(12) **PATENT**

(19) NO (11) **322314** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19990166	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.07.11 PCT/JP97/02407
(22)	Inng.dag	1999.01.14	(85)	Videreføringsdag	1999.01.14
(24)	Løpedag	1997.07.11	(30)	Prioritet	1996.07.15, JP, 184368/96
(41)	Alm.tilgj	1999.03.15			
(45)	Meddelt	2006.09.11			

(73) Innehaver Sankyo Company Ltd , 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, 103-8426 TOKYO, JP

(72) Oppfinner Toshihiko Fujiwara, c/o Sankyo Company Ltd,
2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, 140-8710 TOKYO, JP
Toshio Sada, c/o Sankyo Company Ltd,
2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, 140-8710 TOKYO, JP
Yoshio Tsujita, Tokyo, JP
Naoyuki Maeda, Tokyo, JP

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO

(54) Benevnelse **Farmasøytisk preparat, sett som omfatter flere beholdere, samt anvendelse av troglitazon, pioglitazon og/eller BRL-49653 ved fremstilling av et medikament.**

(56) Anførte publikasjoner
EP 219782
EP 425956
US 5223522
WO 9419347
WO 9526188

(57) Sammendrag

Medisinske preparater som omfatter som den aktive bestanddel, ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av angiotensin II-reseptorantagonister og angiotensinomdannende enzyminhibitorer, og ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av insulinresistensforbedrende midler. Ettersom de oppviser utmerkede virkninger for inhibering av progresjonen av arteriosklerose, er disse preparatene anvendbare som legemidler, særlig forebyggende eller legende midler for arteriosklerose.

Oppfinnelsens tekniske område

Foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat som omfatter som sine aktive bestanddeler CS-866 og ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av troglitazon, pioglitazon og BRL-49653, anvendelsen av ett eller flere legemidler valgt fra troglitazon, pioglitazon og BRL-49653 ved fremstilling av et medikament for anvendelse i kombinasjon med CS-866 ved behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom, og et sett som omfatter flere beholdere.

Oppfinnelsens bakgrunn

Forekomsten av arteriosklerose er økende med valget av vestlig kost og økningen i den eldre befolkning. Denne sykdommen er hovedårsaken til slike forstyrrelser som hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og cerebral apopleksi, og det er et behov for dens effektive forhindring ved behandling. Eksempler på risikofaktorer som forårsaker arteriosklerose, omfatter hyperlipemi (særlig hyperkolesterolemi), hypertensjon og sakkarometabolismeforstyrrelser basert på insulinresistens. I tillegg er det mange tilfeller hvor disse risikofaktorene opptrer i form av komplikasjoner (syndrom X), og de anses for å være innbyrdes forbundet [Diabetes, 37, 1595-1607 (1988)].

Det har vært gjort anstrengelser for det formål å forhindre og behandle aterosklerose ved undertrykking av forskjellige risikofaktorer, slik som hyperlipemi, hypertensjon og insulinresistens. Selv om HMG-CoA-reduktaseinhibitorer som pravastatin forbedrer hyperlipemi, er deres inhibitoraktivitet på arteriosklerose i et administreringstilfelle alene ikke tilstrekkelig [Biochim. Biophys. Acta, 960, 294-302 (1988)]. I tillegg oppviser selv insulinresistensforbedrende midler som troglitazon, ikke tilstrekkelig ateroskleroseinhibitoraktivitet ved et administreringstilfelle alene (japansk patentsøknad (Kokai) nr Hei 7-41423).

På den annen side er det, blant legemidler for behandlingen av hypertensjon, blitt rapportert at aterosklerotiske lesjoner undertrykkes når angiotensinomdannende enzym-(ACE)-inhibitorer som inhiberer reninangiotensinsystemet [Hypertension, 15, 327-331 (1990)], eller angiotensin II-reseptorantagonister [Jpn. Circ.

J., 60 (Suppl. I), 332 (1996)] administreres til dyr som har normalt blodtrykk og hyperkolesterolemi. Angiotensin II oppviser ikke bare vasokonstriktiv aktivitet, men også aktivitet som stimulerer produksjonen av vekstfaktorer slik som PDGF [Hypertension, 13, 706-711 (1989)], og aktivitet som stimulerer migrering av neutrofiler og makrofager. Selv om mekanismen hvor reninangiotensinsysteminhibitorer undertrykker aterosklerose for tiden ikke er klar, er det en mulighet for at mekanismen for undertrykking av aterosklerose kan være en funksjon av lesjonsstedet som er forskjellig fra deres blodtrykkssenkende virkning. Ettersom inhibitorer for renin-angiotensinsystem ikke er i stand til å senke serumlipider [J. Cardiovasc. Pharmacol., 15, S65-S72 (1990)], har imidlertid deres administrering alene begrensninger på behandlingen av arteriosklerose.

I tillegg er det, selv om troglitazon, glibenklamid og captopril administreres sammen til sukkersykepasienter, uansett ikke angitt noe forslag vedrørende forhindringen og behandlingen av arteriosklerose [J. of Clinical Therapeutic & Medicines, 9, (Supp. 3), 39-60 (1993)].

Fra EP219782 er det kjent ACE-inhibitorer (formel I) som kan anvendes til behandling av blant annet aterosklerose og trombose. Foretrukne forbindelser er nevnt på sidene 12 - 17.

WO9526188 vedrører behandling av aterosklerose og en metode for å redusere kolesterol alene eller i kombinasjon med behandling av hypertensjon ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonist. Angiotensin II-reseptorantagonistene er substituerte imidazoler i henhold til formel I angitt i krav 2. Patentsøknaden foreslår også å behandle de nevnte sykdommene med en angiotensin II-antagonist i kombinasjon med en HMG-CoA-reduktaseinhibitor (formel II) og eventuelt en ACE-inhibitor.

WO9419347 tilveiebringer tiazolidinderivater med formel I for bruk ved behandling av arteriosklerose. Disse forbindelsene er insulinresistensfremmende forbindelser.

US5223522 er rettet på insulinresistensfremmende forbindelser. Et preparat bestående av slike forbindelser kan brukes til å redusere glukosekonsentrasjonen og kolesterolkonsentrasjonen i blod.

EP425956 gjør kjent ACE-inhibitorer i forbindelse med

behandling av aterosklerose i koronare arterier. ACE-inhibitorene er angitt bestemt i krav 7-11, for eksempel captopril.

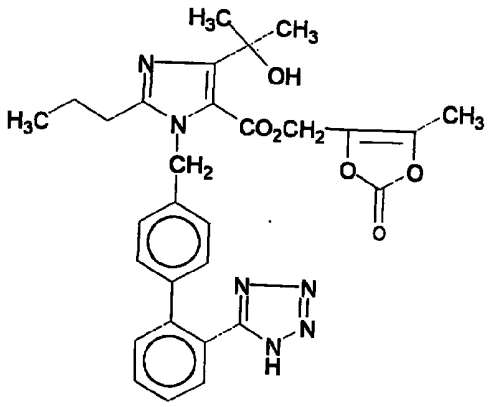
Kombinasjonene ifølge den foreliggende oppfinnelse gir en ny og forbedret behandling mot arteriosklerose eller xantom sammenlignet med det som er kjent fra de ovenfor nevnte patentpublikasjoner.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Som et resultat av ivrig å ha utført forskjellig forskning i betraktning av viktigheten av behandlingen av arteriosklerose, fant oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å løse de ovenfor nevnte problemer som er involvert i teknikkens stand, og for å oppnå en preventiv og/eller terapeutisk effekt på arteriosklerose, ved å anvende kombinasjoner av CS-866 valgt fra gruppen bestående av angiotensin II-reseptorantagonister, og av ett eller flere insulinresistensforbedrende midler.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et farmasøytisk preparat som omfatter som sine aktive bestanddeler CS-866 og ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av troglitazon, pioglitazon og BRL-49653 (særlig et farmasøytisk preparat for forhindring eller behandling av arteriosklerose), anvendelsen av ett eller flere legemidler valgt fra troglitazon, pioglitazon og BRL-49653 ved fremstilling av et medikament for anvendelse i kombinasjon med CS-866 ved behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom (særlig et preparat for forhindring eller behandling av arteriosklerose), og et sett som omfatter flere beholdere, kjennetegnet ved at minst én av beholderne inneholder CS-866 og minst én annen beholder inneholder ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av troglitazon, pioglitazon og BRL-49653, for behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom.

Nedenunder angis den kjemiske planstrukturformelen til angiotensin II-reseptorantagonisten CS-866.



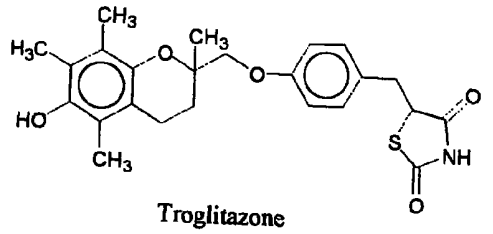
CS-866

CS-866 er beskrevet blant annet i japansk patentsøknad (Kokai) nr. Hei 5-78328, og det kjemiske navnet er (5-metyl-2-okso-1,3-dioksolen-4-yl)metyl-4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-2-propyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-ylmetyl)imidazol-5-karboksylat. CS-866 anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter karboksylsyrederivatet derav, farmakologisk akseptable estere av karboksylsyrederivatet (slik som CS-866) og deres farmakologisk akseptable salter.

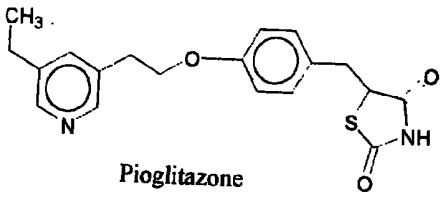
I tillegg omfatter angiotensin II-reseptorantagonisten anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse også optiske isomerer og blandinger av isomerene. Dessuten er også hydrater av forbindelsen inkludert.

De insulinresistensforbedrende midlene som den andre aktive bestanddel i foreliggende oppfinnelse, anvendes i seg selv til forhindringen og behandling av sukkersyke, og blant disse er troglitazon eller pioglitazon foretrukket, og mest foretrukket er troglitazon.

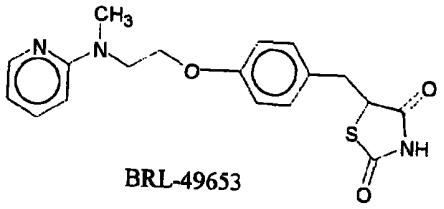
Nedenunder angis de kjemiske planstrukturformlene til de insulinresistensforbedrende midler.



Troglitazone



Pioglitazone



BRL-49653

Troglitazon er beskrevet i japansk patentsøknad (Kokai) Sho 60-51189 og US patentskrift nr. 4 572 912, og dets kjemiske navn er 5-[4-(6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-ylmetoksy)benzyl]-2,4-tiazolidindion. Troglitazonet anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de farmakologisk akseptable salter.

Pioglitazon er beskrevet i japansk patentsøknad (Kokai) nr. Sho 55-22636 og US patentskrift nr. 4 287 200, og dets kjemiske navn er 5-[4-[2-(5-etylpyridin-2-yl)etoksy]fenylmetyl]-2,4-tiazolidindion. Pioglitazonet anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dets farmakologisk akseptable salter.

BRL-49653 er beskrevet i japansk patentsøknad (Kokai) Hei-1-131169 og US patentskrift nr. 5 002 953, og dets kjemiske navn er 5-[4-[2-[N-metyl-N-(pyridin-2-yl)amino]etoksy]fenylmetyl]-2,4-tiazolidindion. BRL-49653 anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter dets farmakologisk akseptable salter.

Når de ovenfor nevnte insulinresistensforbedrende midler anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse har asymmetriske karbonatomer, omfatter de også deres optiske isomerer og blandinger av isomerene. Dessuten er også hydrater av de ovenfor nevnte forbindelser inkludert i foreliggende oppfinnelse.

Foretrukne eksempler på det farmasøytiske preparat ifølge

foreliggende oppfinnelse er som følger:

(1) et farmasøytisk preparat hvor som aktive bestanddeler, de insulinresistensforbedrende midler er valgt fra troglitazon og pioglitazon, og

(2) et farmasøytisk preparat hvor som en aktiv bestanddel, det insulinresistensforbedrende middel er troglitazon.

Effekt av oppfinnelsen

Et legemiddel som omfatter CS-866 og ett eller flere insulinresistensforbedrende midler, som er de aktive bestanddelene i det farmasøytiske preparat ifølge foreliggende oppfinnelse (særlig et preparat for forhindring eller behandling av arteriosklerose), har utmerket inhibitorvirkning på aortosklerose og utmerket inhibitorvirkning mot utbrudd av xantom som opptrer i ledd i lemmer, og lav toksisitet. Følgelig er det anvendbart som et legemiddel for forhindring og behandling (særlig for behandling) av arteriosklerose eller xantom.

Legemidler som består av CS-866 og insulinresistensforbedrende midler, utviser utmerkede virkninger ved å anvende to av disse midlene i kombinasjon, sammenlignet med når de anvendes alene. I tillegg kan disse effektene oppnås uten at det er nødvendig at begge typene av midler er til stede i kroppen samtidig.

Slike effekter kan nemlig oppnås selv om begge typene av midler ikke samtidig har visse konsentrasjoner i blodet. Dersom to typer midler anvendt ved foreliggende oppfinnelse begge inkorporeres *in vitro* og når reseptorene, har de ifølge hypotesen virkningen av å skru på en bryter *in vivo*. Selv om det synes som om slike virkninger ikke utvises ved deres blodkonsentrasjoner i løpet av tiden etter administreringen derav, er således bryteren faktisk fortsatt på, hvorved det muliggjøres påvisning av preventive eller terapeutiske virkninger på arteriell sklerose som den ene typen stoff har. Når den andre type middel administreres i denne tilstanden, kombineres virkningene av det først administrerte legemiddel, hvorved det fås utmerkede virkninger. Ettersom det er klinisk passende å administrere to typer av midler samtidig, kan naturligvis legemidler som består av CS-866 og et insulinresistensforbedrende middel, administreres i form av

et kombinasjonslegemiddel. I tilfeller hvor det er uønsket å blande begge midlene fysisk samtidig på bakgrunn av farmasøytisk formuleringsteknologi, kan hvert enkelt middel administreres samtidig. I tillegg kan, som angitt ovenfor, hvert enkelt middel også administreres ved et egnet intervall i rekkefølge ettersom utmerkede virkninger oppvises selv om de to typene midler ikke administreres samtidig. Det maksimale administreringsintervall til de to typene midler for å oppvise de utmerkede virkningene tilveiebrakt ved hjelp av de to typene midler, kan bestemmes ved hjelp av kliniske undersøkelser eller dyrestudier.

Industriell anvendbarhet

Administreringsveien til legemidlene som består av CS-866 og av de insulinresistensforbedrende midler anvendt ved foreliggende oppfinnelse, er vanligvis den orale administreringsvei. De to typene av midler kan således enten fremstilles i form av to separate administreringer eller i form av en enkeltadministrering ved fysisk blanding av de to typene midler. Administreringsformen kan f eks være et pulver, granuler, tablett eller kapsel, og lignende, og kan fremstilles ved å anvende vanlige farmasøytiske reguleringsteknikker.

Dosen og administreringsforholdet mellom legemidlene som består av CS-866 og av de insulinresistensforbedrende midler anvendt ved foreliggende oppfinnelse, kan endres over et bredt område i henhold til forskjellige forhold, slik som den individuelle aktivitet av hvert middel, pasientens symptomer, alderen og kroppsvekten og lignende. For eksempel kan, i tilfellet med insulinresistensforbedrende midler, ettersom virkningene *in vivo* av troglitazon og BRL-49653 ved å anvende en diabetisk dyremodell er forskjellig, dosen av disse to midlene være forskjellige med en faktor på 10 eller mer. I tillegg kan, for begge midlene som består av CS-866 og insulinresistensforbedrende midler, deres doser i tilfellet som anvendes for forhindring eller behandling av arteriosklerose, være lavere enn deres doser for anvendelse som henholdsvis hypotensive midler og diabetesterapeutiske midler, som er deres velkjente anvendelser. I tillegg kan deres doser gjøres enda lavere på grunn av de utmerkede virkningene som skriver seg fra kombinert anvendelse av

begge typer middel. For eksempel er, i tilfellet med anvendelse med CS-866 og troglitazon for foreliggende oppfinnelses formål, deres doser lavere enn de omtrent 5-100 mg og omtrent 10-2000 mg som er dosene for voksne (mg/dag) for anvendelse som et hypotensivt middel og diabetesterapeutisk middel ved deres velkjente anvendelse, som er i stand til å være henholdsvis omtrent 1-80 og omtrent 1-1000 mg.

Som det er blitt beskrevet ovenfor, kan dosene av legemidlene bestående av CS-866 og av de insulinresistensforbedrende midler, generelt variere over et bredt område og deres doser for voksne (mg/dag) er henholdsvis omtrent 0,5-100 mg og omtrent 0,05-1500 mg.

Forholdet mellom dosene av disse to typene av midler kan også variere over et bredt område generelt, og doseforholdet mellom legemidlene bestående av CS-866 og de insulinresistensforbedrende midler kan være innenfor området fra 1:200 til 200:1 i vektforhold.

Legemidlene bestående av CS-866 og de insulinresistensforbedrende midler administreres ved de respektive doser beskrevet ovenfor én gang pr dag eller oppdelt mellom flere ganger pr dag, og kan administreres samtidig eller separat til forskjellige tidspunkter.

Beste måte for utførelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vil bli beskrevet mer spesifikt ved hjelp av eksempler og fremstillingseksempler.

Eksempel 1

Inhibitoreffekt på forløp av arteriell sklerose

En viss mengde av et middel ble administrert oralt i 32 uker til 2-3 måneder gamle WHHL-kaniner [Watanabe genetisk hyperlipemiske kaniner: supra (Biochimica et Biophysica Acta), etc.] i grupper av 4-7 dyr. For øvrig ble fôrforbruket begrenset til 120 g/dag pr dyr. Blodprøver ble tatt umiddelbart etter administrering av midlet og 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 og 32 uker etter starten av administrering for å måle totale kolesterolnivåer (mg/dl). Det ble ikke observert noen endringer i noen av dosegruppene sammenlignet med kontrollgruppen som midlet ikke ble

administrert til. Testdyrene ble underkastet autopsi i den 32. uken for å undersøke overflatearealet til aortalesjoner (%) og hyppigheten av xantom i fingerledd (%). Disse resultatene er vist i tabellene 1 og 2.

Tabell 1

Overflateareal av aortalesjoner

				Lesjonsoverflateareal (%)			
Test nr.	Test-forbind-else	Dose (mg/kg)	Antall dyr	Bue-formet område	Toraks-del	Abdomi-nalt område	Totalt
1	CS-866 + Troglit-azon	1 25	5	52 10	9 3	13 2	21 4
	CS-866 Troglit-azon Kontroll	1 25 -	6 7 7	68 10 80 7 83 6	26 8 57 12 59 7	19 5 32 8 39 4	34 7 54 9 56 4

Tabell 2

Hyppighet av xantom i fingerledd

				Xantomhyppighet (%)		
Test nr.	Test-forbind-else	Dose (mg/kg)	Antall dyr	Forben	Bakben	Totalt
1	CS-866 + Troglit-azon	1 25	4	75	63	69
	CS-866	1	6	100	100	100
	Troglit-azon	25	7	93	86	89
	Kontroll	-	7	100	100	100

Eksempel 2

Inhibitoreffekt på forløp av arteriell sklerose

En viss mengde av et middel ble administrert oralt i 31 uker til 2-3 måneder gamle WHHL-kaniner [Watanabe genetisk hyperlipemiske kaniner: beskrevet supra (Biochimica et Biophysica Acta), etc.] i grupper av 5-7 dyr. For øvrig ble fôrforbruk begrenset til 100 g/dag pr dyr. Blodprøver ble tatt umiddelbart før administrering av midler og 8, 16, 24 og 31 uker etter administreringsstart for å måle de totale kolesterolnivåer (mg/dl). Det ble ikke observert noen endringer i noen av dosegruppene sammenlignet med kontrollgruppen som ikke noen midler ble administrert til. I tillegg ble testdyrene underkastet autopsi i den 31. uke for å undersøke overflatearealet til aortalesjonen (%). Disse resultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3

Overflateareal av aortalesjoner

				Lesjonsoverflateareal (%)			
Test nr.	Test-forbindelse	Dose (mg/kg)	Antall dyr	Bue-formet område	Toraks-del	Abdominalt område	Totalt
2	CS-866 + Piogli-tazon	0,5 + 20	6	62±8	29±10	24±6	36±7
3	CS-866 + BRL-49653	0,5 + 2,5	5	52±5	32±7	25±5	34±5
	CS-866	0,5	7	66±5	41±10	32±8	44±7
	Piogli-tazon	20	7	65±6	62±12	32±6	52±8
	BRL-49653	2,5	6	83±2	54±12	29±4	52±5
	Kontroll	-	7	84±5	59±9	32±11	54±8

Formuleringseksempel 1

Tabletter

CS-866	4,0 mg
Troglitazon	100,0
Laktose	244,0
Maisstivelse	50,0
Magnesiumstearat	2,0
	400 mg

Resepten ovenfor blandes og formes til tabletter med en tabletteringsmaskin, hvorved man får tabletter som inneholder 400 mg pr tablett.

Disse tablettene kan om nødvendig tilveiebringes med et sukkerbelegg.

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktive bestanddeler omfatter CS-866 og ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av troglitazon, pioglitazon og BRL-49653.

2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter CS-866 og ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av troglitazon og pioglitazon.

3. Farmasøytisk preparat ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter CS-866 og troglitazon.

4. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, for behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom.

5. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, for behandling eller profylakse av arteriosklerose.

6. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, for behandling av arteriosklerose.

7. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, for behandling eller profylakse av xantom.

8. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, for behandling av xantom.

9. Sett som omfatter flere beholdere,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst én av beholderne inneholder CS-866 og minst én annen beholder inneholder ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av troglitazon, pioglitazon og BRL-49653, for behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom.

10. Sett ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at den minst ene forskjellige beholder inneholder ett eller flere legemidler valgt fra gruppen bestående av troglitazon og pioglitazon.

11. Sett ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at den minst ene forskjellige beholder inneholder troglitazon.

12. Sett ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, for behandling eller profylakse av arteriosklerose.

13. Sett ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, for behandling av arteriosklerose.

14. Sett ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, for behandling eller profylakse av xantom.

15. Sett ifølge hvilket som helst av kravene 9-11, for behandling av xantom.

16. Anvendelse av ett eller flere legemidler valgt fra troglitazon, pioglitazon og BRL-49653 ved fremstilling av et medikament for anvendelse i kombinasjon med CS-866 ved behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom.

17. Anvendelse ifølge krav 16 av ett eller flere legemidler valgt fra troglitazon og pioglitazon ved fremstilling av et medikament for anvendelse i kombinasjon med CS-866 ved behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom.

18. Anvendelse ifølge krav 17 av troglitazon ved fremstilling av et medikament for anvendelse i kombinasjon med CS-866 ved behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom.

19. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 16-18 ved behandling eller profylakse av arteriosklerose.

20. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 16-18 ved behandling av arteriosklerose.

21. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 16-18 ved behandling eller profylakse av xantom.

22. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 16-18 ved behandling av xantom.

23. Anvendelse av et preparat som definert i hvilket som helst av kravene 1-3 ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling eller profylakse av arteriosklerose eller xantom.

24. Anvendelse ifølge krav 23 ved behandling eller profylakse av arteriosklerose.

25. Anvendelse ifølge krav 23 ved behandling av arteriosklerose.

26. Anvendelse ifølge krav 23 ved behandling eller profylakse av xantom.

27. Anvendelse ifølge krav 23 ved behandling av xantom.