



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 25 143 T2 2009.02.12

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 408 966 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 25 143.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/HU02/00067

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 751 454.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/007951

(86) PCT-Anmeldetag: 10.07.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 30.01.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 21.04.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 20.02.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 12.02.2009

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0102982 17.07.2001 HU

0202204 05.07.2002 HU

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:

N-Gene Research Laboratories Inc., New York,  
N.Y., US

(72) Erfinder:

SZILVASSY, Zoltán, H-4032 Debrecen, HU;  
RABLOCZKY, György, H-1015 Budapest, HU;  
LITERATI NAGY, Peter, H-1037 Budapest, HU

(74) Vertreter:

Beszédes, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
85221 Dachau

(54) Bezeichnung: SYNERGISTISCHE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR BEHANDLUNG BZW.  
PROPHYLAXE VON DIABETES

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft synergistische pharmazeutische Kombinationen zur Prävention oder Behandlung von einem prädiabetischen Zustand, metabolischen X-Syndrom oder Diabetes mellitus sowie Störungen, welche mit den oben aufgelisteten Zuständen assoziiert sind, nämlich endogenen metabolischen Störungen, Insulinresistenz, Dislipidämie, Alopecia, diffuses Effluvium und/oder weibliche endokrine Störungen, die auf androgener Präponderanz basieren.

**[0002]** In den industriell entwickelten Staaten leiden zunehmend mehr Menschen an Diabetes. Zum Beispiel wird die Entwicklung von Typ-2-Diabetes (d. h. nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM) durch die Defekte sowohl in der Herstellung als auch Verwendung von Insulin gefördert. Genetische Faktoren und Umweltfaktoren tragen gleichermaßen zur Bildung dieser weitverbreiteten schweren Krankheit bei, die von einer signifikanten Sterblichkeit begleitet wird. Der mit Insulin oder anderen antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Mitteln behandelte Patient erhält in der Tat nur eine palliative Behandlung, welche die Lebensqualität verbessert, wobei jedoch die Komplikationen, welche den Diabetes begleiten, unausweichlich auftreten.

**[0003]** Das Ziel der Erfindung besteht darin, eine pharmazeutische Kombination bereitzustellen, welche für die Prävention der Entwicklung von Diabetes oder zumindest der Komplikationen, welche Diabetes begleiten, oder, wenn eine solche Prävention nicht mehr möglich ist, für die effiziente Behandlung der Komplikationen geeignet ist.

**[0004]** Es wurde herausgefunden, dass das obige Ziel durch eine synergistische pharmazeutische Kombination erreicht wird, umfassend eine Kombination von

- a) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Metformin oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz oder einem Salz, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildet wird, davon, oder
- b) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Troglitazon oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz oder einem Salz, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildet wird, davon, oder
- c) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Glibenclamid oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz oder einem Salz, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildet wird, davon, oder
- d) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Lovastatin.
- e) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Insulin.

**[0005]** Die Erfindung basiert auf der Feststellung, dass Hydroximsäurederivate die Empfindlichkeit von [gegenüber] Insulin erhöhen. Deshalb kann, in Gegenwart eines Hydroximsäurederivats oder eines pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzes davon der antidiabetische oder antihyperlipidämische Wirkstoff, der zur Behandlung des pathologischen Zustands verwendet wird, in einer signifikant niedrigeren Dosierung verabreicht werden, um den beabsichtigten Effekt zu erreichen, wodurch die Nebenwirkungen, welche die herkömmliche Behandlung begleiten, verringert oder eliminiert werden.

**[0006]** Hydroximsäurederivate der Formel I sind aus dem US-P Nr. 4 308 399 und dem EP Nr. 417 210 bekannt. Gemäß dieser Dokumente können die Verbindungen für die Behandlung von diabetischer Angiopathie verwendet werden, und ein Teil von ihnen besitzt selektive beta-blockierende Wirkung.

**[0007]** Gemäß der ungarischen Patentanmeldung Nr. 2385/92, veröffentlicht unter der Nr. T/66350, können bestimmte Hydroximsäurederivate in der Behandlung von Gefäßkomplikationen wegen Diabetes verwendet werden.

**[0008]** Weitere biologische Wirkungen der Hydroximsäurederivate sind ebenfalls bekannt, unter anderen deren Verwendung für die Prävention und Behandlung von Krankheiten von mitochondrialem Ursprung (WO 97/13504), für die Verbesserung des Stressprotein-Spiegels von Zellen (WO 97/16439), für die Verzögerung der Alterungsprozesse der Haut (WO 97/23198), [und] gegen Autoimmunkrankheiten (WO 00/07580).

Definition von in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendeten Begriffen:

**[0009]** Eine pharmazeutische Kombination ist eine Assoziation von zwei pharmazeutischen Wirkstoffen, wo-

bei

- 1) entweder jeder der Wirkstoffe, jeweils einzeln, in getrennte pharmazeutische Zusammensetzungen umgewandelt worden ist, und zwar mit Hilfe eines oder mehrerer herkömmlicher Träger und eines beliebigen der üblichen Verfahren der Arzneistoffherstellung, und in diesem Fall die zwei Sorten von erhaltenen pharmazeutischen Zusammensetzungen gleichzeitig oder nacheinander, im Anschluss an ein Intervall, an den Patienten verabreicht werden;
- 2) oder die zwei Wirkstoffe zu einer pharmazeutischen Einzelzusammensetzung umgewandelt worden sind, welche an einen Patienten, der dieser bedarf, verabreicht werden kann. Im letztgenannten Fall kann die pharmazeutische Zusammensetzung eine Mischung der zwei Wirkstoffe enthalten, oder jeder der Wirkstoffe kann an einer anderen Stelle in der pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden sein, z. B. einer von ihnen im Tablettenkern und der andere in einer Beschichtung des Tablettenkerns. Selbstverständlich werden ein oder mehrere herkömmliche Träger und jedwedes der üblichen Verfahren zur Arzneistoffherstellung verwendet, um diese pharmazeutische Einzelzusammensetzung herzustellen.

**[0010]** Als Insulin wird in erster Linie durch rekombinante Technologie hergestelltes humanes Insulin verwendet, welches im Allgemeinen parenteral verabreicht wird.

**[0011]** Die Insulin-sensitivierenden Wirkstoffe steigern die Wirkung von Insulin. Die bedeutendsten Sorten von ihnen sind der PPAR (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor)-γ-Agonist Troglitazon [(±)-5-[[4-[(3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion], sowie pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze davon; Glibenclamid [5-Chlor-N-[2-[4-[[[(cyclohexylamino)carbonyl]-amino]sulfonyl]phenyl]ethyl]-2-methoxybenzamid]; das Biguanidinderivat Metformin [N,N-Dimethylimidocarbonimid-diamid]; der HMG-Coenzym-Reduktase-Inhibitor Lovastatin [[1S-[1α(R\*),3α,7β,8β(2S\*,4S\*),8αβ]-2-Methylbutansäure-1,2,3,7,8,8α-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenylester]; [1,2,3,7,8,8α-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenylester], Atorvastatin [[R(R\*,R\*)]-2-(4-Fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrol-1-heptansäure] etc.

**[0012]** Von den Nicotinsäuredervaten werden beispielsweise die folgenden verwendet: Acipimox [5-Methylpyrazincarbonsäure-4-oxid], Niceritrol [3-Pyridincarbonsäure-2,2-bis[[[(3-pyridinylcarbonyl)oxy]methyl]-1,3-propandiyl-ester], Nicomol [3-Pyridincarbonsäure-(2-hydroxy-1,3-cyclohexandiyliden)-tetrakis(methylen)ester], Nicoclonat [3-Pyridincarbonsäure-1-(4-chlorphenyl)-2-methylpropylester], etc.

**[0013]** Von den Antazida, welche die Gallensäuren binden, sind die Folgenden bedeutsam: Colestipol [ein basisches Anionenaustauschharz; N-(2-Aminoethyl)-N'-[2-[(2-aminoethyl)amino]ethyl]-1,2-ethandiamin-Polymer mit (Chlormethyl)oxiran], Cholestyramin [ein synthetisches, stark basisches Anionenaustauschharz, enthaltend funktionelle quaternäre Ammoniumgruppen, welche an einem Styren-Divinylbenzol-Copolymer gebunden sind], Polidexid [ein Anionenaustauschharz, enthaltend quaternäre Ammoniumgruppen, welche die Gallensäuren im Darm binden], etc.

**[0014]** Die antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Wirkstoffe sind aus der Literatur bekannt. Falls gewünscht und chemisch möglich, können diese Wirkstoffe in der Form der pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze davon oder in der Form der mit pharmazeutisch geeigneten Basen gebildeten Salze verwendet werden.

**[0015]** Unter einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz versteht man ein Säureadditionssalz, das mit einer pharmazeutisch geeigneten anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure und dergleichen, oder mit einer pharmazeutisch geeigneten organischen Säure, wie Essigsäure, Fumarsäure oder Milchsäure, gebildet wird.

**[0016]** Wenn der antidiabetische oder antihyperlipidämische Wirkstoff eine chemische Struktur aufweist, welche ein Salz mit einer Base bilden kann, kann auch das Salz des Wirkstoffs, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten anorganischen oder organischen Base gebildet wird, verwendet werden. Wenn der Wirkstoff ein Säureadditionssalz mit einer Säure bilden kann, kann auch ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz des Wirkstoffs verwendet werden.

**[0017]** In der synergistischen pharmazeutischen Kombination der Erfindung beläuft sich das Massen(oder Gewichts)-Verhältnis von (a) dem antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Wirkstoff oder, falls gewünscht und chemisch möglich, einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz oder einem mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildeten Salz davon und (b) dem Hydroximsäurederivat oder einem pharmazeu-

tisch geeigneten Säureadditionssalz davon im Allgemeinen auf (1–100):(100–1). Die eine oder zwei pharmazeutische(n) Zusammensetzung(en) der pharmazeutischen Kombination ist/sind geeignet für perorale oder parenterale Verabreichung und ist/sind feste oder flüssige Zusammensetzung(en). Die geeigneten Dosierungsformen und deren Herstellung sowie die verwendbaren Träger sind aus der Literatur, z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, USA, bekannt.

**[0018]** Vorzugsweise umfasst die synergistische pharmazeutische Kombination der Erfindung (a) eine Hydroximsäure oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon und (b) einen antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Wirkstoff oder, falls gewünscht und chemisch möglich, ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz oder ein Salz, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildet wird, davon, wobei die Wirkstoffe in getrennten pharmazeutischen Zusammensetzungen oder in einer einzelnen gemeinsamen pharmazeutischen Zusammensetzung vorhanden sind. Die synergistische pharmazeutische Kombination der Erfindung kann (a) ein Hydroximsäurederivat der Formel II, z. B. O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon, wie das Dihydrochlorid oder Mono-hydrochlorid, sowie (b) einen antidiabetischen Wirkstoff, z. B. Insulin, Troglitazon, Glibenclamid, Metformin oder Lovastatin, oder, falls gewünscht und chemisch möglich, ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz oder ein Salz, welches gebildet wird mit einer pharmazeutisch geeigneten Base, und zwar der unter (b) angegebenen Spezies, enthalten.

**[0019]** Der Einfluss der Kombination der Erfindung auf die Glukose-Empfindlichkeit wurde unter Anwendung der folgenden Tests untersucht. Alle Experimente wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft für die Haltung und Verwendung von Versuchstieren durchgeführt.

**[0020]** Es wurden stets adulte männliche New-Zealand-White-Kaninchen mit einem Gewicht von 3–3,2 kg, welche in einem Tierraum (12 Stunden Licht/Dunkel-Periode je Tag, Temperatur von 22–25°C, relative Luftfeuchtigkeit 50–70%) bei einem Tier pro Gehege gehalten wurden, und welche mit kommerziellem Laboratoriumsfutter und Leitungswasser nach Belieben gefüttert wurden, verwendet. Die Tiere wurden nach einer zweiwöchigen Anpassungsperiode dem chirurgischen Eingriff unterzogen.

**[0021]** Der chirurgische Eingriff wurde unter aseptischen Bedingungen durchgeführt. Die Kaninchen wurden mit einem intravenösen Bolus von 10 mg/kg Diazepam (Sigma, St. Louis, MO, USA) und 5 mg/kg Ketamin (EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest, Ungarn) betäubt. Lidocain (EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest, Ungarn) wurde subkutan für die Linderung lokaler Schmerzen verabreicht, wie es von Szilvassy, Z., et al., Br. J. Pharmacol., 112, 999–1001 (1994), beschrieben wurde. Polyethylen-Katheter wurden in zwei Hauptäste der Jugularvene und die linke Karotisarterie eingeführt. Die Katheter wurden durch die Rückseite des Nackens exteriorisiert. Diese Leitungen wurden durch Füllen mit Natriumheparin-Lösung (100 I. E./ml) offen gehalten.

#### Untersuchungen mit hyperinsulinämisch-euglykämischem Glukose-Clamp

**[0022]** Humanes reguläres Insulin wurde bei einer konstanten Rate (13 mU/kg, NOVO Nordisk, Kopenhagen) durch einen der Venenkatheter über 120 Minuten infundiert. Diese Insulininfusion ergab eine Plasma-Insulin-Immunreaktivität von  $100 \pm 5 \mu\text{U}/\text{ml}$  im stabilen Zustand bzw. Steady-State. Dieser Wert entspricht dem Fünffachen des Werts der normalen Obergrenze.

**[0023]** Blutproben (0,3 ml) wurden aus der Arterienkanüle für die Blutglukosekonzentration in Intervallen von 10 Minuten entnommen. Die Blutglukosekonzentration wurde konstant ( $5,5 \pm 0,5 \text{ mMol}/\text{Liter}$ ) gehalten bei einer variablen Rate der Glukoseinfusion über die zweite Venenkanüle. Wenn sich die Blutglukose während mindestens 30 Minuten stabilisiert hatte, definierten wir diesen Zustand als stabilen Zustand. Im stabilen Zustand wurden zusätzliche Blutproben (0,5 ml) für die Bestimmung des Plasmainsulins in Intervallen von 10 Minuten entnommen. Die Rate der Glukoseinfusion (mg/kg/min) während des stabilen Zustands wurde verwendet, um die Insulinempfindlichkeit zu charakterisieren [DeFronzo, R. A., et al., Am. J. Of Physiol., 237, E214–223 (1979)]. Die Testverbindung(en) wurde(n) an gesunde bzw. hypercholesterinämische Tiere peroral, in einer einzelnen Dosis, täglich während fünf Tagen verabreicht, und die am 6. Tag bestimmten Glukoseinfusionsraten wurden innerhalb jeder aus 6 Tieren bestehenden Testgruppe gemittelt. Eine Gruppe von gesunden und eine Gruppe von hypercholesterinämischen Tieren wurden als Kontrolle verwendet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 gezeigt.

Tabelle 1

**[0024]**

Insulinempfindlichkeit, wie charakterisiert durch die Glukoseinfusionsrate in m/k/min während des stabilen Zustands

Gruppe von Tieren	Kontrolle	BGP-15 30 mg/kg Tagesdosis p. o.	Metformin 100 mg/kg Tagesdosis p. o.	BGP-15 (30 mg/kg) + Metfor- min (100 mg/kg)
normal	14,6 ± 1,03	15,9 ± 1,82	15,8 ± 0,83	18,1 ± 0,92
HC	9,7 ± 1,0	13,4 ± 1,11	11,7 ± 0,87	15,8 ± 0,75

normal = In dem Test wurden gesunde Tiere verwendet;

HC = In dem Test wurden hypercholesterinämische Tiere verwendet;

BGP-15 = O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)nikotinamidoxim-hydrochlorid.

Tabelle 2

**[0025]**

Insulinempfindlichkeit, wie charakterisiert durch die Glukoseinfusionsrate in m/k/min während des stabilen Zustands

Gruppe von Tieren	Kontrolle	BGP-15 30 mg/kg Tagesdosis p. o.	Troglitazon 75 mg/kg Tagesdosis p. o.	BGP-15 (30 mg/kg) + Troglita- zon (75 mg/kg)
normal	13,9 ± 1,22	15,4 ± 1,26	14,3 ± 0,08	16,9 ± 1,04
HC	9,0 ± 0,84	13,8 ± 1,29	14,1 ± 1,33	16,07 ± 0,84

normal = In dem Test wurden gesunde Tiere verwendet;

HC = In dem Test wurden hypercholesterinämische Tiere verwendet;

BGP-15 = O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)nikotinamidoxim-hydrochlorid.

**[0026]** Eigentlich wurde in den obigen Tests die Menge an Glukose gemessen, welche infundiert wurde, um einen konstanten Blutglukosespiegel zu erhalten. Es wird bevorzugt, dass ein höhere Menge an Glukose bei dem gegebenen konstanten Blutglukosespiegel benötigt werden sollte, was den gesteigerten Effekt von Insulin anzeigt. Folglich wird, je höher die gemessene Glukoseinfusionsrate ist, eine umso höhere Effizienz mit der getesteten Verbindung erhalten.

**[0027]** Wie in der Tabelle 1 ersichtlich, werden in gesunden Tieren natürlich höhere Werte als in hypercholesterinämischen Tieren erhalten. In den Kontrollgruppen werden niedrigere Glukoseinfusionsraten beobachtet als in den Gruppen, die entweder mit BGP-15 oder Metformin behandelt wurden. Jedenfalls sind sowohl in gesunden als auch cholesterinämischen Tieren die Glukoseinfusionsraten signifikant höher, wenn die Tiere mit beidem, BGP-15 und Metformin, behandelt wurden, als in dem Fall, wenn nur eine der Testverbindungen verabreicht wurde. Somit wird ein Synergismus zwischen BGP-15 und Metformin beobachtet.

**[0028]** Die Situation ist die gleiche mit BGP-15 und Troglitazon, wie es von Tabelle 2 gezeigt wird.

**[0029]** Die Erfindung schließt die Verwendung der hierin beschriebenen Zusammensetzungen für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prävention von einem prädiabetischen Zustand, metabolischen X-Syndrom oder Diabetes mellitus sowie Störungen, welche mit den oben aufgelisteten Zuständen assoziiert sind, nämlich endogenen metabolischen Störungen, Insulinresistenz, Dislipidämie und/oder weiblichen endokrinen Störungen, die auf androgener Präponderanz basieren, ein.

**[0030]** Die Kombinationen können gleichzeitig oder nacheinander im Anschluss an ein kürzeres Intervall, welches z. B. einige Sekunden oder Minuten lang dauert, oder ein längeres Intervall, welches z. B. 10–30 Minuten lang dauert, verabreicht werden.

**[0031]** Da das Hydroximsäurederivat synergistisch die therapeutische Wirkung des antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Wirkstoffs verstärkt, ist die Tagesdosis des antidiabetischen oder antihyperlipidämischen

Wirkstoffs niedriger als die übliche Tagesdosis davon, welche in der herkömmlichen Behandlung verwendet wird, wenn kein Hydroximsäurederivat der Formel I verabreicht wird.

**[0032]** Unter Verwendung der Kombinationen der Erfindung kann insbesondere die Entwicklung der folgenden klinischen Muster verhindert werden, oder sie können, nachdem sie bereits ausgeprägt sind, vorteilhaft beeinflusst werden:

- prädiabetischer Zustand, wie Glukoseintoleranz oder Insulinresistenz,
- metabolisches X-Syndrom,
- beide Typen von Diabetes (IDDM und NIDDM),
- diabetische Komplikationen mit spezieller Berücksichtigung von Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, polyzystischem Eierstocks syndrom (PCOS), Schwangerschafts-Diabetes mellitus (GDM), arterieller Hypertonie, Dislipidämie, Arteriosklerose, Fettleibigkeit, kardialer Ischämie, die mit Diabetes assoziiert ist.

**[0033]** Somit schließt die Erfindung die Verwendung eines Hydroximsäurederivats der Formel I oder eines pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzes davon für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung ein, welche synergistisch den Effekt eines Wirkstoffs verstärkt, insbesondere eines antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Wirkstoffs, verwendet für die Prävention oder Behandlung von einem prädiabetischen Zustand, metabolischen X-Syndrom oder Diabetes mellitus sowie Störungen, welche mit den oben aufgelisteten Zuständen assoziiert sind, nämlich endogenen metabolischen Störungen, Insulinresistenz, Dislipidämie, Alopecia, diffuses Effluvium und/oder weibliche endokrine Störungen, die auf androgener Präponderanz basieren. Folglich kann die pharmazeutische Zusammensetzung, welche ein Hydroximsäurederivat oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon als Wirkstoff enthält, an einen Patienten verabreicht werden, der mit einem antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Wirkstoff behandelt wird, um einen prädiabetischen Zustand, metabolisches X-Syndrom oder Diabetes mellitus sowie Störungen, welche mit den oben aufgelisteten Zuständen assoziiert sind, nämlich endogene metabolische Störungen, Insulinresistenz, Dislipidämie, Alopecia, diffuses Effluvium und/oder weibliche endokrine Störungen, die auf androgener Präponderanz basieren, zu verhindern oder zu behandeln. Die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung, welche das Hydroximsäurederivat oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon als Wirkstoff enthält, führt zu einer niedrigeren Dosierung des antidiabetischen oder antihyperlipidämischen Wirkstoffs. Wenn eine pharmazeutische Zusammensetzung, die O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz, wie das Dihydrochlorid oder das Monohydrochlorid, davon als Wirkstoff enthält, an einen Patienten verabreicht wird, der unter Diabetes leidet und eine reguläre Insulinbehandlung erhält, dann kann die tägliche Insulindosis verringert werden, wodurch die Entwicklung von Insulinresistenz vermieden wird.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Kombination zur Prävention oder Behandlung von einem prädiabetischen Zustand, metabolischen X-Syndrom oder Diabetes mellitus sowie Störungen, welche mit den oben aufgelisteten Zuständen assoziiert sind, nämlich endogenen metabolischen Störungen, Insulinresistenz, Dislipidämie, Alopecia, diffuses Effluvium und/oder weibliche endokrine Störungen, die auf androgener Präponderanz basieren, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine Kombination von

- a) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Metformin oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz oder einem Salz, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildet wird, davon, oder
- b) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Troglitazon oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz oder einem Salz, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildet wird, davon, oder
- c) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Glibenclamid oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz oder einem Salz, welches mit einer pharmazeutisch geeigneten Base gebildet wird, davon, oder
- d) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Lovastatin oder
- e) O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nikotinamidoxim oder einem pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalz davon und Insulin.

2. Verwendung einer Präparation gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von einem prädiabetischen Zustand, metabolischen X-Syndrom oder Diabetes mellitus sowie Störungen, welche mit den oben aufgelisteten Zuständen assoziiert sind, nämlich endogenen metabolischen Störungen, Insulinresistenz, Dislipidämie, Alopecia, diffuses Effluvium und/oder weibliche endokrine

Störungen, die auf androgen Präponderanz basieren.

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament als separate Zusammensetzungen der zwei Sorten von pharmazeutischen Zusammensetzungen hergestellt wird, wobei jede einen oder mehrere Träger enthält, für die gleichzeitige Applizierung oder aufeinander folgend nach einem Zeitintervall.

4. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament als einzelne pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt wird, die eine Mischung der zwei Wirkstoffe oder jedes der Wirkstoffe an einer unterschiedlichen Stelle in dem Medikament enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen