mer glukosenedsettende effekt sammenlignet med glimepirid alene. Disse resultater tyder på at kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A og glimepirid forventes å redusere risikoen for hypoglykemi som en bivirkning.

Tabell 5 Effekter av kombinasjonsbehandling av forbindelse A og glimepirid i KKAy mus

Gruppe	Δ plasma glukose AUC (mg/dL x timer)
Diabetisk kontroll	0,1 $\pm$ 7,3
Forbindelse A, 10 mg/kg	-83,0 $\pm$ 14,6
Glimepirid, 0,5 mg/kg	-118,6 $\pm$ 20,2
Forbindelse A (10 mg/kg) + glimepirid (0,5 mg/kg)	-151,5 $\pm$ 11,6

Hovedeffekten av forbindelsen A (10 mg/kg): $P < 0,001$

Hovedeffekten av glimepirid (0,5 mg/kg): $P < 0,0001$

Interaksjonseffekt av forbindelse A (10 mg/kg) og glimepirid (0,5 mg/kg): Ingen signifikant forskjell (ved to-veis ANOVA).

Tabell 6 Effekter av kombinasjonsbehandling av forbindelse A og glimepirid i C57BL mus

Gruppe	Δ plasma glukose AUC (mg/dL x timer)
Normal kontroll	16,3 $\pm$ 10,8
Forbindelse A, 10 mg/kg	-4,2 $\pm$ 8,5
Glimepirid, 0,5 mg/kg	-104,0 $\pm$ 9,3
Forbindelse A (10 mg/kg) + glimepirid (0,5 mg/kg)	-97,1 $\pm$ 15,1

Hovedeffekten av forbindelsen A (10 mg/kg): $P = 0,5516$

Hovedeffekten av glimepirid (0,5 mg/kg): $P < 0,0001$

Interaksjonseffekt av forbindelse A (10 mg/kg) og glimepirid (0,5 mg/kg): Ingen signifikant forskjell (ved to-veis ANOVA).

5

Testeksempel 4

(Testgjenstand)

Virkningene av kronisk kombinasjonsbehandling av forbindelse A og glimepirid i diabetiske mus

10

(Testmetode)

Syv eller åtte kvinnelige KKAY mus/gruppe (4-uker gamle, CLEA JAPAN, Inc.) fikk administrert oralt gjentatte doser av forbindelse A (0,03% blandet diett, ad libitum) og en insulin-sekretagog, glimepirid (0,5 mg / kg, en gang daglig; Sigma-Aldrich JAPAN KK), enten alene eller i kombinasjon, i 8 uker.

15

Etter 4 uker og 8 uker ble blod tatt fra halevenen til hver mus en time etter medikamentadministrering under ikke-fastende betingelser. Plasmaglukose-nivåer ble målt ved GDH elektrode metoden med et selvtesting-glukose- måleinstrument (Glutest Neo Super; SANWA KAGAKU Kenkyusho CO, LTD). I tillegg ble kroppsvekt ble målt både før og på dagene fire og åtte uker etter starten på gjentatt administrering.

20

(Resultater)

Plasmaglukosenivåene ved fjerde og åttende ukers gjentatt administrering er uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ standard feil i tabell 7 og 8. Den to-veis ANOVA ble brukt til å detektere hovedeffekter og interaksjonseffekt av forbindelse A og glimepirid. Både ved fjerde og åttende uke av gjentatt administrering reduserte kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A og glimepirid markert plasma-glukosenivået sammenlignet med hvert medikament alene.

25

30

De prosentvise endringer i kroppsvekter fra verdiene før starten av gjentatt administrering er uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ standard feil i tabell 9 og 10.

Dunnett's testen ble benyttet for å detektere forskjellen mellom to grupper.

Både ved fjerde og åttende uke av gjentatt administrering tenderte glimepirid-

35

behandlede mus til å øke kroppsvektene sammenlignet med diabetiske kontroll- mus.

På den annen side fikk forbindelse A-behandlede mus og kombinasjons-behandlede

mus signifikant redusert kroppsvekt sammenlignet med diabetiske kontrollmus. Disse

resultatene viser at kombinasjonsbehandlingen med forbindelse A og glimepirid markert nedsatt plasmaglukosenivået og undertrykket vektøkning fremkalt av glimepirid, noe som tyder på muligheten for å dempe en bivirkning av glimepirid.

5 **Tabell 7**

Gruppe	Plasmaglukosenivå ved 4 ukers administrering
	(mg/dL)
Diabetisk kontroll	192,1 ± 3,5
Blandet diett inneholdende forbindelse A, 0,03%	154,8 ± 5,9
Glimepirid, 0,5 mg/kg	137,6 ± 13,3
Blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%) + glimepirid (0,5 mg/kg)	115,6 ± 16,1

Data representerte plasmaglukosenivået en time etter legemiddeladministrering.

Hovedeffekten av blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%): $P < 0,05$

Hovedeffekten av glimepirid (0,5 mg/kg): $P < 0,001$

10 Interaksjonseffekt av blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%) og glimepirid (0,5 mg/kg): Ingen signifikant forskjell (ved to-veis ANOVA).

Tabell 8

Gruppe	Plasmaglukosenivå ved 8 ukers administrering
	(mg/dL)
Diabetisk kontroll	206,6 ± 9,8
Blandet diett inneholdende forbindelse A, 0,03%	168,6 ± 2,2
Glimepirid, 0,5 mg/kg	160,4 ± 8,2
Blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%) + glimepirid (0,5 mg/kg)	123,6 ± 6,2

15 Data representerte plasmaglukosenivået en time etter legemiddeladministrering.

Hovedeffekten av blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%): $P < 0,0001$

Hovedeffekten av glimepirid (0,5 mg/kg): $P < 0,0001$

Interaksjonsvirkning av blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%) og glimepirid (0,5 mg / kg): Ingen signifikant forskjell (ved to-veis ANOVA).

Tabell 9

Gruppe	Vektforandring (%) ved 4 ukers administrering
Diabetisk kontroll	178,1 ± 4,3
Blandet diett inneholdende forbindelse A, 0,03%	138,0 ± 3,7***
Glimepirid, 0,5 mg/kg	189,9 ± 4,4
Blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%) + glimepirid (0,5 mg/kg)	144,1 ± 3,7***

Vektendring (%) representerte den prosentvise endring i kroppsvekt fra verdien før starten av gjentatt administrering.

5 ***: P<0,001 versus diabetiker-kontrollgruppe

Tabell 10

Gruppe	Vektforandring (%) ved 8 ukers administrering
Diabetisk kontroll	218,9 ± 4,7
Blandet diett inneholdende forbindelse A, 0,03%	166,7 ± 6,0***
Glimepirid, 0,5 mg/kg	232,5 ± 6,3
Blandet diett inneholdende forbindelse A (0,03%) + glimepirid (0,5 mg/kg)	166,7 ± 4,4***

Vektendring (%) representerte den prosentvise endring i kroppsvekt fra verdien før start av gjentatt administrering.

10 ***: P<0,001 versus diabetiker-kontrollgruppe

Testeksempel 5

(Testgjenstand)

15 Effekter av kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A og glibenklamid i diabetiske mus

(Testmetode)

20 Etter tre ukers fôring på en fettrik diett (D12492 Research Diets, Inc.) ble ICR mus (Charles River Laboratories JAPAN, INC.) administrert intraperitonealt med

streptozocin (Sigma-Aldrich JAPAN KK, heretter forkortet som STZ) for å indusere diabetes. Under ikke-fastende betingelser, fikk musene på den fettrike dietten med STZ-indusert diabetes mellitus (12 uker gamle) i grupper som hver består av 10 til 12 mus, oralt administrert enkeltdoser av forbindelse A (1 mg/kg) og en insulin-sekretagog, glibenklamid (10 mg/kg; Sigma-Aldrich JAPAN KK), enten alene eller i kombinasjon. Blod ble tatt fra halevenen til hver mus ved gitte tidsintervaller, og sentrifugert for å samle plasma. Plasmaglukosenivåer ble målt ved mutarotase-GOD-metoden med et glukosemålesett (Glucose C2 Test Wako, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

(Resultater)

Arealene under plasmaglukosenivå-kurven for en periode på inntil 8 timer etter legemiddeladministrering (Δ plasmaglukose AUC) er uttrykt som gjennomsnitt $\pm$ standard feil i tabell 11. To-veis ANOVA ble brukt til å detektere hovedeffekter og interaksjonseffekt av forbindelse A og glibenklamid. Kombinasjonsbehandlingen av forbindelse A og glibenklamid reduserte markert Δ plasmaglukose AUC, sammenlignet med hvert legemiddel alene.

Tabell 11

Gruppe	Δ plasma glukose AUC (mg/dL x timer)
Diabetisk kontroll	407,5 $\pm$ 67,4
Forbindelse A, 1 mg/kg	-130,1 $\pm$ 164,9
Glibenklamid, 10 mg/kg	140,3 $\pm$ 107,2
Forbindelse A (1 mg/kg) + glibenklamid (10 mg/kg)	-550,5 $\pm$ 167,4

Hovedeffekten av forbindelsen A (1 mg/kg): $P < 0,0001$

Hovedeffekten av glibenklamid (10 mg/kg): $P < 0,05$

Interaksjonseffekt av forbindelse A (1 mg/kg) og glibenklamid (10 mg/kg): Ingen signifikant forskjell (ved to-veis ANOVA).

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-metylphenyl]-1-tio-D-glukitol
5 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller
saltet; og
(B) en insulin-sekretagog.
2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor insulin-sekretagogen er glipizid,
10 glibenklamid eller glimepirid.
3. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvor insulin-sekretagogen er glipizid eller
glimepirid.
- 15 4. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvor insulin-sekretagogen er glipizid.
5. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2, hvor insulin-sekretagogen er glimepirid.
6. Kombinasjon av:
20 (A) (1S)-1,5-anhydro-1-[5-(4-etoksybenzyl)-2-metoksy-4-metylphenyl]-1-tio-D-glukitol
eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller et hydrat av forbindelsen eller
saltet; og
(B) en insulin-sekretagog,
for anvendelse i en metode for å forebygge eller behandle diabetes mellitus, sykdom-
25 mer forbundet med diabetes mellitus eller komplikasjoner ved diabetes mellitus, hvor
(A) og (B) administreres enten samtidig eller separat til en pasient med behov derfor.
7. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 6, hvor insulin-sekretagogen er glipizid,
glibenklamid eller glimepirid.
30
8. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 7, hvor insulin-sekretagogen er glipizid eller
glimepirid.
9. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 7, hvor insulin-sekretagogen er glipizid.
35
10. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 7, hvor en insulin-sekretagogen er
glimepirid.

11. Kombinasjon for anvendelse ifølge ethvert av kravene 6 til 10, hvor diabetes mellitus er type 2 diabetes.

- 5 12. Kombinasjon for anvendelse ifølge ethvert av kravene 6 til 11, hvor komplikasjonen ved diabetes mellitus er diabetisk retinopati, diabetisk nefropati, diabetisk nevropati, cerebrovaskulær lidelse, iskemisk hjertesykdom eller perifer arteriesykdom.