

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-503585

(P2004-503585A)

(43) 公表日 平成16年2月5日(2004. 2. 5)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 99 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-511728 (P2002-511728)	(71) 出願人	503019442
(86) (22) 出願日	平成13年7月13日 (2001. 7. 13)		ケーリ・ファルマ・ケイエフティ
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月10日 (2003. 1. 10)		ハンガリー国、H-4032 デブレツェン、バルタ・ボルディザール・ウ・7
(86) 国際出願番号	PCT/HU2001/000079	(74) 代理人	100081352
(87) 国際公開番号	W02002/005795		弁理士 広瀬 章一
(87) 国際公開日	平成14年1月24日 (2002. 1. 24)	(72) 発明者	ジルバーシィ、ゾルターン
(31) 優先権主張番号	P 0002628		ハンガリー国、H-4032 デブレツェン、ナジェルダイ・ケイアールティ・98
(32) 優先日	平成12年7月14日 (2000. 7. 14)	(72) 発明者	トーサキ、アルバード
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)		ハンガリー国、H-4032 デブレツェン、ナジェルダイ・ケイアールティ・98
(81) 指定国	AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA	(72) 発明者	ネームス、ヨーゼフ
			ハンガリー国、H-7643 ペークス、ジゲティ・ウ・12
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤混合物

(57) 【要約】

有効量の少なくとも1種の酵素性酸化窒素 (NO) ドナー有効成分を含有し、場合により有効量の少なくとも1種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、哺乳動物の糖尿病の全ての種類、段階および合併症（従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包含し、場合によりさらに虚血性心疾患も包含する）の治療および／または予防用の薬剤混合物。この混合物は2以上の薬剤組成物からなるものでもよい。新規なインスリン感受性増大効果に関する有効量は、健康およびインスリン抵抗性の哺乳動物におけるインスリン感受性に影響する代謝効果に基づく最も有効な物質の既知効果に関する通常の用量よりかなり低い。患者が虚血性心疾患も有する場合は、NOドナーの通常の用量が必要である。好ましい抗糖尿病薬としては、インスリン、チアゾリジンジオン、ビッグアニド誘導体、α-グルコシダーゼ阻害剤、α2-アドレナリン作動性拮抗薬、および／またはスルホンアミド、好ましくはスルホニル尿素類が挙げられる。好ましい酵素性NOドナーは、ニトログリセリン、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体、エリスリチル・テトラニトレート、ペンタエリスリトール・テトラニトレート、メチルプロピルプロパンジオール・ジニトレート、プロパチル・ニトレート、トルニトレート、テニトラミンならびに／またはニコランジルである。本発明は治療方法と該組成物の製造方法も包含する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

場合により 2 以上の薬剤組成物を含んでいてもよい、糖尿病の全ての種類、段階および合併症を包含し、従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包含し、さらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患も包含する糖尿病の治療および予防用の薬剤混合物であって、該組成物の少なくとも 1 つが、有効量の少なくとも 1 種の酵索性酸化窒素 (NO) ドナー有効成分を含有し、場合により有効量の少なくとも 1 種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、薬剤混合物。

【請求項 2】

有効量の少なくとも 1 種の酵索性 NO ドナーを含有する少なくとも 1 種の組成物と、有効量の抗糖尿病性有効成分を含有する少なくとも 1 種の組成物とを含み、いずれの組成物も場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、請求項 1 に記載の薬剤混合物。

【請求項 3】

有効量の少なくとも 1 種の酵索性酸化窒素 (NO) ドナー有効成分を含有し、場合により有効量の少なくとも 1 種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、請求項 1 に記載の疾患の治療および予防用の請求項 1 に記載の薬剤組成物。

【請求項 4】

糖尿病関連合併症、好ましくは糖尿病性の微小血管の問題、好ましくは糖尿病性の神経障害、網膜症および腎障害、ならびに糖尿病に関連する虚血性心疾患、好ましくは心筋虚血性心疾患、胃腸運動性の障害、好ましくは胃不全麻痺、およびオッディ括約筋の問題、ならびに前糖尿病疾患、好ましくは多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、ならびに妊娠性糖尿病症候群 (GDM)、の治療および予防用の請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 5】

酵索性 NO ドナーとして有機ニトレート化合物を、および抗糖尿病性有効成分として、インスリン、経口抗糖尿病性有効成分、好ましくはチアゾリジンジオン、ビッグアニド誘導体、 α -グルコシダーゼ阻害剤、 α 2-アドレナリン作動性拮抗薬、および／またはスルホンアミド、好ましくはスルホニル尿素化合物を含有する、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 6】

酵索性 NO ドナーとして、ニトログリセリン (NTG)、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体 (ISMN)、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体 (ISDN)、エリスリチル・テトラニトレート、ペンタエリスリトール・テトラニトレート、メチルプロピル・プロパンジオール・ジニトレート、プロパチル・ニトレート、トルニトレート、テニトラミンならびに／またはニコランジルを含有し、抗糖尿病性有効成分として、インスリン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、メグリチニド類似物、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド、グリボルヌリド、グリブタミド、グリクラジド、グリピジド、グリメピリド、グリキドン、グリセンチド、グリソラミド、グリソキセピド、グリブゾール、グリクロピラミド、グリシクラミド、グリミジン遊離酸およびその塩類、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、イダゾキサン、アカルボース、ミグリトール、ならびに／またはボグリボースを含有する、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 7】

酵索性 NO ドナーとして、ニトログリセリン、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体を、抗糖尿病性有効成分として、インスリン、トログリタゾン、ピオグリ

10

20

30

40

50

タゾン、ロシグリタゾン、グリベンクラミド、メトホルミン、イダズキサンを含有する、請求項 1～6 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 8】

制御（持続）放出および通常放出のための、非経口（静脈内、筋肉内、皮下）、経皮（パッチもしくは軟膏）、経口液体もしくは固体（錠剤、噴霧剤、液体）、直腸、鼻、舌下、パッカル投与用に処方された、請求項 1～7 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 9】

各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1～8 のいずれかに記載の組成物：

N T G 持効性、経口	0 . 5 ～ 3 1 . 2 m g	10
N T G 経皮軟膏	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
N T G 経皮パッチ	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
I S D N 錠剤、カプセル剤	0 . 3 ～ 1 3 5 m g	
I S D N 持効性、経口	0 . 2 ～ 1 6 0 m g	
I S D N 経皮	3 ～ 1 8 0 m g	
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ～ 4 0 m g	
I S M N 持効性、経口	2 ～ 2 4 0 m g	
I S M N 経皮	4 0 ～ 3 0 0 m g 。	

【請求項 10】

各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1～8 のいずれかに記載の組成物：

N T G 持効性、経口	5 . 2 ～ 3 1 . 2 m g	
N T G 経皮軟膏	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
N T G 経皮パッチ	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
I S D N 錠剤、カプセル剤	3 ～ 1 3 5 m g	
I S D N 持効性、経口	2 ～ 1 6 0 m g	
I S D N 経皮	3 ～ 1 8 0 m g	
I S M N 錠剤、カプセル剤	2 0 ～ 4 0 m g	
I S M N 持効性、経口	3 0 ～ 2 4 0 m g	
I S M N 経皮	4 0 ～ 3 0 0 m g 。	30

【請求項 11】

各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1～8 のいずれかに記載の組成物：

N T G 持効性、経口	0 . 5 ～ 5 . 2 m g	
N T G 経皮軟膏	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
N T G 経皮パッチ	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
I S D N 錠剤、カプセル剤	0 . 3 ～ 3 m g	
I S D N 持効性、経口	0 . 2 ～ 2 m g	
I S D N 経皮	3 ～ 1 8 0 m g	
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ～ 2 0 m g	40
I S M N 持効性、経口	2 ～ 3 0 m g	
I S M N 経皮	4 0 ～ 3 0 0 m g 。	

【請求項 12】

各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1～8 のいずれかに記載の混合物または組成物：

a) 酵素性 NO ドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0 . 2 6 ～ 3 1 . 2 m g	
N T G 経皮	0 . 0 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
N T G 経皮軟膏	0 . 0 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r	
I S D N 経口	0 . 1 ～ 1 3 5 m g	50

I S D N 遅効性、経口	0. 2 ~ 1 6 0 m g
I S D N 経皮	3 ~ 1 8 0 m g
I S M N 経口	0. 1 ~ 1 2 0 m g
I S M N 遅効性、経口	0. 2 ~ 2 4 0 m g
I S M N 経皮	3 ~ 3 0 0 m g

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0. 7 5 ~ 1 4 m g
メトホルミン、経口	5 0 ~ 3 0 0 0 m g
グリブリド	0. 1 ~ 1 0 0 m g
イダゾキサン、経口	2 0 ~ 6 0 0 m g
トログリタゾン	2 0 ~ 6 0 0 m g
ピオグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
ロシグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
インスリン、静脈内	4 ~ 5 0 0 U / m l 。

10

【請求項 1 3】

各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の混合物または組成物：

a) 酵素性 N O ドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0. 2 6 ~ 3 1. 2 m g
N T G 経皮	0. 0 2 ~ 0. 8 m g / h o u r
N T G 経皮軟膏	0. 0 2 ~ 0. 8 m g / h o u r
I S D N 経口	1 ~ 1 3 5 m g
I S D N 遅効性、経口	2 ~ 1 6 0 m g
I S D N 経皮	3 ~ 1 8 0 m g
I S M N 経口	1 ~ 1 2 0 m g
I S M N 遅効性、経口	3 ~ 2 4 0 m g
I S M N 経皮	3 ~ 3 0 0 m g

20

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0. 7 5 ~ 1 4 m g
メトホルミン、経口	5 0 ~ 3 0 0 0 m g
グリブリド	0. 1 ~ 1 0 0 m g
イダゾキサン、経口	2 0 ~ 6 0 0 m g
トログリタゾン	2 0 ~ 6 0 0 m g
ピオグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
ロシグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
インスリン、静脈内	4 ~ 5 0 0 U / m l 。

30

【請求項 1 4】

各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の混合物または組成物：

a) 酵素性 N O ドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0. 2 6 ~ 3 1. 2 m g
N T G 経皮	0. 0 2 ~ 0. 8 m g / h o u r
N T G 経皮軟膏	0. 0 2 ~ 0. 8 m g / h o u r
I S D N 経口	0. 1 ~ 1 m g
I S D N 遅効性、経口	0. 2 ~ 2 m g
I S D N 経皮	3 ~ 1 8 0 m g
I S M N 経口	0. 1 ~ 1 m g
I S M N 遅効性、経口	0. 2 ~ 3 m g
I S M N 経皮	3 ~ 3 0 0 m g

40

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

50

グリベンクラミド、経口	0.75～14 mg
メトホルミン、経口	50～3000 mg
グリブリド	0.1～100 mg
イダゾキサン、経口	20～600 mg
トログリタゾン	20～600 mg
ピオグリタゾン	5～50 mg
ロシグリタゾン	5～50 mg
インスリン、静脈内	4～500 U/ml。

【請求項15】

請求項12または13または14記載の有効量を用いた下記組合わせの2より多い有効成分を含有する、請求項1～8および12～14のいずれかに記載の混合物または組成物：
 酵素性NOドナー、スルホニル尿素、および／もしくはビグアニド誘導体；または
 酵素性NOドナー、スルホニル尿素、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または
 酵素性NOドナー、スルホニル尿素誘導体、および／もしくはインスリン；または
 酵素性NOドナー、ビグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または
 酵素性NOドナー、ビグアニド誘導体、および／もしくはインスリン；または
 酵素性NOドナー、チアゾリジンジオン誘導体、および／もしくはインスリン；または
 酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または
 酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビグアニド、チアゾリジンジオン誘導体、および／もしくはインスリン。

【請求項16】

薬剤に許容される通常の担体および／または薬剤に許容される用途のための他の佐剤を用いて、直接医療用途のための有効量の有効物質を処方することを特徴とする、請求項1～15のいずれかに記載の混合物または組成物の製造方法。

【請求項17】

糖尿病の全ての種類、段階および合併症を包含し、従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包含し、さらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患も包含する糖尿病の治療および予防方法であって、そのような治療を必要とする患者に、請求項1～15のいずれかに記載の有効量の混合物または組成物を投与することを特徴とする方法。

【請求項18】

酵素性NOドナーとしてニトログリセリンを、および抗糖尿病性有効成分として、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはメトホルミンをいずれも有効量で投与することを特徴とする、請求項16または17のいずれかに記載の方法。

【請求項19】

下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って組成物を投与することを特徴とする、請求項16～18のいずれかに記載の単剤療法による治療方法：

NTG持効性、経口	5.2～31.2 mg
NTG経皮軟膏	0.2～0.8 mg/hour
NTG経皮パッチ	0.2～0.8 mg/hour
ISDN錠剤、カプセル剤	3～135 mg
ISDN持効性、経口	2～160 mg
ISDN経皮	3～180 mg
ISMN錠剤、カプセル剤	20～40 mg
ISMN持効性、経口	30～240 mg
ISMN経皮	40～300 mg。

【請求項20】

下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って組成物を投与することを特徴とする、請求項16～18のいずれかに記載の単剤療法による治療方法：

10

20

30

40

50

N T G 持効性、経口	0.5 ~ 31.2 mg
N T G 経皮軟膏	0.2 ~ 0.8 mg / hour
N T G 経皮パッチ	0.2 ~ 0.8 mg / hour
I S D N 錠剤、カプセル剤	0.3 ~ 135 mg
I S D N 持効性、経口	0.2 ~ 160 mg
I S D N 経皮	3 ~ 180 mg
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ~ 40 mg
I S M N 持効性、経口	2 ~ 240 mg
I S M N 経皮	40 ~ 300 mg。

【請求項 2 1】

10

下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って組成物を投与することを特徴とする、請求項16~18のいずれかに記載の単剤療法による治療方法：

N T G 持効性、経口	0.5 ~ 5.2 mg
N T G 経皮軟膏	0.2 ~ 0.8 mg / hour
N T G 経皮パッチ	0.2 ~ 0.8 mg / hour
I S D N 錠剤、カプセル剤	0.3 ~ 3 mg
I S D N 持効性、経口	0.2 ~ 2 mg
I S D N 経皮	3 ~ 180 mg
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ~ 20 mg
I S M N 持効性、経口	2 ~ 30 mg
I S M N 経皮	40 ~ 300 mg。

20

【請求項 2 2】

2種類の有効物質を用いて、下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することを特徴とする、請求項16~18のいずれかに記載の併用療法による治療方法：

a) 酵素性NOドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0.26 ~ 31.2 mg
N T G 経皮	0.02 ~ 0.8 mg / hour
N T G 経皮軟膏	0.02 ~ 0.8 mg / hour
I S D N 経口	1 ~ 135 mg
I S D N 遅効性、経口	2 ~ 160 mg
I S D N 経皮	3 ~ 180 mg
I S M N 経口	1 ~ 120 mg
I S M N 遅効性、経口	3 ~ 240 mg
I S M N 経皮	3 ~ 300 mg

30

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0.75 ~ 14 mg
メトホルミン、経口	50 ~ 3000 mg
グリブリド	0.1 ~ 100 mg
イダゾキササン、経口	20 ~ 600 mg
トログリタゾン	20 ~ 600 mg
ピオグリタゾン	5 ~ 50 mg
ロシグリタゾン	5 ~ 50 mg
インスリン、静脈内	4 ~ 500 U / ml。

40

【請求項 2 3】

2種類の有効物質を用いて、下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することを特徴とする、請求項16~18のいずれかに記載の併用療法による治療方法：

a) 酵素性NOドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0.26 ~ 31.2 mg
--------------	----------------

50

N T G 経皮	0.02 ~ 0.8 mg / hour
N T G 経皮軟膏	0.02 ~ 0.8 mg / hour
I S D N 経口	0.1 ~ 135 mg
I S D N 遅効性、経口	0.2 ~ 160 mg
I S D N 経皮	3 ~ 180 mg
I S M N 経口	0.1 ~ 120 mg
I S M N 遅効性、経口	0.2 ~ 240 mg
I S M N 経皮	3 ~ 300 mg

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0.75 ~ 14 mg	10
メトホルミン、経口	50 ~ 3000 mg	
グリブリド	0.1 ~ 100 mg	
イダゾキササン、経口	20 ~ 600 mg	
トログリタゾン	20 ~ 600 mg	
ピオグリタゾン	5 ~ 50 mg	
ロシグリタゾン	5 ~ 50 mg	
インスリン、静脈内	4 ~ 500 U / ml。	

【請求項 24】

2 種類の有効物質を用いて、下記の各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することを特徴とする、請求項 16 ~ 18 のいずれかに記載の併用療法による治療方法： 20

a) 酵索性 NO ドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0.26 ~ 31.2 mg	
N T G 経皮	0.02 ~ 0.8 mg / hour	
N T G 経皮軟膏	0.02 ~ 0.8 mg / hour	
I S D N 経口	0.1 ~ 1 mg	
I S D N 遅効性、経口	0.2 ~ 2 mg	
I S D N 経皮	3 ~ 180 mg	
I S M N 経口	0.1 ~ 1 mg	
I S M N 遅効性、経口	0.2 ~ 3 mg	30
I S M N 経皮	3 ~ 300 mg	

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0.75 ~ 14 mg	
メトホルミン、経口	50 ~ 3000 mg	
グリブリド	0.1 ~ 100 mg	
イダゾキササン、経口	20 ~ 600 mg	
トログリタゾン	20 ~ 600 mg	
ピオグリタゾン	5 ~ 50 mg	
ロシグリタゾン	5 ~ 50 mg	
インスリン、静脈内	4 ~ 500 U / ml。	40

【請求項 25】

下記の 2 より多い有効物質の組合わせを用いて、請求項 22 または 23 または 24 記載の 1 日または 1 時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することを特徴とする、請求項 16 ~ 18 および 22 ~ 24 のいずれかに記載の併用療法による治療方法：

酵索性 NO ドナー、スルホニル尿素、および／もしくはビグアニド誘導体；または
酵索性 NO ドナー、スルホニル尿素、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または

酵索性 NO ドナー、スルホニル尿素誘導体、および／もしくはインスリン；または
酵索性 NO ドナー、ビグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または 50

酵素性NOドナー、ビッグアニド誘導体、および／もしくはインスリン；または
酵素性NOドナー、チアゾリジンジオン誘導体、および／もしくはインスリン；または
酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビッグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン
誘導体；または
酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビッグアニド、チアゾリジンジオン誘導体、および／
もしくはインスリン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明の目的は、場合により2以上の薬剤組成物を含んでもよい、糖尿病の全ての種
類、段階および合併症を包含し、従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包含し、
さらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患も包含する糖尿病の治療および予防用の薬
剤混合物であって、該組成物の少なくとも1つが、有効量の少なくとも1種の酵素性酸化
窒素（NO）ドナーを含有し、場合により有効量の少なくとも1種の抗糖尿病性有効成分
を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他
の佐剤を含有していてもよい、薬剤混合物である。

【0002】

本発明の基礎は、単剤療法（monotherapy）または慣用の抗糖尿病性有効成
分、主に経口抗糖尿病性有効成分との併用療法に対する、酵素性NOドナーを用いた新規
なインスリン増感（感受性増大）作用と相乗作用の認識にある。既知の血管作用以外に、
酵素性NOドナーが代謝性（血糖低下／抗高血糖）作用も有することが判明した。かく
して、本発明は、代謝作用を持つ抗狭心症薬を用いた根本的に新規な抗糖尿病治療手法を
示す。

【0003】

特にことわりがない場合、下記の定義および略号を以下では使用する：

糖尿病：糖尿病に関係する全ての疾患、ならびに前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包
含する、糖尿病の全ての種類、段階および合併症。

【0004】

糖尿病の主な合併症：

- 糖尿病性の神経障害、網膜症および腎障害を含む（これらに限定されないが）糖尿病
性の微小血管の問題に基づく疾患；心筋虚血性心疾患を含む、糖尿病に関連する虚血性心
疾患、
- 胃不全麻痺およびオッディ括約筋の問題といった胃腸運動性の障害。

【0005】

インスリン依存性（I型）糖尿病：IDDM

インスリン非依存性（II型）糖尿病：NIDDM

多嚢胞性卵巣症候群（糖尿病）：PCOS

妊娠性糖尿病症候群（前糖尿病疾患）：GDM

ニトログリセリン（酵素性NOドナー）：NTG

ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／またはその立体異性体（酵素性NOドナ
ー）：ISMN

ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／またはその立体異性体（酵素性NOドナ
ー）：ISDN

3-モルホリノシドノニミン（非酵素性NOドナー）：SIN-1

IDDMは膵臓β細胞によるインスリン産生の低下に起因することは公知である。NID
DMはインスリン分泌の欠陥とインスリン作用との間の動的相互作用に起因する異質性疾
患（heterogeneous disease）であることが知られている。

【0006】

β細胞障害の原因メカニズムは完全には解明されていないが、末梢インスリン抵抗性によ
りβ細胞に求められる長期（慢性）要求および／または高血糖の作用によるβ細胞機能の
阻害、に関係する可能性がある。β細胞障害は、「前糖尿病」の患者において独立した固

有の障害として起こることもある。N I D D Mは、生殖可能年齢の女性における最も普通の内分泌障害である多嚢胞性卵巣症候群の患者といった、ある種の危険集団から発生することが多い。

【0007】

N Oドナー薬剤は、虚血性心疾患や心不全の治療に広く使用されている。かかる薬剤は、異なる投与経路：非経口（静脈内、筋肉内、皮下）、経皮（パッチもしくは軟膏）、直腸もしくは経腸（舌下、バツカル、液体もしくは固体形態の経口）で、多様な処方組成物として使用できる。

【0008】

N Oドナーには、非酵素性N Oドナーと酵素性N Oドナーという2つの基本グループがある。非酵素性N Oドナーは化学分解により自然にN Oを放出するのに対し、酵素性N Oドナーは酵素過程を必要とする。 10

【0009】

非酵素性N Oドナーとしては、シドノニミン誘導体（S I N-1）、ニトロプルシドナトリウム、S-ニトロソーN-アセチル-D, L-ペニシラミン、亜硝酸ナトリウムが挙げられる。

【0010】

酵素性N OドナーとしてはN T G、I S M N、I S D N、エリスリチル・テトラニトレート、ペンタエリスリトール・テトラニトレート、メチルプロピルプロパンジオールニトレート、プロパチル・ニトレート、トルニトレート、テニトラミン、ニコランジルが挙げられる。ニトログリセリンは酵素性N Oドナーの基本形である。 20

【0011】

最近、非酵素性N OドナーのS I N-1が、単離された膵島（ランゲルハンス島）におけるインスリン放出を阻害することが報告された（Am. J. Physiol. 1996, 271:C1098-C1102）。さらに、S I N-1、亜硝酸ナトリウム、ニトロプルシドナトリウム、およびS-ニトロソーN-アセチル-D, L-ペニシラミンといった非酵素性N Oドナーを用いた肝臓でのN O産生の刺激により、インスリン感受性が増大することが報告された（特許出願No. P C T / U S 9 9 / 2 3 0 9 8）。

【0012】

酵素性N Oドナーを用いることが我々の発明の基本的認識であり、S I N-1のような非 30
酵素性N Oドナーは糖尿病の治療には適していない。これは次のようにまとめられる。

【0013】

酵素性N Oドナー類は直径が $100\ \mu\text{m}$ より小さい冠状血管内ではN Oを放出しないことが知られている。従って、それらは、冠状血管系内の狭窄部や側副血管を含む心外膜下動脈を拡張するものの、冠状微小血管、即ち、抵抗性冠状血管は拡張しない。この選択的な効果のため、徐 Ca^{2+} チャネルブロッカもしくはホスホジエステラーゼ阻害剤のような他の純粋な血管拡張薬に特徴的な「冠状盗血」現象の危険性が皆無または最小限であるため、酵素性N Oドナーは「安全な冠状血管拡張薬」となる。しかるに、非酵素性N Oドナーは（自発的N O放出のため）、導通性（ $>100\ \mu\text{m}$ ）および抵抗性（ $<100\ \mu\text{m}$ ）のどちらの冠状血管をも拡張することが知られている。 40

【0014】

血管作用以外に、酵素性N Oドナーは、血小板凝固、心筋細胞への Ca^{2+} 侵入の阻害、アドレナリン作動性心臓神経終末からのカテコールアミン放出の阻害、ならびに中枢神経系や、さらに免疫系における他の作用といった、いくつかの有利な生物学的作用を引き出すことが知られている。

【0015】

非酵素性N Oドナーは、次にまとめたようにいくつかの望ましくない作用を有する：最近の刊行物によると、非酵素性N Oドナーが産生するN Oは、I D D Mにつながる膵臓 β 細胞の破壊に重要な役割を果たす。従って、N I D D Mにおけるインスリン感受性を高めるための非酵素性N Oドナーを用いた療法は臨床学的に禁忌とされる。このことは、こ 50

これらの化合物が糖尿病を悪化させることを意味する。さらに、いわゆる「死の四重奏」（N I D D M、肥満、異常脂血症、および高血圧）の死亡率は、主に（80%）虚血性心疾患および／または心不全によるものである。化学分解中に、S I N-1は、スーパーオキシド（超酸化物）アニオン（ O_2^- ）およびNOを生ずることが知られており、これら2つのラジカルの化学反応はペルオキシ亜硝酸イオン（ $ONOO^-$ ）を生じ、このイオンの毒性は周知である（Exp. Toxicol. Pathol. 1999, 51: 517-21）。

【0016】

非酵索性NOドナーの細胞毒性作用も報告された。

臨床研究（Matabolism 2000, 49: 313-318）において、ニトロプルシドナトリウムがヒトのインスリン媒介グルコース取込みを増大させるだろうという仮説が試験された。対照群ではオイグリセミック・クランププロトコルを用いてインスリンを輸注した。ニトロプルシドナトリウムの全身輸注は若年と老年のいずれの被験者でもインスリン媒介グルコース配剤を増大させないことが判明した。

【0017】

N I D D Mは、最初のうちは公知の経口抗糖尿病薬（スルホニル尿素類、ビグアニド類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、安息香酸誘導体、チアゾリジンジオン類、 $\alpha 2$ -受容体拮抗薬等）による単剤療法で治療できるが、最終的にはこれらの複数の化合物の併用が必要となり、大部分の患者では、さらにインスリン療法も必要となることが知られている。I D D MおよびN I D D Mにおける血中グルコース濃度の長期管理は悪化の発生率を低下させ、悪化までの期間を延長するが、糖尿病性の網膜症、腎障害および神経障害といった合併症を抑制することはない（J. Natl. Med. Assoc. 1999, 91: 389-395; Ann Intern Med. 1999, 131: 281-303）。

【0018】

かくして、本発明の認識は下記を包含する：

- a) 酵索性NOドナーの単剤療法は、ヒトおよび他の哺乳動物において血糖低下／抗高血糖効果を生ずる、および
- b) 酵索性NOドナーと抗糖尿病性有効成分、特に経口薬剤、との併用は、普通に起こるN I D D Mの合併症である心筋虚血に対する保護を与えると同時に、抗糖尿病性有効成分の血糖低下／抗高血糖効果の増大を生じ、さらに酵索性NOドナーのインスリン感受性増大効果のために血糖低下効果の程度が減少する。

【0019】

既に上で指摘したように、本発明の1目的は、場合により2以上の薬剤組成物を含んでもよい、糖尿病の全ての種類、段階および合併症を包含し、従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包含し、さらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患も包含する糖尿病の治療および予防用の薬剤混合物であって、該組成物の少なくとも1つが、有効量の少なくとも1種の酵索性NOドナー有効成分を含有し、場合により有効量の少なくとも1種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、薬剤混合物である。

【0020】

本発明の別の目的は、有効量の少なくとも1種の酵索性NOドナーを含有する少なくとも1種の組成物と、有効量の抗糖尿病性有効成分を含有する少なくとも1種の組成物とを含み、いずれの組成物も場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、薬剤混合物である。

【0021】

本発明の別の目的は、有効量の少なくとも1種の酵索性NOドナー有効成分を含有し、場合により有効量の少なくとも1種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、糖尿病の全ての種類、段階及び合併症を包含し、従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併

症を包含し、さらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患も包含する糖尿病の治療および予防用の薬剤組成物である。

【0022】

上記から、本発明に係る組合わせは、本発明の下記の3つの態様を包含することは明らかである：NOドナーを含有する処方（組成物）、NOドナーと抗糖尿病薬の両方を一緒に含有する処方、およびNOドナーと抗糖尿病薬が別個の処方中に存在する2以上の処方（組成物）。

【0023】

本発明の別の側面は、糖尿病関連合併症、好ましくは糖尿病性の神経障害、網膜症および腎障害といった糖尿病性の微小血管の問題、ならびに糖尿病に関連する虚血性心疾患、特に心筋虚血性心疾患、胃腸運動性の障害、特に胃不全麻痺、およびオッディ括約筋の問題、ならびに多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）といった前糖尿病疾患、ならびに妊娠性糖尿病症候群（GDM）、の治療および予防用の混合物または組成物である。

10

【0024】

本発明の混合物または組成物は、酵素性NOドナーとして有機ニトレート化合物を、および抗糖尿病性有効成分として、インスリンまたは経口抗糖尿病性有効成分、好ましくはチアゾリジンジオン、ピグアニド誘導体、 α -グルコシダーゼ阻害剤、 α 2-アドレナリン作動性拮抗薬、および／またはスルホンアミド化合物、好ましくはスルホニル尿素化合物を含有していてもよい。

【0025】

好適態様によると、酵素性NOドナーは、ニトログリセリン（NTG）、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体（ISMN）、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体（ISDN）、エリスリチル・テトラニトレート、ペンタエリスリトール・テトラニトレート、メチルプロピルプロパンジオール・ジニトレート、プロパチル・ニトレート、トルニトレート、テニトラミンならびに／またはニコランジルであり、抗糖尿病性有効成分は、インスリン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、メグリチニド類似物、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロバミド、グリベンクラミド、グリボルヌリド、グリブタミド、グリクラジド、グリピジド、グリメピリド、グリキドン、グリセンチド、グリソラミド、グリソキセピド、グリブゾール、グリクロピラミド、グリシクラミド、グリミジン遊離酸およびその塩類、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、イダゾキサン、アカルボース、ミグリトール、ならびに／またはボグリボースである。

20

30

【0026】

本発明の重要な態様は、酵素性NOドナーとして、ニトログリセリン、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体を含有し、抗糖尿病性有効成分として、インスリン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、グリベンクラミド、メトホルミン、および／またはイダゾキサンを含有する、混合物または組成物である。

【0027】

本発明に係る組成物は、制御（持続）放出および通常放出用の、非経口（静脈内、筋肉内、皮下）、経皮（パッチもしくは軟膏）、経口液体もしくは固体（錠剤、噴霧剤、液体）、直腸、鼻、舌下、バツカル投与のための直接医療用に処方されうる。

40

【0028】

本発明の別の重要な側面は、本発明の新規なインスリン感受性増大効果に関係する有効（投与）量が、大部分の有効物質の既知効果に関係する通常の投与量よりかなり低い（下記の好適態様のデータを参照）ことを我々が見出したということである。

【0029】

我々の結果は、心臓および血管系に及ぼす有利な効果に加えて、ニトログリセリン、イソソルビド-5-モノニトレート、および残り全ての酵素性NOドナーは、安定狭心症の治

50

療に使用する（表1参照）のより低い用量で、健康およびインスリン抵抗性の患者および哺乳動物におけるインスリン感受性に影響する代謝効果を生ずることを初めて示した。

【0030】

より高い用量は、患者が虚血性心疾患という「古典的」疾患に対する治療も必要となる場合だけに必要となる。

本発明の好適態様は下記のNO治療単独に対して各剤の1日または1時間当たりの有効量が下記の通りである処方である：

NTG持効性、経口	0.5～31.2 mg	
NTG経皮軟膏	0.2～0.8 mg/hour	
NTG経皮パッチ	0.2～0.8 mg/hour	10
ISDN錠剤、カプセル剤	0.3～135 mg	
ISDN持効性、経口	0.2～160 mg	
ISDN経皮	3～180 mg	
ISMN錠剤、カプセル剤	1～40 mg	
ISMN持効性、経口	2～240 mg	
ISMN経皮	40～300 mg。	

【0031】

好ましい混合物または組成物は、下記の2種類の有効成分の組合わせを、下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量を用いて含む：

a) 酵素性NOドナーとして：

NTG遅効性、経口	0.26～31.2 mg	
NTG経皮	0.02～0.8 mg/hour	
NTG経皮軟膏	0.02～0.8 mg/hour	
ISDN経口	0.1～135 mg	
ISDN遅効性、経口	0.2～160 mg	
ISDN経皮	3～180 mg	
ISMN経口	0.1～120 mg	
ISMN遅効性、経口	0.2～240 mg	
ISMN経皮	3～300 mg	

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0.75～14 mg	
メトホルミン、経口	50～3000 mg	
グリブリド	0.1～100 mg	
イダゾキサラン、経口	20～600 mg	
トログリタゾン	20～600 mg	
ピオグリタゾン	5～50 mg	
ロシグリタゾン	5～50 mg	
インスリン、静脈内	4～500 U/ml。	

【0032】

本発明の目的のために、3種以上の有効成分も適用可能である。下記のバリエーションは上に例示した有効量を用いた好ましい組合わせである：

酵素性NOドナー、スルホニル尿素、および／もしくはピグアニド誘導体；または
酵素性NOドナー、スルホニル尿素、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または

酵素性NOドナー、スルホニル尿素誘導体、および／もしくはインスリン；または
酵素性NOドナー、ピグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または
酵素性NOドナー、ピグアニド誘導体、および／もしくはインスリン；または
酵素性NOドナー、チアゾリジンジオン誘導体、および／もしくはインスリン；または
酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ピグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または

10

20

30

40

50

酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ピグアニド、チアゾリジンジオン誘導体、および／もしくはインスリン。

【0033】

本発明は、薬剤に許容される通常の担体および／または薬剤に許容される用途のための他の佐剤を用いて、直接医療用途のための有効量の有効物質を処方することにより、本発明の混合物または組成物を製造する方法にも関する。

【0034】

本発明の別の目的は、糖尿病の全ての種類、段階および合併症を包含し、従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包含し、さらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患も包含する糖尿病の治療および予防方法であって、そのような治療を必要とする患者に、場合により2以上の薬剤組成物を含んでいてもよい薬剤混合物であって、該組成物の少なくとも1つが、有効量の少なくとも1種の酵素性酸化窒素ドナー有効成分を含有し、場合により有効量の少なくとも1種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、有効量の薬剤混合物を投与することによる方法である。

【0035】

治療に使用する薬剤混合物は、有効量の少なくとも1種の酵素性NOドナーを含有する少なくとも1種の組成物と、有効量の抗糖尿病性有効成分を含有する少なくとも1種の組成物とを含むものでもよく、いずれの組成物も場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい。

【0036】

治療は、有効量の少なくとも1種の酵素性NOドナー有効成分を含有する薬剤組成物を用いて実施してもよい。この組成物は、場合により、有効量の少なくとも1種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい。

【0037】

本発明の別の目的は、糖尿病関連合併症、特に糖尿病性の神経障害、網膜症および腎障害といった糖尿病性の微小血管の問題、および心筋虚血性心疾患といった糖尿病に関連する虚血性心疾患、ならびに胃腸運動性の障害、好ましくは胃不全麻痺、およびオッドイ括約筋の問題、および前糖尿病疾患、好ましくは多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、および妊娠性糖尿病症候群（GDM）、の治療および予防方法であって、かかる治療を必要とする患者に、本発明に係る有効量の混合物または組成物を投与することによる方法である。

【0038】

好適態様によると、治療は、酵素性NOドナーとして有機ニトレート化合物を、および抗糖尿病性有効成分として、インスリン、経口抗糖尿病性有効成分、好ましくはチアゾリジンジオン、ピグアニド誘導体、 α -グルコシダーゼ阻害剤、 α 2-アドレナリン作動性拮抗薬および／またはスルホンアミド化合物、好ましくはスルホニル尿素化合物を投与することにより行われる。

【0039】

好ましい方法は、そのような治療を必要とする患者に、酵素性NOドナーとして、ニトログリセリン（NTG）、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体（ISMN）、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体（ISDN）、エリスリチル・テトラニトレート、ペンタエリスリトールテトラニトレート、メチルプロピルプロパンジオールジニトレート、プロパチル・ニトレート、トルニトレート、テニトラミンならびに／またはニコランジルを、そして抗糖尿病性有効成分として、インスリン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、メグリチニド類似物、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド、グリボルヌリド、グリブタミド、グリクラジド、グリピジド、グリメピリド、グリキドン、グリセンチド、グリソラミド、グリソキセピド、グリブゾール、グリクロピラミド、グリシクラミド、グリミジン遊離酸およびその塩類、メタヘキサミド、トラザミド、

トルブタミド、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、イダゾキサン、アカルボース、ミグリトール、ならびに／またはボグリボースを含有する、有効量の薬剤混合物または組成物を投与することを含む。

【0040】

好ましい方法は、酵素性NOドナーとして、ニトログリセリン、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体を、抗糖尿病性有効成分として、インスリン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、グリベンクラミド、メトホルミン、イダゾキサンを、有効量投与することからなる。

【0041】

より詳しくは、酵素性NOドナーとしてニトログリセリンを、そして抗糖尿病性有効成分として、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはメトホルミンを有効量投与することが好ましい。

【0042】

本発明の別の目的は、下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って組成物を投与することによる、単剤療法による治療方法である：

NTG持効性、経口	0.5～31.2 mg
NTG経皮軟膏	0.2～0.8 mg/hour
NTG経皮パッチ	0.2～0.8 mg/hour
ISDN錠剤、カプセル剤	0.3～135 mg
ISDN持効性、経口	0.2～160 mg
ISDN経皮	3～180 mg
ISMN錠剤、カプセル剤	1～40 mg
ISMN持効性、経口	2～240 mg
ISMN経皮	40～300 mg。

【0043】

本発明の別の目的は、2種類の有効物質を用いて、下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することによる、併用療法による治療方法である：

a) 酵素性NOドナーとして：

NTG遅効性、経口	0.26～31.2 mg
NTG経皮	0.02～0.8 mg/hour
NTG経皮軟膏	0.02～0.8 mg/hour
ISDN経口	0.1～135 mg
ISDN遅効性、経口	0.2～160 mg
ISDN経皮	3～180 mg
ISMN経口	0.1～120 mg
ISMN遅効性、経口	0.2～240 mg
ISMN経皮	3～300 mg

b) 経口抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0.75～14 mg
メトホルミン、経口	50～3000 mg
グリブライド	0.1～100 mg
イダゾキサン、経口	20～600 mg
トログリタゾン	20～600 mg
ピオグリタゾン	5～50 mg
ロシグリタゾン	5～50 mg
インスリン、静脈内	4～500 U/ml。

【0044】

本発明の別の目的は、下記の3以上の有効物質の組合わせを用いて、上述した1日または

10

20

30

40

50

1時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することによる併用療法による治療方法である：

酵素性NOドナー、スルホニル尿素、および／もしくはビグアニド誘導体；または酵素性NOドナー、スルホニル尿素、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または

酵素性NOドナー、スルホニル尿素誘導体、および／もしくはインスリン；または

酵素性NOドナー、ビグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または

酵素性NOドナー、ビグアニド誘導体、および／もしくはインスリン；または

酵素性NOドナー、チアゾリジンジオン誘導体、および／もしくはインスリン；または

酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビグアニド、および／もしくはチアゾリジンジオン誘導体；または

酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビグアニド、チアゾリジンジオン誘導体、および／もしくはインスリン。

【0045】

本発明の主要な利点の一部を下記にまとめる：

酵素性NOドナーの基本形であるニトログリセリンがヒトにおけるインスリン感受性を高め、従ってスルホニル尿素類と酵素性NOドナーとの組み合わせは、特に虚血性心疾患の危険がある患者におけるNIDDM代謝障害の抑制に融合した利益を生じた。

【0046】

スルホニル尿素－酵素性NOドナーの組み合わせから得られる利益の別の側面は、糖尿病における胃腸運動性障害の罹患率から派生する。このような変調は、糖尿病のもう1つの主要な合併症、即ち、糖尿病性神経障害から生ずると考えられる。その結果、胃腸の運動性に障害が起こり（糖尿病性胃不全麻痺）、また胆嚢とオッディ括約筋の運動性にも障害が起こる。後者は、糖尿病における胆石疾患の発生において極めて重要である。さらに、K_{ATP}活性化はオッディ括約筋のニトロ作動性（nitroergic）弛緩における重要なメカニズムであり、従って、スルホニル尿素誘導体は、糖尿病が存在しない場合でも、生理的なオッディ括約筋の弛緩機能を少なくとも部分的にブロックする可能性がある。そのため、スルホニル尿素誘導体を酵素性NOドナーと併用した場合、グルコース代謝への相乗効果を生ずる以外に、この併用は特にオッディ括約筋に関して、胃腸括約筋機能の保持を支える。最後に、酵素性NOドナーの共存下でのスルホニル尿素類の抗糖尿病の用量は、単剤療法における用量より少ないので、低血糖の危険性もより低くなる。

【0047】

ビグアニド類の1種であるメトホルミンは、肥満したNIDDM患者を治療す。しかし、低発生率で乳酸アシドーシスを誘発することに加えて、この薬剤は心臓および呼吸器不全においては禁忌となっていた。酵素性NOドナーのインスリン感受性増大効果のため、血中グルコース低下効果に及ぼす酵素性NOドナーとメトホルミンとの間の増強性の相乗作用により、メトホルミンの抗糖尿病のための用量を低下させることが可能となり、さらに、酵素性NOドナーにより得られる血管作用と直接的な心筋保護は、心筋疾患の危険性があるNIDDM患者におけるメトホルミン治療をより安全にするであろう。

【0048】

α-グルコシダーゼ阻害剤の主な欠点は、浸透圧作用と、未消化炭水化物の細菌発酵の両方に起因する胃腸不耐性であった。しかし、これらの作用は用量依存性を示した。

【0049】

酵素性NOドナーはさらに、インスリンの血糖低下性能に対する増強効果と共に、インスリン放出を減少させるので、酵素性NOドナーとアカルボースとを併用すると、アカルボースの抗低血糖のための用量が低減することになり、従って、その胃腸への副作用が低減しよう。

【0050】

チアゾリジンジオン類の使用の主な欠点は、貧血および肝障害を生ずる、それらの用量依存性の毒性作用に由来する。チアゾリジンジオン類と酵素性NOドナー類とを併用すると

10

20

30

40

50

、チアゾリジンジオン類の抗糖尿病のための用量が低減し、それらの毒性作用を生ずる可能性も低減する。また、この2種類の薬剤の心筋虚血に対する保護効果のため、N I D D M患者における虚血性心疾患の発生率はさらに低減する。

【0051】

糖尿病状態では、インスリン感受性を高める酵素性NOドナーの効力は、インスリン放出を抑える血糖低下作用に味方する、それらのインスリン放出への阻害作用に打ち勝つ。また、酵素性NOドナーは、 $\alpha 2$ -受容体拮抗薬の血圧上昇作用を打ち消し、さらに虚血性の心臓に対して保護を与える。

【0052】

酵素性NOドナーはインスリン感受性を高めるので、インスリンと酵素性NOドナーとの併用は、インスリン治療が可能である場合に、インスリン投与量の低減および投与頻度の減少を伴う。従って、体重増加とインスリン抵抗性という長期インスリン療法の最も重要な2つの合併症の危険性が著しく低減する。

【0053】

下記実施例は、制限を意図なしに、本発明の各種態様を例示する。

【0054】

【実施例】

方法1

ヒトのグルコース刺激インスリン放出に及ぼすニトログリセリンの効果

20人のボランティアを試験した。全員が高血圧、糖尿病、または喫煙の履歴を有していなかった。

【0055】

2回の経口グルコース負荷試験（OGTT）の間に、ボランティアたちはランダムに、有効な N I T R O D E R M T T S 10（約0.4 mg/hour のニトログリセリンを放出）またはプラシーボのいずれかのパッチを受けた。試験は、二重盲検法で実施し、評価した。患者は午前8時にグルコース溶液を投与された。絶食中（グルコース投与の直前）と、グルコース負荷の15、30、60、90、120 および180分後に、静脈血試料を採取した。これらの試料を血漿グルコース濃度（ mmol l^{-1} ）および免疫反応性インスリン応答（ $\mu\text{U ml}^{-1}$ ）について評価した。血漿グルコース濃度はグルコース・オキシダーゼ法を用いて自動分析機により測定した。免疫応答性インスリン濃度は、抗ヒト抗体を用いてラジオイムノアッセイ法により評価した。試験中、2つのECGリード（I IおよびV₁ またはV₆）と動脈血圧とを連続的に監視した。

【0056】

ニトログリセリンは、プラシーボパッチ群における対応する値に比べて、経口グルコース負荷に応答したインスリン増大を著しく減少させた。これら2つの群において血漿グルコース濃度には差がなかった [図1および表I（[表3]）]。

【0057】

方法2

動物および外科的処置

実験は、Am. J. Physiol. 1994, Heart Circ. Physiol, 35:H2033-H2041 およびJ. Moll Cell. Cardiol. 1997, 29:1977-1983 に記載のように収容した、体重 3.0~3.5 kgの成熟、雄性ニュージーランド白ラビットを用いて行った。

【0058】

心臓電気生理学および血行力学：

右空洞内エレクトログラム、胸部リードECG、左心室血圧曲線、およびMABPを連続的に上記のように記録した。

【0059】

心室過重駆動ペーシングにより誘発させた全心筋虚血：

全心筋虚血の誘発は、上記の方法に基づいていた。

ラビットにおける実験的高脂血症およびインスリン抵抗性

成熟雄性ニュージーランド白ラビットに、1.5%のコレステロールを富化した実験室用固形飼料を8~12週の期間にわたって給餌する（アテローム性動脈硬化症群）。我々の実験によると、この期間にわたってコレステロール富化食餌にさらすと、血清全コレステロール濃度の20倍近い増大、大動脈損傷表面積が55%のインスリン刺激グルコース取込みの低下、および胸大動脈からのリングの内皮依存性緩和の約50%の低下をラビットにおいて生ずる。

【0060】

神経伝導速度の検討：

この系統の実験は知覚神経障害を検証／除外するために行われた。左伏在神経伝導速度を Eur J. Pharmacol 1999, 386:83-88に記載のようにして測定した。 10

【0061】

インスリン感受性／インスリン抵抗性の測定：

インスリン感受性および／またはインスリン抵抗性を評価するため、高インスリン血症（100 μ U/ml）オイグリセミック（5.5 mM/l）グルコース・クランピングを使用した。血中グルコース濃度を5.5 mM/lに保持するための、mg/kg/minで表されるグルコース輸注速度の値としてグルコース・クランピング値（M）を求めた。

【0062】

結果

1. 正常な意識のあるラビットのインスリン感受性に及ぼすニトログリセリンとグリベンクラミド、メトホルミン、トログリタゾンまたはイダゾキサンの間の相互作用：図2Aおよび表II（[表4]）に示すように、高インスリン血症およびオイグリセミックグルコース・クランピングのM値は、トログリタゾン（3日間にわたる70 mg/kg/day経口）の存在下で著しく増大した。メトホルミン（3日間にわたる5 mg/kg/day 静脈内）またはグリベンクラミド（グルコース輸注の10分前に1 mg/kg 静脈内）もしくはイダゾキサン（2 mg/kg 静脈内）は効果がなかった。

【0063】

0.07 mg/kg/minの経皮ニトログリセリンの存在下では、トログリタゾンまたはメトホルミンを併用した時にM値はやはり著しく増大する（図2A、表II）。
2. 高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットのインスリン感受性に及ぼすニトログリセリンとグリベンクラミド、メトホルミン、トログリタゾンまたはイダゾキサンの間の相互作用：

ニトログリセリン（0.07 mg/kg/h）の存在下で、高インスリン血症およびオイグリセミックグルコース・クランピングのM値は、図2Bに示すように増大した（対照2、表II）。ニトログリセリンとトログリタゾン（3日間にわたる70 mg/kg/day経口）、メトホルミン（3日間にわたる5 mg/kg/day 静脈内）、グリベンクラミド（グルコース輸注の10分前に1 mg/kg 静脈内）またはイダゾキサン（2 mg/kg 静脈内）との共存下では、M値はやはりプラシーボパッチ群に比べて著しく増大する（図2B、表II）。 40

【0064】

3. 正常な意識のあるラビットのインスリン感受性に及ぼすイソソルビド-5-モノニトレートとメトホルミンとの間の相互作用：
イソソルビド-5-モノニトレート（ISMN）（1 mg/kg/day, Ollicard 40, Solvay Pharma, ドイツ、ハノーバー）による治療の後、高インスリン血症およびオイグリセミックグルコース・クランピングのM値は、対照 [図3、プラシーボ1；表III（[表5]）] の値に比べて増大した。メトホルミン（3日間にわたる100 mg/kg/day 経口）は何の効果もなかったが、ISMNの 50

存在下では、メトホルミンはM値の著しい増大を引き出した（図3、表III）。

【0065】

4. 高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットのインスリン感受性に及ぼすイソソルビド-5-モノニトレートとメトホルミンとの間の相互作用：

イソソルビド-5-モノニトレート（ISMN）（5 mg/kg/day, Oliscard 40, Solvay Pharma, ドイツ、ハノーバー）による治療の後、高インスリン血症およびオイグリセミックグルコース・クランピングのM値は、対照（図3、プラシーボ2）の値に比べて著しく増大した。メトホルミン（3日間にわたる100 mg/kg/day 経口）単独およびISMNとメトホルミンとの併用は、いずれもM値の著しい増大を引き出した（図3、表III）。

10

【0066】

5. 高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットのインスリン感受性に及ぼす酵素性NOドナーとインスリン感受性増大化合物との間の相乗作用：

既知のインスリン感受性増大化合物（メトホルミン、トログリタゾン）と併用した酵素性NOドナー（ニトログリセリン、ISMN）は、図4Bおよび表IV（[表6]）に示すように、インスリン感受性に相乗効果（有効性の増大）を生じた。

【0067】

6. 高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットにおける酵素性NOドナーとインスリン感受性を増大させない抗高血糖性化合物との間の相乗作用：

ニトログリセリンを、インスリン感受性の増大効果を持たない抗高血糖性化合物（グリベンクラミド、イダゾキサラン）と併用した場合、血糖コントロールへの相乗効果（有効性の増大）を生じた（図4B、表IV）。

20

【0068】

ニトログリセリンとグリベンクラミドとの併用は、代謝作用だけでなく、抗虚血作用に対しても同様に相乗効果を生じた [図6B、表VI（[表8]）]。

7. ストレプトゾトシン糖尿病の麻酔下のラビットの大腿神経伝導速度に及ぼすニトログリセリンとグリベンクラミド、メトホルミン、トログリタゾンまたはイダゾキサランとの間の相互作用：

ストレプトゾトシン（40 mg/kg 静脈内）は、ストレプトゾトシン注射から8週後に測定して、それぞれ大腿 "A" および "C" 線維の神経伝達速度の低下を生じた。ニトログリセリン（3日間にわたって、12時間パッチ貼付・12時間パッチなし）は、"A" 線維の伝導は取るに足らない改善（データを示さず）であったが、"C" 線維の神経伝導は著しく向上させた [図5A、表V（[表7]）]。トログリタゾンも、またグリベンクラミド、イダゾキサランもしくはメトホルミンのいずれも、ストレプトゾトシン糖尿病モデルにおける神経伝導速度に何の効果も生じなかった。これらの薬剤のどれも、ニトログリセリンと併用すると、ニトログリセリン単独で見られたのに似たストレプトゾトシン糖尿病動物における伝導速度の改善を生じた。

30

【0069】

8. 高脂血症誘発インスリン抵抗性の麻酔下のラビットの大腿神経伝導速度に及ぼす酵素性NOドナーとインスリン感受性増大化合物との間の相乗作用：

40

8週間のアテローム発生性食餌は、"C" 線維の神経伝導速度の低下を生じた（図5B、対照1、表V）。この低下は、ニトログリセリンまたはトログリタゾンにより緩和された（図5B、対照2、表V）。これらの両薬剤を一緒に投与すると、"C" 線維神経伝導速度の値はさらに増大し、薬剤を全く投与しない健康なラビットでの測定値と有意には違わなくなった（図5B、表V）。

【0070】

9. 正常な意識のあるラビットのペーシング誘発心筋虚血に及ぼすニトログリセリンとグリベンクラミド、メトホルミン、トログリタゾンまたはイダゾキサランとの間の相互作用：

トリグリタゾンおよびニトログリセリンは、腔内性STセグメント上昇を著しく減少させ

50

た（図6A、表VI）が、メトホルミンおよびグリベンクラミドは効果がなかった。

【0071】

ニトログリセリンをトログリタゾン、グリベンクラミド、メトホルミンまたはイダゾキサシと併用すると、それぞれの組み合わせが、ニトログリセリン単独により生ずるのに似た抗虚血効果を生じた（図6A、表VI）。

【0072】

10. 高コレステロール血症、インスリン抵抗性の意識のあるラビットのペーシング誘発心筋虚血に及ぼすニトログリセリンとグリベンクラミド、メトホルミン、トログリタゾンまたはイダゾキサシとの間の相互作用：

ニトログリセリンは腔内性STセグメント上昇を著しく減少させた（図6B、対照2、表VI）。トログリタゾンも、ニトログリセリンもニトログリセリンが生ずるのより大きさは小さかったが、抗虚血効果を誘発した。メトホルミンおよびグリベンクラミドは効果がなかった。イダゾキサシは、VOP（心室過剰駆動ペーシング）により生じさせた虚血変化をさらに悪化させ（図6B、表VI）、さらにVOPはインスリン抵抗性動物に心室性期外収縮を誘発した。

10

【0073】

ニトログリセリンをトログリタゾンと併用すると、抗虚血効果はニトログリセリン単独が誘発するものを超えた（図6B、表VI）。ニトログリセリン+メトホルミン、ニトログリセリン+グリベンクラミドは、ニトログリセリン単独で見られたのとほぼ同じ大きさの抗虚血効果を生じた。

20

【0074】

11. 正常な意識のあるラビットのインスリン感受性及び心室ペーシング誘発心筋虚血に対する経口拡大放出イソソルビド-5-モノニトレートの用量の閾値：

ISMNの代謝（インスリン感受性増大）および抗虚血（STセグメント上昇の変化）用の用量範囲を比較するため、1、2、および4mg/kg 経口ISMNの効果を試験した。1mg/kg は効果がなかったが、2mg/kg は著しい代謝効果を生じたものの、抗虚血効果は統計学的に有意ではなかった。ISMNの4mg/kg 以上の用量は、代謝効果と、抗虚血効果もあった〔図7、表VII（〔表9〕）〕。インスリン感受性増大効果の用量の閾値は2mg/kg であり、抗虚血効果の用量の閾値の50%であった。

30

【0075】

調節放出性ISMN製剤の通常のヒト抗狭心症（抗虚血）用量は、30～240 mg/dayである。抗狭心症の用量の閾値は30 mg/day である。

ヒト用量：15 mg 遅効性ISMN+250 mg 遅効性メトホルミン

実験結果の評価：

我々の結果は、心臓および血管系に対する有利な効果に加え、ニトログリセリン、ISMN、およびその他すべての酵索性NOドナーが、安定狭心症の治療に使用する用量（表1参照）と同一か、それより低い用量で、健康およびインスリン抵抗性の患者および哺乳動物におけるインスリン感受性に影響する代謝効果を生ずることを、初めて示した。

【0076】

酵索性NOドナーを抗虚血の用量範囲（対応する表を参照）で投与すると、冠動脈疾患のある患者および哺乳動物における潜在的に危険性のある食後の血行力学調節に影響する追加の代謝効果を生ずる。

40

【0077】

既知の抗高血糖性化合物と酵索性NOドナーとの併用は、インスリン感受性に対して相乗効果を生ずる。

【0078】

【表1】

安定狭心症の治療に用いる酵素性NOドナーの用量

	薬剤	形態	mg	1日の投与
1.	NTG	舌下錠剤	0.3~0.6	1~3回または活動の2~5分前
2.	NTG	舌下噴霧剤	0.4~0.8	1~3回または活動の2~5分前
3.	NTG	バツカル錠剤	1~3	3回または活動の2~5分前
4.	NTG	持効性、経口	2.6~10.4	2~3回
5.	NTG	経皮軟膏、2%	1~10 cm (7.5~30 mg)	3~4回
6.	NTG	経皮パッチ	0.2~0.8 mg/hr	1回
7.	ISDN	経口噴霧剤	1.25~3.75	1~3回または活動の2~5分前
8.	ISDN	舌下錠剤	2.5~10	活動の5~10分前
9.	ISDN	錠剤、カプセル剤	10~45	3回
10.	ISDN	持効性、経口	20~80	1~2回
11.	ISDN	経皮	30~90	1~2回
12.	ISMN	錠剤、カプセル剤	10~20	2回
13.	ISMN	持効性、経口	30~240	1回

10

20

【0079】

【表2】

健康なボランティアの経口グルコース負荷試験(OGTT)
に及ぼす経皮ニトログリセリンの影響

30

	プラシーボパッチ		有効パッチ	
試料採取	グルコース, mmol l ⁻¹	インスリン, μU ml ⁻¹	グルコース, mmol l ⁻¹	インスリン, μU ml ⁻¹
0 (対照)	4.8±0.2	9.1±0.9	4.2±0.3	8.2±0.9
15 分	7.4±0.5 +	77.7±3.3 +	7.3±1.1 +	38.9±4.4 **
30 分	6.9±0.7 +	78.8±6.1 +	6.1±0.6 +	36.3±5.0 **
60 分	5.3±0.4 +	44.3±3.1 +	5.5±0.4	25.6±3.3 **
90 分	4.4±0.2	30.6±3.7 +	4.7±0.7	24.1±2.9 **
120 分	3.8±0.4	16.8±3.3 +	4.2±0.3	15.2±2.4 +
180 分	4.1±0.4	12.1±3.1	4.5±0.5	14.4±2.6

40

データは20人の患者で得られた平均値±標準偏差

+: p<0.05で"0"時の値と異なる; * プラシーボ vs 有効パッチがp<0.05

【0080】

【表3】

50

表Ⅰ： ヒトのボランティアの経口グルコース負荷試験 に及ぼす経皮ニトログリセリンの効果				
試料採取 (min)	プラシーボパッチ		有効パッチ	
	グルコース (mmol L ⁻¹)	インスリン (μU mL ⁻¹)	グルコース (mmol L ⁻¹)	インスリン (μU mL ⁻¹)
0 (対照)	4.8±0.2	9.1±0.9	4.2±0.3	8.2±0.9
15	7.4±0.5	77.7±3.3	7.3±1.1	38.9±4.4
30	6.9±0.7	78.8±6.1	6.1±0.6	36.3±5.0
60	5.3±0.4	44.3±3.1	5.5±0.4	25.6±3.3
90	4.4±0.2	30.6±3.7	4.7±0.7	24.1±2.9
120	3.8±0.4	16.8±3.3	4.2±0.3	15.2±2.4
180	4.1±0.4	12.1±3.1	4.5±0.5	14.4±2.6
データは20人の患者で得られた平均値±標準偏差				

10

20

【 0 0 8 1 】

【 表 4 】

表Ⅱ ラビットのインスリン感受性に及ぼす異なる治療の相互作用				
	グルコース輸注速度 (mg/kg/min)			
	正常なラビット		高コレステロール血症で インスリン抵抗性のラビット	
	プラシーボ パッチ	有効パッチ (ニトログリセリン 0.07 mg/kg/h)	プラシーボ パッチ	有効パッチ (ニトログリセリン 0.07 mg/kg/h)
対照	14.667±0.8165 n=6	16.857±1.0690 n=7	9.000±1.0954 n=6	12.667±1.0328 n=6
トログリゲン, n=6 (70 mg/kg p. os)	17.167±0.7528	19.333±1.0328	11.000±1.8974	14.667±1.2111
メトホルミン, n=6 (5 mg/kg i. v.)	15.667±0.8165	19.833±0.7528	10.833±1.1690	14.500±1.3784
グリベンクラミド, n=6 (1 mg/kg i. v.)	14.667±1.2111	16.500±1.0488	8.833±0.9832	12.333±1.2111
イダザキサン, n=6 (2 mg/kg i. v.)	14.667±1.0328	16.000±1.2649	8.500±0.8367	12.833±1.7224
データは平均値±標準偏差				

30

40

【 0 0 8 2 】

【 表 5 】

表III ラビットのインスリン感受性に及ぼす I S M N とメトホルミンの相互作用		
治 療	グルコース輸注速度 (mg/kg/min)	
	正常なラビット	高コレステロール血症で インスリン抵抗性のラビット
対照, n=6	14.60±1.0300	9.70±1.6000
メトホルミン, n=6 (100 mg/kg p. os)	14.80±0.0800	11.70±1.0300
I S M N 調節放出, n=6 (5 mg/kg p. os)	16.30±0.8200	14.00±0.8900
I S M N 調節放出 (5 mg/kg p. os) + メトホルミン (100 mg/kg p. os), n=6	19.30±0.0820	15.90±0.7500
データは平均値±標準偏差		

10

20

【 0 0 8 3 】

【 表 6 】

表IV 高コレステロール血症でインスリン抵抗性のラビットにおける 酵素性NOドナーと既知抗糖尿病薬との相乗効果	
治 療	インスリン 感受性(%)
対照	100.0
メトホルミン (5 mg/kg i. v.)	120.4
トログリタゾン (70 mg/kg p. os)	122.2
ニトログリセリンパッチ (0.07 mg/kg/h)	140.7
ニトログリセリンパッチ (0.07 mg/kg/h) + メトホルミン (5 mg/kg i. v.)	163.0
ニトログリセリンパッチ (0.07 mg/kg/h) + トログリタゾン (70 mg/kg p. os)	161.1
メトホルミン (100 mg/kg p. os)	120.6
I S M N 調節放出 (5 mg/kg p. os)	144.4
I S M N 調節放出 (5 mg/kg p. os) + メトホルミン (100 mg/kg p. os)	163.9

30

40

【 0 0 8 4 】

【 表 7 】

表V ラビットの“C”線維の神経伝導速度に及ぼす異なる治療の相互作用				
神 経 伝 導 速 度 (dm/s)				
健康な治療しないラビット		6.2±0.3		
治 療	ストレプトゾトシン 糖尿病ラビット		高コレステロール血症で インスリン抵抗性のラビット	
	プラシーボ パッチ	有効パッチ	プラシーボ パッチ	有効パッチ
対照, n=6	3.1±0.3	3.6±0.2	3.6±0.2	4.3±0.4
トログリタゾン, n=6 (70 mg/kg p.os)	3.2±0.3	3.6±0.2	—	—
メトホルミン, n=6 (5 mg/kg i.v.)	3.1±0.2	3.6±0.2	—	—
グリベンクラミド, n=6 (1 mg/kg i.v.)	2.9±0.24	3.6±0.2	—	—
イダゾキサン, n=6 (2 mg/kg i.v.)	2.8±0.26	3.4±0.2	—	—
トログリタゾン, n=6 (70 mg/kg p.os)	—	—	4.6±0.4	5.9±0.2
データは平均値±標準偏差				

10

20

【0085】

【表8】

表VI ラビットの心室ペースング誘発虚血に及ぼす異なる治療の相互作用				
S Tセグメント上昇 (mV)				
治 療	正常なラビット		高コレステロール血症で インスリン抵抗性のラビット	
	プラシーボ パッチ	有効パッチ (ニトログリセリン 0.07 mg/kg/h)	プラシーボ パッチ	有効パッチ (ニトログリセリン 0.07 mg/kg/h)
対照, n=6	1.3±0.10	0.7±0.10	2.0±0.13	1.4±0.10
トログリタゾン, n=6 (70 mg/kg p.os)	1.1±0.08	0.7±0.09	1.6±0.12	1.08±0.10
メトホルミン, n=6 (5 mg/kg i.v.)	1.4±0.08	0.8±0.10	2.1±0.13	1.5±0.08
グリベンクラミド, n=6 (1 mg/kg i.v.)	1.4±0.08	0.8±0.08	1.9±0.40	1.5±0.13
イダゾキサン, n=6 (2 mg/kg i.v.)	1.4±0.05	0.8±0.09	2.3±0.50	1.8±0.16
データは平均値±標準偏差				

30

40

【0086】

50

【表 9】

表VII 正常なラビトオのインスリン感受性と心筋虚血に対する 経口調節放出 I S M N 用量の閾値		
治 療	グルコース輸注速度 (mg/kg/min)	S T セグメント上昇 (mV)
対照, n=6	13.6±1.03	2.0±0.12
1 mg/kg I S M N, n=6	14.2±0.8	2.0±0.09
2 mg/kg I S M N, n=6	16.0±0.9	1.9±0.16
4 mg/kg I S M N, n=6	16.3±1.0	1.4±0.12
データは平均値±標準偏差		

10

【図面の簡単な説明】

【図 1】

20

健康なボランティアにおける経口グルコース負荷（耐性）試験に及ぼすニトログリセリンパッチ（0.4 mg/hour）の効果。データは平均値±標準偏差である。

*： プラシーボ vs 有効パッチが $p < 0.05$ 。

【数 1】

- プラシーボパッチ、インスリン、n=20
 —◇— 有効パッチ、インスリン、n=20
 ……▲…… プラシーボパッチ、グルコース、n=20
 ……✕…… 有効パッチ、グルコース、n=20

30

【図 2 A】

正常な意識のあるラビットにおけるインスリン感受性に及ぼす異なる治療の間の相互作用。データは平均値±標準偏差である。

対照 1、n=6；対照 2、n=7；ニトログリセリンパッチ 0.07 mg/kg/h；
 トログリタゾン 70 mg/kg 経口、n=6；メトホルミン 5 mg/kg 静脈内、n=6；
 グリベンクラミド 1 mg/kg 静脈内、n=6；イダゾキサラン 2 mg/kg 静脈内、n=6

*： 対照 1 に対して有意、 $p < 0.05$

40

#： 対照 2 に対して有意、 $p < 0.05$

【図 2 B】

高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットにおけるインスリン感受性に及ぼす異なる治療の間の相互作用。データは平均値±標準偏差である。

対照 1、n=6；対照 2、n=6；ニトログリセリンパッチ 0.07 mg/kg/h；
 トログリタゾン 70 mg/kg 経口、n=6；メトホルミン 5 mg/kg 静脈内、n=6；
 グリベンクラミド 1 mg/kg 静脈内、n=6；イダゾキサラン 2 mg/kg 静脈内、n=6

＋： プラシーボパッチに対して有意、 $p < 0.05$

【図 3】

50

正常および高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットにおけるインスリン感受性に及ぼす I S M N とメトホルミンとの間の相互作用。データは平均値±標準偏差である。

ブラシーボ 1、n = 6；ブラシーボ 2、n = 6；メトホルミン 100 mg/kg 経口、n = 6；I S M N：イソソルビド-5-モノニトレート 5 mg/kg 経口、n = 6；H C - I R：高コレステロール血症、インスリン抵抗性

*：ブラシーボ 1 に対して有意、 $p < 0.05$

#：ブラシーボ 2 に対して有意、 $p < 0.05$

【図 4 A】

高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットにおける、酵素性 N O ドナーとインスリン感受性増大（増感）化合物との間の相乗作用。データは平均値の%で示す。 10

H C - I R：高コレステロール血症、インスリン抵抗性

N T G：ニトログリセリン；I S M N：イソソルビド-5-モノニトレート

*：H C - I R 対照に対して有意、 $p < 0.05$

【図 4 B】

高コレステロール血症でインスリン抵抗性の意識のあるラビットにおける、ニトログリセリンとインスリン感受性を増大させない（非増感性）抗高血糖性化合物との間の相乗作用。データは平均値の%で示す。

H C - I R 対照、n = 6；H C - I R：高コレステロール血症、インスリン抵抗性；ニトログリセリンパッチ 0.07 mg/kg/h；グリベンクラミド 1 mg/kg 静脈内、n = 6；イダゾキサラン 2 mg/kg 静脈内、n = 6；組合わせ（併用）、n = 6 20

*：H C - I R 対照に対して有意、 $p < 0.05$

【図 5 A】

ストレプトゾトシン糖尿病ラビットにおける大腿 " C " 線維の神経伝導速度に及ぼす異なる治療の効果。データは平均値±標準偏差である。

対照 1、n = 6；対照 2、n = 6；ニトログリセリンパッチ 0.07 mg/kg/h；トログリタゾン 70 mg/kg 経口、n = 6；メトホルミン 5 mg/kg 静脈内、n = 6；グリベンクラミド 1 mg/kg 静脈内、n = 6；イダゾキサラン 2 mg/kg 静脈内、n = 6 30

*：対照 1 に対して有意、 $p < 0.05$

【図 5 B】

高コレステロール血症でインスリン抵抗性のラビットにおける大腿 " C " 線維の神経伝導速度に及ぼすニトログリセリンとニトログリセリン-トログリタゾン併用の効果。データは平均値±標準偏差である。

対照 1、n = 6；対照 2、n = 6；ニトログリセリンパッチ 0.07 mg/kg/h；トログリタゾン 70 mg/kg 経口、n = 6

*：対照 1 に対して有意、 $p < 0.05$

#：対照 2 に対して有意、 $p < 0.05$

+：ブラシーボパッチに対して有意、 $p < 0.05$ 40

【図 6 A】

正常な意識のあるラビットにおける心室ペーシング誘発虚血に及ぼす異なる治療の間の相互作用。データは平均値±標準偏差である。

対照 1、n = 6；対照 2、n = 6；ニトログリセリンパッチ 0.07 mg/kg/h；トログリタゾン 70 mg/kg 経口、n = 6；メトホルミン 5 mg/kg 静脈内、n = 6；グリベンクラミド 1 mg/kg 静脈内、n = 6；イダゾキサラン 2 mg/kg 静脈内、n = 6

*：対照 1 に対して有意、 $p < 0.05$

+：ブラシーボパッチに対して有意、 $p < 0.05$

【図 6 B】

高コレステロール血症でインスリン抵抗性のラビットにおける心室ペーシング誘発虚血に及ぼす異なる治療の間の相互作用。データは平均値±標準偏差。

対照1、n=6；対照2、n=6；ニトログリセリンパッチ0.07 mg/kg/h；トログリタゾン70 mg/kg経口、n=6；メトホルミン5 mg/kg 静脈内、n=6；グリベンクラミド1 mg/kg 静脈内、n=6；イダゾキサラン2 mg/kg 静脈内、n=6

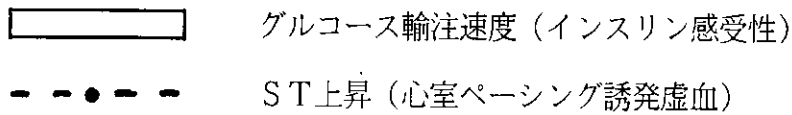
*：対照1に対して有意、 $p < 0.05$

#：対照2に対して有意、 $p < 0.05$

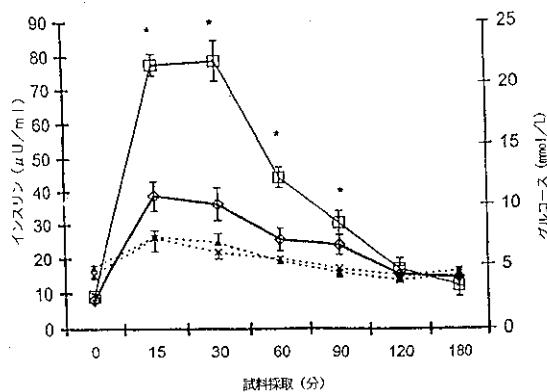
【図7】

正常な意識のあるラビットにおけるインスリン感受性および心筋虚血に及ぼす経口、調節放出性（徐放性）イソソルビド-5-モノニトレート（ISMN）の用量の閾値。データは平均値±標準偏差である。*：インスリン感受性に及ぼすプラシーボvs治療、および#：ST上昇に及ぼすプラシーボvs治療、 $p < 0.05$ 。

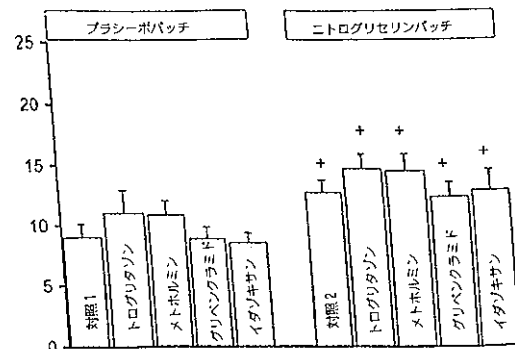
【数2】



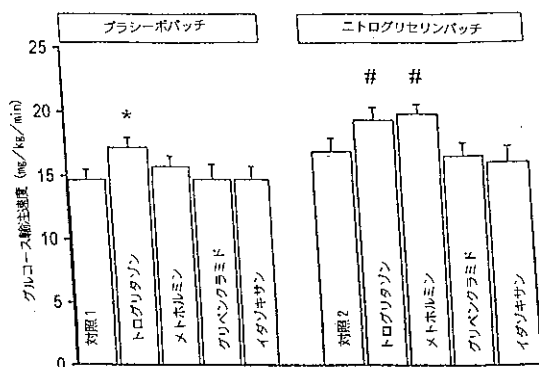
【図1】



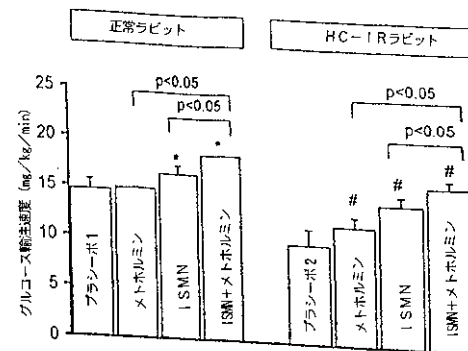
【図2B】



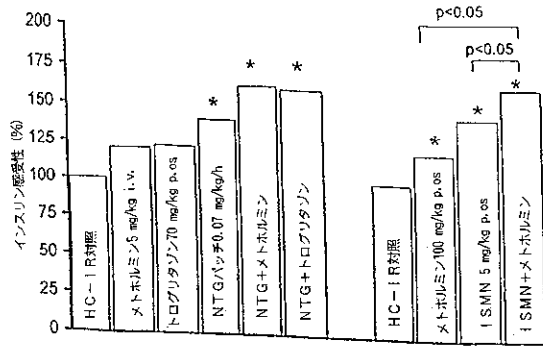
【図2A】



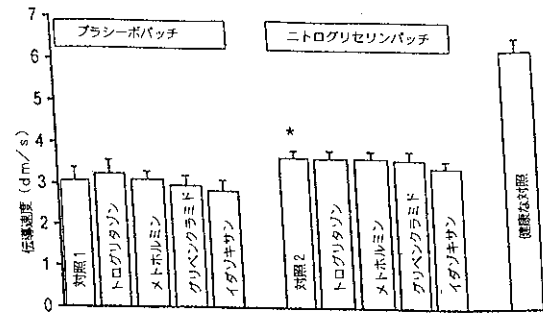
【図3】



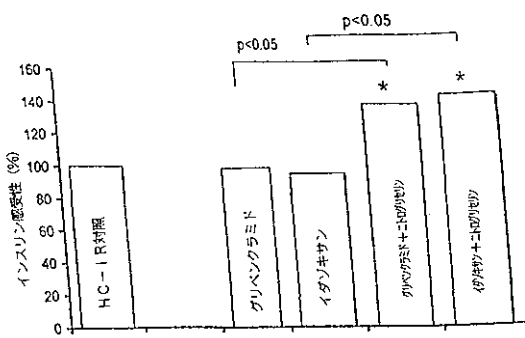
【図 4 A】



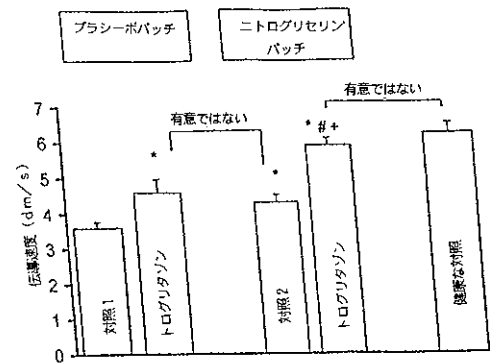
【図 5 A】



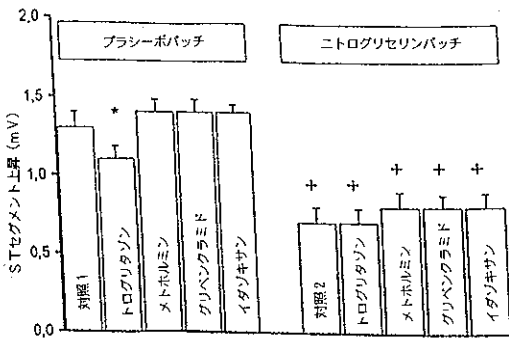
【図 4 B】



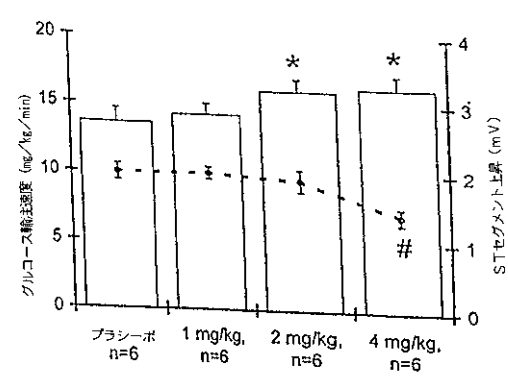
【図 5 B】



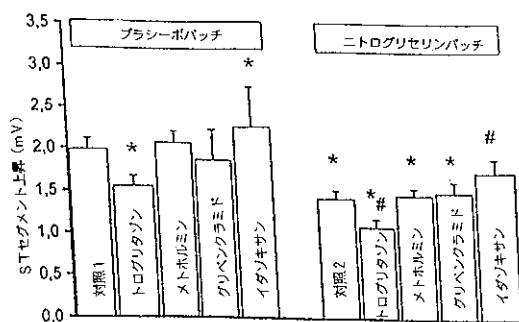
【図 6 A】



【図 7】



【図 6 B】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/05795 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/00

Krit. 98, H-1032 Debrecen (HU); FERNINÁNDY, Péter
[HU/HU]; Döm Tör 7, II-6761 Szeged (HU).

(21) International Application Number: PCT/HU/01/00079

(22) International Filing Date: 13 July 2001 (13.07.2001)

(74) Agents: SOMEFAL, Éva; Sontai & Partners, Industrial
Rights Co. Ltd., Pozsonyi út 38. II. 5., II-1137 Budapest
(HU).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 0002628 14 July 2000 (14.07.2000) HU(81) Designated States (national): AL, AU, BA, BB, BG, BR,
CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, EC, EE, GE, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG,
MK, MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA.(71) Applicant (for all designated States except US): KÉRI
PHARMA KFT. [HU/HU]; Bartha Boldizsár o. 7. H-4032
Debrecen (HU).(84) Designated States (regional): ARIPPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SZILVÁSSY,
Zoltán [HU/HU]; Nagyendi krt. 98. II-1032 Debrecen
(HU); TOSAKI, Árpád [HU/HU]; Nagyendi krt. 98.
H-4032 Debrecen (HU); NÉMETH, József [HU/HU];
Szigethy u. 12. H-7643 Pécs (HU); KOVÁCS, Péter
[HU/HU]; Nagyendi krt. 98. II-1032 Debrecen (HU);
PANKÓCSI, Csaba [HU/HU]; Bartha B.u. 7. H-4032
Debrecen (HU); FERNINÁDY, Ferenc [HU/HU]; Nagyendi

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

WO 02/05795 A2

(57) Abstract: Pharmaceutical combinations for treatment and/or prevention of all sorts, periods and complications of diabetes mel-
litus in mammals, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, optimally including furthermore ischaemic heart
disease comprising an effective dose of at least one enzymatic nitric oxide (NO) donor active ingredient and optionally comprising
an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprising usual pharmaceutically acceptable
carriers and/or other auxiliaries. The combination may consist of more than one pharmaceutical compositions. The effective doses
related to the new insulin-sensitizing effect are considerably lower than the usual doses related to the known effect of most active
substances due to metabolic effects that influence insulin sensitivity in healthy and insulin resistant mammals. The usual dose of
NO-donors is necessary when the patient has also ischaemic heart disease. Preferred antidiabetics include insulin, a thiazolidinedione,
a biguanide derivative, an α -glucosidase-inhibitor, an α 2-adrenergic antagonist and/or a sulphonylurea, preferably a sulphonylurea.
Preferred enzymatic NO donors are nitroglycerin, nicotinic isosorbide mononitrate, and/or its stereoisomers: nicotinic isosorbide dini-
trate and/or its stereoisomers: erythritol tetranitrate, pentacerythritol tetranitrate, methylpropyl propanediol dinitrate, propacynitrate,
trinitrate, tetranitrate and/or nicotandil. The invention includes methods of treatment and processes to prepare the compositions.

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

1

PHARMACEUTICAL COMBINATIONS

The object of this invention is a pharmaceutical combination for treatment and prevention of diabetes mellitus, including all sorts, periods and complications of diabetes mellitus, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, including furthermore diabetic ischaemic heart disease associated with diabetes mellitus, comprising optionally more than one pharmaceutical composition, whereby at least one of the compositions comprises an effective dose of at least one enzymatic nitric oxide (NO) donor and optionally an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient and optionally the usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

The basis of the invention is the recognition of a new insulin-sensitizing effect and synergism using enzymatic NO donors for monotherapy or in combined therapy with a conventional antidiabetic active ingredient, mainly with a per os antidiabetic active ingredient. It was found that besides the known vascular effect enzymatic NO donors have a metabolic (hypoglycaemic/antihyperglycaemic) effect as well. Thus the present invention represents a fundamentally new antidiabetic therapeutic approach using an antianginal agent with metabolic effect.

Where not otherwise stated the following definitions and abbreviations are used further on:

Diabetes : all sorts, periods and complications of diabetes mellitus, including all diseases associated with diabetes mellitus, and pre-diabetic diseases and their complications.

Main complications of diabetes:

- diseases based on diabetic microvascular problems, includ-

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

2

ing but not limited to diabetic neuropathy, retinopathy, nephropathy; diabetes associated ischaemic heart disease, including myocardial ischaemic heart disease, - disturbances in gastric and intestinal motility, such as gastroparesis and problems of sphincter of ODDI.

Insulin-dependent (Type I.) diabetes mellitus:	IDDM
Non-insulin dependent (Type II.) diabetes mellitus:	NIDDM
Polycystic ovary syndrome (diabetic disease):	PCOS
Gestational diabetes syndrome	
(pre-diabetic disease):	GDM
nitroglycerin (enzymatic NO donor):	NTG
racemic isosorbide mononitrate, and/or its stereoisomers :	(enzymatic NO donor): ISMN
racemic isosorbide dinitrate and/or its stereoisomers:	(enzymatic NO donor): ISDN
3-morpholinomethylamine (non-enzymatic NO donor):	SIN-1

It is known that IDDM results from a decreased insulin production by the pancreatic β -cells. NIDDM is known as a heterogeneous disease resulting from a dynamic interaction between defects in insulin secretion and insulin action.

Mechanisms responsible for the β -cell failure are not totally clarified, but may be related to the chronic demands placed on the β -cells by peripheral insulin resistance and/or the effect of hyperglycemia to impair β -cell function. The β -cell failure may also occur as an independent inherent defect in "pre-diabetic" individuals. NIDDM often develops from certain at risk populations, such as individuals with polycystic ovary syndrome which is the most common endocrine disorder in women of reproductive age.

NO donor drugs are widely used in ischaemic heart disease and for the treatment of cardiac failure. Such medications

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

3

can be used in a variety of formulations with different routes of administration: parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous) transdermal (patch, ointment), rectal or enteral (sublingual, buccal, per os in liquid or solid forms).

NO donors have two basic groups: non-enzymatic NO donors, and enzymatic NO donors. Non-enzymatic NO donors release NO spontaneously by chemical degradation, while enzymatic NO donors require an enzymatic process.

Non-enzymatic NO donors include sydnonimine-derivatives (SIN-1), sodium nitroprusside, S-nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamine, sodium nitrite.

Enzymatic NO donors include NTG, ISMN, ISDN, erythrityl tetranitrate, pentaerythritol tetranitrate, methyl-propyl-propenediol-dinitrate, propatynitrate, trolnitrate, tenitramine, nicorandil. Nitroglycerin is a prototype of the enzymatic NO donors.

Recently, the non-enzymatic NO donor SIN-1 has been reported to inhibit insulin release in isolated pancreatic islets (Am. J. Physiol 1996;271:C1098-C1102). Insulin sensitivity was further reported to be increased through stimulation of NO production in the liver (patent application No PCT/US/99/23098) using non-enzymatic NO donors such as SIN-1, sodium nitrite, sodium nitroprusside, and S-nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamine.

Using enzymatic NO donors is a basic recognition of our invention, while non-enzymatic NO donors, such as SIN-1 are not suitable for treatment of diabetes mellitus. This is summarized as follows:

It is known that enzymatic NO donors do not release NO in coronary vessels with a diameter smaller than 100 μ m. Thus although dilating supracardiac arteries including stenotic

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

4

segments and collateral vessels in the coronary vasculature they do not dilate coronary microvessels i.e. resistance coronary vessels. This selective effect renders enzymatic NO donors 'safe coronary vasodilators' due to the minimum or no risk of the 'coronary steal' phenomenon characteristic for other pure vasodilators such as slow Ca^{2+} channel blockers or phosphodiesterase inhibitors. Non-enzymatic NO donors however (due to spontaneous NO release) are known to dilate coronary conductance ($>100 \mu m$) and resistance ($<100 \mu m$) vessels, as well.

Beyond vascular effect, enzymatic NO donors are known to elicit several favourable biological actions, such as inhibition of platelet aggregation, inhibition Ca^{2+} entry into cardiac myocytes, inhibition of catecholamine release from cardiac adrenergic nerve terminals, and other actions in the central nervous system and immune system as well.

Non-enzymatic NO-donors have several unfavourable effects as summarized below:

According to recent publications, NO produced by non-enzymatic NO donors play an important role in the destruction of the pancreatic β -cells thereby leading to IDDM. Therefore, any therapeutic use of the non-enzymatic NO donors to enhance insulin-sensitivity in NIDDM is clinically contraindicated. It means, that the said compounds worsen diabetes mellitus.

Furthermore, the mortality of the so-called 'deadly quartet' (NIDDM, obesity, dyslipidemia, and hypertension) is mainly (80%) due to ischemic heart disease and/or cardiac failure.

During chemical degradation SIN-1 is known to produce superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) and NO, and the chemical reaction of these two radicals gives peroxynitrite ($ONOO^{\cdot -}$), the toxic properties of which are well known (Exp. Toxicol Pathol 1999;51:517-21).

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

5

Also cytotoxic effects of non-enzymatic NO donors were reported.

In a clinical investigation (Metabolism 2000;49:313-318), the hypothesis was tested that sodium nitroprusside would increase insulin-mediated glucose uptake in humans. In the control group insulin was infused using the euglycemic clamp protocol. It was found that systemic infusion of sodium nitroprusside did not increase insulin-mediated glucose disposal neither in young nor in old subjects.

It is known that NIDDM can be treated initially using monotherapy with known oral antidiabetic agents (such as sulphonylureas, biguanides, α -glucosidase inhibitors, benzoic acid derivatives, thiazolidinediones, α 2-receptor antagonists) but will eventually require the combination of said compounds, and in most patients, an additional insulin therapy will be needed. Long-term control of blood glucose levels in IDDM and NIDDM will decrease the incidence and prolong the time until progression but will not inhibit complications such as diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy. (J. Natl.Med. Assoc. 1991, 91, 389-395; Ann Intern Med. 1999, 131, 281-303).

The recognition of our invention thus includes:

- a.) monotherapy with an enzymatic NO donor results in a hypoglycaemic/antihyperglycaemic effect in humans and other mammals, and
- b.) the combination of an enzymatic NO donor, with an antidiabetic active ingredient, particularly a per os agent, results in an increase of the hypoglycaemic/antihyperglycaemic effect of the antidiabetic active ingredient while providing protection against myocardial ischaemia, a commonly occurring complication of NIDDM, and further that

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

6

fect is reduced due to the insulin sensitizing effect of the enzymatic NO donor.

As already indicated above an object of our invention is a pharmaceutical combination for treatment and prevention of diabetes mellitus, including all sorts, periods and complications of diabetes mellitus, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, including furthermore diabetic ischaemic heart disease associated with diabetes mellitus, comprising optionally more than one pharmaceutical compositions, whereby at least one of the compositions comprises an effective dose of at least one enzymatic NO donor active ingredient and optionally comprises an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprises usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

Further object of the invention is a pharmaceutical combination comprising at least one composition comprising an effective dose of at least one enzymatic NO donor and at least one composition comprising an effective dose of an antidiabetic active ingredient and any of the compositions optionally comprising usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

Another object of the invention is a pharmaceutical composition for treatment and prevention of diabetes mellitus, including all sorts, periods and complications of diabetes mellitus, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, including furthermore diabetic ischaemic heart disease associated with diabetes mellitus, comprising an effective dose of at least one enzymatic NO donor active ingredient and optionally comprising an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprising usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

7

It is evident from the above the combinations according to the invention include three embodiments of the invention: a formulation (composition) containing a NO-donor, a formulation containing both a NO-donor and an antidiabetic together and more than one formulation (composition) where the NO-donor and the antidiabetic appear in separated formulations.

Another aspect of our invention is a combination or composition for treatment and prevention of diabetes associated complications, preferably of diabetic microvascular problems, such as diabetic neuropathy, retinopathy, nephropathy, and of diabetes associated ischaemic heart disease, particularly myocardial ischaemic heart disease, of disturbances in gastric and intestinal motility, particularly of gastroparesis, and problems of sphincter of ODDI, and of pre-diabetic diseases, such as polycystic ovary syndrome (PCOS), and of gestational diabetes syndrome (GDM).

The combination or composition may comprise an organic nitrate compound as enzymatic NO donor, and insulin or a per os antidiabetic active ingredient, preferably thiazolidinedion, biguanide derivative, α -glucosidase-inhibitor, α 2-adrenergic-antagonist and/or a sulphonamide, preferably a sulphonylurea as the antidiabetic active ingredient.

According to the preferred embodiment the enzymatic NO donor is nitroglycerin (NTG), racemic isosorbide mononitrate, and/or its stereoisomers (ISMN), racemic isosorbide dinitrate and/or its stereoisomers (ISDN), erythrityl tetranitrate, pentaerythritol-tetranitrate, methylpropylpropanediol-dinitrate, propatyl nitrate, trolnitrate,

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

8

tenitramine and/or nicorandil, and the antidiabetic active ingredient is insulin, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, meglitinide analogues, acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, glibutamide, gliclazide, glipizide, glimepiride, gliquidone, glisentide, glisolanide, glisoxepide, glybuzole, glycopyramide, glycyclamide, glymidine free acid and its salts, metahexamide, tolazamide, tolbutamide, metformine, phenformine, buformine, idazoxane, acarbose, miglitol, and/or voglibose.

An important embodiment of the invention is a combination or composition comprising as the enzymatic NO donor nitroglycerin, racemic isosorbide mononitrate and/or its stereoisomers, racemic isosorbide dinitrate and/or its stereoisomers, and as the antidiabetic active ingredient insulin, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, glibenclamide, metformine and/or idazoxane.

The compositions according to the invention may be formulated for direct medical use for parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous), transdermal (patch or ointment), per os liquid and solid (tablet, spray, liquid), rectal, nasal, sublingual, buccal administration for controlled (sustained) or usual release.

Another important aspect of our invention is, that we have found, that the effective doses related to the new insulin-sensitizing effect are considerably lower than the usual doses related to the known effect of most active substances (see data of the following preferred embodiments). Our results have shown for the first time that in addition to favourable effects on the heart and vasculature, nitro-

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

9

glycerin, isosorbide-5-mononitrate, and all of the other enzymatic NO donors at a dose lower than used for the treatment of stable angina pectoris (see Table 1) produces metabolic effects that influence insulin sensitivity in healthy and insulin resistant patients and mammals.

The higher dose is only necessary, when the patient has also to be treated against the "classical" disease, the ischaemic heart disease.

Preferred embodiments of our invention are formulations comprising the following daily or per hour effective doses for NO-treatment alone:

NTG sustained-release, p.os.	0,5-31.2	mg
NTG transdermal ointment	0.2-0.8	mg/hour
NTG transdermal patch	0.2-0.8	mg/hour
ISDN tablet, capsule	0,3-135	mg
ISDN sustained-release, p.os.	0,2-160	mg
ISDN transdermal	3-180	mg
ISMN tablet, capsule	1-40	mg
ISMN sustained-release, p.os	2-240	mg
ISMN transdermal	40-300	mg

A preferred combination or composition comprises the following combinations of two active ingredients using the following daily or per hour effective doses

a.) as enzymatic NO donor:

NTG	retard per os	0.26-31.2	mg
NTG	transdermal	0.02-0.8	mg/hour
NTG	transd. ointment	0.02-0.8	mg/hour
ISDN	per os	0,1-135	mg
ISDN	retard per os	0,2-160	mg
ISDN	transdermal	3-180	mg

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

10

ISMN per os	0,1-120 mg
ISMN retard per os	0,2-240 mg
ISMN transdermal	3-300 mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient:

glibenclamide, per os	0,75-14 mg
metformin, per os	50-3000 mg
glyburide	0.1-100 mg
idazoxan, per os	20-600 mg
troglitazon	20-600 mg
pioglitazon	5- 50 mg
rosiglitazon	5- 50 mg
insulin, i.v.	4-500 NE/ml.

For the purpose of our invention more than two active ingredients are applicable. The following variations are preferred combinations using effective doses as exemplified above:

enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or biguanide derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or thiazolidinedione derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, biguanide, and/or tiadiazolidindion derivative;
 or
 enzymatic NO donor, biguanide derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, thiazolidinedione derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide, and/or thiazolidinedione derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide,

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

11

thiazolidinedione derivative and/or insulin.

The present invention is also directed to a process for the preparation of combinations or compositions of the invention by way of formulating an effective dose for direct medical use of active substances using the usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries for pharmaceutically acceptable application.

Another object of our invention is a method of treatment and prevention of diabetes mellitus, including all sorts, periods and complications of diabetes mellitus, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, including furthermore diabetic ischaemic heart disease associated with diabetes mellitus, by way of administering to the patient in need of such treatment an effective dose of a pharmaceutical combination comprising optionally more than one pharmaceutical composition, whereby at least one of the compositions comprises an effective dose of at least one enzymatic nitric oxide donor active ingredient and optionally comprises an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprises usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

The pharmaceutical combination used for the treatment may comprise at least one composition comprising an effective dose of at least one enzymatic NO donor and at least one composition comprising an effective dose of an antidiabetic active ingredient and any of the compositions optionally comprising usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

12

The treatment may be carried out using a pharmaceutical composition comprising an effective dose of at least one enzymatic NO donor active ingredient. The composition may optionally comprise an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprising usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

Another object of our invention is a method of treatment and prevention of diabetes associated complications, particularly of diabetic microvascular problems, such as diabetic neuropathy, retinopathy, nephropathy, and of diabetes associated ischaemic heart diseases, such as myocardial ischaemic heart disease as well as of disturbances in gastric and intestinal motility, preferably of gastroparesis, and problems of sphincter of ODDI, and further of pre-diabetic diseases, preferably polycystic ovary syndrome (PCOS), and of gestational diabetes syndrome (GDM) by way of administering to the patient in need of such treatment an effective dose of the combinations and compositions according to the invention.

According to preferred embodiments the treatments are accomplished by way of administering an organic nitrate compound as enzymatic NO donor, and insulin, a per os antidiabetic active ingredient, preferably thiazolidinedione, biguanide derivative, α -glucosidase-inhibitor, α 2-adrenergic-antagonist and/or a sulphonamide, preferably a sulphonylurea, as the antidiabetic active ingredient.

A preferred method includes administering to the patient in need of such treatment an effective dose of a pharmaceutical combination or composition comprising as the enzymatic NO

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

13

donor nitroglycerin (NTG), racemic isosorbide mononitrate, and/or its stereoisomers (ISMN), racemic isosorbide dinitrate and/or its stereoisomers (ISDN), erythrityl tetranitrate, pentaerythritol-tetranitrate, methylpropylpropanediol-dinitrate, propyl nitrate, trolnitrate, tenitramine and/or nicorandil, and as the antidiabetic active ingredient insulin, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, meglitinide analogues, acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, glibutamide, gliclazide, glipizide, glimepiride, gliquidone, glisentide, glisolanide, glisoxepide, glybuzole, glyclopyramide, glycyclamide, glymidine free acid and its salts, metahexamide, tolazamide, tolbutamide, metformine, phenformine, buformine, idazoxane, acarbose, miglitol, and/or voglibose.

A preferred method consists in administering an effective dose of as the enzymatic NO donor nitroglycerin, racemic isosorbide mononitrate and/or its stereoisomers, racemic isosorbide dinitrate and/or its stereoisomers and as the antidiabetic active ingredient insulin, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, glibenclamide, metformine, idazoxane.

More particularly administering an effective dose of as the enzymatic NO donor nitroglycerin, and of as the antidiabetic active ingredient troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, or metformine is preferable.

Another object of our invention is a method of monotherapeutic treatment by way of administering a composition according to following effective daily or per hour doses:

NTG sustained-release, p.os. 0,5-31.2 mg

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

14

NTG transdermal oinment	0.2-0.8	mg/hour
NTG transdermal patch	0.2-0.8	mg/hour
ISDN tablet, capsule	0,3-135	mg
ISDN sustained-release, p.os.	0,2-160	mg
ISDN transdermal	3-180	mg
ISMN tablet, capsule	1-40	mg
ISMN sustained-release, p.os	2-240	mg
ISMN transdermal	40-300	mg

Further object of our invention is a method of combined therapy treatment by way of administering a combination and/or composition according to following effective daily or per hour doses using two active substances

a.) as enzymatic NO donor:

NTG	retard per os	0.26-31.2 mg
NTG	transdermal	0.02-0.8 mg/hour
NTG	transd. oinment	0.02-0.8 mg/hour
ISDN	per os	0,1-135 mg
ISDN	retard per os	0,2-160 mg
ISDN	transdermal	3-180 mg
ISMN	per os	0,1-120 mg
ISMN	retard per os	0,2-240 mg
ISMN	transdermal	3-300 mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient

glibenclamide, per os	0,75-14 mg
metformin, per os	50-3000 mg
glyburide	0.1-100 mg
idazoxan, per os	20-600 mg
troglitazon	20-600 mg
pioglitazon	5- 50 mg
rosiglitazon	5- 50 mg

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

. 15

insulin, i.v. 4-500 NE/ml

Another object of our invention is a method of combined therapy treatment by way of administering a combination and/or composition according to effective daily or per hour doses as above, using variations of more than two active substances:

enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or biguanide derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or thiazolidinedione derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, biguanide, and/or tiadiazolidindion derivative; or
 enzymatic NO donor, biguanide derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, thiazolidinedione derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide, and/or thiazolidinedione derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide, thiazolidinedione derivative and/or insulin.

In the following we summerize some of the main benefits of our invention:

Nitroglycerin a prototype of enzymatic NO donors enhance insulin sensitivity in humans, and thus combination of sulphonylureas with an enzymatic NO donor yielded an amalgamation of benefit in controlling NIDDM metabolic disorder especially in patients at risk of ischeamic heart disease.

Another aspect of the benefit from a sulphonylurea - enzymatic NO donor combination derives from the prevalence

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

of gastrointestinal motility disorders in diabetes. These alterations are considered to result from the other major complication of diabetes i.e. peripheral neuropathy. As a result, disturbances occur in gastric and intestinal motility (diabetic gastroparesis) as well as in gall-bladder and sphincter of Oddi motility. The latter is of crucial importance in the development of gall-stone disease in diabetes. Moreover, K_{ATP} activation is an important mechanism in nitrergic relaxation of the sphincter of Oddi, thus, sulphonylurea derivatives may at least in part block physiological sphincter of Oddi relaxation function even in the absence of diabetes. Therefore when a sulphonylurea derivative is combined with an enzymatic NO donor, beyond producing a synergistic effect on glucose metabolism, the combination bears preservation of gastrointestinal sphincter function with special regards to the sphincter of Oddi. Finally, as the antidiabetic dose of a sulphonylurea in the presence of enzymatic NO donors is lower than that used in monotherapy, the risk of hypoglycaemia will also be lower.

Metformin one of the biguanides treat obese NIDDM patients. However, besides inducing lactate acidosis of low incidence, this drug was contraindicated in cardiac and respiratory insufficiency. Due to the insulin sensitizing effect of enzymatic NO donors, a potentiating synergism between enzymatic NO donors and metformin on blood glucose lowering effect allow the antidiabetic dose of metformin to decrease, moreover, the vascular effects and direct myocardial protection induced by enzymatic NO donors would make metformin therapy safer in NIDDM patients at risk of myocardial disease.

The major disadvantage of α -glucosidase inhibitors was gastrointestinal intolerance due to both osmotic effects and

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

17

bacterial fermentation of undigested carbohydrates. These effects, however, exhibited dose dependence.

Since enzymatic NO donors further reduce insulin release with a potentiating effect on the hypoglycaemic performance of insulin, an enzymatic NO donor - acarbose combination would yield a reduction in the antihyperglycaemic dose of acarbose, therefore reducing its gastrointestinal side effects.

The major disadvantage of the use of thiazolidinediones derives from their dose-dependent toxic effects produced anaemia and liver damage. Combining thiazolidinediones with enzymatic NO donors reduced the antidiabetic dose of thiazolidinediones resulting in a decrease in their potential to produce toxic effects. Moreover, the protective effect of the two drugs against myocardial ischaemia further decreases the incidence of ischaemic heart disease in NIDDM patients.

In diabetic state, the insulin sensitivity enhancing efficacy of enzymatic NO donors overcome their inhibitory effect on insulin release in favour of a hypoglycaemic action at modest insulin release. In addition, enzymatic NO donors counteract the hypertensive effect of α_2 -receptor antagonists besides conferring protection on the ischaemic heart.

Since enzymatic NO donors enhance insulin sensitivity, the combination of insulin with enzymatic NO donors necessitates lower and less frequently applied insulin doses when insulin is the therapeutic possibility. Thus, risk of the two most important complications of chronic insulin therapy such as body weight gain and insulin resistance is significantly de-

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

18

Explanation of the Figures:

Figure 1. Effect of nitroglycerin patch (0.4 mg/hour) on oral glucose tolerance test in healthy volunteers. The data are means $\pm$ -SD, * placebo vs. active patch at $p<0.05$

—□— Placebo patch, insulin, n=20
 —◇— Active patch, insulin, n=20
 ...▲... Placebo patch, glucose, n=20
x... Active patch, glucose, n=20

Figure 2/A Interaction between different treatments on insulin sensitivity in normal conscious rabbits. The data are means $\pm$ -SD.

Control-1, n=6; Control-2, n=7; Nitroglycerin patch 0.07 mg/kg/h; Troglitazon 70 mg/kg p.os, n=6; Metformin 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamide 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxan 2 mg/kg i.v., n=6

*: significant vs. control-1, $p<0.05$

#: significant vs. control-2, $p<0.05$

Figure 2/B Interaction between different treatments on insulin sensitivity in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits. The data are means $\pm$ -SD

Control-1, n=6; Control-2, n=6; Nitroglycerin patch 0.07 mg/kg/h; Troglitazon 70 mg/kg p.os, n=6; Metformin 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamide 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxan 2 mg/kg i.v., n=6

+: significant vs. placebo patch, $p<0.05$

Figure 3 Interaction between ISMN and metformin on insulin sensitivity in normal and hypercholesterolaemic, insulin resistant-conscious rabbits. The data are means $\pm$ -SD

Placebo-1, n=6; Placebo-2, n=6; Metformin 100 mg/kg p.os, n=6
 ISMN: isosorbide-5-mononitrate 5 mg/kg p.os n=6;

HC-IR: hypercholesterolaemic, insulin resistant

*: significant vs. placebo-1, $p<0.05$

#: significant vs. placebo-2, $p<0.05$

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

19

Figure 4/A Synergism between enzymatic NO donors and insulin sensitizers in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits. The data are expressed as percent of means.

HC-IR: hypercholesterolaemic, insulin resistant

NTG: nitroglycerin; ISMN: isosorbide-5-mononitrate

*: significant vs. HC-IR control, $p < 0.05$

Figure 4/B Synergism between nitroglycerin and non insulin sensitizing antihyperglycaemic compounds in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits. The data are expressed as percent of means.

HC-IR control, $n=6$; HC-IR: hypercholesterolaemic, insulin resistant; Nitroglycerin patch 0.07 mg/kg/h; Glibenclamide 1 mg/kg i.v., $n=6$; Idazoxan 2 mg/kg i.v., $n=6$; Combinations, $n=6$

*: significant vs. HC-IR control, $p < 0.05$

Figure 5/A Effect of different treatments on nerve conduction velocity in femoral "C" fibers in streptozotocin diabetic rabbits. The data are means $\pm$ SD.

Control-1, $n=6$; Control-2, $n=6$; Nitroglycerin patch 0.07 mg/kg/h; Troglitazon 70 mg/kg p.o.s, $n=6$; Metformin 5 mg/kg i.v., $n=6$; Glibenclamide 1 mg/kg i.v., $n=6$; Idazoxan 2 mg/kg i.v., $n=6$

*: significant vs. control-1, $p < 0.05$

Figure 5/B Effect of nitroglycerin and nitroglycerin-troglitazon combination on nerve conduction velocity in femoral "C" fibers in hypercholesterolaemic, insulin resistant rabbits. The data are means $\pm$ SD.

Control-1, $n=6$; Control-2, $n=6$; Nitroglycerin patch 0.07 mg/kg/h; Troglitazon 70 mg/kg p.o.s, $n=6$

*: significant vs. control-1, $p < 0.05$

#: significant vs. control-2, $p < 0.05$

+: significant vs. placebo patch, $p < 0.05$

Figure 6/A Interaction between different treatments on ventricular pacing induced ischaemia in normal conscious rabbits. The data are means $\pm$ SD

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

20

Control-1, n=6
 Control-2, n=6; Nitroglycerin patch 0.07 mg/kg/h; Troglitazon 70 mg/kg p.os, n=6; Metformin 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamide 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxan 2 mg/kg i.v., n=6
 *: significant vs. control-1, $p < 0.05$
 +: significant vs. placebo patch, $p < 0.05$

Figure 6/B Interaction between different treatments on ventricular pacing-induced ischaemia in hypercholesterolaemic, insulin resistant rabbits. The data are means $\pm$ SD
 Control-1, n=6; Control-2, n=6; Nitroglycerin patch 0.07 mg/kg/h; Troglitazon 70 mg/kg p.os, n=6; Metformin 5 mg/kg i.v., n=6; Glibenclamide 1 mg/kg i.v., n=6; Idazoxan 2 mg/kg i.v., n=6
 *: significant vs. control-1, $p < 0.05$
 #: significant vs. control-2, $p < 0.05$

Figure 7 Threshold doses of per os controlled-release isosorbide-5-mononitrate (ISMN) on insulin sensitivity and myocardial ischaemia in normal conscious rabbits. The data are means $\pm$ SD. * placebo vs. treatment on insulin sensitivity and # placebo vs. treatment on ST-elevation, $p < 0.05$.

 — Glucose infusion rate (insulin sensitivity)
 ● ST-elevation (ventricular pacing-induced ischaemia)

The following examples illustrate various aspects of the invention without the aim of limitation.

Examples

Method 1.
 Effect of nitroglycerin on glucose-stimulated insulin release in humans.
 Twenty persons were studied. None of them had a history of hypertension, diabetes mellitus, or smoking.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Between 2 oral glucose tolerance tests (OGTT) the volunteers were randomized for receiving either active NITRODERM TTS 10 (releasing approx. 0.4 mg hour^{-1} nitroglycerin) or placebo patches. The study was carried out and evaluated in a double blind fashion. The patients received the glucose solution at 8 a.m. Venous blood samples were taken during fasting (immediately before glucose) and at 15, 30, 60, 90, 120 and 180 minutes after the glucose load. The samples evaluated for plasma glucose level (mmol l^{-1}) and immunoreactive insulin responses (eU ml^{-1}). Plasma glucose was determined by means of an autoanalyzer, using the glucose oxidase method. Immunoreactive insulin levels were assessed by radioimmunoassay method using antihuman antibody. During the study, two ECG leads (II and V₁ or V₆) and arterial blood pressure were continuously monitored.

Nitroglycerin significantly decreased the increase in insulin in response to oral glucose load as compared to corresponding values in the placebo patch group. There were no differences in plasma glucose levels in the two groups (Fig. 1 and Table I).

Method 2.

Animals and surgery:

The experiments are carried out with adult, male New Zealand white rabbits, weighing 3.0-3.5 kg, housed as described in Am. J. Physiol 1994, Heart Circ. Physiol, 35 : H2033-H2041 and J. Moll Cell. Cardiol. 1997, 29: 1977-1983.

Cardiac electrophysiology and haemodynamics:

The right intracavitary electrogram, the chest-lead ECG, the left ventricular pressure curve and MABP are continuously recorded as above.

Global myocardial ischaemia induced by ventricular overdrive pacing:

The induction of global myocardial ischaemia was based on a method described as above.

Experimental hyperlipidaemia and insulin resistance in rabbits:

Adult male New Zealand white rabbits are fed laboratory chow enriched with 1.5% cholesterol (atherosclerotic group) over

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

22

a period of eight to twelve weeks. According to our experiences, exposure to cholesterol-enriched diet over this period results in a nearly twentyfold increase in serum total cholesterol level, a decrease in insulin-stimulated glucose uptake with aortic lesion surface area of 55 % and an approx. fifty percent loss of endothelium-dependent relaxation of rings from thoracic aortae in rabbits.

Nerve conduction velocity studies :

These series of experiments were carried out to verify/exclude sensory neuropathy. Left saphenous nerve conduction velocity was determined as described in Eur J. Pharmacol 1999, 386:83-88.

Determination of insulin sensitivity/insulin resistance :

To estimate insulin sensitivity and/or insulin resistance, hyperinsulinaemic (100 μ U/ml) euglycaemic (5.5 mM/l) glucose clamping was used. The glucose clamping values (M) were established as values of glucose infusion rates expressed in mg/kg/min to maintain blood glucose level at 5.5 mM/l.

Results

1. Interaction between nitroglycerin and glibenclamide, metformin, troglitazon or idazoxan on insulin sensitivity in normal conscious rabbits:

As shown in Fig. 2/A and Table II, the M values of hyperinsulinaemic and euglycaemic glucose clamping significantly increased in the presence of troglitazon (70 mg/kg/day p. os over 3 days). Either metformin (5 mg/kg/day i.v. over 3 days) or glibenclamide (1 mg/kg i.v. 10 min prior to glucose infusion) or idazoxan (2 mg/kg i.v.) was without effect.

The M values are also significantly increased in the presence of 0.07 mg/kg/min transdermal nitroglycerin combined with troglitazon or metformin (Fig. 2/A, Table II).

2. Interaction between nitroglycerin and glibenclamide, metformin, troglitazon or idazoxan on insulin sensitivity in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits:

In the presence of nitroglycerin (0.07 mg/kg/h) M values of hyperinsulinaemic and euglycaemic glucose clamping increased as shown in Fig. 2/B (control-2, Table II). In the presence of nitroglycerin and troglitazon (70 mg/kg/day p.o.s over 3 days), metformin (5 mg/kg/day i.v. over 3 days), glibenclamide (1 mg/kg i.v. 10 min prior to glucose infusion) or idazoxan (2 mg/kg i.v.) the M values are also significantly increased compared to the placebo patch group (Fig. 2/B, Table II).

3. Interaction between isosorbide-5-mononitrate and metformin, on insulin sensitivity in normal conscious rabbits:
After treatment with isosorbide-5-mononitrate (ISMN) (1 mg/kg/day, Olicard 40, Solvay Pharma, Hannover, Germany) M values of hyperinsulinaemic and euglycaemic glucose clamping increased as compared to the control (Fig. 3, placebo-1; Table III) value. Metformin (100 mg/kg/day p.o.s over 3 days) was without any effect, but in the presence of ISMN, metformin elicited a significant increase in the M values (Fig. 3, Table III).

4. Interaction between isosorbide-5-mononitrate and metformin, on insulin sensitivity in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits:
After treatment with isosorbide-5-mononitrate (ISMN) (5 mg/kg/day, Olicard 40, Solvay Pharma, Hannover, Germany) M values of hyperinsulinaemic and euglycaemic glucose clamping significantly increased as compared to the control (Fig. 3, placebo-2) value. Metformin (100 mg/kg/day p.o.s over 3 days) alone and the combination of ISMN and metformin also elicited a significant increase in the M values (Fig. 3, Table III).

1.

5. Synergism between enzymatic NO donors and insulin sensitizer compounds on insulin sensitivity in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits:
The enzymatic NO donors (nitroglycerin, ISMN) combined with known insulin sensitizer compounds (metformin, troglitazon)

produced synergism (increased effectivity) on insulin sensitivity, as shown in Fig. 4/B and Table IV.

6. Synergism between enzymatic NO donors and non insulin sensitising antihyperglycaemic compounds in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits:
Nitroglycerin combined with antihyperglycaemic compounds that are without insulin sensitising effect (glibenclamide, idazoxan) produced synergism (increased effectivity) on glycaemic control (Fig. 4/B, Table IV).

Nitroglycerin and glibenclamide combination produced synergism not only on metabolic effects, but on anti-ischaemic effects (Fig. 6/B, Table VI), as well.

7. Interaction between nitroglycerin and glibenclamide, metformin, troglitazon or idazoxan on femoral nerve conduction velocity in anaesthetized rabbits with streptozotocin diabetes:

Streptozotocin (40 mg/kg i.v.) produced a decrease in nerve conduction velocity in femoral "A" and "C" fibres, respectively, as determined 8 weeks after streptozotocin injection. Nitroglycerin (12-h patch on vs 12-h patch off periods over three days) significantly improved nerve conduction in "C" fibres (Fig. 5/A, Table V) with a marginal amelioration of "A" fibre conduction (data not shown). Neither troglitazon, nor glibenclamide, idazoxan or metformin produced any effect on nerve conduction velocity in the streptozotocin-diabetes model. The combination of any of these drugs with nitroglycerin yielded an improvement of conduction velocity in streptozotocin-diabetic animals similar to that seen with nitroglycerin alone.

8. Synergism between enzymatic NO donors and insulin sensitizer compounds on femoral nerve conduction velocity in anaesthetized rabbits with hyperlipidaemia-induced insulin resistance:

An eight-week period of atherogenic diet resulted in a decrease in nerve conduction velocity in "C" fibres (Fig.

5/B.; control-1; Table V). This was attenuated by nitroglycerin and troglitazon (Fig. 5/B, control-2; Table V). When these drugs were applied together, the "C" fibre nerve conduction velocity values increased further, and did not differ significantly from those measured in healthy rabbits in the absence of any drugs (Fig. 5/B, Table V).

9. Interaction between nitroglycerin and glibenclamide, metformin, troglitazon or idazoxan on pacing-induced myocardial ischaemia in normal conscious rabbits:

Troglitazon and nitroglycerin significantly decreased intracavitary ST-segment elevation (Fig. 6/A, Table VI), but metformin and glibenclamide were without effect.

When nitroglycerin was combined with troglitazon, glibenclamide, metformin or idazoxan, each combination produced an anti-ischaemic effect similar to that produced by nitroglycerin alone (Fig 6/A, Table VI).

10. Interaction between nitroglycerin and glibenclamide, metformin, troglitazon or idazoxan on pacing-induced myocardial ischaemia in hypercholesterolaemic, insulin resistant conscious rabbits:

Nitroglycerin significantly decreased intracavitary ST-segment elevation (Fig. 6/B; control-2; Table VI). Troglitazon also induced an anti-ischaemic effect although of lower amplitude than that produced by nitroglycerin. Metformin and glibenclamide were without effect. Idazoxan aggravated ischaemic changes produced by VOP (Fig. 6/B, Table VI), moreover, VOP induced ventricular extrasystoles in the insulin resistant animals.

When nitroglycerin was combined with troglitazon the anti-ischaemic effect exceeded that induced by nitroglycerin alone (Fig 6/B, Table VI). Nitroglycerin + metformin, nitroglycerin + glibenclamide produced an anti-ischaemic effect approx. of the same magnitude as that seen with nitroglycerin alone.

11. Threshold doses of per os extended-release isosorbide-5-mononitrate on insulin sensitivity and ventricular pacing-induced myocardial ischaemia in normal conscious rabbits:

The effect of 1, 2, and 4 mg/kg per os ISMN were tested, to compare the metabolic (insulin sensitising) and anti-ischaemic (changes in ST-segment elevation) dose range of ISMN. 1 mg/kg was without any effect, but 2 mg/kg produced significant metabolic effect with a statistically insignificant anti-ischaemic effect. 4 mg/kg and higher doses of ISMN had metabolic and anti-ischaemic effects, as well (Fig. 7, Table VII). The threshold dose of the insulin sensitising effect was 2mg/kg, 50% of the threshold dose of the anti-ischaemic effect.

The usual human anti-anginal (anti-ischaemic) doses of controlled release ISMN preparations are 30 to 240 mg/day. The threshold anti-anginal dose is 30 mg/day.

Human dose: 15 mg retard ISMN + 250 mg retard metformin

Evaluation of Experimental Results:

Our results have shown for the first time that in addition to favourable effects on the heart and vasculature, nitroglycerin, ISMN, and all of the other enzymatic NO donors at a dose identical or even lower to that used for the treatment of stable angina pectoris (see Table 1) produces metabolic effects, that influence insulin sensitivity in healthy and insulin resistant patients and mammals.

The enzymatic NO-donors applied at an anti-ischaemic dosage range (see the corresp. Table) produces additional metabolic effects, that influence post-prandial haemodynamic adjustments of potential risk in patients and mammals with coronary artery disease.

The combinations of the known antihyperglycaemic compounds with enzymatic NO donors produce synergism on insulin sensitivity.

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

27

Table 1

Doses of the Enzymatic NO-Donors Used for the Treatment of Stable Angina Pectoris			
drug	form	mg	daily administration
1.	NTG sublingual tablet	0,3-0,6	1-3 times or 2-5 min. before activity
2.	NTG sublingual spray	0,4-0,8	1-3 times or 2-5 min. before activity
3.	NTG buccal tablet	1-3	3 times or 2-5 min. before activity
4.	NTG sustained release, oral	2,6-10,4	2-3 times
5.	NTG transdermal ointment, 2%	1-10 cm 7,5-30 mg	3-4 times
6.	NTG transdermal patch	0,2-0,8 mg/hour	once
7.	ISDN oral spray	1,25-3,75	1-3 times or 2-5 min. before activity
8.	ISDN sublingual tablet	2,5-10	5-10 min. before activity
9.	ISDN tablet, capsule	10-45	3 times
10.	ISDN sustained release, oral	20-80	1-2 times
11.	ISDN transdermal	30-90	1-2 times
12.	ISMN tablet, capsule	10-20	twice
13.	ISMN sustained release, oral	30-240	once

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

28

Table 2

Table 2. Effect of transdermal nitroglycerin on oral glucose tolerance test (OGTT) in healthy volunteers.

Sampling	Placebo patch		Active patch	
	Glucose, mmol l ⁻¹	Insulin, μ U ml ⁻¹	Glucose, mmol l ⁻¹	Insulin, μ U ml ⁻¹
0 (control)	4.8 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 0.3	8.2 $\pm$ 0.9
15 min	7.4 $\pm$ 0.5*	77.7 $\pm$ 3.3*	7.3 $\pm$ 1.1*	38.9 $\pm$ 4.4*
30 min	6.9 $\pm$ 0.7*	78.8 $\pm$ 6.1*	6.1 $\pm$ 0.6*	36.3 $\pm$ 5.0**
60 min	5.3 $\pm$ 0.4*	44.3 $\pm$ 3.1*	5.5 $\pm$ 0.4	25.6 $\pm$ 3.3**
90 min	4.4 $\pm$ 0.2	30.6 $\pm$ 3.7*	4.7 $\pm$ 0.7	24.1 $\pm$ 2.9**
120 min	3.8 $\pm$ 0.4	16.8 $\pm$ 3.3*	4.2 $\pm$ 0.3	15.2 $\pm$ 2.4*
180 min	4.1 $\pm$ 0.4	12.1 $\pm$ 3.1	4.5 $\pm$ 0.5	14.4 $\pm$ 2.6

The data are means $\pm$ S.D. obtained with 20 patients. +: different from 0; * placebo vs active patch at p<0.05.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

29

Table I Effect of transdermal nitroglycerin on oral glucose tolerance test in human volunteers				
Sampling (min)	Placebo patch		Active patch	
	Glucose (mmol L ⁻¹)	Insulin (μ U mL ⁻¹)	Glucose (mmol L ⁻¹)	Insulin (μ U mL ⁻¹)
0 (control)	4.8 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 0.3	8.2 $\pm$ 0.9
15	7.4 $\pm$ 0.5	77.7 $\pm$ 3.3	7.3 $\pm$ 1.1	38.9 $\pm$ 4.4
30	6.9 $\pm$ 0.7	78.8 $\pm$ 6.1	6.1 $\pm$ 0.6	36.3 $\pm$ 5.0
60	5.3 $\pm$ 0.4	44.3 $\pm$ 3.1	5.5 $\pm$ 0.4	25.6 $\pm$ 3.3
90	4.4 $\pm$ 0.2	30.6 $\pm$ 3.7	4.7 $\pm$ 0.7	24.1 $\pm$ 2.9
120	3.8 $\pm$ 0.4	16.8 $\pm$ 3.3	4.2 $\pm$ 0.3	15.2 $\pm$ 2.4
180	4.1 $\pm$ 0.4	12.1 $\pm$ 3.1	4.5 $\pm$ 0.5	14.4 $\pm$ 2.6

The data are mean $\pm$ SD obtained from 20 patients.

Table II Interaction between different treatments on insulin sensitivity in rabbits				
	Glucose infusion rate (mg/kg/min.)			
	Normal rabbit		Hypercholesterolaemic, insulin resistant rabbit	
	Placebo patch	Active patch (nitroglycerin 0.07 mg/kg/h)	Placebo patch	Active patch (nitroglycerin 0.07 mg/kg/h)
Control	14.667 $\pm$ 0.8165 n=6	16.857 $\pm$ 1.0690 n=7	9.000 $\pm$ 1.0954 n=6	12.667 $\pm$ 1.0328 n=6
Troglitazone, n=6 (70 mg/kg p.o.s)	17.167 $\pm$ 0.7528	19.333 $\pm$ 1.0328	11.000 $\pm$ 1.8974	14.667 $\pm$ 1.2111
Metformin, n=6 (5 mg/kg i.v.)	15.667 $\pm$ 0.8165	19.833 $\pm$ 0.7528	10.833 $\pm$ 1.1690	14.500 $\pm$ 1.3784
Glibenclamide, n=6 (1 mg/kg i.v.)	14.667 $\pm$ 1.2111	16.500 $\pm$ 1.0488	8.833 $\pm$ 0.9832	12.333 $\pm$ 1.2111
Idazoxan, n=6 (2 mg/kg i.v.)	14.667 $\pm$ 1.0328	16.000 $\pm$ 1.2649	8.500 $\pm$ 0.8357	12.833 $\pm$ 1.7224

The data are mean $\pm$ SD.

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

30

Table III Interaction between ISMN and metformin on insulin sensitivity in rabbits		
Treatment	Glucose infusion rate (mg/kg/min.)	
	Normal rabbit	Hypercholesterolaemic, insulin resistant rabbit
Control, n=6	14.60±1.0300	9.70±1.6000
Metformin, n=6 (100 mg/kg p.os)	14.80±0.0800	11.70±1.0300
ISMN controlled release, n=6 (5 mg/kg p.os)	16.30±0.8200	14.00±0.8900
ISMN controlled release (5 mg/kg p.os) + metformin (100 mg/kg p.os), n=6	19.30±0.0820	15.90±0.7500
The data are mean±SD.		

Table IV Synergism between enzymatic NO donors and known anti-diabetics in hypercholesterolaemic, insulin resistant rabbits	
Treatment	Insulin sensitivity (%)
Control	100.0
Metformin (5 mg/kg i.v.)	120.4
Troglitazone (70 mg/kg p.os)	122.2
Nitroglycerin patch (0.07 mg/kg/h)	140.7
Nitroglycerin patch (0.07 mg/kg/h) + metformin (5 mg/kg i.v.)	163.0
Nitroglycerin patch (0.07 mg/kg/h) + troglitazone (70 mg/kg p.os)	161.1
Metformin (100 mg/kg p.os)	120.6
ISMN controlled release (5 mg/kg p.os)	144.4
ISMN controlled release (5 mg/kg p.os) + Metformin (100 mg/kg p.os)	163.9

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

31

Table V Interaction between different treatments on nerve conduction velocity in femoral "C" fibers in rabbits				
Nerve conduction velocity (dm/s)				
Healthy untreated rabbit	6.2±0.3			
Treatment	Streptozotocin diabetic rabbit Placebo patch	Active patch	Hypercholesterolaemic, insulin resistant rabbit Placebo patch	Active patch
Control, n=6	3.1±0.3	3.6±0.2	3.6±0.2	4.3±0.4
Troglitazone, n=6 (70 mg/kg p.os)	3.2±0.3	3.6±0.2	-	-
Metformin, n=6 (5 mg/kg i.v.)	3.1±0.2	3.6±0.2	-	-
Glibenclamide, n=6 (1 mg/kg i.v.)	2.9±0.24	3.6±0.2	-	-
Idazoxan, n=6 (2 mg/kg i.v.)	2.8±0.26	3.4±0.2	-	-
Troglitazone, n=6 (70 mg/kg p.os)	-	-	4.6±0.4	5.9±0.2
The data are mean±SD.				

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

32

Table VI Interaction between different treatments on ventricular pacing-induced ischaemia in rabbits				
Treatment	ST-segment elevation (mV)			
	Normal rabbit		Hypercholesterolaemic, insulin resistant rabbit	
	Placebo patch	Active patch (nitroglycerin 0.07 mg/kg/h)	Placebo patch	Active patch (nitroglycerin 0.07 mg/kg/h)
Control, n=6	1.3±0.10	0.7±0.10	2.0±0.13	1.4±0.10
Troglitazone, n=6 (70 mg/kg p.o.s)	1.1±0.08	0.7±0.09	1.6±0.12	1.08±0.10
Metformin, n=6 (5 mg/kg i.v.)	1.4±0.08	0.8±0.10	2.1±0.13	1.5±0.08
Glibenclamide, n=6 (1 mg/kg i.v.)	1.4±0.08	0.8±0.08	1.9±0.40	1.5±0.13
Idazoxan, n=6 (2 mg/kg i.v.)	1.4±0.05	0.8±0.09	2.3±0.50	1.8±0.16
The data are mean±SD.				

Table VII Threshold doses of per os controlled release ISMN on insulin sensitivity and myocardial ischaemia in normal rabbits		
Treatment	Glucose infusion rate (mg/kg/min.)	ST-segment elevation (mV)
Control, n=6	13.6±1.03	2.0±0.12
1 mg/kg ISMN, n=6	14.2±0.8	2.0±0.09
2 mg/kg ISMN, n=6	16.0±0.9	1.9±0.16
4 mg/kg ISMN, n=6	16.3±1.0	1.4±0.12
The data are mean±SD.		

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

CLAIMS

1. A pharmaceutical combination for treatment and prevention of diabetes mellitus, including all sorts, periods and complications of diabetes mellitus, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, including furthermore diabetic ischaemic heart disease associated with diabetes mellitus, comprising optionally more than one pharmaceutical composition, whereby at least one of the compositions comprises an effective dose of at least one enzymatic nitric oxide (NO) donor active ingredient and optionally comprises an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprises usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.
2. A pharmaceutical combination according to claim 1, comprising at least one composition comprising an effective dose of at least one enzymatic NO donor and at least one composition comprising an effective dose of an antidiabetic active ingredient and any of the compositions optionally comprising usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 for treatment and prevention of diseases according to claim 1, comprising an effective dose of at least one enzymatic nitric oxide (NO) donor active ingredient and optionally comprising an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprising

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

34

usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries.

4. A combination or composition according to any of claims 1 to 3 for treatment and prevention of diabetes associated complications, preferably of diabetic microvascular problems, preferably diabetic neuropathy, retinopathy, nephropathy, and of diabetes associated ischaemic heart disease, preferably myocardial ischaemic heart disease, of disturbances in gastric and intestinal motility, preferably of gastroparesis, and problems of sphincter of ODDI, and of pre-diabetic diseases, preferably polycystic ovary syndrome (PCOS), and of gestational diabetes syndrome (GDM).
5. A combination or composition according to any of claims 1 to 4 comprising an organic nitrate compound as enzymatic NO donor, and insulin, a per os antidiabetic active ingredient, preferably thiazolidinedion, biguanide derivative, α -glucosidase-inhibitor, α 2-adrenergic-antagonist and/or a sulphonamide, preferably a sulphonylurea, as the antidiabetic active ingredient.
6. A combination or composition according to any of claims 1 to 5 comprising as the enzymatic NO donor nitroglycerin (NTG), racemic isosorbide mononitrate, and/or its stereoisomers (ISMN), racemic isosorbide dinitrate and/or its stereoisomers (ISDN), erythrityl tetranitrate, pentaerytritol-tetranitrate, methylpropyl-propanediol-dinitrate, propatyl nitrate, trolnitrate, tenitramine and/or nicotrandile, and as the antidiabetic active ingredient insulin, tro-

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

35

glitazone, pioglitazone, rosiglitazone, meglitinide analogues, acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, glibutamide, gliclazide, glipizide, glimepiride, glimepidone, glisentide, glisolanide, gli-soxepide, glybuzole, glyciopyramide, glycyclamide, glymidine free acid and its salts, metahexamide, tolazamide, tolbutamide, metformine, phenformine, buformine, idazoxane, acarbose, miglitol, and/or voglibose.

7. A combination or composition according to any of claims 1 to 6 comprising as the enzymatic NO donor nitroglycerin, racemic isosorbide mononitrate and/or its stereoisomers, racemic isosorbide dinitrate and/or its stereoisomers, as the antidiabetic active ingredient insulin, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, glibenclamide, metformine, idazoxane.
8. A combination or composition according to any of claims 1 to 7 formulated for parenteral (intravenous, intramuscular, subcutaneous), transdermal (patch or ointment), per os liquid and solid (tablet, spray, liquid), rectal, nasal, sublingual, buccal administration for controlled (sustained) and usual release.
9. A composition according to any of claims 1 to 8 comprising the following daily or per hour effective doses:

NTG sustained-release, p.os.	0,5-31.2	mg
NTG transdermal ointment	0.2-0.8	mg/hour
NTG transdermal patch	0.2-0.8	mg/hour
ISDN tablet, capsule	0,3-135	mg
ISDN sustained-release, p.os.	0,2-160	mg
ISDN transdermal	3-180	mg

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

36

ISMN tablet, capsule	1-40	mg
ISMN sustained-release, p.os	2-240	mg
ISMN transdermal	40-300	mg

10. A composition according to any of claims 1 to 8 comprising the following daily or per hour effective doses:

NTG sustained-release, p.os.	5.2-31.2	mg
NTG transdermal ointment	0.2-0.8	mg/hour
NTG transdermal patch	0.2-0.8	mg/hour
ISDN tablet, capsule	3-135	mg
ISDN sustained-release, p.os.	2-160	mg
ISDN transdermal	3-180	mg
ISMN tablet, capsule	20-40	mg
ISMN sustained-release, p.os	30-240	mg
ISMN transdermal	40-300	mg

11. A composition according to any of claims 1 to 8 comprising the following daily or per hour effective doses:

NTG sustained-release, p.os.	0,5-5.2	mg
NTG transdermal ointment	0.2-0.8	mg/hour
NTG transdermal patch	0.2-0.8	mg/hour
ISDN tablet, capsule	0,3-3	mg
ISDN sustained-release, p.os.	0,2-2	mg
ISDN transdermal	3-180	mg
ISMN tablet, capsule	1- 20	mg
ISMN sustained-release, p.os	2- 30	mg
ISMN transdermal	40-300	mg

12. A combination or composition according to any of claims 1 to 8 comprising the following daily or per hour effective doses:

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

37

a.) as enzymatic NO donor:

NTG retard per os	0.26-31.2 mg
NTG transdermal	0.02- 0.8 mg/hour
NTG transd. oinment	0.02-0.8 mg/hour
ISDN per os	0,1-135 mg
ISDN retard per os	0,2-160 mg
ISDN transdermal	3-180 mg
ISMN per os	0,1-120 mg
ISMN retard per os	0,2-240 mg
ISMN transdermal	3-300 mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient:

glibenclamide, per os	0,75-14 mg
metformin, per os	50-3000 mg
glyburide	0.1-100 mg
idazoxan, per os	20-600 mg
trogglitazon	20-600 mg
pioglitazon	5- 50 mg
rosiglitazon	5- 50 mg
insulin, i.v.	4-500 NE/ml.

13. A combination or composition according to any of claims 1 to 8 comprising the following daily or per hour effective doses:

a.) as enzymatic NO donor:

NTG retard per os	0.26-31.2 mg
NTG transdermal	0.02-0.8 mg/hour
NTG transd. oinment	0.02-0.8 mg/hour
ISDN per os	1-135 mg
ISDN retard per os	2-160 mg
ISDN transdermal	3-180 mg
ISMN per os	1-120 mg
ISMN retard per os	3-240 mg

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

38

ISMN transdermal 3-300 mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient:

glibenclamide, per os 0,75-14 mg

metformin, per os 50-3000 mg

glyburide 0.1-100 mg

idazoxan, per os 20-600 mg

troglitazon 20-600 mg

pioglitazon 5- 50 mg

rosiglitazon 5- 50 mg

insulin, i.v. 4-500 NE/ml.

14. A combination or composition according to any of claims 1 to 8 comprising the following daily or per hour effective doses:

a.) as enzymatic NO donor:

NTG retard per os 0.26-31.2 mg

NTG transdermal 0.02-0.8 mg/hour

NTG transd. cinment 0.02-0.8 mg/hour

ISDN per os 0,1-1 mg

ISDN retard per os 0,2-2 mg

ISDN transdermal 3-180 mg

ISMN per os 0,1-1 mg

ISMN retard per os 0,2-3 mg

ISMN transdermal 3-300 mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient:

glibenclamide, per os 0,75-14 mg

metformin, per os 50-3000 mg

glyburide 0.1-100 mg

idazoxan, per os 20-600 mg

troglitazon 20-600 mg

pioglitazon 5- 50 mg

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

39

rosiglitazon	5- 50 mg
insulin, i.v.	4-500 NE/ml.

15. A combination or composition according to any of claims 1 to 8 and 12 to 14 comprising the following combinations of more than two active ingredients using effective doses according to the claims 12 or 13 or 14:
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or biguanide derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or thiazolidinedione derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, biguanide, and/or thiazolidinedione derivative; or
 enzymatic NO donor, biguanide derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, thiazolidinedione derivative and/or insulin; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide, and/or thiazolidinedione derivative; or
 enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide, thiazolidinedione derivative and/or insulin.
16. Process for preparation of a combination or composition according to any of claims 1 to 15 characterised by formulating an effective dose for direct medical use of active substances using the usual pharmaceutically acceptable carriers and/or other auxiliaries for pharmaceutically acceptable application.
17. Method of treatment and prevention of diabetes mellitus, including all sorts, periods and complications of diabetes mellitus, thus including the

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

40

pre-diabetic diseases and their complications, including further diabetic ischaemic heart disease associated with diabetes mellitus, characterised by administering to the patient in need of such treatment an effective dose of a combination or composition according to any of claims 1 to 15.

18. Method according to any of claims 16 to 17 characterised by administering an effective dose of nitroglycerin as the enzymatic NO donor, and of troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, or metformine as the antidiabetic active ingredient.

19. Method of monotherapeutic treatment according to any of claims 16 to 18 characterised by administering a composition according to following effective daily or per hour doses:

NTG sustained-release, p.os.	5.2-31.2 mg
NTG transdermal ointment	0.2-0.8 mg/hour
NTG transdermal patch	0.2-0.8 mg/hour
ISDN tablet, capsule	3-135 mg
ISDN sustained-release, p.os.	2-160 mg
ISDN transdermal	3-160 mg
ISMN tablet, capsule	20-40 mg
ISMN sustained-release, p.os	30-240 mg
ISMN transdermal	40-300 mg

20. Method of monotherapeutic treatment according to any of claims 16 to 18 characterised by administering a composition according to following effective daily or per hour doses:

NTG sustained-release, p.os.	0.5-31.2 mg
NTG transdermal ointment	0.2-0.8 mg/hour

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

41

NTG transdermal patch	0.2-0.8	mg/hour
ISDN tablet, capsule	0,3-135	mg
ISDN sustained-release, p.os.	0,2-160	mg
ISDN transdermal	3-180	mg
ISMN tablet, capsule	1-40	mg
ISMN sustained-release, p.os	2-240	mg
ISMN transdermal	40-300	mg

21. Method of monotherapeutic treatment according to any of claims 16 to 18 characterised by administering a composition according to following effective daily or per hour doses:

NTG sustained-release, p.os.	0,5-5.2	mg
NTG transdermal ointment	0.2-0.8	mg/hour
NTG transdermal patch	0.2-0.8	mg/hour
ISDN tablet, capsule	0,3-3	mg
ISDN sustained-release, p.os.	0,2-2	mg
ISDN transdermal	3-180	mg
ISMN tablet, capsule	1-20	mg
ISMN sustained-release, p.os	2-30	mg
ISMN transdermal	40-300	mg

22. Method of combined therapy treatment according to any of claims 16 to 18 characterised by administering a combination and/or composition according to following effective daily or per hour doses using two active substances:

a) as enzymatic NO donor:

NTG retard per os	0.26-31.2	mg
NTG transdermal	0.02-0.8	mg/hour
NTG transd. ointment	0.02-0.8	mg/hour
ISDN per os	1-135	mg
ISDN retard per os	2-160	mg

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

42

ISDN transdermal	3-180	mg
ISMN per os	1-120	mg
ISMN retard per os	3-240	mg
ISMN transdermal	3-300	mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient:

glibenclamide, per os	0,75-14	mg
metformin, per os	50-3000	mg
glyburide	0.1-100	mg
idazoxan, per os	20-600	mg
trogglitazon	20-600	mg
pioglitazon	5- 50	mg
rosiglitazon	5- 50	mg
insulin, i.v.	4-500 NE/ml.	

23. Method of combined therapy treatment according to any of claims 16 to 18 characterised by administering a combination and/or composition according to following effective daily or per hour doses using two active substances:

a.) as enzymatic NO donor:

NTG retard per os	0.26-31.2 mg
NTG transdermal	0.02- 0.8 mg/hour
NTG transd. oinment	0.02-0.8 mg/hour
ISDN per os	0,1-135 mg
ISDN retard per os	0,2-160 mg
ISDN transdermal	3-180 mg
ISMN per os	0,1-120 mg
ISMN retard per os	0,2-240 mg
ISMN transdermal	3-300 mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient:

glibenclamide, per os 0,75-14 mg

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

43

metformin, per os	50-3000 mg
glyburide	0.1-100 mg
idazoxan, per os	20-600 mg
troglitazon	20-600 mg
pioglitazon	5- 50 mg
rosiglitazon	5- 50 mg
insulin, i.v.	4-500 NE/ml

24. Method of combined therapy treatment according to any of claims 16 to 18 characterised by administering a combination and/or composition according to following effective daily or per hour doses using two active substances:

a) as enzymatic NO donor:

NTG retard per os	0.26-31.2 mg
NTG transdermal	0.02-0.8 mg/hour
NTG transd. ointment	0.02-0.8 mg/hour
ISDN per os	0,1-1 mg
ISDN retard per os	0,2-2 mg
ISDN transdermal	3-180 mg
ISMN per os	0,1-1 mg
ISMN retard per os	0,2-3 mg
ISMN transdermal	3-300 mg

b.) as per os antidiabetic active ingredient:

glibenclamide, per os	0,75-14 mg
metformin, per os	50-3000 mg
glyburide	0.1-100 mg
idazoxan, per os	20-600 mg
troglitazon	20-600 mg
pioglitazon	5- 50 mg
rosiglitazon	5- 50 mg
insulin, i.v.	4-500 NE/ml.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

44

25. Method of combined therapy treatment according to any of claims 16 to 18 and 22 to 24 characterised by administering a combination and/or composition according to effective daily or per hour doses of claims 22 or 23 or 24, using variations of more than two active substances: enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or biguanide derivative; or enzymatic NO donor, sulphonylurea, and/or thiazolidinedione derivative; or enzymatic NO donor, sulphonylurea derivative and/or insulin; or enzymatic NO donor, biguanide, and/or thiazolidinedione derivative; or enzymatic NO donor, biguanide derivative and/or insulin; or enzymatic NO donor, thiazolidinedione derivative and/or insulin; or enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide, and/or thiazolidinedione derivative; or enzymatic NO donor, sulphonylurea, biguanide, thiazolidinedione derivative and/or insulin.

WO 02/05795

PCT/HU01/0079

1/11

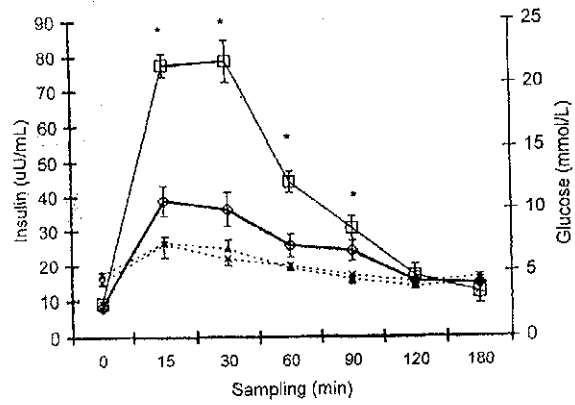


Figure 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/BU01/00079

2/11

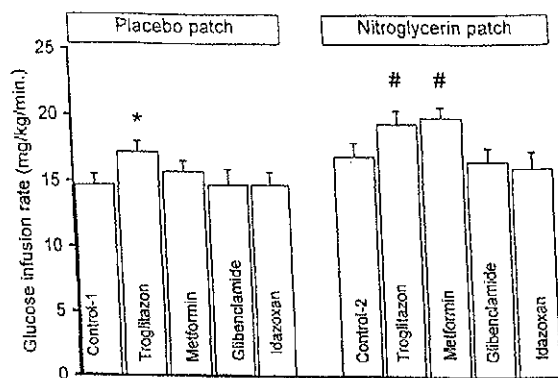


Figure 2/A

WO 02/05795

PCT/BU01/00079

3/11

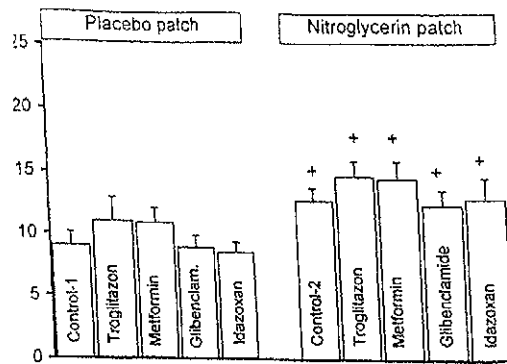


Figure 2/B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/BU01/00079

4/11

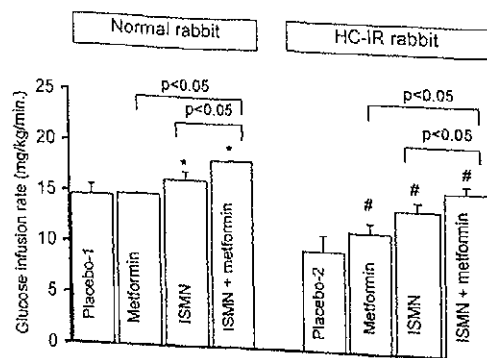


Figure 3

WO 02/05795

PCT/BU01/00079

5/11

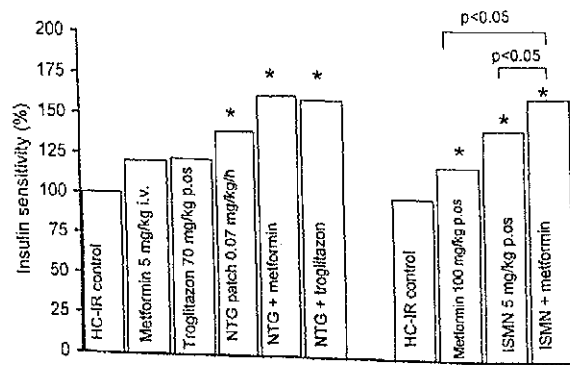


Figure 4/A

WO 02/05795

PCT/BU01/00079

6/11

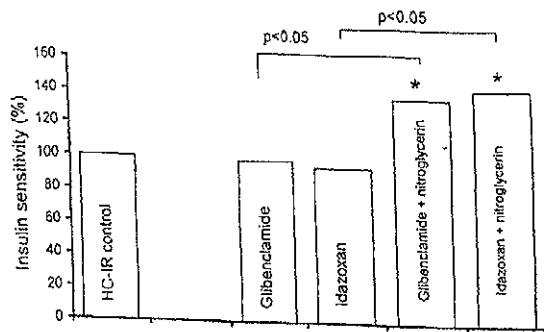


Figure4/E

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

7/11

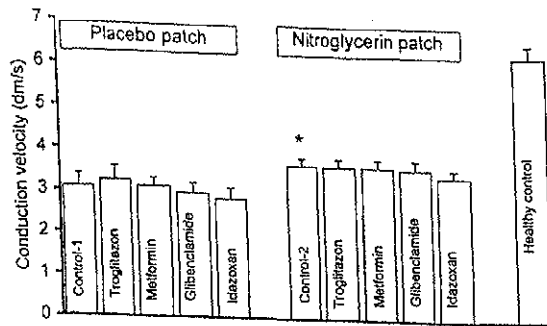


Figure 5/A

WO 02/05795

PCT/BU01/00079

8/11

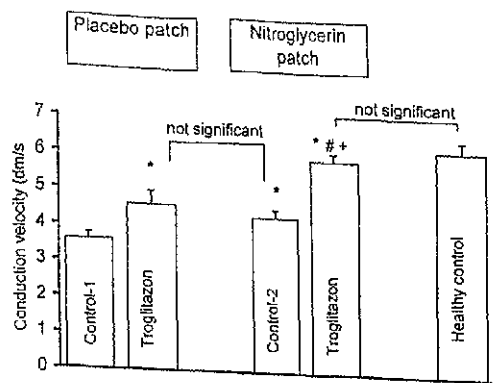


Figure 5/B

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

9/11

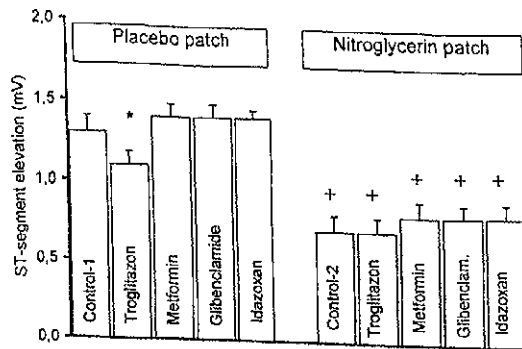


Figure 6/A

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

10/11

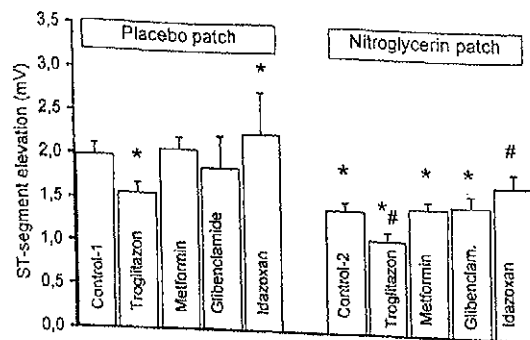


Figure 6/B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/05795

PCT/HU01/00079

11/11

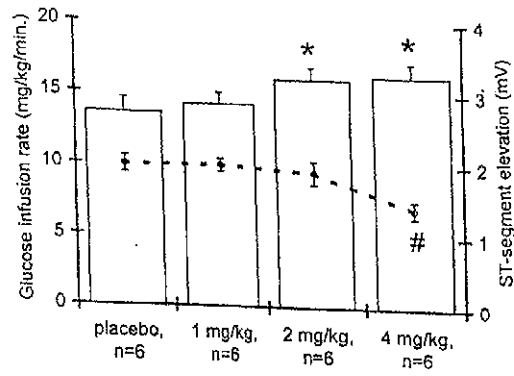


Figure 7

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/005795 A3(51) International Patent Classification: A61K 45/06
33/00; A61P 9/00; 3/00; A51K 5/31; 31/21Int. Cl. 98, H-4032 Debrecen (HU); FERNINÁNDY, Péter
[HU/HU]; Déan Tör 7, II-6701 Szeged (HU).

(21) International Application Number: PCT/HU01/00019

(74) Agent: SOMFAL, Éva; Somfai & Partners, Industrial
Rights Co. Ltd., Pozsonyi út 38. II. S., II-1137 Budapest
(HU).

(22) International Filing Date: 13 July 2001 (13.07.2001)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AL, AU, BA, BB, BG, BR,
CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, EC, EE, GD, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KR, LC, LR, LU, LT, LV, MD, MG,
MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 0002625 14 July 2000 (14.07.2000) HU(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): KÉRI
PHARMA KFT. [HU/HU]; Bartha Boldizsár, 7, H-9032
Debrecen (HU).

(72) Inventors and

Published:
with international search report(73) Inventors/Applicants (for US only): SZIVÁSSY,
Zoltán [HU/HU]; Nagyvári Krt. 98, H-4032 Debrecen
(HU); FUSAKI, Árpád [HU/HU]; Nagyvári Krt. 98,
H-4032 Debrecen (HU); NÉMETH, József [HU/HU];
Szigetly u. 12, H-7643 Pács (HU); KÖVÁCS, Péter
[HU/HU]; Nagyvári Krt. 98, H-4032 Debrecen (HU);
PANKUCSI, Csaba [HU/HU]; Bartha Bui. 7, H-4032
Debrecen (HU); HERNÁDI, Ferenc [HU/HU]; Nagyvári(88) Date of publication of the international search report:
19 December 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/005795 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF DIABETES MELLITUS

(57) Abstract: Pharmaceutical combinations for treatment and/or prevention of all sorts, periods and complications of diabetes mel-
litus in mammals, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, optionally including furthermore ischemic heart
disease comprising an effective dose of at least one enzymatic nitric oxide (NO) donor active ingredient and optionally comprising
an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprising usual, pharmaceutically acceptable
excipients and/or other auxiliaries. The combination may consist of more than one pharmaceutical composition. The effective doses
related to the new insulin-sensitizing effect are considerably lower than the usual doses related to the known effect of most active
substances due to metabolic effects that influence insulin sensitivity in healthy and insulin resistant mammals. The usual dose of
NO-donors is necessary when the patient has also ischemic heart disease. Preferred antidiabetics include insulin, a thiazolidinedione,
a biguanide derivative, an α -glucosidase-inhibitor, an α 2-adrenergic-antagonist and/or a sulphonamide, preferably a sulphonylurea.
Preferred enzymatic NO donors are nitroglycerin, nicotinic isosorbide mononitrate, and/or its stereoisomers, nicotinic isosorbide dinit-
rate and/or its stereoisomers, erythric tetranitrate, pentaerythritol-tetranitrate, methylpropyl-prepanedol-dinitrate, propargyl nitrate,
trinitrate, tertbutylamine and/or nicotinate. The invention includes methods of treatment and processes to prepare the compositions.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/005795 A3(51) International Patent Classification: A61K 45/06;
33/00; A61P 9/10; 3/10; A61K 31/54; 31/21(74) Agent: SOMEAL, Éva; Somfai & Partners, Industrial
Rights Co., Ltd., Pozsonyi út 58. 5., 5. 11-1137 Budapest
(HU).

(21) International Application Number: PCT/HU01/00679

(81) Designated States (optional): AT, AU, BA, BB, BG, BR,
CA, CN, CU, CR, CU, CZ, DM, EC, EG, GE, HK, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LI, LV, MD, MG,
MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TH, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA.

(22) International Filing Date: 13 July 2001 (13.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 0006328 14 July 2000 (14.07.2000) HU(84) Designated States (optional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): KÉRI
PHARMA KFT. [HU/HU]; Bartha Boldizsár u. 7, H-4032
Debrecen (HU).Published:
with international search report
— with amended claims and statement(72) Inventors: and
(73) Inventors/Applicants (for US only): SZILVÁSSY,
Zoltán [HU/HU]; Nygyerdei krt. 98, H-4032 Debrecen
(HU); TÓSAKI, Árpád [HU/HU]; Nygyerdei krt. 98,
H-4032 Debrecen (HU); NÉMETHI, József [HU/HU];
Szigethy u. 12, H-4643 Pécs (HU); KOVÁCS, Péter
[HU/HU]; Nygyerdei krt. 98, H-4032 Debrecen (HU);
PANKUCSI, Csaba [HU/HU]; Bartha B.u. 7, H-4032
Debrecen (HU); HERNÁDI, Ferenc [HU/HU]; Nygyerdei
krt. 98, H-4032 Debrecen (HU); FERNÁNDEZ, Péter
[HU/HU]; Dóm Tér 7, H-6701 Szeged (HU).(88) Date of publication of the international search report:
19 December 2002Date of publication of the amended claims and statement:
30 January 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/005795 A3

(84) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF DIABETES MELLITUS

(57) Abstract: Pharmaceutical combinations for treatment and/or prevention of all sorts, periods and complications of diabetes mel-
litus in mammals, thus including the pre-diabetic diseases and their complications, optionally including furthermore ischaemic heart
disease comprising an effective dose of at least one enzymatic nitric oxide (NO) donor active ingredient and optionally comprising
an effective dose of at least one antidiabetic active ingredient, and further optionally comprising usual pharmaceutically acceptable
carriers and/or other auxiliaries. The combination may consist of more than one pharmaceutical compositions. The effective doses
related to the new insulin-sensitizing effect are considerably lower than the usual doses related to the known effect of most active
antidiabetic drugs to metabolic effects that influence insulin sensitivity in healthy and insulin resistant mammals. The usual dose of
NO donors is necessary when the patient has also ischaemic heart disease. Preferred antidiabetics include insulin, a thiazolidinedione,
a biguanide derivative, an α -glucosidase inhibitor, an α_2 -adrenergic antagonist and/or a sulphonylurea, preferably a sulphonylurea.
Preferred enzymatic NO donors are nitroglycerin, racemic isosorbide mononitrate, and/or its stereoisomers, racemic isosorbide dinit-
rate and/or its stereoisomers, erythrityl tetranitrate, pentaerythritol tetranitrate, methylpropylpropionyl-dinitrate, propyl nitrate,
nitrobutane, taurine and/or tauramide. The invention includes methods of treatment and processes to prepare the compositions.

【手続補正書】

【提出日】平成14年11月15日(2002.11.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記成分を含有する、糖尿病の全ての種類、段階および合併症の予防および治療用の、インスリン増感性の薬剤組成物または混合物：

a) 有効成分として、インスリン増感（感受性増大）有効量の酵素性酸化窒素（NO）ドナーの有機ニトレート化合物、

b) 場合により併用する、追加の有効成分として、抗糖尿病有効量のインスリンまたは少なくとも1種の経口抗糖尿病薬、

c) さらに場合により、薬剤に許容される担体および／または他の佐剤。

【請求項2】

前糖尿病疾患とそれらの合併症、およびさらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患の予防および治療用の請求項1に記載の混合物。

【請求項3】

有効量の少なくとも1種の酵素性NOドナーを含有する少なくとも1種の組成物と、有効量の抗糖尿病性有効成分を含有する少なくとも1種の組成物とを含み、いずれの組成物も場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、請求項1に記載の薬剤混合物。

【請求項4】

有効量の少なくとも1種の酵素性酸化窒素（NO）ドナー有効成分を含有し、場合により有効量の少なくとも1種の抗糖尿病性有効成分を含有していてもよく、さらに場合により薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有していてもよい、請求項1に記載の疾患の治療および予防用の請求項1に記載の薬剤組成物。

【請求項5】

有効成分としてインスリン増感有効量の酵素性酸化窒素（NO）ドナーの有機ニトレート化合物を含有し、さらに薬剤に許容される通常の担体および／または他の佐剤を含有する、請求項1に記載の薬剤組成物。

【請求項6】

インスリン増感有効量に加えて、抗狭心症有効量を含有させるための追加量のNOドナーを含有する、インスリン増感と糖尿病に関連する虚血性心疾患の治療のための請求項1～5のいずれかに記載の組成物または混合物。

【請求項7】

酵素性NOドナーとして有機ニトレート化合物を、および抗糖尿病性有効成分として、インスリン、経口抗糖尿病性有効成分、好ましくはチアゾリジンジオン、ピグアニド誘導体、 α -グルコシダーゼ阻害剤、 α 2-アドレナリン作動性拮抗薬、および／またはスルホンアミド、好ましくはスルホニル尿素化合物を含有する、請求項1～6のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項8】

酵素性NOドナーとして、ニトログリセリン（NTG）、ラセミ体イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体（ISMN）、ラセミ体イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体（ISDN）、エリスリチル・テトラニトレート、ペンタエリスリトール・テトラニトレート、メチルプロピル・プロパンジオール・ジニトレート、プロパチル・ニトレート、トロルニトレート、テニトラミンならびに／またはニコランジルを含有し、そして

抗糖尿病性有効成分として、インスリン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、メグリチニド類似物、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリベンクラミド、グリボルヌリド、グリブタミド、グリクラジド、グリピジド、グリメピリド、グリキドン、グリセンチド、グリソラミド、グリソキセピド、グリブゾール、グリクロピラミド、グリシクラミド、グリミジン遊離酸およびその塩類、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、イダゾキサン、アカルボース、ミグリトール、ならびに／またはボグリボースを含有する、請求項 1～7 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 9】

酵素性 N O ドナーとして、ニトログリセリン、ラセミ体 イソソルビド・モノニトレートおよび／もしくはその立体異性体、ラセミ体 イソソルビド・ジニトレートおよび／もしくはその立体異性体を、抗糖尿病性有効成分として、インスリン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、グリベンクラミド、メトホルミン、イダゾキサンを含有する、請求項 1～6 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 10】

糖尿病関連合併症、好ましくは糖尿病性の微小血管の問題、好ましくは糖尿病性の神経障害、網膜症および腎障害、ならびに糖尿病に関連する虚血性心疾患、好ましくは心筋虚血性心疾患、胃腸運動性の障害、好ましくは胃不全麻痺、およびオッディ括約筋の問題、ならびに前糖尿病疾患、好ましくは多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、ならびに妊娠性糖尿病症候群（GDM）、の治療および予防用の請求項 1～3 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 11】

制御（持続）放出および通常放出のための、非経口（静脈内、筋肉内、皮下）、経皮（パッチ）、経口液体もしくは固体（錠剤、噴霧剤、液体）、鼻、舌下、バツカル投与用に処方された、請求項 1～7 のいずれかに記載の混合物または組成物。

【請求項 12】

インスリン増感のための各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1～13 のいずれかに記載の組成物：

N T G 持効性、経口	0.5 ～ 31.2 mg
N T G 経皮パッチ	0.2 ～ 0.8 mg / hour
I S D N 錠剤、カプセル剤	0.3 ～ 135 mg
I S D N 持効性、経口	0.2 ～ 160 mg
I S D N 経皮	3 ～ 180 mg
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ～ 40 mg
I S M N 持効性、経口	2 ～ 240 mg
I S M N 経皮	40 ～ 300 mg。

【請求項 13】

各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 8 に記載の組成物：

N T G 持効性、経口	5.2 ～ 31.2 mg
N T G 経皮パッチ	0.2 ～ 0.8 mg / hour
I S D N 錠剤、カプセル剤	3 ～ 135 mg
I S D N 持効性、経口	2 ～ 160 mg
I S D N 経皮	3 ～ 180 mg
I S M N 錠剤、カプセル剤	20 ～ 40 mg
I S M N 持効性、経口	30 ～ 240 mg
I S M N 経皮	40 ～ 300 mg。

【請求項 14】

インスリン増感のための各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1 ないし 13 のいずれかに記載の組成物：

N T G 持効性、経口	0.5 ～ 5.2 mg
--------------	--------------

N T G 経皮 パッチ	0. 2 ~ 0. 8 m g / h o u r
I S D N 錠剤、カプセル剤	0. 3 ~ 3 m g
I S D N 持効性、経口	0. 2 ~ 2 m g
I S D N 経皮	3 ~ 1 8 0 m g
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ~ 2 0 m g
I S M N 持効性、経口	2 ~ 3 0 m g
I S M N 経皮	4 0 ~ 3 0 0 m g。

【請求項 1 5】

インスリン増感および虚血治療のための各剤の1日または1時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 8 に記載の混合物または組成物：

a) 酵素性 N O ドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0. 2 6 ~ 3 1. 2 m g
N T G 経皮	0. 0 2 ~ 0. 8 m g / h o u r
I S D N 経口	0. 1 ~ 1 3 5 m g
I S D N 遅効性、経口	0. 2 ~ 1 6 0 m g
I S D N 経皮	3 ~ 1 8 0 m g
I S M N 経口	0. 1 ~ 1 2 0 m g
I S M N 遅効性、経口	0. 2 ~ 2 4 0 m g
I S M N 経皮	3 ~ 3 0 0 m g

b) 抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0. 7 5 ~ 1 4 m g
メトホルミン、経口	5 0 ~ 3 0 0 0 m g
グリブリド	0. 1 ~ 1 0 0 m g
イダゾキササン、経口	2 0 ~ 6 0 0 m g
トログリタゾン	2 0 ~ 6 0 0 m g
ピオグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
ロシグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
インスリン、静脈内	4 ~ 5 0 0 U / m l。

【請求項 1 6】

インスリン増感および虚血の治療のための各剤の1日または1時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の混合物または組成物：

a) 酵素性 N O ドナーとして：

N T G 遅効性、経口	0. 2 6 ~ 3 1. 2 m g
N T G 経皮	0. 0 2 ~ 0. 8 m g / h o u r
I S D N 経口	0. 1 ~ 1 3 5 m g
I S D N 遅効性、経口	0. 2 ~ 1 6 0 m g
I S D N 経皮	3 ~ 1 8 0 m g
I S M N 経口	0. 1 ~ 1 2 0 m g
I S M N 遅効性、経口	0. 2 ~ 2 4 0 m g
I S M N 経皮	3 ~ 3 0 0 m g

b) 抗糖尿病性有効成分として：

グリベンクラミド、経口	0. 7 5 ~ 1 4 m g
メトホルミン、経口	5 0 ~ 3 0 0 0 m g
グリブリド	0. 1 ~ 1 0 0 m g
イダゾキササン、経口	2 0 ~ 6 0 0 m g
トログリタゾン	2 0 ~ 6 0 0 m g
ピオグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
ロシグリタゾン	5 ~ 5 0 m g
インスリン、静脈内	4 ~ 5 0 0 U / m l。

【請求項 1 7】

インスリン増感のための各剤の1日または1時間当たりの有効量が下記の通りである、請求項1ないし8のいずれかに記載の混合物または組成物：

a) 酵素性NOドナーとして下記群の1物質：

NTG遅効性、経口	0.26～31.2 mg
NTG経皮	0.02～0.8 mg/hour
ISDN経口	0.1～3 mg
ISDN遅効性、経口	0.2～2 mg
ISDN経皮	3～180 mg
ISMN経口	0.1～20 mg
ISMN遅効性、経口	0.2～30 mg
ISMN経皮	3～300 mg

b) 抗糖尿病性有効成分として下記群の1物質：

グリベンクラミド、経口	0.75～14 mg
メトホルミン、経口	50～3000 mg
グリブリド	0.1～100 mg
イダゾキサラン、経口	20～600 mg
トログリタゾン	20～600 mg
ピオグリタゾン	5～50 mg
ロシグリタゾン	5～50 mg
インスリン、静脈内	4～500 U/ml。

【請求項18】

請求項1～19に記載の有効量を用いた下記組合わせの2より多い有効成分を含有する、請求項1～19のいずれかに記載の混合物または組成物：

- ・酵素性NOドナー、スルホニル尿素、およびビグアニド誘導体；または
- ・酵素性NOドナー、スルホニル尿素、およびチアゾリジンジオン誘導体；または
- ・酵素性NOドナー、スルホニル尿素誘導体、およびインスリン；または
- ・酵素性NOドナー、ビグアニド、およびチアジアゾリジンジオン誘導体；または
- ・酵素性NOドナー、ビグアニド誘導体、およびインスリン；または
- ・酵素性NOドナー、チアゾリジンジオン誘導体、およびインスリン；または
- ・酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビグアニド、およびチアゾリジンジオン誘導体；または
- ・酵素性NOドナー、スルホニル尿素、ビグアニド、チアゾリジンジオン誘導体、およびインスリン。

【請求項19】

薬剤に許容される通常の担体および／または薬剤に許容される用途のための他の佐剤を用いて、直接医療用途のための有効量の有効物質を処方することを特徴とする、請求項1～15のいずれかに記載の混合物の製造方法。

【請求項20】

糖尿病の全ての種類、段階および合併症を包含し、従って、前糖尿病疾患およびそれらの合併症を包含し、さらに糖尿病に関連する糖尿病性虚血性心疾患も包含する糖尿病の治療および予防方法であって、そのような治療を必要とする患者に、請求項1～19のいずれかに記載の有効量の混合物または組成物を投与することを経特徴とする方法。

【請求項21】

インスリン増感および糖尿病に関連する虚血性心疾患の治療のための請求項20に記載の方法であって、そのような治療を必要とする患者に、インスリン増感有効量の酵素性NOドナーの有機ニトレート化合物に加えて、抗狭心症有効量を含有させるための追加量のNOドナーを投与することからなる方法。

【請求項22】

酵素性NOドナーとしてニトログリセリンを、および抗糖尿病性有効成分として、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはメトホルミンをいずれも有効量で投与

することを特徴とする、請求項 20 または 21 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

下記の各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量に従って組成物を投与することを特徴とする、請求項 22～24 のいずれかに記載の単剤療法による治療方法：

N T G 持効性、経口	5 . 2 ～ 3 1 . 2 m g
N T G 経皮パッチ	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r
I S D N 錠剤、カプセル剤	3 ～ 1 3 5 m g
I S D N 持効性、経口	2 ～ 1 6 0 m g
I S D N 経皮	3 ～ 1 8 0 m g
I S M N 錠剤、カプセル剤	2 0 ～ 4 0 m g
I S M N 持効性、経口	3 0 ～ 2 4 0 m g
I S M N 経皮	4 0 ～ 3 0 0 m g。

【請求項 24】

下記の各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量に従って組成物を投与することを特徴とする、請求項 22～24 のいずれかに記載の単剤療法による治療方法：

N T G 持効性、経口	0 . 5 ～ 3 1 . 2 m g
N T G 経皮パッチ	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r
I S D N 錠剤、カプセル剤	0 . 3 ～ 1 3 5 m g
I S D N 持効性、経口	0 . 2 ～ 1 6 0 m g
I S D N 経皮	3 ～ 1 8 0 m g
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ～ 4 0 m g
I S M N 持効性、経口	2 ～ 2 4 0 m g
I S M N 経皮	4 0 ～ 3 0 0 m g。

【請求項 25】

下記群から選んだ 1 種を用いて下記の 1 日または 1 時間当たりの有効量に従って組成物を投与することを特徴とする、請求項 22～24 のいずれかに記載の単剤療法による治療方法：

N T G 持効性、経口	0 . 5 ～ 5 . 2 m g
N T G 経皮パッチ	0 . 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r
I S D N 錠剤、カプセル剤	0 . 3 ～ 3 m g
I S D N 持効性、経口	0 . 2 ～ 2 m g
I S D N 経皮	3 ～ 1 8 0 m g
I S M N 錠剤、カプセル剤	1 ～ 2 0 m g
I S M N 持効性、経口	2 ～ 3 0 m g
I S M N 経皮	4 0 ～ 3 0 0 m g。

【請求項 26】

2 種類の有効物質を用いて、下記の各剤の 1 日または 1 時間当たりの有効量に従って混合物を投与することを特徴とする、請求項 22～24 のいずれかに記載の併用療法による治療方法：

a) 酵素性 NO ドナーとして下記群の 1 種：

N T G 遅効性、経口	0 . 2 6 ～ 3 1 . 2 m g
N T G 経皮軟膏	0 . 0 2 ～ 0 . 8 m g / h o u r
I S D N 経口	1 ～ 1 3 5 m g
I S D N 遅効性、経口	2 ～ 1 6 0 m g
I S D N 経皮	3 ～ 1 8 0 m g
I S M N 経口	1 ～ 1 2 0 m g
I S M N 遅効性、経口	3 ～ 2 4 0 m g
I S M N 経皮	3 ～ 3 0 0 m g

b) 経口抗糖尿病性有効成分として下記群の 1 種：

グリベンクラミド、経口	0 . 7 5 ～ 1 4 m g
-------------	-------------------

メトホルミン、経口	50～3000 mg
グリブリド	0.1～100 mg
イダゾキサン、経口	20～600 mg
トログリタゾン	20～600 mg
ピオグリタゾン	5～50 mg
ロシグリタゾン	5～50 mg
インスリン、静脈内	4～500 U/ml。

【請求項27】

2種類の有効物質を用いて、下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って混合物を投与することを特徴とする、請求項22～24のいずれかに記載の併用療法による治療方法：

a) 下記群から選んだ酵素性NOドナー：

NTG遅効性、経口	0.26～31.2 mg
NTG経皮軟膏	0.02～0.8 mg/hour
ISDN経口	0.1～135 mg
ISDN遅効性、経口	0.2～160 mg
ISDN経皮	3～180 mg
ISMN経口	0.1～120 mg
ISMN遅効性、経口	0.2～240 mg
ISMN経皮	3～300 mg

b) 下記群から選んだ経口抗糖尿病性有効成分：

グリベンクラミド、経口	0.75～14 mg
メトホルミン、経口	50～3000 mg
グリブリド	0.1～100 mg
イダゾキサン、経口	20～600 mg
トログリタゾン	20～600 mg
ピオグリタゾン	5～50 mg
ロシグリタゾン	5～50 mg
インスリン、静脈内	4～500 U/ml。

【請求項28】

2種類の有効物質を用いて、下記の各剤の1日または1時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することを特徴とする、請求項22～24のいずれかに記載の併用療法による治療方法：

a) 下記群から選んだ酵素性NOドナー：

NTG遅効性、経口	0.26～31.2 mg
NTG経皮	0.02～0.8 mg/hour
ISDN経口	0.1～1 mg
ISDN遅効性、経口	0.2～2 mg
ISDN経皮	3～180 mg
ISMN経口	0.1～1 mg
ISMN遅効性、経口	0.2～3 mg
ISMN経皮	3～300 mg

b) 下記群から選んだ経口抗糖尿病性有効成分：

グリベンクラミド、経口	0.75～14 mg
メトホルミン、経口	50～3000 mg
グリブリド	0.1～100 mg
イダゾキサン、経口	20～600 mg
トログリタゾン	20～600 mg
ピオグリタゾン	5～50 mg
ロシグリタゾン	5～50 mg

インスリン、静脈内 4 ～ 5 0 0 U / m l 。

【請求項 29】

下記の 2 より多い有効物質の組合わせを用いて、請求項 22 ～ 24 のいずれかに記載の 1 日または 1 時間当たりの有効量に従って混合物および／または組成物を投与することを特徴とする、請求項 22 ～ 24 のいずれかに記載の併用療法による治療方法：

- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、スルホニル尿素、およびビグアニド誘導体；または
- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、スルホニル尿素、およびチアゾリジンジオン誘導体；または
- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、スルホニル尿素誘導体、およびインスリン；または
- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、ビグアニド、およびチアジアゾリジンジオン誘導体；または
- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、ビグアニド誘導体、およびインスリン；または
- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、チアゾリジンジオン誘導体、およびインスリン；または
- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、スルホニル尿素、ビグアニド、およびチアゾリジンジオン誘導体；または
- ・酵素性 NO ドナー有機ニトレート化合物、スルホニル尿素、ビグアニド、チアゾリジンジオン誘導体、およびインスリン。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/HU 01/00079	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61K33/00 A61P9/10 A61P3/10 A61K31/34 A61K31/21	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Relevant to claim No.
X	WO 98 43621 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 8 October 1998 (1998-10-08) claims 1,3,8 ---
X	US 5 698 589 A (ALLEN MICHAEL P) 16 December 1997 (1997-12-16) column 1, line 17 - line 25 ---
X	WO 96 08966 A (NEW YORK SOCIETY FOR THE RUPTU) 28 March 1996 (1996-03-28) page 1, line 4 - line 6 page 2, line 23 - page 3, line 7 --- -/-
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.	
☒ Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents: A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E* earlier document not published on or after the international filing date L* document which may show doubts on priority claimed or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle of theory underlying the invention X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, each document being contributory to a person skilled in the art Z* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 September 2002	09. 09. 2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2080, D-50423 Essen 1, Germany Tel. (49-201) 340-2040, Telex 655 000 0, Fax: (49-201) 340-3016	Authorized officer Leherte, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern al Application No PCT/HU 01/00079
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 845 265 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.;ASAHI CHEMICAL IND (JP)) 3 June 1998 (1998-06-03) claims	1-17,22, 24,25
A	KHAN S.A. ET AL: "Role of calcium-activated K ⁺ channels in vasodilation induced by nitroglycerine, acetylcholine and nitric oxide." JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, (1993) 267/3 (1327-1335). , XP008007178 page 1993, column 1, line 1 -column 2, paragraph 3	1-17, 22-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP 01/00079**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-4, 8, 16, 17
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not recited in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/HU 01/00079

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-4, 8, 16, 17

Present claims 1-4, 8, 16 and 17 relate to compounds defined by reference to desirable characteristics or properties namely "an enzymatic nitric oxide donor active ingredient" and "an antidiabetic active ingredient". The claims cover all compounds having those characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the enzymatic nitric oxide donor active ingredients and the combinations of enzymatic nitric oxide donor active ingredients and antidiabetic active ingredients mentioned explicitly in the claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/HU 01/00079

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1, 3, 4, 8-11, 16, 17 (all partially), 19-21

Pharmaceutical composition containing an enzymatic nitric oxide (NO) donor active ingredient

2. Claims: 1, 3, 4, 8-11, 16, 17 (all partially), 2, 5-7, 12-15, 18, 22-25

Pharmaceutical composition containing an enzymatic nitric oxide (NO) donor active ingredient and an antidiabetic active ingredient

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

Intern Application No
PCT/HU 01/00079

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9843621	A	08-10-1998	EP 0979073 A1	16-02-2000
			JP 2001518096 T	09-10-2001
			US 2002106404 A	08-08-2002
			WO 9843621 A1	08-10-1998
US 5698589	A	16-12-1997	AP 691 A	12-10-1998
			AT 209895 T	15-12-2001
			AU 701328 B2	28-01-1999
			AU 5302596 A	23-09-1996
			BR 9607974 A	13-01-1998
			CA 2214418 A1	12-09-1996
			CN 1177294 A	25-03-1998
			CZ 9702818 A3	17-12-1997
			DE 69617654 D1	17-01-2002
			DE 69617654 T2	08-08-2002
			EP 0814800 A1	07-01-1998
			HU 9801234 A2	28-01-1999
			JP 11501629 T	09-02-1999
			NO 974075 A	27-10-1997
			PL 322110 A1	05-01-1998
			SI 9620038 A	30-04-1998
			SK 117597 A3	14-01-1998
			TR 9700909 T1	21-02-1998
			WO 9627372 A1	12-09-1996
WO 9608966	A	28-03-1996	US 6190704 B1	20-02-2001
			WO 9608966 A1	28-03-1996
EP 0845265	A	03-06-1998	JP 11292787 A	26-10-1999
			EP 0845265 A1	03-06-1998
			KR 256934 B1	15-05-2000
			WO 9706813 A1	27-02-1997
			TW 438595 B	07-06-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/00	A 6 1 P 27/00	

(72)発明者 コバークス、ペーター
ハンガリー国、H-4032 デブレツェン、ナジェルダイ・ケイアールティ・98

(72)発明者 パンクツィ、ツァバ
ハンガリー国、H-4032 デブレツェン、バルタ・ビー・ウ・7

(72)発明者 ヘルナーディ、フェレンク
ハンガリー国、H-4032 デブレツェン、ナジェルダイ・ケイアールティ・98

(72)発明者 フェルディナンディー、ペーター
ハンガリー国、H-6701 ゼグド、ドーム・テル・7

Fターム(参考) 4C084 AA17 AA20 AA24 MA02 MA17 MA28 MA32 MA37 MA52 MA57
MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA011 ZA331 ZA361 ZA401 ZA661
ZA811 ZC351