

Traduzione del testo del brevetto europeo n° 2419097

Titolare **Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.**

Titolo: **Composizione farmaceutica comprendente (1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo e metformina e suoi utilizzi**

5 **nel trattamento del diabete**

* * * * *

DESCRIZIONE

DESCRIZIONE

Campo tecnico

- 10 La presente invenzione riguarda composizioni farmaceutiche utili nel trattamento del diabete mellito, delle malattie associate al diabete mellito o delle complicazioni del diabete mellito. Più in particolare, la presente invenzione riguarda composizioni farmaceutiche comprendenti una combinazione di (A) (1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato del
- 15 composto o del sale; e (B) metformina.

Arte nota

- Il diabete mellito è un gruppo di malattie caratterizzate principalmente da iperglicemia cronica a causa dell'insufficienza dell'azione dell'insulina ed è accompagnato da varie anomalie metaboliche. Il trattamento primario del diabete mellito consiste nell'esercizio e
- 20 nella terapia mediante dieta; se questi metodi non sono in grado di controllare adeguatamente la glicemia, viene condotta la terapia farmacologica con agenti antidiabetici orali. Tuttavia, in relazione alla condizione di un paziente diabetico, il trattamento con un singolo farmaco qualche volta incontra difficoltà nell'ottenere un buon controllo glicemico e, per di più, lo sviluppo di effetti collaterali impedisce al farmaco di essere utilizzato in una
- 25 dose adeguata o per un periodo di tempo adeguato. Secondo uno studio in letteratura, una

biguanide utilizzata da sola su pazienti con diabete di tipo 2 ha dato solo circa il 25% di probabilità per la possibilità di abbassare il valore di emoglobina glicata (HbA1c) al 7% o meno (si veda NPL 1). È anche noto che se viene utilizzata una solfonilurea da sola, gli effetti collaterali quali lo sviluppo di ipoglicemia e l'incremento del peso non sono gli unici
5 problemi, ma che la sua azione di migliorare l'iperglicemia diventa insufficiente nei pazienti la cui capacità di secernere insulina è stata peggiorata per la mancanza di cellule beta con la progressione della condizione diabetica. È anche noto che se un sensibilizzante all'insulina viene utilizzato da solo, avviene il problema dello sviluppo sporadico di tali effetti collaterali quali incremento del peso, edema, insufficienza cardiaca ed epatopatia. È anche
10 noto che se l'insulina viene utilizzata da sola, avvengono i problemi dell'ipoglicemia e dell'incremento di peso. È anche noto che se un inibitore dell' -glucosidasi viene utilizzato da solo, avviene il problema dello sviluppo sporadico di sintomi addominali come effetti collaterali. Inoltre, quando un GLP-1 mimetico viene utilizzato da solo, nausea e vomito sono noti come problemi terapeutici. Inoltre, è noto che i pazienti con diabete di tipo 2,
15 quando essi sono esposti ad una condizione iperglicemica per un periodo di tempo prolungato, subiranno un deterioramento nella funzione delle cellule beta; tuttavia, la maggior parte degli agenti antidiabetici non è in grado di sopprimere adeguatamente il deterioramento nella funzione delle cellule beta anche se vengono abbassati i livelli ematici di glucosio.

20 Come mezzo per risolvere i suddetti problemi coinvolti nel trattamento con farmaci singoli, è sotto riesame una terapia di combinazione che utilizza una combinazione di agenti antidiabetici che agiscono mediante meccanismi differenti. Tuttavia, poche combinazioni sono in grado di diminuire i suddetti problemi con l'uso di farmaci singoli. Per esempio, è noto che il rischio per lo sviluppo di ipoglicemia, un effetto collaterale riconosciuto delle
25 solfoniluree, viene aumentato ulteriormente se esse vengono utilizzate in combinazione con

altri agenti antidiabetici. Inoltre, l'aumento del peso riconosciuto dalle solfoniluree e dai sensibilizzatori all'insulina non può solitamente essere controllato utilizzandoli in combinazione con altri agenti antidiabetici. Quindi, è nella domanda una nuova combinazione di vari medicinali farmaceutici che può ottenere un buon controllo glicemico
5 e che ancora non causa effetti collaterali apprezzabili.

Il glucosio nel sangue viene filtrato nei glomeruli di ciascun rene e quindi riassorbito come mediato da cotrasportatori del glucosio dipendenti dal sodio (SGLT) localizzati all'inizio dei tubuli prossimali. Gli inibitori dell'SGLT2 caratterizzati da un composto di 1-tio-D-glucitolo (si veda PLT 1) inibiscono l'attività dell'SGLT2 avente una bassa affinità per il
10 glucosio ma un'elevata capacità di trasporto del glucosio, così essi mostrano un'azione riducente il glucosio nel sangue in vari modelli animali promuovendo l'escrezione del glucosio urinario.

È stato recentemente riportato che gli effetti collaterali dei sensibilizzatori all'insulina potrebbero essere ridotti combinandoli con gli inibitori dell'SGLT2 (si veda PLT 2) ma non
15 vi è stato alcun studio su una composizione farmaceutica che combini un inibitore dell'SGLT2 con un sensibilizzante all'insulina allo scopo di fornire un'aumentata azione riducente il glucosio nel sangue. Vi è anche la letteratura che insegna l'uso combinato di un inibitore dell'SGLT2 e di un inibitore della dipeptidil peptidasi IV (si veda PLT 3 e 4).
Tuttavia, non è stato fatto alcuno studio sulle composizioni farmaceutiche del tipo
20 contemplato dalla presente invenzione che comprendono combinazioni di inibitori dell'SGLT2 con almeno un membro del gruppo composto da biguanidi, secretagoghi dell'insulina, sensibilizzatori all'insulina, insuline, inibitori della dipeptidil peptidasi IV, inibitori dell' -glucosidasi, e mimetici del GLP-1.

Elenco delle citazioni

25 **Letteratura brevettuale**

PLT 1: Gazzetta ufficiale della pubblicazione internazionale WO 2006/073197 A1

PLT 2: Gazzetta ufficiale brevettuale di EP 1381361 B1

PLT 3: Gazzetta ufficiale della pubblicazione internazionale WO 2009/022007 A1

PLT 4: Gazzetta ufficiale della pubblicazione internazionale WO 2009/022010 A1

5 (corrispondente a EP 1 845 095 A1)

Letteratura non brevettuale

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

Sintesi dell'invenzione

10 Un oggetto della presente invenzione è quello di fornire una nuova composizione farmaceutica comprendente una combinazione di vari farmaci che abbia un'efficacia superiore nella prevenzione o nel trattamento del diabete mellito, delle malattie associate al diabete mellito o delle complicazioni del diabete mellito e che ancora non causi effetti collaterali apprezzabili.

15 Un altro oggetto della presente invenzione è fornire una composizione farmaceutica per uso nella prevenzione o nel trattamento del diabete mellito, delle malattie associate al diabete mellito o delle complicazioni del diabete mellito utilizzando la composizione farmaceutica.

I presenti inventori hanno trovato che quando un composto specifico di 1-tio-D-glucitolo avente un'azione inibitoria l'SGLT2 o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato
20 del composto o del sale sono stati somministrati in combinazione con la metformina, sono stati causati una marcata azione riducente il glucosio nel sangue, la soppressione del mancato funzionamento delle cellule pancreatiche e l'alleviamento degli effetti collaterali; la presente invenzione è stata realizzata sulla base di questa scoperta.

Così, la presente invenzione fornisce quanto segue:

25 (1) una composizione farmaceutica comprendente una combinazione di

- (A) (1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo (in seguito indicato anche come “composto A” o come “composto di 1-tio-D-glucitolo A”) o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato del composto o del sale; e
- (B) la metformina.
- 5 (2) La composizione farmaceutica secondo (1), in cui la metformina è presente in forma di metformina cloridrato.
- (3) Una combinazione di:
- (A) (1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato del composto o del sale; e
- 10 (B) la metformina
- per l'uso in un metodo per prevenire o per trattare il diabete mellito, le malattie associate al diabete mellito o le complicazioni del diabete mellito, in cui (A) e (B) vengono somministrati simultaneamente o separatamente ad un paziente che ne ha bisogno.
- (4) La combinazione per l'uso secondo (3), in cui la metformina è presente in forma di
- 15 metformina cloridrato.
- (5) La combinazione per l'uso secondo (3) o (4), in cui il diabete mellito è il diabete di tipo 2.
- (6) La combinazione per l'uso secondo uno qualsiasi da (3) a (5), in cui la complicazione del diabete mellito è la retinopatia diabetica, la nefropatia diabetica, la neuropatia diabetica, il
- 20 disturbo cerebrovascolare, la malattia cardiaca ischemica o la malattia arteriosa periferica.

Effetti vantaggiosi dell'invenzione

- La composizione farmaceutica della presente invenzione comprendente vari medicinali farmaceutici ha mostrato un'azione riducente il valore di emoglobina glicata (GHb) ed un'azione riducente il livello di glucosio plasmatico superiori rispetto ai singoli farmaci.
- 25 Inoltre, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprendente vari

medicinali farmaceutici ha soppresso la riduzione dei livelli di insulina plasmatici che potrebbe essere avvenuta con la progressione della condizione diabetica. Inoltre, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprendente vari medicinali farmaceutici ha alleviato gli effetti collaterali dei singoli farmaci (cioè l'incremento del peso e l'ipoglicemia).

Descrizione delle forme di realizzazione

Il "sale farmaceuticamente accettabile" può essere esemplificato da: sali con acidi inorganici quali acido solforico, acido cloridrico, acido bromidrico, acido fosforico ed acido nitrico; sali con acidi organici quali acido acetico, acido ossalico, acido lattico, acido tartarico, acido fumarico, acido maleico, acido citrico, acido benzensolfonico, acido metansolfonico, acido p-toluensolfonico, acido benzoico, acido canforsolfonico, acido etansolfonico, acido glucoptonico, acido gluconico, acido glutammico, acido glicolico, acido malico, acido malonico, acido mandelico, acido galattarico ed acido naftalen-2-solfonico; sali con uno o più ioni metallici quali ione litio, ione sodio, ione potassio, ione calcio, ione magnesio, ione zinco ed ione alluminio; e sali con ammine quali ammoniaca, arginina, lisina, piperazina, colina, dietilammina, 4-fenilcicloesilammina, 2-amminoetanolo e benzatina.

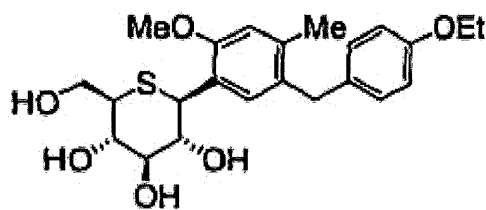
Il composto A della presente invenzione può esistere come vari solvati. Possono anche essere idrati alla luce della loro applicabilità come medicinali farmaceutici.

I metodi per produrre i composti di 1-tio-D-glucitolo di formula (I) che vengono utilizzati nella presente invenzione, così come i suoi sali farmaceuticamente accettabili e gli idrati dei composti o dei sali che vengono utilizzati anche nella presente invenzione vengono descritti nella gazzetta ufficiale della pubblicazione internazionale WO 2006/073197 A1.

Viene utilizzato il composto di 1-tio-D-glucitolo poiché esso mostra un'attività inibente l'SGLT2 superiore:

(1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo (Formula

(A)).



(A)

(1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo, è preferibilmente un idrato.

- 5 Quindi la presente invenzione è una composizione farmaceutica comprendente il composto di 1-tio-D-glucitolo A o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato del composto o del sale e la biguanide metformina. Questa composizione farmaceutica è un medicinale nei confronti del diabete mellito, delle malattie associate al diabete mellito o delle complicazioni del diabete mellito.
- 10 Le biguanidi sono farmaci aventi azioni di soppressione della gluconeogenesi epatica, incremento della sensibilità all'insulina nei tessuti periferici, inibizione dell'assorbimento del glucosio dall'intestino. La metformina viene utilizzata dai punti di vista dell'azione riducente il glucosio nel sangue, degli effetti collaterali limitati, e simili, con la metformina cloridrato essendo particolarmente preferita. Queste biguanidi sono sostanze note e la
- 15 metformina, e la metformina cloridrato in particolare, vengono descritte in Emil A. Werner e James Bell, J. Chem. Soc., 121, 1922, 1790-1794, e può essere utilizzato un prodotto commerciale avente il marchio GLUCOPHAGE.
- Il "diabete mellito" comprende il diabete di tipo 1, il diabete di tipo 2, ed altri tipi di diabete mellito dovuti a cause specifiche. Le malattie verso cui sono diretti i medicinali farmaceutici
- 20 della presente invenzione sono preferibilmente il diabete di tipo 1 ed il diabete di tipo 2.
- Le "malattie associate al diabete mellito" includono obesità, iperinsulinemia, disglicemia (disturbo del metabolismo glucidico), iperlipidemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia,

dislipidemia (disturbo del metabolismo lipidico), ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, edema, iperuricemia e gotta.

Le “complicazioni del diabete mellito” vengono classificate in acute e croniche.

Le “complicazioni acute” includono iperglicemia (per esempio, chetoacidosi), sindrome
5 iperosmolare iperglicemica, acidosi lattica, ipoglicemia e malattie infettive (per esempio, infezioni della pelle, del tessuto molle, del tratto biliare, respiratorio e urinario).

Le “complicazioni croniche” includono la microangiopatia (retinopatia diabetica, neuropatia diabetica e nefropatia diabetica), così come la macroangiopatia (disturbo cerebrovascolare, malattia cardiaca ischemica e malattia arteriosa periferica).

10 “Trattamento” significa somministrare le composizioni farmaceutiche della presente invenzione ai pazienti che hanno già manifestato malattie quali diabete mellito, malattie associate al diabete mellito o complicazioni del diabete mellito. Le azioni di questo trattamento comprendono la terapia sintomatica rivolta a mitigare i sintomi derivati dalle
15 suddette malattie. Vengono inoltre inclusi i trattamenti per il recupero parziale o completo dalla malattia, così come i trattamenti che arrestano o ritardano la progressione della malattia.

“Prevenzione” significa una pratica mediante cui ai pazienti che hanno un rischio di manifestare malattie quali diabete mellito, malattie associate al diabete mellito o complicazioni del diabete mellito vengono somministrate le composizioni farmaceutiche
20 della presente invenzione prima che la malattia si manifesti.

La composizione farmaceutica della presente invenzione può essere in modo tale che i principi attivi descritti sopra vengano formulati come preparazione singola (preparazione di combinazione) o che essi vengano formulati separatamente come due o più preparazioni. Queste preparazioni possono essere compresse, granuli, polveri, capsule, emulsioni,
25 sospensioni o sciroppi o in alternativa possono essere iniezioni in tali forme come soluzione

sterile o sospensione liquida, tutte essendo ottenute mediante mezzi impiegati comunemente.

Se i principi attivi vengono formulati separatamente come due o più preparazioni, le rispettive preparazioni possono essere somministrate simultaneamente o a dati intervalli di tempo separati. Le due o più preparazioni possono essere somministrate a differenti
5 frequenze in un giorno. La composizione farmaceutica della presente invenzione può essere somministrata sistemicamente o per via topica mediante una via orale o parenterale. Se i principi attivi vengono formulati separatamente come due o più preparazioni, le rispettive preparazioni possono essere somministrate mediante vie differenti.

Se la composizione farmaceutica della presente invenzione viene formulata come due
10 preparazioni differenti, esse vanno somministrate molto probabilmente in modo simultaneo o ad un intervallo molto breve, così un documento quale un inserto della confezione o un opuscolo di vendita che accompagna un prodotto commerciale preferibilmente stabilisce che le due preparazioni dovrebbero essere somministrate in combinazione. Un'altra forma di realizzazione preferita è un kit di due preparazioni, una comprendente il composto di 1-tio-
15 D-glucitolo A e l'altra comprendente la metformina.

Il dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione varia con il bersaglio, il metodo, ecc. di somministrazione. Si prenda, per esempio, il caso della somministrazione orale; ad un paziente con diabete mellito vengono preferibilmente somministrate le seguenti dosi giornaliere:

- 20 (1) 0,1-50 mg, preferibilmente 0,5-25 mg, del composto di 1-tio-D-glucitolo A;
(2) 100-3000 mg, preferibilmente 300-3000 mg, di metformina.

Le biguanidi vengono solitamente somministrate in due o tre porzioni divise. D'altra parte, può essere fornito il composto di 1-tio-D-glucitolo A per mostrare un'azione inibitoria l'SGLT2 prolungata per un periodo prolungato. Quindi, per progettare una preparazione di
25 combinazione di un tipo che deve essere somministrata una volta al giorno, il composto di 1-

tio-D-glucitolo A della presente invenzione viene utilizzato preferibilmente in combinazione con “una biguanide (metformina) progettata per essere in grado di rilasciare in modo prolungato”.

La “biguanide (metformina) progettata per essere in grado di rilasciare in modo prolungato”
5 può essere preparata secondo metodi noti. Per esempio, possono essere fornite le biguanidi per essere in grado di rilasciare in modo prolungato utilizzando il metodo di rilascio lento descritto nella gazzetta ufficiale di WO 96/08243 A1 o il metodo descritto nella gazzetta ufficiale di JP 2003-520759 A.

Le preparazioni descritte sopra sono preferibilmente preparazioni orali quali compresse,
10 granuli, polveri, capsule, emulsioni, sospensioni e sciroppi. Specificamente, i principi attivi descritti sopra possono essere miscelati, simultaneamente o separatamente, con eccipienti quali mannitolo e lattosio e, dopo la granulazione, usati per riempire le capsule direttamente o dopo essere stati miscelati con altri additivi per la somministrazione orale, che sono specificamente esemplificati da eccipienti (per esempio, eccipienti a base di zucchero o
15 alcol zuccherini quali glucosio, saccarosio, mannitolo, lattosio, xilitolo, sorbitolo, maltitolo, e pullulano; eccipienti cellulosici quali cellulosa microcristallina; eccipienti a base di amido quali amido di mais; eccipienti inorganici quali fosfato di calcio dibasico anidro), leganti (per esempio, leganti cellulosici quali metilcellulosa, idrossipropilcellulosa e idrossipropilmetilcellulosa), disintegranti (per esempio, disintegranti cellulosici quali
20 carmellosa calcica, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione e croscarmellosa sodica, o disintegranti a base di amido quali amido parzialmente gelatinizzato e carbossimetilamido sodico), fluidificanti (per esempio, fluidificanti inorganici quali anidride silicica leggera), o lubrificanti (per esempio, acido stearico, stearato di magnesio, stearato di calcio, talco e stearilfumarato di sodio); in alternativa, la granulazione può essere pellettizzata nelle
25 compresse.

La proporzione a cui il composto di 1-tio-D-glucitolo A della presente invenzione o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato del composto o del sale vengono combinati con la metformina varia con il bersaglio, il metodo, ecc. di somministrazione. Si prenda, per esempio, il caso della somministrazione della composizione farmaceutica della presente
5 invenzione ad un uomo; se una parte in massa del composto di 1-tio-D-glucitolo A viene combinata con 0,01-1000 parti in massa di metformina, è possibile ottenere un'azione riducente il glucosio nel sangue superiore rispetto a quella ottenuta somministrando i singoli farmaci. È particolarmente preferito combinare una parte in massa del composto di 1-tio-D-glucitolo A in combinazione con 0,1-100 parti in massa di metformina. Questo permette di
10 ottenere un'efficacia soddisfacente utilizzando i rispettivi farmaci in quantità inferiori di quando essi vengono somministrati singolarmente. Come vantaggio ulteriore, la composizione farmaceutica della presente invenzione ha meno effetti collaterali poiché non causa ipoglicemia o incremento di peso che potrebbero derivare dall'eccessiva secrezione di insulina.

15 I pazienti che devono essere trattati mediante la composizione farmaceutica della presente invenzione sono quelli che sono incapaci di avere un buon controllo glicemico malgrado la dieta continuata e l'esercizio e che quindi necessitano di essere sottoposti ad una terapia con farmaci; i pazienti preferiti sono quelli che sono incapaci di avere un buon controllo glicemico malgrado venga loro somministrato un singolo farmaco antidiabetico orale e che
20 quindi necessitano di prendere un altro farmaco che agisce mediante un meccanismo differente.

La composizione farmaceutica della presente invenzione può tipicamente essere prodotta secondo le formule seguenti.

(Preparazione 1) Compresa

25 Sono state preparate compresse con un diametro di 13 mm; ciascuna compressa conteneva:

(1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo (in seguito indicato come composto A)	5 mg
Metformina cloridrato	500 mg
Cellulosa microcristallina	70 mg
Idrossipropilcellulosa	25 mg
Carbossimetilamido sodico	30 mg
Stearato di magnesio	3 mg.

Esempi

Nelle pagine seguenti, la presente invenzione viene descritta in maggior dettaglio per mezzo di esempi.

Esempio di prova 1

5 <Oggetto della prova>

Effetti del trattamento di combinazione cronico del composto A e della metformina cloridrato in topi diabetici.

<Metodo della prova>

10 A otto topi maschi db/db/gruppo (di 11 settimane; CLEA JAPAN, Inc.) sono state somministrate per via orale dosi ripetute del composto A (3 mg/kg, una volta al giorno) ed una biguanide, la metformina cloridrato (50 mg/kg o 150 mg/kg, due volte al giorno; SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.), o da sole o in combinazione, per 27 giorni. Otto topi db/m (di 11 settimane; CLEA JAPAN, Inc.) sono stati utilizzati come controlli normali non diabetici.

15 Prima dell'inizio della somministrazione ripetuta e 27 giorni dopo, è stato prelevato il sangue dalla vena caudale di ciascun topo e centrifugato per raccogliere le frazioni degli eritrociti. Dopo l'emolisi delle frazioni degli eritrociti, sono stati misurati i valori di emoglobina glicata (GHb) mediante cromatografia per affinità su colonna con un

analizzatore automatizzato dell'emoglobina glicata (TOSOH CORPORATION). Iniziando il 27esimo giorno della somministrazione ripetuta, i topi sono stati tenuti a digiuno per 16 h, in seguito è stato prelevato il sangue dalla vena caudale di ciascun topo e centrifugato per raccogliere il plasma. Sono stati misurati i livelli di glucosio plasmatici mediante il metodo mutarotasi-GOD con un kit per il saggio del glucosio (Glucose C2 prova Test Wako; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) Inoltre, prima dell'inizio della somministrazione ripetuta e 27 giorni dopo, è stato prelevato il sangue dalla vena caudale di ciascun topo in condizioni non a digiuno e centrifugato per raccogliere il plasma. Sono stati misurati i livelli di insulina plasmatici mediante ELISA con un kit per il saggio dell'insulina (Levis: Mouse Insulin ELISA KIT (tipo H); SHIBAYAGI Co., Ltd.)

<Risultato 1>

Le variazioni della GHb vengono espressi come media \pm errore standard nella tabella 1. Il trattamento di combinazione del composto A (3 mg/kg) e della metformina cloridrato (300 mg/kg) diminuisce marcatamente la variazione della GHb, in confronto a ciascun farmaco da solo. Una prova mediante l'ANOVA a due vie ha mostrato un effetto di interazione significativo del composto A (3 mg/kg) e della metformina cloridrato (300 mg/kg) sulle variazioni della GHb.

Tabella 1

Gruppo	Cambiamento della GHb (%)
Controllo normale	-0,05 \pm 0,10
Controllo diabetico	1,20 \pm 0,32
Metformina cloridrato, 100 mg/kg	2,08 \pm 0,33
Metformina cloridrato, 300 mg/kg	1,70 \pm 0,23
Composto A, 3 mg/kg	0,14 \pm 0,39

Composto A (3 mg/kg) + metformina cloridrato (100 mg/kg)	0,63 ± 0,27
Composto A (3 mg/kg) + metformina cloridrato (300 mg/kg)	-0,54 ± 0,15*
Cambiamento della GHb (%) = GHb (%) dopo la somministrazione ripetuta - GHb (%) prima dell'inizio della somministrazione ripetuta	
*: P<0,05 per l'effetto di interazione del composto A (3 mg/kg) e della metformina cloridrato (300 mg/kg) (in ANOVA a due vie)	

<Risultato 2>

I livelli di glucosio plasmatici a digiuno vengono espressi come media ± errore standard nella tabella 2. Il test t di Student è stato utilizzato per rilevare la differenza tra due gruppi. Il trattamento di combinazione del composto A (3 mg/kg) e della metformina cloridrato (300 mg/kg) ha diminuito marcatamente il livello di glucosio plasmatico a digiuno, in confronto a ciascun farmaco da solo.

Tabella 2

Gruppo	Livello di glucosio plasmatico a digiuno (mg/dl)
Controllo normale	76,2 ± 2,2
Controllo diabetico	416,2 ± 24,4
Metformina cloridrato, 100 mg/kg	378,3 ± 33,4
Metformina cloridrato, 300 mg/kg	254,0 ± 24,7
Composto A, 3 mg/kg	275,0 ± 28,7
Composto A (3 mg/kg) + metformina cloridrato (100 mg/kg)	226,8 ± 18,3 §§
Composto A (3 mg/kg) + metformina cloridrato (300 mg/kg)	171,6 ± 13,5 ††, #
§§: P<0,01 rispetto al gruppo della metformina cloridrato (100 mg/kg)	

††: P<0,01 rispetto al gruppo del composto A (3 mg/kg)

#: P<0,05 rispetto al gruppo della metformina cloridrato (300 mg/kg).

<Risultato 3>

Le variazioni dei livelli di insulina plasmatici non a digiuno (IRI) vengono espresse come media \pm errore standard nella tabella 3. Il test t di Student è stato utilizzato per rilevare la differenza tra i due gruppi. Il trattamento di combinazione del composto A (3 mg/kg) e della metformina cloridrato (300 mg/kg) ha inibito marcatamente la diminuzione dei livelli dell'IRI plasmatici, in confronto a ciascun farmaco da solo.

Tabella 3

Gruppo	Cambiamento del livello dell'IRI plasmatico (ng/ml)
Controllo normale	-1,23 \pm 0,70
Controllo diabetico	-9,15 \pm 1,05
Metformina cloridrato, 100 mg/kg	-9,81 \pm 0,91
Metformina cloridrato, 300 mg/kg	-7,36 \pm 1,29
Composto A, 3 mg/kg	-5,01 \pm 2,11
Composto A (3 mg/kg) + metformina cloridrato (100 mg/kg)	-5,07 \pm 1,50 §
Composto A (3 mg/kg) + metformina cloridrato (300 mg/kg)	1,88 \pm 1,87 †, ##
Cambiamento del livello dell'IRI plasmatico (ng/ml) = livello dell'IRI plasmatico (ng/ml) dopo la somministrazione ripetuta - livello dell'IRI plasmatico (ng/ml) prima di iniziare la somministrazione ripetuta	
§: P<0,05 rispetto al gruppo della metformina cloridrato (100 mg/kg)	
†: P<0,05 rispetto al gruppo del composto A (3 mg/kg)	
##: P<0,01 rispetto al gruppo della metformina cloridrato (300 mg/kg).	

Applicabilità industriale

La presente invenzione può fornire composizioni farmaceutiche superiori per prevenire o per trattare il diabete mellito che mostrano un'efficace azione riducente il glucosio nel sangue in molti pazienti diabetici e che ancora causano meno effetti collaterali. La presente
5 invenzione può fornire anche composizioni farmaceutiche per prevenire o per trattare vari complicazioni diabetiche che derivano dall'iperglicemia, quali la retinopatia diabetica, la nefropatia diabetica, la neuropatia diabetica, il disturbo cerebrovascolare, la malattia cardiaca ischemica e la malattia arteriosa periferica.

* * * * *

10

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente una combinazione di

(A) (1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato del composto o del sale; e

(B) metformina.

15

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in cui la metformina è presente in forma di metformina cloridrato.

3. Combinazione di:

(A) (1S)-1,5-anidro-1-[5-(4-etossibenzil)-2-metossi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitolo o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un idrato del composto o del sale; e

20

(B) metformina

per l'uso in un metodo per prevenire o per trattare il diabete mellito, le malattie associate al diabete mellito o le complicazioni del diabete mellito, in cui (A) e (B) vengono somministrati simultaneamente o separatamente ad un paziente che ne ha bisogno.

4. Combinazione per l'uso secondo la rivendicazione 3, in cui la metformina è presente in

25

forma di metformina cloridrato.

5. Combinazione per l'uso secondo la rivendicazione 3 o 4, in cui il diabete mellito è il diabete di tipo 2.
6. Combinazione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 3 a 5, in cui la complicazione del diabete mellito è la retinopatia diabetica, la nefropatia diabetica, la neuropatia diabetica, il disturbo cerebrovascolare, la malattia cardiaca ischemica o la malattia arteriosa periferica.