

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102010901809928A1

Publication Date

20110816

Applicant

CHIESI FARMACEUTICI SPA

Title

USO DI INGREDIENTI ATTIVI IN COMBINAZIONE PER IL TRATTAMENTO
DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE.

9019 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

SB/mc **“USO DI INGREDIENTI ATTIVI IN COMBINAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE”**

a nome : **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**

con sede in: Parma

* * *

Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce all'uso di una composizione farmaceutica per la prevenzione e il trattamento delle complicanze del diabete.

In particolare, l'invenzione è relativa all'uso di una composizione farmaceutica che comprende delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la prevenzione e il trattamento delle complicanze del diabete.

Stato della tecnica anteriore

Il diabete mellito di tipo 1 è caratterizzato dall'assenza o dalla marcata riduzione della secrezione insulinica endogena e rappresenta circa il 10% dei casi di diabete, mentre il diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato da una variabile associazione di ridotta secrezione pancreatica dell'ormone e resistenza periferica all'azione dell'insulina e rappresenta circa il 90% di tutti i casi di diabete.

Il diabete mellito, nelle sue varie forme, colpisce il 2-5% della popolazione europea.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, più di 170 milioni di persone nel mondo sono affette da diabete, e questo numero crescerà a 370

milioni entro il 2030. In particolare, l'incremento è dovuto all'aumento dei diabetici di tipo 2.

Negli ultimi anni è emerso con chiarezza che anche livelli di iperglicemia modesta sono significativamente associati con lo sviluppo di complicanze croniche (complicanze micro- e/o macro- angiopatiche) della malattia.

Tra le principali complicanze croniche del diabete si possono individuare, ad esempio, malattie cardio e cerebrovascolari, retinopatia, nefropatia, neuropatia.

La retinopatia e la nefropatia diabetiche rappresentano le principali cause, rispettivamente, di cecità e uremia nei soggetti di età inferiore ai 50 anni.

Stime recenti riportano che dopo vent'anni di malattia diabetica, quasi tutti i soggetti con diabete di tipo 1 e oltre il 60% di quelli con il tipo 2 sviluppano un certo grado di retinopatia.

La retinopatia diabetica è una complicanza vascolare altamente specifica, sia del diabete di tipo 1 che del diabete di tipo 2, e la sua prevalenza e severità, come dimostrato dallo studio WEDSR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), sono strettamente correlate alla durata del diabete nonché al grado di controllo metabolico.

La retinopatia è rara nei primi 2-3 anni dalla diagnosi nei soggetti con diabete di tipo 1, mentre nei soggetti con diabete di tipo 2, una proporzione consistente (fino al 30%) presenta retinopatia già al momento della diagnosi.

Questo fatto è legato alla presenza, in quest'ultimi, di iperglicemia già molto tempo prima della diagnosi della stessa.

La retinopatia diabetica viene clinicamente distinta in due stadi:

1) retinopatia non proliferante (a sua volta distinguibile in tre sottogruppi: lieve, moderata o severa);

2) retinopatia proliferante.

In aggiunta, l'edema maculare può essere presente in ognuno di questi stadi.

Un'accurata stadiazione della forma non proliferante è estremamente importante, poiché la progressione verso la forma proliferante è strettamente correlata con il grado di severità del quadro non proliferante.

Il WESDR ha, inoltre, evidenziato che la progressione della retinopatia avviene in funzione della retinopatia di partenza.

Lesioni a carico della retina possono essere presenti senza che venga causato alcun disturbo visivo. Alterazioni della vista si manifestano solo quando viene interessata la macula (sede appunto della visione distinta).

Il DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) e l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hanno dimostrato che la gestione intensiva del diabete, in modo da ottenere un compenso glicemico più vicino possibile al normale, può prevenire e ritardare la progressione della retinopatia nei soggetti diabetici.

Allo stesso modo devono essere tenuti sotto stretto controllo tutti quei fattori di rischio (ad esempio eventi cardiovascolari, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipidemie, durata del diabete, controllo metabolico), che alterano la frequenza di comparsa e di progressione della retinopatia diabetica e che potrebbero contribuire a peggiorare la situazione retinica.

Sia il DCCT che l'UKPDS hanno documentato, ad esempio,

l'associazione tra un cattivo compenso metabolico e la retinopatia.

Sembra anche chiaro che la proteinuria è associata alla retinopatia.

L'aumento della pressione arteriosa è un fattore di rischio ben noto per lo sviluppo dell'edema maculare ed è associato alla presenza di PDR (Retinopatia Diabetica Proliferante).

Alcune osservazioni indicano un'associazione tra i livelli dei lipidi sierici, quelli presenti sulla retina (essudati duri), e la perdita del visus.

Per questo motivo il controllo sistemico della pressione arteriosa e dei lipidi sierici può considerarsi importante nella gestione della retinopatia diabetica.

La neuropatia diabetica è un disordine debilitante che si verifica nel 50% dei soggetti affetti da diabete.

È una complicanza che causa danni strutturali e funzionali al Sistema Nervoso Periferico nelle sue componenti: somatica (fibre nervose sensitive e motorie), autonoma.

Nel 1987 le neuropatie diabetiche sono state classificate da Dick in: polineuropatia simmetrica distale (con interessamento sensitivo, automatico, motorio), neuropatia simmetrica distale e neuropatia asimmetrica.

La forma più frequente e tipica di neuropatia che colpisce i diabetici è rappresentata dalla polineuropatia simmetrica periferica.

La neuropatia diabetica periferica si può presentare con dolore, perdita della sensibilità e debolezza muscolare.

Il coinvolgimento autonomo può interessare la funzione gastrointestinale, cardiovascolare e quella genito-urinaria.

Anche in questo caso il controllo del diabete, in modo da avere un

compenso glicemico più vicino possibile al normale, e il controllo dei fattori di rischio (ad esempio eventi cardiovascolari, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipidemie, durata del diabete, controllo metabolico), può prevenire e ritardare la progressione della malattia.

Numerosi studi hanno ormai dimostrato in maniera inconfutabile il fondamentale ruolo eziopatogenetico dell'iperglicemia cronica nello sviluppo e nella progressione delle complicanze croniche nei soggetti affetti da diabete.

Da ciò consegue che il mantenimento della glicemia ad un livello più possibile prossimo ai valori di normalità, fin dall'esordio del diabete, e il controllo dei fattori di rischio sono condizioni indispensabili per prevenire la comparsa e la progressione delle complicanze micro e macroangiopatiche.

I fattori di rischio che alterano la frequenza di comparsa e di progressione delle complicanze del diabete, in particolare della retinopatia e della neuropatia diabetiche, sono molteplici ed è sempre necessario individuare nuove combinazioni di principi attivi in grado di controllare i fattori di rischio e quindi di ridurre l'insorgenza e la progressione di complicanze croniche del diabete.

Pertanto sussiste tuttora la necessità di nuove composizioni utili nella prevenzione e/o nel trattamento delle complicanze del diabete, in particolare della retinopatia e della neuropatia diabetiche.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione è relativa all'uso di delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e di manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di una composizione farmaceutica per la prevenzione e/o il trattamento di complicanze del diabete.

In una prima realizzazione preferita, l'invenzione è diretta all'uso di delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e di manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di una composizione farmaceutica per la prevenzione della neuropatia diabetica.

In una seconda realizzazione preferita, l'invenzione è diretta all'uso di delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e di manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di una composizione farmaceutica per il trattamento della neuropatia diabetica.

In una terza realizzazione preferita, l'invenzione è diretta all'uso di delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e di manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di una composizione farmaceutica per la prevenzione della retinopatia diabetica.

In una quarta realizzazione preferita, l'invenzione è diretta all'uso di delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e di manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di una composizione farmaceutica per il trattamento della retinopatia diabetica

Elenco delle figure

La Figura 1 mostra nel pannello in alto le curve di Kaplan-Meier per la percentuale di soggetti con eventi cardiovascolari maggiori durante la somministrazione di Manidipina più Delapril, Delapril o placebo.

Il pannello centrale e quello in basso mostrano invece l'andamento della pressione sia sistolica che diastolica e l'andamento dei livelli sierici di emoglobina glicosilata (HbA1C) durante il periodo di osservazione secondo i gruppi di trattamento.

La Figura 2 mostra nel pannello in alto le curve di Kaplan-Meier per la

percentuale di soggetti con progressione della retinopatia durante la somministrazione di Manidipina più Delapril, Delapril o placebo.

Il pannello centrale e quello in basso mostrano invece l'andamento della pressione sia sistolica che diastolica e l'andamento dei livelli sierici di emoglobina glicosilata (HbA1C) durante il periodo di osservazione secondo i gruppi di trattamento.

Definizioni

Con il termine generale “complicanze” si intende indicare, oltre alla retinopatia e alla neuropatia diabetica, una serie di patologie che possono accompagnare il diabete quali alcuni eventi cardiovascolari, come l'infarto miocardico e l'ictus, il piede diabetico, che si manifesta con ulcerazioni e problemi a livello degli arti inferiori, e complicanze in gravidanza, come malformazioni congenite, un elevato peso alla nascita, fino a un alto rischio di mortalità perinatale.

Con il termine generale “prevenzione” si intende indicare l'impiego allo scopo di ridurre il rischio di insorgenza delle complicanze del diabete.

Con il termine generale “trattamento” si intende indicare l'impiego allo scopo di ridurre l'incidenza, agire con effetto protettivo contro la progressione, indurre la regressione delle complicanze del diabete.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione è relativa ad una composizione farmaceutica per la prevenzione e/o il trattamento di complicanze del diabete, che comprende delapril o suo sale farmaceuticamente accettabile e manidipina o suo sale farmaceuticamente accettabile.

Delapril, che è un inibitore dell'enzima di conversione

dell'angiotensina, è un International Non-proprietary Name (INN) assegnato a N-[N-[(S)-1-(etossicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil-N-(indan-2-il)glicina.

Il sale farmaceuticamente accettabile di delapril è preferibilmente un sale di addizione con acido di delapril, più preferibilmente il cloridrato di delapril.

Secondo la presente invenzione, "delapril cloridrato" significa N-[N[(S)-1-(etossicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil-N-(indan-2-il)glicina cloridrato.

Delapril ed i suoi sali farmaceuticamente accettabili possono essere facilmente preparati ad esempio secondo i metodi descritti nel brevetto statunitense n. US 4,822,818.

Manidipina, che è un calcio antagonista, è un INN assegnato a 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil etil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(m-nitrofenil)-3,5-piridindicarbossilato.

Il sale farmaceuticamente accettabile di manidipina è preferibilmente un sale di addizione con acido di manidipina, più preferibilmente bicloridrato di manidipina.

Secondo la presente invenzione, "manidipina cloridrato" significa 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil etil metil 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(m-nitrofenil)-3,5-piridindicarbossilato bicloridrato.

Manidipina ed i suoi sali farmaceuticamente accettabili possono essere facilmente preparati secondo i metodi descritti nel brevetto statunitense n. US 4,892,875.

Le complicanze del diabete possono essere complicanze micro- e/o macro- angiopatiche e in particolare comprendono, ad esempio, retinopatia e

neuropatia.

Secondo un aspetto dell'invenzione, le composizioni farmaceutiche possono essere impiegate nella prevenzione e/o nel trattamento delle complicanze diabetiche anche in soggetti affetti in aggiunta da ipertensione.

La presente invenzione è relativa a composizioni farmaceutiche comprendenti una combinazione degli ingredienti attivi per sé, o in miscela con almeno un eccipiente o veicolo farmaceuticamente accettabile.

Tali composizioni sono preferibilmente somministrate per via orale.

Le composizioni farmaceutiche per la prevenzione e/o il trattamento delle complicanze del diabete comprendenti delapril o suo sale farmaceuticamente accettabile e manidipina o suo sale farmaceuticamente accettabile come ingredienti attivi possono essere formulate mediante metodi convenzionali.

Forme di dosaggio preferibili sono formulazioni solide per somministrazione orale, quali ad esempio polveri, granuli, compresse, pillole e capsule.

Quando le composizioni sono somministrate in forma di compressa o di pillola, quest'ultime possono essere dotate di un rivestimento enterico.

Nella preparazione di tali composizioni, gli ingredienti attivi possono essere miscelati con almeno un eccipiente o veicolo, quale ad esempio saccarosio, lattosio, cellulosa, mannitolo, maltosio, destrano, amido, agar, alginato, chitina, chitosano, pectina, gomma adragante, gomma arabica, gelatina, collagene, caseina, albumina, polimero sintetico o semisintetico o gliceride.

Tali formulazioni possono inoltre contenere, come usuale, altri

eccipienti o veicoli. Tali ulteriori eccipienti o veicoli possono comprendere un diluente inerte, un lubrificante quale stearato di magnesio, un conservante quali paraben o acido sorbico, un antiossidante quali acido ascorbico, a-tocoferolo o cisteina, un disintegrante, un legante, un agente addensante, un tampone, un dolcificante, un agente aromatizzante ed un agente profumante.

Ulteriori forme di dosaggio possono essere formulazioni liquide per somministrazione orale, tra le quali ad esempio emulsioni, sciroppi, elisir, sospensioni e soluzioni.

Queste formulazioni possono contenere un diluente inerte quale acqua, che è convenzionalmente utilizzato nel campo di interesse.

Le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione sono caratterizzate da una minore tossicità e possono essere utilizzate come medicinali per animali, particolarmente mammiferi (ad esempio l'uomo, il cane, il coniglio, il ratto, il topo) e possono essere utilizzate per la prevenzione e/o il trattamento di complicanze del diabete, in particolare retinopatia e neuropatia.

La dose degli ingredienti attivi per ciascun paziente è determinata in accordo con età, peso corporeo, condizioni generali di salute, sesso, dieta, intervallo di dose, via di somministrazione, velocità di escrezione, rapporto di combinazione dei principi attivi e condizioni della malattia trattata, tenendo in considerazione tali e/o altri fattori.

Tipicamente, nel caso di una composizione farmaceutica contenente delapril cloridrato e manidipina cloridrato somministrata ad un paziente umano adulto, le quantità di delapril cloridrato e manidipina cloridrato nella forma di unità di dosaggio, sono da 10 a 60 mg e da 1 a 20 mg,

rispettivamente.

Mediante la combinazione di delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile si è ottenuto il risultato di intensificare gli effetti di ciascun farmaco e di ridurre gli effetti dannosi degli stessi.

L'effetto combinato dei due principi attivi consente di diminuire la dose in modo tale che, nelle composizioni farmaceutiche dell'invenzione, la quantità di delapril cloridrato e di manidipina cloridrato può essere ridotta rispettivamente da 15 a 30 mg e da 5 a 10 mg rispettivamente, per unità di dose.

Pertanto, le quantità dei principi attivi nella composizione più preferibilmente sono da 15 a 30 mg di delapril cloridrato, ancora più preferibilmente 30 mg, e da 5 a 10 mg di manidipina cloridrato, ancor più preferibilmente 10 mg nella forma di unità di dosaggio.

La forma di unità di dosaggio è usualmente somministrata una volta al giorno, ma può essere somministrata due volte al giorno.

La combinazione di questi due principi attivi si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari quali l'infarto miocardico e l'ictus.

Inoltre detta combinazione si è dimostrata in grado sia di ridurre il rischio di sviluppo e indurre la regressione in modo significativo nella neuropatia periferica di forma lieve, che di ridurre l'insorgenza e proteggere significativamente dalla progressione della retinopatia.

Negli esempi sperimentali che seguono, la presente invenzione è illustrata in modo maggiormente dettagliato, ma non limitativo.

Esempi

1. Studio “DEMAND”

È stato condotto uno studio denominato DEMAND “DElapril and MAnidipine for Neuroprotection in Diabetes” allo scopo di confrontare gli effetti della terapia combinata di Delapril con Manidipina con gli effetti di Delapril da solo o di placebo in particolare sulla retinopatia e sulla neuropatia periferica.

DEMAND è uno studio multicentro, randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco.

Lo studio è stato condotto su 380 soggetti di 40 anni o di età superiore, ipertesi, con diabete mellito di tipo 2 da non più di 25 anni, con una velocità di escrezione urinaria di albumina inferiore a 200 µg/minuto (normoalbuminurici inferiore a 20 µg/minuto – microalbuminurici pari o superiore a 20 µg/minuto ma inferiore a 200 µg/minuto) in almeno due di tre campioni consecutivi, sterili, overnight, con una concentrazione di creatinina serica non superiore a 1,5 mg per decilitro (133 µmon/litro).

L’ipertensione arteriosa è stata definita come una pressione sanguigna sistolica non trattata di 130 mmHg o superiore o una pressione sanguigna diastolica di 85 mmHg o superiore o come la necessità di una terapia antiipertensiva per mantenere la pressione sistolica e diastolica al di sotto di questi valori.

Il target di pressione sanguigna è stato fissato a 120/80 mmHg.

I soggetti sono stati suddivisi a random in tre gruppi e ciascun gruppo è stato sottoposto rispettivamente a uno dei seguenti trattamenti:

- Delapril 30 mg al giorno + Manidipina 10 mg al giorno; o

- Delapril 30 mg al giorno; o
- Placebo.

I soggetti hanno continuato ad assumere i farmaci abituali per il diabete, compresa una dieta a basso tenore di sodio (inferiore a 100 mEq/giorno).

Un livello di emoglobina glicosilata inferiore al 7% è stato raccomandato a tutti i soggetti.

1.1 Valutazione degli eventi cardiovascolari

In un campione di 126 pazienti, la terapia combinata con Manidipina e Delapril si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari quali l'infarto miocardico e l'ictus in modo significativo sia rispetto a Delapril che a placebo rispetto ai singoli agenti (Fig. 1).

Nella Figura 1 gli indici indicano:

¹I rapporti di rischi non-adequati tra delapril più manidipina e placebo e i corrispondenti rapporti di rischio adeguati per ²l'abitudine al fumo, ³l'abitudine al fumo, la linea di base e il follow-up della pressione media arteriosa, e ⁴l'abitudine al fumo, la linea di base e il follow-up di HbA1C.

Questi sono risultati tutti significativi. Mentre gli hazard ratio tra delapril e placebo sono tutti risultati non significativi.

1.2 Valutazione della retinopatia

Lo studio è stato condotto per valutare l'incidenza di insorgenza di nuove retinopatie, confermata in due valutazioni consecutive del fondo dell'occhio in soggetti senza evidenza di coinvolgimento della retina all'inizio dello studio.

Inoltre, è stata valutata la regressione della retinopatia in quei soggetti

con accertato coinvolgimento della retina all'inizio dello studio.

Tutti i soggetti consenzienti alla valutazione tramite fondoscopia sono stati valutati centralmente, i cambiamenti della retina sono stati valutati da un oculista, all'oscuro dei dati dello studio.

È stata effettuata una oftalmoscopia binoculare indiretta mediante un biomicroscopio con lampada a fessura L-0185 (ingrandimento 10x e 16x) e lenti hand-held (ingrandimento 90x).

Le immagini di quattro campi standard 30° di ciascun occhio sono state prese attraverso le pupille dilatate in coppie stereo (laterale alla macula, macula, disco e nasale) con fundus fotocamera Canon CF 60 UV (Tokio, Giappone).

La severità dei cambiamenti a carico della retina sono stati classificati da assenza apparente di retinopatia a retinopatia pre-proliferativa lieve, moderata o grave e a retinopatia proliferante.

L'occhio con il coinvolgimento più grave è stato usato per l'analisi statistica.

La nuova insorgenza di retinopatia è stata diagnosticata quando qualsiasi grado di retinopatia è stato osservato in due valutazioni consecutive a un anno di distanza in occhi con retinopatia di base non apparente.

La progressione o la regressione della retinopatia sono stati definiti come un aumento o una diminuzione di grado, rispettivamente, in due valutazioni consecutive, rispetto al valore di base.

1.2.1 Valutazione dell'insorgenza della retinopatia

La terapia combinata si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di nuovi casi di retinopatia in soggetti che non mostravano alcun cambiamento a

livello della retina all'inizio dello studio.

Nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 con ipertensione arteriosa e normo o micro albuminuria, la terapia combinata di Delapril con Manidipina riduce l'incidenza di insorgenza di retinopatia comparata a Delapril da solo e al placebo.

L'effetto protettivo di Delapril + Manidipina contro lo sviluppo di nuove retinopatie è risultato indipendente dal controllo della pressione sanguigna, ma sembra in parte dipendente dal migliorato controllo metabolico.

Dei 258 soggetti con valutazione fondoscopica centralizzata, 208 non avevano evidenza di retinopatia e 50 avevano alterazioni retiniche al momento dell'inclusione.

Tra i soggetti senza il coinvolgimento della retina, 3 (4,5 per cento) in terapia combinata con manidipina più delapril hanno sviluppato retinopatia rispetto a 6 (9 per cento) in terapia con delapril da solo e 9 (15 per cento) con il placebo.

Il rapporto di rischio (hazard ratio) tra terapia combinata e placebo è risultato significativo (Figura 2).

E' stata significativa anche dopo aggiustamento del valore di base e follow-up della pressione arteriosa media.

Mentre l'hazard ratio tra delapril e placebo non è risultato significativo (Figura 2).

Cambiamenti nel follow-up della pressione arteriosa rispetto al valore di base non differivano tra i gruppi di trattamento, mentre l'emoglobina glicosilata HbA1C è diminuita in misura maggiore ($p=0,001$) in terapia

combinata rispetto al placebo (Figura 2).

Nella Figura 2 gli indici indicano:

¹I rapporti di rischi non-adequati tra delapril più manidipina e placebo e tra delapril e placebo.

Gli ulteriori rapporti di rischio tra delapril più manidipina e placebo sono stati adeguati per ²la linea di base e il follow-up della pressione media arteriosa, e ³la linea di base e il follow-up di HbA1C.

1.2.2 Valutazione della progressione della retinopatia

L'effetto protettivo di Delapril + Manidipina contro la progressione della retinopatia può essere in parte attribuito all'aumentato controllo metabolico rispetto al placebo.

Delapril somministrato da solo non ha mostrato alcun effetto apprezzabile sui cambiamenti della retina.

L'emoglobina glicosilata è stata misurata con l'uso di cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) a scambio ionico (range di normalità, 3,53 a 5,21%).

La Tabella 1 mostra la progressione della retinopatia in funzione della percentuale di HbA1C.

Tabella 1

	Basale	Follow-Up	Cambiamento assoluto
Delapril	5.6 ± 1.2	5.8 ± 1.0	+ 0.2 ± 0.9
Del. + Man.	5.8 ± 1.7	5.6 ± 0.9	- 0.3 ± 1.5 P=0.06*
Placebo	5.6 ± 1.3	5.7 ± 0.7	+ 0.1 ± 0.8 P=0.06*

*ANCOVA

Il miglioramento nel controllo metabolico e, in misura variabile, nel controllo della pressione arteriosa sembrano influire, grazie all'effetto della terapia combinata, sulla retinopatia e neuropatia periferica.

Poiché la terapia antidiabetica era simile tra i gruppi di trattamento, i cambiamenti osservati nei livelli di emoglobina glicosilata possono essere spiegati da un effetto diretto di manidipina, in combinazione con delapril, probabilmente mediato dal miglioramento della sensibilità all'insulina attraverso l'attivazione del recettore gamma attivato dai proliferatori perossisomiali negli adipociti (Oshimura, J Hyperten 2007, 25).

I soggetti in terapia combinata meno frequentemente hanno richiesto il trattamento con beta-bloccanti o diuretici rispetto a quelli trattati con placebo per avere la loro pressione sanguigna ridotta al target. In tal modo, il miglioramento del controllo metabolico osservato sulla terapia in combinazione potrebbe essere spiegato anche da una ridotta necessità di farmaci che riducono la sensibilità all'insulina.

1.3 Valutazione della neuropatia

Sono stati analizzati prevalenza, grado e progressione della neuropatia in una coorte di soggetti (n. 200) trattati con Delapril+Manidipina, Delapril o placebo per tre anni.

I soggetti arruolati nel DEMAND avevano un diabete ed una neuropatia di grado lieve.

La diagnosi e il grado di neuropatia periferica sono state valutate per mezzo della scala validata *Total Neuropathy Score (TNS)* (Tabella 2) avente le seguenti caratteristiche:

- è una scala composita che unisce:
 - i sintomi (sensoriali, motori e autonomici),
 - i segni (la sensibilità pin e vibrazioni, forza e riflessi tendinei),
 - la soglia vibratoria misurata con test sensoriali quantitativi, e
 - lo studio di conduzione nervosa (ampiezza surale e peroneo);
- è concepita per rilevare l'evoluzione "lunghezza-dipendente" della neuropatia;
- ha una maggiore sensibilità diagnostica rispetto a scale precedenti (ad esempio NIS);
- score ≥ 2 = neuropatia.

Il test sensoriale quantitativo è stato effettuato alla prima falange metatarsale dell'alluce con il dispositivo Computed-Assisted Sensory Examiner (CASE IV) (WR Medical Electronics Co., Stillwater, MN).

I dati sono stati riferiti ai range normativi previsti dal software.

Studi di conduzione nervosa sono stati condotti in una stanza calda con temperatura mantenuta tra 25 e 28°C e temperatura cutanea controllata utilizzando un keypoint.

L'ampiezza del potenziale d'azione motorio del nervo peroneo (normale > 4 mV) e l'ampiezza del potenziale d'azione antidromico del nervo surale (valore picco-a-picco; normale > 6 μ V) sono state registrate nella gamba dominante utilizzando una superficie stimolante e elettrodi registranti con posizionamento standard.

Tutte le valutazioni sono state centralizzate ed eseguite dagli stessi esaminatori per l'intero periodo dello studio.

Tabella 2 - TNS

PARAMETRO	0	1	2	3	4
Sintomi sensitivi	Nessuno	Sintomi limitati a dita mani o piedi	Sintomi limitati a caviglie o polsi	Sintomi estesi a ginocchia/gomiti	Sintomi sopra ginocchia/gomiti o funzionalmente disabilitati
Sintomi motori	Nessuno	Lieve difficoltà	Moderata difficoltà	Necessità di aiuto-assistenza	Paralisi
Sintomi autonomici (n)	0	1	2	3	4 o 5
Sensibilità dolorifica	Normale	Ridotta dita Mani/piedi	Ridotta fino a polsi/caviglie	Ridotta fino a gomiti/ginocchia	Ridotta a sopra gomiti/ginocchia
Sensibilità vibratoria	Normale	Ridotta dita Mani/piedi	Ridotta fino a polsi/caviglie	Ridotta fino a gomiti/ginocchia	Ridotta a sopra gomiti/ginocchia
Stenia	Normale	Ipostenia lieve	Ipostenia moderata	Ipostenia grave	Paralisi
Riflessi tendinei	Normale	Achillei ridotti	Achillei assenti	Achillei assenti altri ridotti	Areflessia generalizzata
Sensibilità vibratoria (QST)	Normale –125% ULN	126 – 150% ULN	151 – 200% ULN	201 – 300% ULN	> 300% ULN
Ampiezza SAP surale	Normale/ridotta a <5% LLN	76 – 95% LLN	51 – 75% LLN	26 – 50% LLN	0 – 25% LLN
Ampiezza CMAP peroneo	Normale/ridotta <5% LLN	76 – 95% LLN	51 – 75% LLN	26 – 50% LLN	0 – 25% LLN

1.3.1 Valutazione del TNS

Nei tre gruppi trattati come sopra descritto è stata calcolata la mediana del TNS:

- Delapril + Manidipina = 0

(p=0.03 vs placebo; Wilcoxon rank sum test)

- Delapril = 1

(p=0.09 vs placebo)

- Placebo = 3

Come risulta evidente dai dati sopra riportati, la somministrazione combinata (Delapril + Manidipina) riduce significativamente il punteggio TNS a 3 anni.

In particolare, come si evince dalla consultazione della Tabella 2, il TNS dimostra che solamente con la somministrazione combinata è possibile il

raggiungimento e il mantenimento di tutti i parametri nei valori normali nonché l'assenza di qualsiasi sintomo.

1.3.2 Valutazione del rischio di sviluppare e della regressione della neuropatia

La pressione sanguigna, l'HbA1C, la mediana (intervallo interquartile) del TNS e il TNS maggiore di 2 alla valutazione di base e alla valutazione a tre anni nella popolazione generale dello studio e nei due gruppi, con o senza neuropatia periferica all'inclusione, assegnati allo studio dei farmaci sono riportati nella Tabella 3.

A tre anni 24 (34,8 per cento) pazienti in terapia combinata con manidipina più delapril hanno un TNS superiore a due 2 rispetto a 26 (41,3 per cento) in terapia con delapril da solo e 39 (57,4 per cento) con placebo.

I Odds Ratio tra la terapia combinata e placebo, nonché tra delapril e placebo sono entrambi significativi, anche dopo gli aggiustamenti per la linea base TNS, la linea base e il follow-up della pressione media arteriosa, la media e il follow-up di HbA1C (Tabella 4).

Tra i 166 soggetti senza neuropatia al momento dell'inclusione, 12 (23,5 per cento) in terapia combinata con manidipina più delapril hanno sviluppato neuropatia a tre anni, rispetto ai 13 (28,8 per cento) con delapril da solo e 17 (38,6 per cento) con il placebo.

Tra i 77 soggetti con neuropatia al momento dell'inclusione, 6 (33,3 per cento) in terapia combinata hanno mostrato regressione di neuropatia a tre anni rispetto a 5 (27,7 per cento) con delapril da solo e 2 (8,3 per cento) con il placebo (Tabella 4).

L'odds ratio tra terapia combinata e placebo è risultato significativo anche dopo gli aggiustamenti della linea base TNS, della linea base e del follow-up della pressione media arteriosa, e della media e del follow-up di HbA1C (Tabella 4).

I pazienti dovevano essere trattati con manidipina più delapril per raggiungere una regressione di neuropatia rispetto al placebo.

Al contrario, l'odds ratio tra delapril da solo e placebo non ha raggiunto il livello di significatività (Tabella 4).

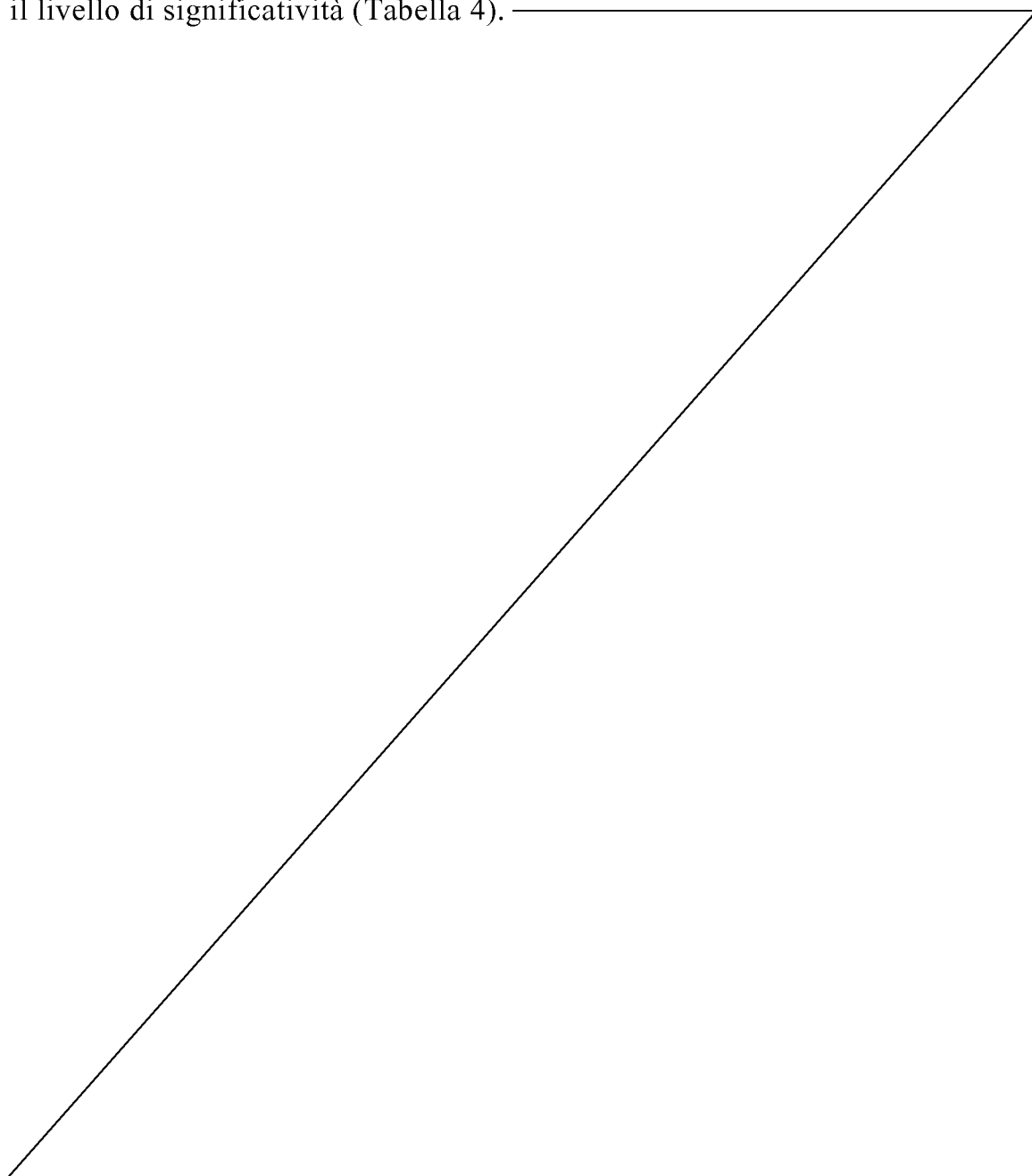


Tabella 3

Caratteristica	Totale			Assenza di Neuropatia all'Inclusione			Neuropatia all'Inclusione		
	Manidipina più Delapril	Delapril	Placebo	Manidipina più Delapril	Delapril	Placebo	Manidipina più Delapril	Delapril	Placebo
Sistolica BP - mm Hg									
Basale	148.2 (14.9)	145.7 (14.9)	148.8 (13.8)	148.2 (16.4)	144.2 (13.9)	147.2 (14.1)	148.0 (9.8)	149.7 (16.9)	148.8 (13.3)
Tre anni	137.2 (15.0) [§] *	139.3 (12.8)*	137.1 (14.4) [#]	138.4 (15.4) [§]	136.7 (11.3)*	136.2 (14.8)*	133.3 (13.7) [§]	147.2 (14.2)	138.8 (13.7)*
Diastolica BP - mm Hg									
Basale	88.5 (8.8)	88.3 (7.9)	89.0 (10.2)	88.8 (9.0)	88.6 (8.2)	89.3 (11.1)	87.7 (8.5)	87.6 (7.1)	88.5 (8.7)
Finale (3 anni)	82.2 (8.4) [§] #	83.0 (8.5) [#]	81.4 (7.3) [§]	83.1 (8.5) [§]	81.9 (8.5)	81.2 (7.5)	79.3 (7.7) [§]	86.2 (8.1)*	81.7 (7.1) [§]
BP Medio - mm Hg									
Basale	108.4 (9.6)	107.5 (9.2)	108.3 (8.9)	108.7 (10.1)	107.2 (9.4)	108.6 (10.7)	107.8 (8.4)	108.2 (9.2)	107.6 (8.4)
Tre anni	100.5 (9.5) [§] **	101.8 (9.0)*	99.9 (8.0) [§]	101.5 (9.5) [§]	100.2 (8.6) [§]	99.5 (8.6) [§]	97.3 (9.0) [§]	106.5 (5.4)*	100.7 (6.9) [§]
HbA1C - %									
Basale	5.9 (1.6)	5.6 (1.1)	5.9 (1.3)	5.9 (1.6)	5.4 (1.1)	5.8 (1.2)	5.9 (1.6)	6.1 (1.1)	6.1 (1.3)
Tre anni	5.7 (1.5)	5.8 (1.2)*	6.2 (1.4)	5.8 (1.6) [°]	5.7 (1.2)	6.2 (1.4)*	5.4 (1.1)	6.3 (1.3)	6.4 (1.3)
Mediana TNS (ICR)									
Basale	1 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)	4 (4-8)	6 (4-8)	4 (2.5-8)
Tre anni	1 (0-4)* [§]	2 (0-5)	3 (0-5) [§]	1 (0-2) [#]	1 (0-3) [#]	1.5 (0-4) [§]	5 (2-8)	5.5 (2-9)	5.5 (4-10)
TNS >2 - n (%)									
Basale	18(26.1)	18(28.6)	24(35.3)	0	0	0	18 (100)	18 (100)	24 (100)
Tre anni	24(34.8) [§]	28(41.3) [@]	33(57.4)	12 (23.5) [@]	13 (23.8)	17 (38.6)	12 (66.7) [@]	13 (72.3)	22 (91.7)

I dati sono media (SD) o mediana e intervallo interquartile (ICR) o numero (percentuale).

Abbreviazioni: BP= pressione sanguigna, HbA1C= emoglobina glicosilata; *p<0.05 vs placebo (modello ANCOVA); **p<0.05 vs basale, §p<0.001 vs basale, §p<0.0001 vs basale
^p<0.05 vs Delapril (modello ANCOVA); & p<0.05 vs placebo (Wilcoxon rank sum test); ‡ p<0.01 vs placebo (regressione logistica per TNS basale), @ p<0.05 vs placebo (regressione logistica per TNS basale).

Tabella 4

Risultati	Manidipine più Delapril versus Placebo	Delapril versus Placebo
Neuropatia a tre anni	<p>0.45 (0.24- 0.87), p=0.017¹</p> <p>0.32 (0.14- 0.55), p=0.002²</p> <p>0.35 (0.14- 0.83), p=0.017²</p> <p>0.35 (0.15- 0.83), p=0.018²</p> <p>Man + Del Migliore</p>	<p>0.52 (0.27- 0.98), p=0.048¹</p> <p>0.57 (0.44- 0.72), p=0.023²</p> <p>0.39 (0.17- 0.92), p=0.030²</p> <p>0.40 (0.17- 0.95), p=0.040²</p> <p>Man + Del Migliore</p>
Nuova insorgenza di Neuropatia	<p>0.49 (0.20 - 1.19), p=0.114¹</p> <p>0.37 (0.14 - 0.97), p=0.044²</p> <p>0.37 (0.14 - 0.99), p=0.048²</p> <p>0.39 (0.14 - 1.09), p=0.072²</p> <p>Man + Del Migliore</p>	<p>0.55 (0.27- 1.56), p=0.332¹</p> <p>0.33 (0.11 - 0.98), p=0.046²</p> <p>0.33 (0.11 - 1.00), p=0.050²</p> <p>0.34 (0.11 - 1.03), p=0.055²</p> <p>Man + Del Migliore</p>
Regressione di Neuropatia	<p>5.50 (0.96 - 31.58), p=0.056¹</p> <p>8.00 (1.03 - 62.28), p=0.047²</p> <p>5.10 (0.53 - 49.19), p=0.159²</p> <p>9.99 (1.08 - 80.33), p=0.043²</p> <p>Man + Del Migliore</p>	<p>4.23 (0.72- 25.02), p=0.112¹</p> <p>5.25 (0.82- 33.50), p=0.080²</p> <p>5.41 (0.82- 35.47), p=0.078²</p> <p>8.20 (0.87- 77.59), p=0.067²</p> <p>Man + Del Migliore</p>

¹Non-adattato. ²Adattato per la linea di base TNS. ³Adattato per la linea di base TNS e la linea di base e il follow up della pressione media sanguigna; ⁴Adattato per la linea di base TNS e la linea di base e il follow up dell'emoglobina glicosilata.

RIVENDICAZIONI

1. Uso di delapril o un suo sale farmaceuticamente accettabile e di manidipina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di una composizione farmaceutica per la prevenzione e/o il trattamento di complicanze del diabete.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui dette complicanze sono la retinopatia e la neuropatia.
3. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il sale farmaceuticamente accettabile di delapril è delapril cloridrato e il sale farmaceuticamente accettabile di manidipina è manidipina cloridrato.
4. Uso secondo la rivendicazione 3, in cui delapril cloridrato varia da 10 a 60 mg e manidipina cloridrato varia da 1 a 20 mg.
5. Uso secondo la rivendicazione 4, in cui delapril cloridrato varia da 15 a 30 mg e manidipina cloridrato varia da 5 a 10 mg.
6. Uso secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, in cui la composizione è somministrata per via orale.
7. Uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, per la prevenzione della neuropatia.
8. Uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, per il trattamento della neuropatia
9. Uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, per la prevenzione della retinopatia.
10. Uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, per il trattamento della retinopatia.

Milano, 16 febbraio 2010

CLAIMS

1. Use of delapril or a pharmaceutically acceptable salt thereof and of manidipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a pharmaceutical composition for the prevention and/or the treatment of complications of diabetes.
2. Use according to claim 1, wherein said complications are the retinopathy and the neuropathy.
3. Use according to claim 1 or 2, wherein the pharmaceutically acceptable salt of delapril is delapril hydrochloride and the pharmaceutically acceptable salt of manidipine is manidipine hydrochloride.
4. Use according to claim 3, wherein delapril hydrochloride ranges from 10 to 60 mg and manidipine hydrochloride ranges from 1 to 20 mg.
5. Use according to claim 4, wherein delapril hydrochloride ranges from 15 to 30 mg and manidipine hydrochloride ranges from 5 to 10 mg.
6. Use according to any one of the previous claims, wherein the composition is administered by oral route.
7. Use according to any one of claims 1-6, for the prevention of neuropathy.
8. Use according to any one of claims 1-6, for the treatment of neuropathy.
9. Use according to any one of claims 1-6, for the prevention of retinopathy.
10. Use according to any one of claims 1-6, for the treatment of retinopathy.

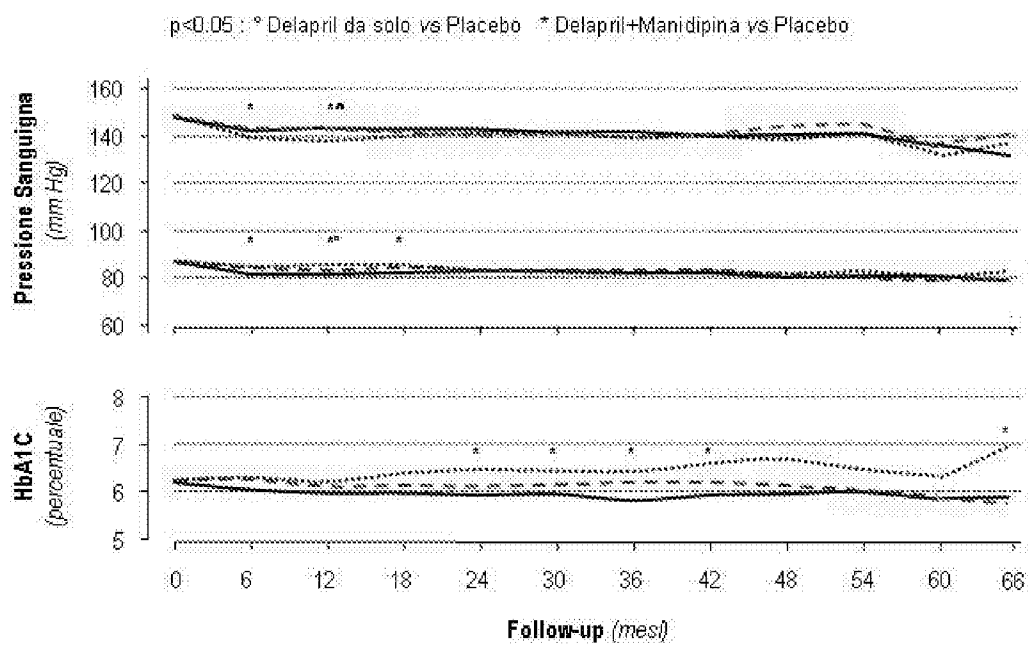
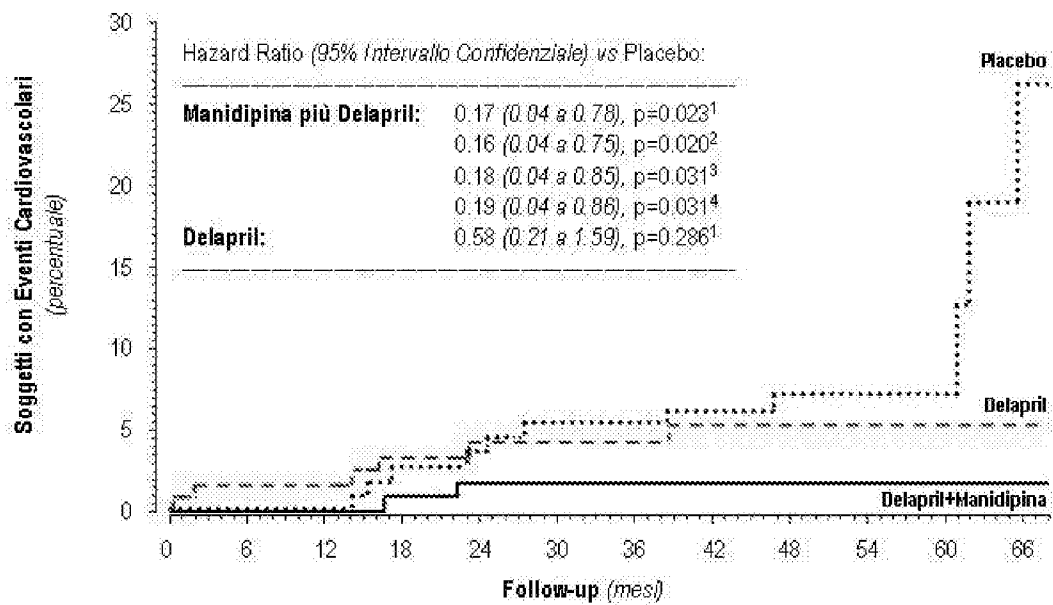


Figura 1

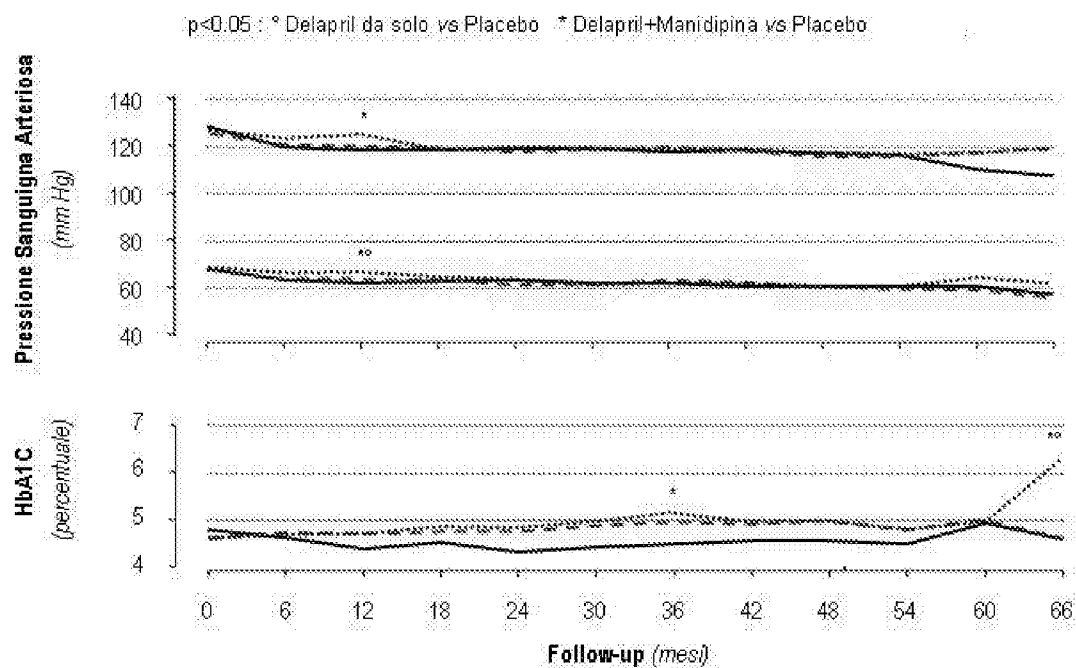
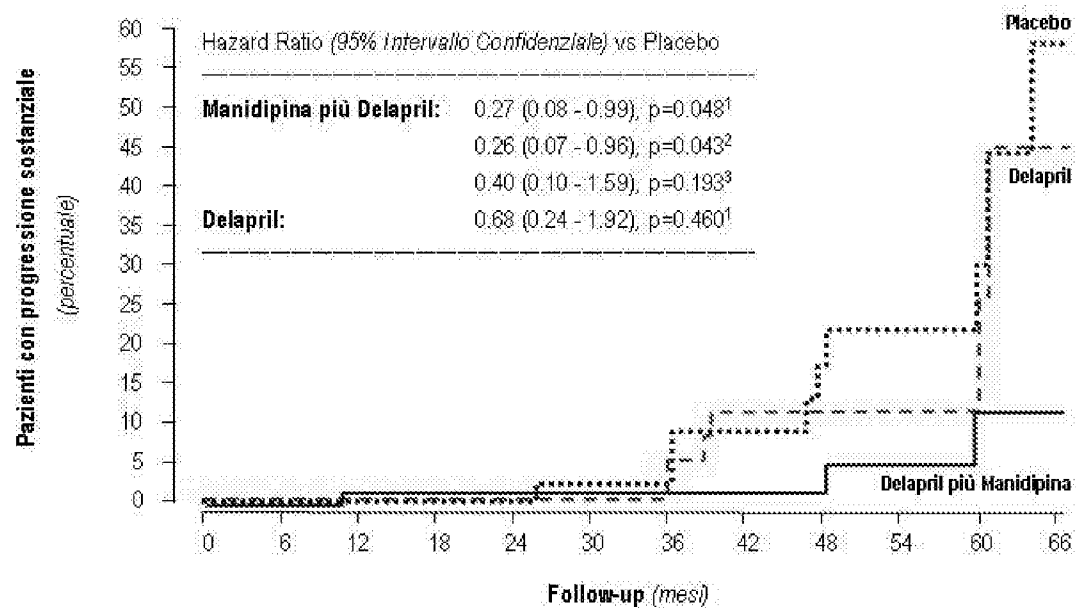


Figura 2