



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	102000900874620
Data Deposito	15/09/2000
Data Pubblicazione	15/03/2002

Priorità	09/398.364
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Priorità	0021055.9
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Priorità	09/545.480
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

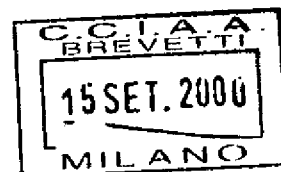
COMPOSIZIONE FARMACEUTICA PER IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI METABOLICI, IN PARTICOLARE DIABETE OPPURE UNA MALATTIA OPPURE UNA CONDIZIONE ASSOCIATE CON IL DIABETE.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale

a nome: NOVARTIS AG.

di nazionalità: svizzera

con sede in: BASEL, SVIZZERA



MI 2000 A002019

° = ° = °

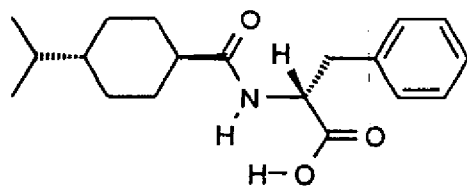
L'invenzione riguarda una combinazione, per esempio rispettivamente un preparato combinato oppure una composizione farmaceutica che comprende nateglinide oppure repaglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da derivati del tiazolidindione (glitazoni), derivati della solfonil urea e metformin per un impiego contemporaneo, separato oppure sequenziale, per prevenire, rallentare il progredire della malattia oppure per il trattamento di malattie, in particolare disturbi metabolici, in particolare del diabete di tipo 2 e di malattie e condizioni associate con il diabete; l'impiego di una tale combinazione per la preparazione di un farmaco per prevenire, ritardare il progredire dei disturbi metabolici oppure per trattare i disturbi metabolici; l'impiego di una tale combinazione per il trattamento cosmetico di un mammifero allo scopo di effettuare una perdita vantaggiosa dal punto cosmetico del peso corporeo; un metodo per prevenire, rallentare il progredire di malattie oppure

per trattare malattie in animali a sangue caldo; un metodo per migliorare l'aspetto corporeo di un animale a sangue caldo, riguarda una composizione farmaceutica, che comprende nateglinide come unico agente attivo nella composizione ed una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile e riguarda un procedimento per la produzione di tale composizione farmaceutica.

Gli scopi generalmente riconosciuti nel trattamento del diabete sono quelli di fornire un sollievo dai sintomi, un miglioramento della qualità della vita e la prevenzione di complicazioni acute (come iperosmolare e chetoacidosi) e complicazioni croniche (per esempio neuropatia diabetica, nefropatia diabetica e aterosclerosi precoce). Il diabete del tipo 2 è caratterizzato sia da una aumentata resistenza nei confronti dell'insulina periferica che in una anormale secrezione dell'insulina. Sono note almeno due anomalie nella secrezione dell'insulina: in un primo stadio l'insulina è sia ritardata che non adatta nei confronti di elevati livelli di glucosio nella circolazione e nella seconda fase la secrezione dell'insulina è persa. Sono note parecchie entità metaboliche, ormonali e farmacologiche per stimolare la secrezione dell'insulina e queste comprendono gluco-

sio, amminoacidi e peptidi gastrointestinali. Le prove di controllo del diabete e delle complicazioni (DCCT) effettuate in soggetti con IDDM di tipo I hanno stabilito che l'abbassamento del glucosio nel sangue è associato con diminuzioni nell'inizio e nella progressione di complicazioni microvascolari diabetiche (Diabetes Control and Complications Trial Research Group; N. Engl. J. Med. 1993, 329, 977-986). Pertanto, un interesse fondamentale terapeutico riguarda la ottimizzazione e potenzialmente una normalizzazione del controllo glicemico in soggetti con diabete del tipo 2. Le sostanze per via orale attualmente disponibili non sono in grado di soddisfare a questo scopo terapeutico in alcuni sottogruppi di pazienti, qualche volta come risultato danno effetti collaterali oppure presentano altri problemi.

La presente invenzione riguarda una combinazione per esempio rispettivamente un preparato combinato oppure una composizione farmaceutica che comprende nateglinide di formula (I)



(I)

oppure repaglinide e almeno un altro composto anti-diabetico scelto dal gruppo costituito da derivati del tiazolidindione (glitazoni), derivati della solfonil urea e metformin, in cui gli ingredienti attivi sono presenti in ciascun caso in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed eventualmente almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile; per un impiego contemporaneo, separato oppure in successione, in particolare per la prevenzione, il rallentamento del progredire di malattie oppure il trattamento di malattie, in particolare disturbi metabolici e in particolare il diabete mellito di tipo 2 e malattie e condizioni associate con il diabete mellito. Preferibilmente, una tale combinazione è costituita da un preparato combinato oppure da una composizione farmaceutica.

Con l'espressione , rispettivamente 'preparato combinato oppure composizione farmaceutica che comprende nateglinide oppure repaglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin in cui gli ingredienti attivi sono presenti in ciascun caso in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed eventualmen-

te almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile per l'impiego contemporaneo, separato oppure in successione', si intende in particolare un 'kit' di parti, nel senso che i componenti nateglinide oppure repaglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin possono venire dosati indipendentemente oppure mediante l'impiego di combinazioni stabilite differenti con quantità differenziate dei componenti, ossia contemporaneamente oppure in momenti differenti. Le parti del kit di parti possono quindi venire somministrate per esempio contemporaneamente oppure dilazionate cronologicamente, ossia in momenti differenti e con intervalli di tempo uguali oppure differenti per una qualsiasi parte del kit. Preferibilmente, gli intervalli di tempo vengono scelti in modo che l'effetto sulla malattia oppure sulla condizione trattata nell'impiego combinato di parti sia maggiore rispetto all'effetto che si otterrebbe mediante l'impiego soltanto di uno qualsiasi dei componenti. Preferibilmente, vi è almeno un effetto vantaggioso, per esempio un aumento reciproco dell'effetto di nateglinide oppure repaglinide e di almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni,

solfonil uree e metformin, in particolare vi è un sinergismo, per esempio un effetto maggiore rispetto all'effetto additivo, ulteriori effetti vantaggiosi, effetti laterali minori, un effetto terapeutico combinato in un dosaggio non efficace di uno o ciascuno dei componenti nateglinide oppure repaglinide e di almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin, ed in particolare un forte sinergismo tra nateglinide oppure repaglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin.

In particolare, la presente invenzione riguarda un metodo per trattare disturbi metabolici, più in particolare diabete e in modo del tutto particolare diabete mellito del tipo 2 oppure una malattia o una condizione associata con il diabete che consiste nel somministrare ad un animale a sangue caldo che richiede tale trattamento, una quantità congiuntamente, terapeuticamente efficace di un preparato combinato che comprende nateglinide e un derivato antidiabetico del diazolidione in cui ciascuno degli ingredienti attivi sono presenti in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile.

Con l'espressione 'rispettivamente un preparato combinato oppure una composizione farmaceutica che comprende nateglinide e un derivato antidiabetico del tiazolidindione in cui ciascuno degli ingredienti attivi è presente in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed eventualmente almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile sotto forma di un preparato combinato per un impiego contemporaneo, separato oppure in successione', si intende in particolare un 'kit' di parti' nel senso che i componenti nateglinide e il derivato antidiabetico del diazolidindione possono venire somministrati indipendentemente oppure mediante l'impiego di combinazioni stabilite differenti con quantità differenziate dei componenti in corrispondenza di momenti differenti. Preferibilmente, vi è almeno un effetto benefico per esempio un aumento reciproco dell'effetto della nateglinide e del derivato antidiabetico del tiazolidindione in particolare un sinergismo, per esempio un effetto maggiore rispetto all'effetto additivo, vi sono ulteriori effetti vantaggiosi, minori effetti collaterali, un effetto terapeutico combinato in un dosaggio non efficace di uno oppure ciascuno dei componenti nateglinide e il derivato antidiabetico del tiazolidindione, in parti-

colare un forte sinergismo tra nateglinide e il derivato antidiabetico del diazolidindione.

'Malattie e condizioni associate con il diabete mellito' come vengono definite in questa domanda di brevetto comprendono, però senza essere limitate a queste malattie, iperglicemia, iperinsulinemia, iperlipidemia, resistenza all'insulina, metabolismo del glucosio compromesso, obesità, retinopatia diabetica, degenerazione maculare, cataratta, nefropatia diabetica, glomerulosclerosi, neuropatia diabetica, disfunzione erettile, sindrome premestruale, restenosi vascolare e colite ulcerativa. Inoltre, 'malattie e condizioni associate con il diabete mellito' comprendono, senza essere limitate a queste malattie: malattia delle coronarie, ipertensione, angina pectoris, infarto del miocardio, ictus, disturbi della pelle e del tessuto connettivo, ulcerazioni dei piedi, acidosi metabolica, artrite, osteoporosi e in particolare condizioni di tolleranza compromessa nei confronti del glucosio.

L'espressione 'prevenzione' sta ad indicare una somministrazione profilattica della combinazione, per esempio un preparato combinato oppure una composizione farmaceutica a pazienti sani per prevenire l'insorgere delle malattie e delle condizioni qui ci-

tate. Inoltre, l'espressione 'prevenzione' sta ad indicare una somministrazione profilattica di una tale combinazione a pazienti che si trovano in uno stadio precoce della malattia, in particolare del diabete che deve venire trattata. L'espressione 'rallentamento del progredire della malattia' qui usata significa somministrazione della combinazione per esempio un preparato combinato oppure una composizione farmaceutica a pazienti che si trovano in un prestadio della malattia, in particolare del diabete da trattare nei quali pazienti viene diagnosticata una forma precoce della corrispondente malattia. L'espressione 'metodo di trattamento' qui usata comprende un metodo di prevenzione di una malattia, ossia la somministrazione profilattica della combinazione, per esempio di un preparato combinato oppure di una composizione farmaceutica a pazienti sani per impedire l'insorgere delle malattie e delle condizioni qui citate.

Nella presente descrizione, il significato dei termini 'sostanza attiva', 'composto attivo' oppure in certi casi 'composto' devono venire considerati come equivalenti.

A meno che non venga altrimenti indicato, nella presente descrizione radicali e composti organici indicati come 'inferiore' contengono non più di 7, pre-

feribilmente non più di 4 atomi di carbonio.

Alchilene inferiore, preferibilmente è metilene, etilene oppure propilene. Esso può essere non sostituito oppure sostituito per esempio con ossidrile.

Un derivato della solfonil urea è per esempio glisoxepid, glyburide, acetohexamide, chlor o propamide, glibornuride, tolbutamide, tolazamide, glipizide, carbutamide, gliquidone, glyhexamide, phenbutamide o tolcyclamide; e preferibilmente glimepiride o gliclazide.

Alogeno rappresenta preferibilmente fluoro, cloro oppure bromo.

Alchile inferiore, se non viene altrimenti indicato, è preferibilmente etile oppure nel modo più preferito è metile.

Alcossi inferiore è preferibilmente metossi oppure etossi.

Cicloalchile è per esempio C₃-C₈-cicloalchile, preferibilmente ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile oppure cicloeptile.

Arile per esempio è fenile oppure naftile, ciascuno dei quali può essere sostituito per esempio con alchile inferiore oppure con alogeno oppure trifluorometile.

Nateglinide (EP 196222, EP 526171, US 5.463.116

e US 5.488.150), acido 2-etossi-4-[N-{1-(2-piperidino-fenil)-3-metil-1-butil}-amminocarbonilmetil]benzoico (repaglinide, US 5213 167 - nota anche come acido (S)-2-etossi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]-ammino]-2-ossoetil}benzoico; 5-{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etossi)fenil]-metil}-tiazolidin-2,4-dione (pioglitazone, EP 0 193 256 A1), 5-{[4-(2-(metil-2-piridinil-ammino)-etossi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-dione (rosiglitazone, EP 0 306 228 A1), 5-{[4-((3,4-diidro-6-idrossi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metossi)-fenil]-metil}-tiazolidin-2,4-dione (troglitazone, EP 0 139 421), (S)-((3,4-diidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)-metil-tiazolidin-2,4-dione (englitazone, EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-diossotiazolidin-5-ilmetil)-2-metossi-N-(4-trifluorometilbenzil)benzammide (KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-fluoro-benzilossi)naftalen-2-ilmetil]tiazolidin-2,4-dione (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-ossazolil)-1-osso-propil)-fenil]-metil}-tiazolidin-2,4-dione (darglitazone, EP 0 332 332), 5-(2-naftilsolfonil)-tiazolidin-2,4-dione (AY-31637, US 4.997.948) e 5-{[4-(1-metil-cicloesil)metossi)-fenil]metil}-tiazolidin-2,4-dione (ciglitazone, US 4.287.200) vengono descritti in modo generico e in modo specifico nei documenti citati tra

le parentesi dopo ciascuna sostanza, in ciascun caso in particolare nelle rivendicazioni di composti e nei prodotti finali degli esempi di lavorazione, l'argomento dei prodotti finali dei preparati farmaceutici e delle rivendicazioni, viene qui incorporato nella presente domanda di brevetto come riferimento a queste pubblicazioni. Parimenti sono compresi i corrispondenti stereoisomeri e anche le corrispondenti modificazioni cristalline, per esempio solvati oppure forme polimorfe che vengono qui descritte. L'espressione nateglinide come viene qui usata comprende modificazioni cristalline (polimorfe) come quelle descritte rispettivamente in EP 0526171 B1 oppure US 5.488.510, l'argomento delle quali viene incorporato come riferimento a questa domanda di brevetto, in particolare è l'argomento delle rivendicazioni da 8 a 10 e anche i corrispondenti riferimenti alla modificazione cristallina di tipo B. Preferibilmente, nella presente invenzione si usa il tipo B oppure H, più preferibilmente il tipo H.

Uno qualsiasi o più o combinazioni di questi composti oppure di altri composti simili, oppure frammenti vengono denominati qui di seguito 'farmaci anti-diabetici', nella descrizione delle composizioni e dei metodi per trattare la malattia.

Inoltre, MCC555 può venire formulato come descritto alla pagina 49, righe da 30 a 45, di EP 0 604 983 B1; englitazone può venire formulato come descritto alla pagina 6, riga 52 fino a pagina 7 riga 6, oppure in analogia agli esempi 27 oppure 28 alla pagina 24 di EP 0 207 605 B1; e darglitazone e 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-ossazolil)-etossi]]benzil}-tiazolidin-2,4-dione (BM-13.1246) possono venire formulati come descritto alla pagina 8, riga 42 fino a riga 54 di EP 0 332 332 B1. AY-31637 può venire somministrato come descritto nella colonna 4 righe da 32 a 51 di US 4.997.948 e rosiglitazone può venire somministrato come descritto alla pagina 9, righe da 32 a 40 di EP 0 306 228 A1, quest'ultimo preferibilmente essendo sotto forma del suo sale maleato.

Corrispondentemente alle necessità del singolo paziente, e con la condizione che un medico intenda somministrare le combinazioni, per esempio le composizioni farmaceutiche, in compresse separate, è possibile somministrare gli antidiabetici così come vengono immessi sul mercato, per esempio rosiglitazone nella forma in cui è presente con il marchio di fabbrica AVANDIA™. Il troglitazone può venire somministrato nella forma in cui esso viene immesso sul mercato con i marchi di fabbrica ReZulin™, PRELAY™,

ROMOZIN™ (nel Regno Unito) o NOSCAL™ (in Giappone). Il pioglitazone può venire somministrato come descritto nell'esempio 2 di EP 0 193 256 A1, preferibilmente nella forma del sale monocloridrato oppure nella forma come viene immessa con il marchio di fabbrica ACTOS™. Il ciglitazone per esempio può venire formulato come descritto nell'esempio 13 di US 4.287.200. Se il farmaco metformin deve venire somministrato in una composizione farmaceutica separata, esso può venire somministrato nella forma in cui esso è immesso sul mercato, per esempio sotto il marchio di fabbrica DIABETOSAN™. Se il farmaco metformin deve venire somministrato in una composizione farmaceutica separata sotto forma del suo sale cloridrato, il sale cloridrato della metformin può venire somministrato nella forma in cui esso viene immesso in commercio per esempio con i marchi di fabbrica DIABETASE 500™, DIABETASE 850™ oppure GLUCOPHAGE™. Il gliburide può venire somministrato nella forma in cui esso è presente in commercio con il marchio di fabbrica AZUGLUCON™ oppure EUGLUCON™. La tolbutamide può venire somministrata nella forma in cui essa è immessa in commercio con il marchio di fabbrica ORABET, la glimepiride può venire somministrata come presente in commercio sotto il marchio di fabbrica AMARYL™, gli-

clazide può venire somministrata come è presente sul mercato sotto il marchio di fabbrica DIAMICRON™, la glibornuride come è presente sul mercato con il marchio di fabbrica GLUBORID™ e il gliquidone come esso è immesso sul mercato con il marchio di fabbrica GLURENORM™.

I composti da combinare possono presentarsi come farmaceuticamente accettabili. Se questi composti hanno per esempio almeno un centro basico, essi possono formare sali di addizione con acidi. Si possono formare inoltre corrispondenti sali di addizione con acidi che hanno se si desidera un centro basico ulteriormente presente. I composti aventi un gruppo acido (per esempio COOH) possono anche formare sali con basi. Per esempio, i composti da combinare possono essere presenti sotto forma del sale sodico, sotto forma di un maleato oppure un cloridrato. I composti da combinare possono anche essere presenti sotto forma di solvati.

La dose raccomandata per il rosigitazione da assumere come farmaco singolo è di 4 mg oppure 8 mg somministrati o sotto forma di una singola dose oppure in dosi suddivise due volte al giorno. Le risposte migliori con il rosigitazione nel trattamento del diabete si osservano con 4 mg due volte al giorno. La

dose raccomandata per il pioglitazone da assumere come farmaco singolo è di 15 mg, 30 mg oppure 45 mg somministrati una volta al giorno.

La natura del diabete e delle malattie o condizioni correlate è multifattoriale. In certi casi, si possono combinare farmaci con differenti meccanismi di azione. Tuttavia, considerando una qualsiasi combinazione di farmaci aventi un differente modo di azione, però che agiscono nel settore simile, tali combinazioni necessariamente non portano ad ottenere effetti vantaggiosi.

Del tutto più sorprendente è la scoperta sperimentale che la somministrazione combinata di nateglinide oppure repaglinide e di almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, in particolare rosiglitazone, troglitazone e pioglitazone, derivati della solfonil urea e metformin dà come risultato non soltanto un effetto terapeutico vantaggioso, in particolare sinergico, ma inoltre dà come risultato ulteriori vantaggi che risultano dal trattamento combinato e ulteriori effetti vantaggiosi sorprendenti in confronto ad una monoterapia, in cui si somministra soltanto uno dei composti farmaceuticamente attivi usati nella combinazioni qui descritte.

In particolare, del tutto più sorprendente è la scoperta sperimentale che la somministrazione combinata di nateglinide oppure di un suo sale farmaceuticamente accettabile e di un derivato antidiabetico del tiazolidindione, dà come risultato non soltanto un effetto terapeutico vantaggioso, in particolare sinergico, ma inoltre dà ulteriori vantaggi che risultano dal trattamento combinato, per esempio un sorprendente prolungamento dell'efficacia, una varietà più ampia di trattamento terapeutico e sorprendenti effetti vantaggiosi su malattie e condizioni associate con il diabete, per esempio un minor aumento di peso.

Mediante i modelli sperimentali consolidati in particolare quei modelli sperimentali qui descritti, si può dimostrare che la combinazione di nateglinide oppure repaglinide e di almeno un altro composto antidiabetico, scelto dal gruppo costituito da glitazoni, in particolare rosiglitazone, e pioglitazone, derivati della solfonil urea e la biguanide metformin oppure in ciascun caso un loro sale farmaceuticamente accettabile, porta come risultato ad una prevenzione più efficace oppure preferibilmente ad un trattamento più efficace di malattie, in particolare disturbi metabolici e in particolare del

diabete mellito di tipo 2 e di malattie e condizioni associate con il diabete mellito. In particolare, mediante i modelli sperimentali consolidati e in particolare quei modelli sperimentali qui descritti, si può dimostrare che la combinazione di nateglinide e di un derivato antidiabetico di tiazolidindione, oppure in ciascun caso un loro sale farmaceuticamente accettabile, porta come risultato ad una prevenzione più efficace oppure preferibilmente ad un trattamento più efficace di malattie, in particolare disturbi metabolici, più in particolare del diabete e in particolare del diabete mellito tipo 2 e di malattie e condizioni associate con il diabete.

Riassumendo, ciò porta come risultato non soltanto ad un effetto terapeutico vantaggioso, in particolare sinergico, ulteriormente accentuato, ma inoltre porta ad ulteriori vantaggi che risultano dal trattamento contemporaneo come un sorprendente prolungamento di efficacia, una varietà più ampia del trattamento terapeutico ed effetti vantaggiosi sorprendenti per esempio un minore aumento di peso, su malattie e condizioni associate con il diabete mellito per un certo numero di combinazioni come qui descritte. Inoltre, per un paziente costituito da un essere umano, in particolare per persone anziane, è

più opportuno o più facile ricordarsi di prendere due compresse contemporaneamente, per esempio prima di un pasto che prenderle dilazionate nel tempo ossia secondo uno schema di trattamento più complicato. Più preferibilmente, entrambi gli ingredienti attivi vengono somministrati sotto forma di una composizione stabilita ossia sotto forma di una singola compressa in tutti i casi qui descritti. La somministrazione di una singola compressa è anche più facile da trattare rispetto alla somministrazione di due compresse contemporaneamente. Inoltre, la confezione può venire realizzata con minor lavoro.

L'esperto pratico del relativo settore è completamente consapevole di scegliere un modello sperimentale su animali per dimostrare le indicazioni terapeutiche e gli effetti vantaggiosi indicati qui in precedenza e qui di seguito. L'attività farmacologica per esempio può venire dimostrata effettuando essenzialmente un procedimento di prova in vivo in topi oppure in uno studio clinico come descritto qui di seguito.

Prova in vivo in topi per il controllo del glucosio nel sangue

Topi ICR-CDI (maschi, di cinque settimane, peso corporeo circa 20 g) vengono allontanati dal mangime per 18 ore e quindi vengono usati come soggetti spe-

rimentali. La combinazione secondo la presente invenzione e gli ingredienti attivi separatamente vengono posti in sospensione in una soluzione tampone di CMC allo 0,5%-cloruro di sodio 0,14 M (pH 7,4) oppure vengono posti in sospensione in 0,5 per cento in peso. La soluzione oppure la sospensione così ottenuta viene somministrata per via orale in quantità in volume stabilite ai soggetti in esame. Dopo un tempo prestabilito, si determina la diminuzione percentuale del glucosio nel sangue contro il gruppo di controllo.

Studi su gruppi paralleli, randomizzati, doppio cieco clinici in soggetti con diabete tipo 2 inadeguatamente controllati per ciò che riguarda la dieta oppure per ciò che riguarda la monoterapia e la dieta sola

Questi studi provano in particolare il sinergismo delle combinazioni rivendicate, per esempio le preparazioni combinate oppure le composizioni farmaceutiche, rispettivamente. I benefici effetti sulle malattie e sulle condizioni associate con diabete mellito come definito in questa domanda di brevetto, possono venire determinati direttamente tramite i risultati di questi studi oppure mediante cambiamenti nel programma di studi che sono noti a coloro che sono esperti nel settore.

Gli studi in particolare sono adatti per valutare gli effetti della monoterapia con nateglinide, re-

paglinide, un glitazone, un derivato della solfonil urea oppure metformin ed una combinazione di nateglinide oppure repaglinide con uno o più composti scelti dal gruppo costituito da un glitazone, un derivato della solfonil urea oppure metformin sul controllo glicemico. Gli studi sono particolarmente adatti per valutare gli effetti della monoterapia con metformin oppure con il corrispondente sale cloridrato oppure con una combinazione di nateglinide e di metformin oppure del corrispondente sale cloridrato sul controllo glicemico. Soggetti con una diagnosi di diabete del tipo 2 che non hanno realizzato un valore prossimo alla normoglicemia ($HbA_{1c} < 6,8\%$) soltanto con la dieta vengono scelti per questo esperimento. Gli effetti sul controllo glicemico realizzati con monoterapia con nateglinide, monoterapia con un glitazone, monoterapia con metformin e le terapie in combinazione come riportato di seguito vengono determinate in questi esperimenti dopo 16 oppure 24 settimane con il controllo realizzato con il placebo, tutti i soggetti continuando con la medesima dieta come effettuata nel periodo prima del trattamento. Misure del controllo glicemico confermano i punti finali omologati per il trattamento del diabete. HbA_{1c} è la singola misurazione più affidabile per valutare il

controllo glicemico (D. Goldstein et al, Tests of Glycemia in Diabetes; Diabetes Care 1995, 18(6), 896-909) ed è la variabile della risposta primaria in questi studi. Poiché la glicosilazione dell'emoglobina viene determinata dalla concentrazione del glucosio nel momento in cui ciascun globulo rosso si è formato, HbA_{1c} fornisce una valutazione del glucosio medio nel sangue per i precedenti tre mesi.

Prima dell'inizio del trattamento in doppio cieco per 16 oppure 24 settimane, ai soggetti vengono somministrati per quattro oppure otto settimane placebo che corrispondono a nateglinide prima della colazione, del pranzo e della cena, e

(1) un placebo combinato con il glitazone troglitazone somministrati successivamente per esempio soltanto con la colazione (studio 1 - periodo 1),

(2) un placebo combinato con la compressa da 5 mg di glitazone pioglitazone somministrata successivamente prima della colazione, del pranzo e della cena (studio 2 - periodo I).

I soggetti vengono quindi separati in quattro gruppi di trattamento per studi in doppio cieco da 16 settimane oppure 24 settimane (periodo II) come illustrato di seguito. Circa 150-170 soggetti vengono di-

istribuiti a caso per ogni gruppo di trattamento. La durata totale dello studio che comprende il periodo di interruzione per ciascun soggetto è 24 fino a 28 settimane. L'analisi statistica può venire effettuata mediante metodi noti nel settore.

Studio 1: Combinazione di 120 mg di nateglinide e troglidazione

In una forma particolare di questo studio, prima dell'inizio del trattamento a doppio cieco per 24 settimane, ai soggetti vengono somministrati per quattro settimane placebo combinato a nateglinide prima della colazione, del pranzo e della cena ed un placebo che è combinato con il tiazolidindione anti-diabetico somministrato successivamente soltanto con la colazione (periodo I). I soggetti vengono quindi separati in quattro gruppi di trattamento per uno studio a doppio cieco di 24 settimane (periodo II) come illustrato di seguito per il caso che si scelga troglitazone come tiazolidindione antidiabetico. Circa 170 soggetti vengono distribuiti a caso per gruppo di trattamento. La durata totale dello studio, ivi compreso il periodo di inserimento per ciascun soggetto è di 28 settimane.

Gruppo di trattamento Trattamento

- | | |
|---|---|
| 1 | 120 mg * di nateglinide + placebo di troglitazone ** |
| 2 | 600 mg ** di troglitazone + placebo di nateglinide * |
| 3 | 120 mg * di nateglinide + 600 mg ** di troglitazone |
| 4 | placebo di nateglinide * + placebo di troglitazone ** |

* somministrato prima della colazione, del pranzo e della cena;

** dosaggio giornaliero

Le compresse di nateglinide contengono 120 mg oppure placebo. Le compresse di troglitazone possono venire acquistate in commercio e possono venire usate per preparare compresse da 600 mg che corrispondono alle capsule di placebo corrispondenti.

Studio 2: Combinazione di 120 mg di nateglinide e pioglitazone

Gruppo di trattamento Trattamento

- | | |
|---|--|
| 1 | 120 mg * di nateglinide + placebo di pioglitazone * |
| 2 | 5 mg * di pioglitazone + placebo di nateglinide * |
| 3 | 120 mg * di nateglinide + 5 mg * di pioglitazone |
| 4 | placebo di nateglinide * + placebo di pioglitazone * |

* somministrato prima della colazione, del pranzo e della cena.

Le compresse di nateglinide contengono 120 mg oppure il corrispondente placebo. Le compresse di pioglitazone possono venire acquistate in commercio e possono venire usate per preparare compresse da 5 mg che corrispondono alle corrispondenti capsule di place-

bo.

Studio 3: Combinazione di 60 mg di nateglinide e 250 mg di metformin somministrati sotto forma di una singola composizione farmaceutica

In questo studio nel periodo I ai soggetti vengono somministrati per quattro settimane, placebo di adattamento prima della colazione, del pranzo e della cena, prima di iniziare il trattamento per 24 settimane. I soggetti vengono quindi separati in quattro gruppi di trattamento per lo studio di 24 settimane (periodo II) come illustrato di seguito. La durata totale dello studio, ivi compreso il periodo di adattamento per ciascun soggetto è di 28 settimane. Entrambi i farmaci vengono combinati in una composizione farmaceutica stabilita che viene somministrata prima di ciascun pasto principale e che comprende come componenti farmaceuticamente attivi:

Gruppo di trattamento Trattamento

- | | |
|---|--|
| 1 | 60 mg di nateglinide |
| 2 | 250 mg di metformin |
| 3 | 60 mg di nateglinide + 250 mg di metformin |
| 4 | solo placebo |

Studio 4: Combinazione di 60 oppure 120 mg di nateglinide prima dei pasti e 1000 mg di metformin come dose giornaliera

I soggetti con valori HbA_{1c} di 6,8-11 % ricevono metformin per almeno 3 mesi e almeno 1500 mg/giorno

durante le ultime 4 settimane prima dell'inizio del periodo 0. Dopo il periodo 0 che si estende per 4 settimane in questo periodo ai soggetti vengono somministrati 1000 mg/giorno di metformin più il placebo di nateglinide, i soggetti vengono distribuiti a caso in gruppi destinati a ricevere placebo di nateglinide, 60 mg di nateglinide oppure 120 mg di nateglinide prima dei pasti principali per 24 settimane continuando a ricevere 1000 mg di metformin al giorno.

Gruppo di trattamento Trattamento

- | | |
|---|--|
| 1 | placebo di nateglinide * + 1000 mg di metformin ** |
| 2 | 60 mg di nateglinide * + 1000 mg di metformin ** |
| 3 | 120 mg di nateglinide * + 1000 mg di metformin ** |

* somministrati prima dei pasti principali:

** immediatamente dopo la colazione e il pranzo.

Per esempio, per prelevare i campioni di sangue si può seguire il seguente procedimento: il soggetto viene avvisato di non prendere la dose del mattino del farmaco da studiare oppure di non fare colazione in corrispondenza del giorno di una visita per lo studio programmato. La dose del mattino viene somministrata dal personale sul luogo dopo la raccolta di tutti i campioni da laboratorio a digiuno e dopo completamento di tutti i procedimenti dello studio. Le visite vengono programmate in modo da venire effet-

tuate ad intervalli di due settimane durante il periodo I e ad intervalli di 4 fino a 8 settimane durante il periodo II. I soggetti sono rimasti a digiuno per almeno 7 ore prima del momento di ciascuna visita. Tutti i campioni di sangue per le valutazioni da laboratorio vengono prelevate tra le 7:00 AM e le 10:00 AM. Tutte le prove vengono effettuate secondo i principi GLP (Good Laboratory Practise) seguendo procedimenti noti nel settore.

Il valore HbA_{1c} viene misurato mediante cromatografia in fase liquida ad alta prestazione (HPLC) impiegando il metodo di scambio ionico su un analizzatore Bio-Rad Diamat. Se si osservano variazioni nella emoglobina oppure picchi di degradazione della emoglobina, si utilizza un metodo di affinità di sostegno. Ulteriori parametri da determinare sono il glucosio nel plasma a digiuno (FPG), i lipidi a digiuno (totali, colesterolo HDL (lipoproteina di elevata densità) e LDL (lipoproteina di bassa densità) e trigliceridi) e peso corporeo. Il valore FPG verrà misurato adottando il metodo della esochinasi ed il colesterolo LDL verrà calcolato impiegando la formula di Friedewald se i trigliceridi sono inferiori a 400 mg/dl (4,5 mmoli/l).

L'ematocrito e la emoglobina, il conteggio delle

piastrine, il conteggio degli eritrociti, il conteggio dei leucociti totale e differenziale (basofili, eosinofili, linfociti, monociti, neutrofili segmentati e neutrofili totali); albumina, fosfatasi alcalina, alanina ammino trasferasi (transaminasi glutammica piruvica del siero), aspartato ammino trasferasi (transaminasi glutammica ossalacetica del siero), azoto ureico del sangue oppure urea del sangue, bicarbonato, calcio, cloruro, creatina fosfochinasi totale (CPK), isoenzima della frazione muscolo-cervello della creatina fosfochinasi (se il valore CPK è elevato), bilirubina diretta, creatinina, γ -glutammil trasferasi, lattato deidrogenasi, potassio, sodio, bilirubina totale, proteina totale e acido urico nel sangue, e bilirubina, glucosio, chetoni, pH, proteina e peso specifico nell'urina dei soggetti, vengono determinati mediante analisi di laboratorio. Inoltre, il peso corporeo, la pressione del sangue (sistolica e diastolica, dopo 3 minuti di riposo) e gli impulsi radiali (dopo 3 minuti di riposo) vengono determinati durante la visita.

I risultati dimostrano chiaramente che le combinazioni secondo la presente invenzione possono venire usate per prevenire, rallentare il progredire e preferibilmente trattare disturbi metabolici e in parti-

colare diabete, in particolare diabete mellito di tipo 2 e malattie e condizioni associate con il diabete. Le combinazioni della presente invenzione possono anche venire usate per prevenire e preferibilmente per trattare altre malattie.

La somministrazione combinata di nateglinide oppure repaglinide e di almeno un altro composto anti-diabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin porta come risultato ad un effetto terapeutico vantaggioso, in particolare sinergico, in particolare sul diabete di tipo 2 e inoltre porta ad ottenere ulteriori vantaggi come una diminuzione della mortalità correlata con il diabete, un sorprendente prolungamento dell'efficacia del farmaco (ritardando così l'eventuale necessità di insulina), una varietà più ampia di trattamento terapeutico, il mantenimento del livello del glucosio nel sangue desiderato nei pazienti con diabete di tipo 2, realizzando un buon controllo iniziale di glucosio del sangue in pazienti con diabete del tipo 2, soltanto modesti cambiamenti nel livello del glucosio del plasma a digiuno e ulteriori sorprendenti effetti vantaggiosi che comprendono per esempio un minor aumento di peso oppure nessun aumento di peso, una diminuzione degli effetti collaterali gastrointestinali

oppure un profilo di sicurezza migliorato in confronto ad una monoterapia nella quale si somministra soltanto uno dei composti farmacologicamente attivi usati nelle combinazioni qui descritte. In particolare, gli ulteriori effetti vantaggiosi sorprendenti possono anche venire osservati durante il trattamento di disturbi metabolici diversi dal diabete di tipo 2 e durante il trattamento di malattie e condizioni associate con il diabete di tipo 2. Ulteriori vantaggi consistono nel fatto che dosi minori dei singoli farmaci da combinare secondo la presente invenzione possono venire usate per ridurre il dosaggio, per esempio che i dosaggi necessari non soltanto spesso sono più piccoli ma vengono somministrati anche meno frequentemente oppure possono venire usati allo scopo di diminuire l'incidenza di effetti collaterali (per esempio anemia, edema, mal di testa).

Inoltre, in un certo numero di combinazioni qui descritte, gli effetti collaterali osservati con uno dei componenti, sorprendentemente non si accumulano in seguito a somministrazione della combinazione.

L'effetto terapeutico vantaggioso, gli ulteriori vantaggi ed in particolare gli effetti vantaggiosi sorprendenti vengono osservati in particolare con nateglinide. Si sono ottenuti risultati molto buoni con

la combinazione di nateglinide e metformin oppure cloridrato di metformin.

Gli effetti terapeutici vantaggiosi, gli ulteriori vantaggi e anche i sorprendenti effetti vantaggiosi vengono osservati in particolare in esseri umani che presentano una forma più grave del diabete di tipo 2, ossia soggetti umani che hanno un valore HbA_{1c} elevato (emoglobina glicosilata) in corrispondenza di un valore di base maggiore di 8% e più in particolare in soggetti umani aventi un valore HbA_{1c} in corrispondenza della linea di base maggiore di 9,5%, prima del trattamento con le combinazioni qui descritte. Se nateglinide viene somministrata a tali pazienti umani, preferibilmente tali pazienti umani ricevono una dose compresa tra 90 e 200 mg, più preferibilmente compresa tra 100 e 150 mg, per esempio una dose di 120 mg di nateglinide per pasto come parte della combinazione che viene loro somministrata.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, una dose compresa tra 45 e 85 mg, più preferibilmente una dose di 60 mg di nateglinide per pasto viene somministrata come parte della combinazione a soggetti umani aventi un valore HbA_{1c} in corrispondenza del valore di base compreso tra 6,8% e 8%, in particolare compreso tra 6,8% e 7%. Ciò fornì-

sce la facoltà di fare aumentare la quantità di nateglinide successivamente, la quale facoltà è vantaggiosa in particolare in un caso in cui il valore di HbA_{1c} in corrispondenza del valore di base superi il valore del 7% dopo l'inizio del trattamento del soggetto umano per un periodo di tempo oppure costantemente oppure se il medico responsabile stabilisce che il programma di trattamento deve venire cambiato verso quantità superiori di nateglinide per altre ragioni. Un componente della combinazione preferito in questa forma di realizzazione è metformin.

Inoltre, si osservano effetti terapeutici vantaggiosi, ulteriori vantaggi e anche i sorprendenti effetti vantaggiosi in particolare in soggetti umani aventi un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 20 e 35 kg/m^2 , in particolare, un valore BMI compreso tra 27 e 35 kg/m^2 , e ancora più aumentati in soggetti umani con un valore BMI di 30-35 kg/m^2 . Soggetti umani aventi un valore BMI maggiore di 30 kg/m^2 vengono definiti clinicamente obesi.

Inoltre, si osservano gli effetti terapeutici vantaggiosi, ulteriori vantaggi e anche i sorprendenti effetti vantaggiosi, in particolare in pazienti scarsamente controllati da una monoterapia con uno dei componenti delle combinazioni qui descritte.

Ulteriori vantaggi sono costituiti dal fatto che si possono usare dosi inferiori dei singoli farmaci da combinare secondo la presente invenzione per ridurre il dosaggio, per esempio i dosaggi necessari non soltanto spesso sono minori ma vengono anche somministrati meno frequentemente oppure possono venire usati allo scopo di diminuire il verificarsi di effetti collaterali (per esempio anemia, edema, mal di testa). Ciò è in accordo con i desideri e le esigenze dei pazienti da trattare.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la combinazione è un preparato combinato che comprende nateglinide e un glitazone per un impiego contemporaneo, separato oppure sequenziale oppure nella prevenzione oppure nel trattamento di malattia.

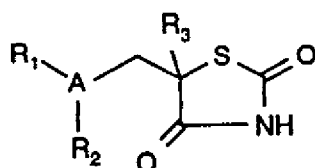
In particolare, la presente invenzione riguarda un preparato combinato che comprende nateglinide ed un glitazone, nel quale gli ingredienti attivi sono presenti in ciascun caso nella forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed eventualmente almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, sotto forma di un preparato combinato per l'impiego contemporaneo, separato oppure sequenziale per prevenire oppure trattare malat-

tie, in particolare disturbi metabolici, più in particolare diabete e in particolare diabete mellito del tipo 2 e malattie e condizioni associate con il diabete.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la combinazione che comprende nateglinide oppure repaglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e comprende inoltre insulina oppure la combinazione comprende almeno due composti antidiabetici scelti dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Si preferisce inoltre una combinazione in cui detto altro composto antidiabetico è metformin oppure cloridrato di metformin oppure viene scelto dal gruppo costituito da glitazoni, in particolare rosiglitazone oppure troglitazone, oppure in particolare pioglitazone.

Derivati antidiabetici del tiazolidindione preferiti (glitazoni) sono quelli rappresentati dalla formula (II)



(II)

in cui

A rappresenta

naftile, benzossazolile, diidrobenzopiranile;

fenile oppure feniletinile, entrambi i radicali essendo non sostituiti oppure sostituiti con alogeno;

R₁ rappresenta alogeno oppure un radicale -XR₄ in cui X può essere ossigeno, metilene, carbonile oppure -NH-,

R₄ è

(i) naftile;

(ii) fenile, non sostituito oppure sostituito con 2,4-diosso-5-tiazolidinile; oppure

(iii) alchile inferiore oppure idrossi-inferiore alchile in ciascun caso non sostituito oppure sostituito con

a) indolo oppure 2,3-diidroindolo,

b) piridile, inferiore-alchil-piridile, N-inferiore alchil-N-piridilammino oppure alogenofenile,

c) diidrobenzopiranile che è non sostituito oppure sostituito con ossidrile e alchile inferiore,

d) ossazolile che è sostituito con alchile inferiore e con fenile,

e) cicloalchile che è non sostituito oppure è sosti-

tuito con alchile inferiore, oppure

f) arilcicloalchilcarbonile,

R₂ rappresenta idrogeno oppure trifluorometilfenil-
inferiore alchil carbamoile; e

R₃ rappresenta idrogeno oppure arilsolfonile.

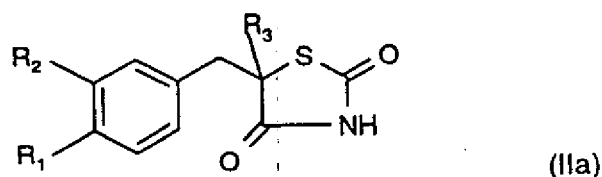
In una forma di realizzazione molto preferita dell'invenzione A rappresenta naftile, preferibilmente 2-naftile; R₁ preferibilmente è situato nella posizione 6 del radicale naftile ed è -XR₄, in cui X è ossigeno; R₄ è alchile inferiore, nel modo più preferibile metile che è sostituito con alogenofenile, nel modo più preferibile è 2-fluorofenile. R₂ e R₃ sono entrambi idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione A rappresenta diidrobenzopiranile, preferibilmente 3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-ile; R₁ preferibilmente è situato nella posizione 2 del radicale benzopiranile e preferibilmente è -XR₄, in cui X è alchilene inferiore, preferibilmente metilene; e R₄ preferibilmente è fenile non sostituito. R₂ e R₃ sono entrambi idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione A rappresenta feniletinile; R₁ preferibilmente è situato nella posizione 4 del radicale fenile e preferibilmente è un alogeno, nel modo più

preferibile cloro; R_2 preferibilmente è idrogeno e R_3 è arilsolfonile, in cui preferibilmente arile è fenile che è non sostituito oppure sostituito con alogeno, preferibilmente fluoro, alchile inferiore, preferibilmente metile oppure con alcossi inferiore, preferibilmente metossi; oppure è naftile. Nel modo più preferibile R_3 è fenilsolfonile che è non sostituito.

In una ulteriore forma di realizzazione preferita, il glitazone è rappresentato dalla formula (IIa),



in cui R_1 è XR_4 , X è ossigeno e R_4 è alchile inferiore, sostituito con indolo oppure 2,3-diidroindolo, nel modo più preferibile 2-(indol-1-il)etossi oppure 2-(2,3-diidroindol-1-il)etossi. R_2 e R_3 sono idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato dalla formula (IIa) in cui R_1 è XR_4 , X è ossigeno, e R_4 è idrossi inferiore alchile, preferibilmente 2-idrossietile, sostituito con ossazolile, preferibilmente 4-ossazolile, che è sostituito con fenile e con alchile inferiore, preferibilmente metile. R_2 e R_3 sono en-

trambi idrogeno.

In una forma di realizzazione molto preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato dalla formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è ossigeno e R_4 è alchile inferiore, preferibilmente metile oppure etile e nel modo più preferibile metile; R_2 è trifluorometilfenil-inferiore alchil carbammoile, preferibilmente trifluorometilbenzilcarbamoile; e R_3 è idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato con una formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è -NH- e R_4 è aril-cicloalchilcarbonile. Preferibilmente, R_4 è fenilcicloalchilcarbonile, nel quale radicale il residuo fenile e il residuo carbonile sono collegati in corrispondenza del medesimo atomo di carbonio dell'anello cicloalchile. Più preferibilmente, R_4 è 1-fenil-1-ciclopropancarbonile. R_2 e R_3 sono entrambi idrogeno.

In una forma di realizzazione molto preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato dalla formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è ossigeno e R_4 è alchile inferiore, preferibilmente metile oppure etile e nel modo più preferibile metile, sostituito con piridile oppure con inferiore alchil-piridile. Più preferibilmente inferiore alchile è sostituito con

inferiore alchil-2-piridile e nel modo più preferibile con etil-2-piridile. R_2 e R_3 sono idrogeno.

In una forma di realizzazione molto preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato dalla formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è ossigeno e R_4 è alchile inferiore, preferibilmente metile che è sostituito con diidrobenzopirani, preferibilmente 3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-ile, che è non sostituito oppure preferibilmente è sostituito con alchile inferiore, preferibilmente metile oppure etile e con ossidrile. Nel modo più preferibile X è ossigeno, R_4 è metile che è sostituito con 3,4-diidro-6-idrossi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-ile. R_2 e R_3 sono idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il glitazone rappresentato dalla formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è preferibilmente ossigeno e R_4 è alchile inferiore sostituito con cicloalchile, preferibilmente con C_5-C_7 cicloalchile, nel modo più preferibile cicloesile che è non sostituito oppure sostituito con alchile inferiore, preferibilmente con etile oppure metile e più preferibilmente con metile. R_2 e R_3 sono idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione molto preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato

dalla formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è ossigeno e R_4 è alchile inferiore, preferibilmente etile che è sostituito con N-inferiore alchil-N-piridilammino, preferibilmente con N-metil-N-piridilammino e nel modo più preferibile con N-metil-N-2-piridilammino. R_2 e R_3 sono idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato dalla formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è ossigeno oppure carbonile, e R_4 è inferiore-alchile, preferibilmente etile, che è sostituito con ossazolile sostituito con inferiore-alchile, preferibilmente metile e fenile non sostituito. R_2 e R_3 sono idrogeno.

In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il glitazone è rappresentato dalla formula (IIa), in cui R_1 è XR_4 , X è alchilene inferiore, preferibilmente metilene, R_4 è fenile sostituito, preferibilmente nella posizione 4, con 2,4-diosso-5-tiazolidinile. R_2 e R_3 sono idrogeno.

In un'ulteriore forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il glitazone è 5-(2-naftilsolfonil)-tiazolidin-2,4-dione.

In una forma di realizzazione molto preferita dell'invenzione, A rappresenta benzossazolile, preferibilmente 5-benzossazolile; R_1 preferibilmente è si-

tuato nella posizione 2 del radicale benzossazolile e è $-XR_4$, in cui X è alchilene inferiore, preferibilmente metilene e R_4 è naftile, preferibilmente 2-naftile. R_2 e R_3 sono entrambi idrogeno.

Un glitazone molto preferito secondo tutti gli aspetti della presente invenzione viene scelto dal gruppo costituito da rosiglitazone, MCC555, troglitazone e in particolare pioglitazone, e loro sali farmaceuticamente accettabili. Nel caso del pioglitazone, l'invenzione riguarda in particolare il sale monocloridrato.

In una ulteriore forma di realizzazione preferita dell'invenzione, un glitazone secondo tutti gli aspetti della presente invenzione viene scelto dal gruppo costituito da T-174, KRP297 e loro sali farmaceuticamente accettabili.

Un altro glitazone preferito secondo tutti gli aspetti della presente invenzione viene scelto dal gruppo costituito da englitazone, darglitazone, ciglitazone, AY-31637, 5-([4-(2-(1-indolil)etossi)fenil]metil)-tiazolidin-2,4-dione (DRF2189), 5-([4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etossi)fenil]metil)-tiazolidin-2,4-dione, BM-13.1246, bis{4-[(2,4-diosso-5-tiazolidinil)metil]fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-4-ossazolil)-2-idrossietossi]benzil}-tiazoli-

din-2,4-dione (AD-5075), 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-fenilsolfonil)tiazolidin-2,4-dione, 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-(4-fluorofenilsolfonil)-tiazolidin-2,4-dione, 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropan-carbonilammino)-benzil]-tiazolidin-2,4-dione (DN-108) e loro sali farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione molto preferita dell'invenzione, nateglinide viene somministrata in combinazione con metformin, con metformin cloridrato oppure con una loro miscela. Nateglinide e metformin, metformin cloridrato oppure una loro miscela possono venire somministrati in momenti differenti, per esempio nateglinide prima della colazione, del pranzo e della cena e metformin, metformin cloridrato oppure una loro miscela, può venire somministrato dopo la colazione, il pranzo o la cena oppure contemporaneamente. Preferibilmente, nateglinide e metformin, metformin cloridrato oppure una loro miscela vengono somministrati contemporaneamente. Più preferibilmente, nateglinide e metformin, metformin cloridrato oppure una loro miscela vengono somministrati tre volte al giorno prima della colazione, del pranzo e della cena. E' inoltre molto preferito somministrare nateglinide e metformin, metformin cloridrato oppure una loro miscela insieme in una combinazione stabilita.

Uno scopo di questa invenzione è quello di mettere a disposizione una composizione farmaceutica che comprende una quantità che è congiuntamente efficace dal punto di vista terapeutico contro disturbi metabolici, in particolare il diabete mellito di tipo 2 oppure una malattia oppure una condizione associata con il diabete mellito di (i) nateglinide oppure repaglinide oppure in ogni caso un loro sale farmaceuticamente accettabile e (ii) almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile e almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile. In questa composizione, i componenti (i) e (ii) possono venire somministrati insieme uno dopo l'altro oppure separatamente in una forma di dosaggio unitario combinata oppure in due forme di dosaggio unitario separate. Preferibilmente, la forma di dosaggio unitario è una combinazione stabilita. Preferibilmente, una composizione farmaceutica della presente invenzione che comprende nateglinide contiene la modificazione cristallina di tipo B oppure H della nateglinide, più preferibilmente il tipo H.

In particolare, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica che contiene insieme

quantità terapeuticamente efficaci di nateglinide oppure di un suo sale farmaceuticamente accettabile, di un glitazone oppure di un suo sale farmaceuticamente accettabile e almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile.

Inoltre, l'invenzione riguarda un preparato combinato oppure una composizione farmaceutica rispettivamente che contiene nateglinide ed un glitazone, in cui il preparato combinato oppure la composizione farmaceutica rispettivamente contiene almeno un ulteriore composto farmaceuticamente attivo, per esempio scelto dal gruppo costituito da un derivato della solfonil urea, un suo sale farmaceuticamente accettabile, metformin e insulina; oppure in cui il preparato combinato oppure rispettivamente la composizione farmaceutica contiene almeno un ulteriore glitazone oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda l'impiego di una composizione farmaceutica che contiene nateglinide oppure repaglinide ed almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin in ciascun caso in forma libera oppure sotto forma di un loro sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di un farmaco per preveni-

re, rallentare il progredire oppure per trattare disturbi metabolici, in particolare il diabete mellito di tipo 2 oppure una malattia oppure una condizione associata con il diabete mellito. In particolare, questo ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda l'impiego di una composizione farmaceutica che contiene nateglinide ed un glitazone in ciascun caso nella forma libera oppure sotto forma di un loro sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un preparato farmaceutico per prevenire oppure trattare malattie, in particolare disturbi metabolici, più in particolare diabete e in particolare diabete mellito del tipo 2 e malattie e condizioni associate con il diabete.

Inoltre, l'invenzione riguarda una composizione farmaceutica che comprende nateglinide oppure repaglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin in ciascun caso in forma libera oppure sotto forma di un loro sale farmaceuticamente accettabile, per prevenire, rallentare il progredire della malattia oppure per il trattamento di iperglicemia, iperinsulinemia, iperlipidemia, resistenza all'insulina, metabolismo del glucosio compromesso, obesità, retinopatia diabetica, degene-

razione maculare, cataratta, nefropatia diabetica, glomerulosclerosi, neuropatia diabetica, disfunzione erettile, sindrome premestruale, restenosi vascolare, colite ulcerativa, malattie delle coronarie, ipertensione, angina pectoris, infarto miocardico, ictus, disturbi della pelle e del tessuto connettivo, ulcerazioni dei piedi, acidosi metabolica, artrite, osteoporosi e in particolare condizioni di una compromessa tolleranza nei confronti del glucosio e in particolare del diabete di tipo 2.

Ulteriori aspetti della presente invenzione riguardano forme di dosaggio e formulazioni farmaceutiche (composizioni) da somministrare per via orale, per la somministrazione a mammiferi che presentano malattie oppure sono a rischio di malattie aventi le caratteristiche del diabete di tipo 2. Si intenderà che qualsiasi attenuazione statisticamente significativa nei sintomi della malattia del diabete di tipo 2 che segue al trattamento della presente invenzione rientra nell'ambito dell'invenzione.

Ciascuna formulazione (composizione) per via orale secondo la presente invenzione inoltre può contenere costituenti inerti che comprendono sostanze-veicolo, diluenti, cariche, agenti solubilizzanti oppure emulsionanti e sali farmaceuticamente accettabili.

li come è ben noto nel settore. Per esempio, compresse usate per una terapia combinata possono venire formulate secondo i procedimenti convenzionali nei quali si impiegano sostanze-veicolo solide ben note nel settore. Le capsule impiegate per la terapia combinata della presente invenzione possono venire preparate da qualsiasi sostanza farmaceuticamente accettabile come gelatina oppure derivati della cellulosa.

L'espressione 'terapia combinata' come viene qui usata sta ad indicare che per il trattamento, il rallentamento del progredire oppure la prevenzione di una qualsiasi delle malattie, in particolare di disturbi metabolici qui citati, si usa una combinazione che contiene nateglinide oppure repaglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin.

Esempi di sostanze-veicolo solide comprendono bentonite, silice e altre sostanze-veicolo comunemente usate. Ulteriori esempi non limitativi di sostanze-veicolo e diluenti che possono venire usati nelle formulazioni per una terapia combinata della presente invenzione comprendono soluzione salina e qualsiasi soluzione salina fisiologicamente tamponata per esempio salina tamponata con fosfato (PBS) ed acqua.

Si deve notare che non è necessario che il contenuto unitario di ingrediente attivo oppure di ingredienti attivi contenuti in una dose singola di ciascuna forma di dosaggio di per sé costituisca una quantità efficace poiché la quantità efficace necessaria può venire realizzata mediante somministrazione di una pluralità di unità di dosaggio.

La via di somministrazione preferita per le forme di dosaggio della presente invenzione è la via orale oppure la via enterale. Formulazioni oppure forme di dosaggio farmaceutiche preferite per via orale oppure per via enterale possono contenere per esempio tra circa 1 mg e circa 1000 mg di nateglinide.

In una forma di realizzazione preferita alternativa della presente invenzione, le formulazioni oppure le forme di dosaggio farmaceutiche per le terapie in combinazione della presente invenzione possono venire somministrate anche a mammiferi che soffrono di malattie aventi le caratteristiche del diabete di tipo 2, sotto forma di aerosol. Si prevede che adottando una somministrazione mediante aerosol per il trattamento oppure la prevenzione del diabete di tipo 2, saranno necessarie quantità inferiori di farmaci antidiabetici oppure di frammenti che sopprimono la ma-

lattia oppure di loro analoghi, come è stato trovato nel trattamento di altri stati di malattie allergiche. Le quantità di farmaci antidiabetici oppure di loro analoghi che possono venire somministrati in una forma di dosaggio mediante aerosol sarebbero comprese tra circa 0,1 mg e 10 mg per kg di peso corporeo di un mammifero al giorno e possono venire somministrate in una forma di dosaggio singolo oppure in forme di dosaggio multiple. L'esatta quantità da somministrare varierà a seconda dello stato e della gravità di malattia di un paziente e a seconda delle condizioni fisiche del paziente.

Le formulazioni farmaceutiche sotto forma di aerosol da usare nelle terapie combinate della presente invenzione possono comprendere come ingredienti facoltativi, sostanze-veicolo, diluenti, agenti solubilizzanti oppure emulsionanti e sali che sono ben noti nel settore, farmaceuticamente accettabili. Esempi di tali sostanze comprendono soluzioni saline normali come soluzioni saline tamponate fisiologicamente e acqua.

La via di somministrazione di farmaci antidiabetici oppure di frammenti che sopprimono la malattia oppure di loro analoghi secondo questa forma di realizzazione alternativa della presente invenzione av-

viene sotto forma di aerosol oppure sotto forma di inalazione. I farmaci antidiabetici e composti correlati della presente invenzione possono venire somministrati sotto forma di una polvere secca oppure sotto forma di una soluzione acquosa. Formulazioni farmaceutiche di aerosol preferite possono contenere per esempio una soluzione salina tamponata fisiologicamente accettabile che contiene tra circa 1 mg e circa 1000 mg di farmaci antidiabetici, di frammenti che sopprimono la malattia oppure di loro analoghi.

Un aerosol secco sotto forma di particelle solide finemente suddivise di farmaci antidiabetici, di frammenti che sopprimono la malattia oppure di loro analoghi che non sono disciolti oppure posti in sospensione in un liquido è anch'esso utile nella realizzazione pratica della presente invenzione. I farmaci antidiabetici possono essere sotto forma di polveri fini e comprendono particelle finemente suddivise aventi un diametro medio delle particelle compreso tra circa 1 e 5 micron, preferibilmente tra 2 e 3 micron. Particelle finemente suddivise possono venire preparate mediante polverizzazione e filtrazione su un setaccio adottando tecniche ben note nel settore. Le particelle possono venire somministrate mediante inalazione di una quantità prestabilita della sostan-

za finemente suddivisa che può essere sotto forma di una polvere.

Esempi non limitativi specifici delle sostanze-veicolo e/o dei diluenti che sono utili in formulazioni farmaceutiche sotto forma di aerosol, usate per le terapie combinate della presente invenzione, comprendono acqua e soluzione salina tamponata fisiologicamente accettabile come soluzione salina tamponata con fosfato a pH 7,0-8,0.

Le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione possono venire somministrate sotto forma di un aerosol da spruzzare impiegando un nebulizzatore come quelli descritti nei brevetti U.S. NI. 4.624.251 pubblicato il 25 novembre 1986; 3.703.173 pubblicato il 21 novembre 1972; 3.561.444 pubblicato il 9 febbraio 1971 e 4.635.627 pubblicato il 13 gennaio 1971. La sostanza per aerosol viene inalata dal soggetto da trattare.

Quando si realizza in pratica la presente invenzione si possono usare anche altri sistemi di cessione sotto forma di aerosol, come l'inalatore pressurizzato di dosi stabilite (MDI) e l'inalatore di polveri secche come descritti in Newman, S.P. in Aerosols and the Lung, Clarke, S. W. e Davia, D. eds. pg. 197-224, Butterworths, Londra, Inghilterra, 1984.

I sistemi di cessione mediante aerosol del tipo qui descritti sono disponibili da numerose fonti commerciali che comprendono Fisons Corporation (Bedford, Mass.), Schering Corp. (Kenilworth, N.J.), e American Pharmoseal Co., (Valencia, Calif.).

Nell'uso pratico, i farmaci antidiabetici oppure loro combinazioni possono venire combinati sotto forma di ingredienti attivi in miscela intima con una sostanza-veicolo farmaceutica secondo le tecniche di preparazioni farmaceutiche convenzionali. La sostanza-veicolo può avere svariate forme a seconda della forma di preparato desiderata per la somministrazione, per esempio per via orale oppure per via parenterale (compresa la via endovenosa). Nella preparazione delle composizioni sotto forma di un dosaggio per via orale, si può impiegare una qualsiasi dei mezzi farmaceutici usuali come per esempio acqua, glicoli, oli, alcoli, aromatizzanti, agenti di conservazione, coloranti e simili nel caso di preparati liquidi per via orale, come per esempio sospensioni, elisir e soluzioni; oppure sostanze-veicolo come amidi, zuccheri, cellulosa microcristallina, diluenti, agenti di granulazione, lubrificanti, agenti leganti, agenti disintegranti e simili nel caso di preparati solidi per via orale, come per esempio polveri, capsule e

compresse, preparati solidi per via orale essendo preferiti rispetto ai preparati liquidi. A causa della loro facilità di somministrazione, compresse e capsule rappresentano la forma unitaria di dosaggio per via orale più vantaggiosa e in questo caso si impiegano ovviamente sostanze-veicolo farmaceutiche solide. Se si desidera, le compresse possono essere rivestite mediante tecniche acquose oppure non acquose standard.

Oltre alle forme di dosaggio comuni riportate sopra, i farmaci antidiabetici oppure loro combinazioni possono anche venire somministrati mediante metodi di cessione controllata e/o mediante dispositivi di cessione controllata come quelli descritti nei brevetti U.S. NO. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 5.630.200 e 4.008.719, le descrizioni dei quali vengono qui incorporate come riferimento.

Composizioni farmaceutiche della presente invenzione usate per la terapia combinata adatte per una somministrazione per via orale possono venire presentate sotto forma di unità separate come capsule, cachet oppure compresse, ciascuna contenendo una quantità prestabilita dell'ingrediente attivo sotto forma di polvere oppure di granuli, oppure sotto forma di una soluzione oppure di una sospensione in un liquido

acquoso, in un liquido non acquoso, una emulsione olio-in-acqua oppure una emulsione acqua-in-olio. Tali composizioni possono venire preparate mediante uno qualsiasi dei metodi di tecnica farmaceutica, però tutti i metodi comprendono lo stadio che consiste nell'associare l'ingrediente attivo con la sostanza-veicolo che costituisce uno o più degli ingredienti necessari. In generale, le composizioni vengono preparate mescolando in modo uniforme e intimo l'ingrediente attivo con le sostanze-veicolo liquide oppure con sostanze-veicolo solide finemente suddivise oppure con entrambe, e quindi se necessario, sagomando il prodotto nella forma desiderata. Per esempio, si può preparare una compressa mediante compressione oppure stampaggio, eventualmente con uno o più ulteriori ingredienti. Le compresse ottenute mediante compressione possono venire preparate sottoponendo a compressione in una adatta macchina, l'ingrediente attivo in una forma liberamente scorrevole come polvere oppure granuli eventualmente mescolata con un agente legante, un lubrificante, un diluente inerte, un tensioattivo oppure un disperdente. Le compresse ottenute mediante stampaggio possono venire preparate mediante stampaggio in una macchina adatta di una miscela del composto sotto forma di polvere inumidito

con un diluente liquido inerte.

La combinazione dei composti della presente invenzione è utile nel trattamento del diabete. Per questi scopi, le combinazioni della presente invenzione possono venire somministrate per via orale, per via parenterale (che comprendono iniezioni per via sottocutanea, iniezioni per via endovenosa, intramuscolare, intrasternale oppure tecniche di infusione), mediante spruzzatura per inalazione oppure per via rettale in formulazioni unitarie di dosaggio, che contengono sostanze di supporto, sostanze ausiliarie e sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili, non tossiche, convenzionali. Queste possono venire somministrate in una forma di dosaggio in una combinazione stabilita oppure separatamente.

Così, secondo le terapie in combinazione della presente invenzione, si mette a disposizione inoltre un metodo di trattamento e una composizione farmaceutica per trattare obesità e diabete. Il trattamento comporta la somministrazione ad un paziente che si trova nella necessità di un tale trattamento, una composizione farmaceutica che contiene una sostanza-veicolo farmaceutica ed una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di ciascun composto nella combinazione della presente invenzione.

Queste composizioni farmaceutiche possono essere sotto forma di sospensioni o compresse da somministrare per via orale, sotto forma di prodotti da spruzzare nel naso, preparati iniettabili sterili, per esempio sospensioni acquose oppure oleose iniettabili sterili oppure sotto forma di supposte.

Secondo i metodi della presente invenzione, i singoli componenti della combinazione possono venire somministrati separatamente in momenti differenti nel corso della terapia oppure contemporaneamente in forme suddivise oppure in forme combinate singole. Per esempio, in una combinazione a due componenti, per esempio di nateglinide oppure repaglinide e/o di un glitazone come qui definito oppure di metformin, il trattamento con nateglinide oppure repaglinide può iniziare prima, dopo oppure contemporaneamente con l'inizio del trattamento con il glitazone e/o con il metformin. Inoltre, il termine somministrazione comprende inoltre l'impiego di profarmaci di uno qualsiasi dei farmaci antidiabetici che vengono trasformati in vivo nel farmaco antidiabetico selettivo. Si deve intendere pertanto che la presente invenzione comprende tutti tali regimi di trattamento contemporaneo oppure alternato e l'espressione 'somministrazione' deve venire interpretata in conformità.

Quando uno qualsiasi degli ingredienti attivi viene somministrato nella terapia combinata per via orale sotto forma di sospensione, queste composizioni vengono preparate secondo tecniche ben note nel settore della formulazione farmaceutica e possono contenere cellulosa microcristallina per conferire volume, acido alginico oppure alginato di sodio come agente disperdente, metilcellulosa come sostanza che fa aumentare la viscosità e dolcificanti/aromatizzanti noti nel settore. Inoltre, queste composizioni possono contenere fosfato bicalcico, amido, stearato di magnesio e lattosio e/o altri eccipienti, agenti leganti, diluenti, disintegranti e lubrificanti noti nel settore.

Quando vengono somministrate mediante aerosol nasale oppure mediante inalazione, queste composizioni vengono preparate secondo tecniche ben note nel settore della formulazione farmaceutica e possono venire preparate sotto forma di soluzioni in salina, impiegando alcol benzilico oppure altri adatti agenti di conservazione, sostanze che favoriscono l'assorbimento per aumentare la biodisponibilità, idrocarburi fluorurati e/o altri agenti solubilizzanti oppure disperdenti noti nel settore.

I composti utilizzati nella combinazione possono

anche venire somministrati per via endovenosa (sia sotto forma di bolus che di infusione), per via intraperitoneale, sottocutanea, topica con oppure senza occlusione, oppure per via intramuscolare, impiegando forme ben note a coloro che hanno una esperienza normale del settore farmaceutico. Quando vengono somministrate mediante iniezioni, le soluzioni o le sospensioni iniettabili possono venire formulate secondo tecniche note nel settore impiegando adatti diluenti o solventi non tossici, accettabili per la via parenterale, per esempio mannitolo, 1,3-butandiolo, acqua, soluzione di Ringer oppure una soluzione isotonica di cloruro di sodio, oppure adatti agenti disperdenti oppure umidificanti e agenti di sospensione come oli fissati sterili che comprendono mono- oppure di-gliceridi sintetici e acidi grassi ivi compreso acido oleico.

Quando vengono somministrate per via rettale sotto forma di supposte, queste composizioni possono venire preparate mescolando il farmaco con un adatto eccipiente non irritante, come burro di cacao, esteri di gliceridi sintetici oppure polietilen glicoli che sono solidi a temperature normali ma che diventano liquidi e/o fondono nella cavità rettale per la cessione del farmaco.

Gli ingredienti attivi della combinazione della presente invenzione possono venire somministrati sotto forma di una composizione farmaceutica, per esempio con un diluente inerte oppure con una sostanza-veicolo commestibile assimilabile oppure essi possono venire incorporati in capsule ad innesto rigide oppure morbide, oppure possono venire sottoposti a pressatura per ottenere compresse oppure possono venire incorporati direttamente con l'alimento della dieta. Per una somministrazione terapeutica orale, che comprende una somministrazione sublinguale, questi composti attivi possono venire incorporati con eccipienti e possono venire usati sotto forma di compresse, pillole, capsule, fiale, sacchetti, elisir, sospensioni, sciroppi e simili. Tali composizioni e tali preparati devono contenere almeno 0,1 per cento degli ingredienti attivi. La percentuale degli ingredienti attivi in queste composizioni naturalmente può venire fatta variare o opportunamente può essere compresa tra circa 2 per cento e circa 60 per cento sul peso dell'unità. La quantità degli ingredienti attivi in tali composizioni utili dal punto di vista terapeutico è tale da ottenere un dosaggio efficace. I composti attivi possono anche venire somministrati per via intranasale per esempio sotto forma di gocce liquide

oppure sotto forma di spray.

Il dosaggio efficace di ciascuno degli ingredienti attivi impiegati nella terapia impiegata può variare a seconda del particolare composto impiegato, a secondo del modo di somministrazione, a seconda della condizione da trattare e della gravità della condizione che viene trattata. Così, il regime di dosaggio in cui si utilizzano i composti della presente invenzione viene scelto secondo svariati fattori che comprendono il tipo, la specie, l'età, il peso, il sesso e la condizione medica del paziente; la gravità della condizione da trattare; la via di somministrazione; la funzione renale ed epatica del paziente; e il particolare composto impiegato. Un medico, un clinico oppure un veterinario con normale esperienza possono facilmente determinare e prescrivere la quantità efficace del farmaco necessaria per prevenire, contrastare oppure arrestare il progredire della condizione. Una precisione ottimale per realizzare una concentrazione del farmaco entro l'intervallo che dia efficacia senza effetti tossici richiede un regime che si basa sulle caratteristiche cinetiche della disponibilità del farmaco per i siti bersaglio. Ciò comporta una considerazione sulla distribuzione, l'equilibrio e la eliminazione di un farmaco.

La quantità di nateglinide oppure repaglinide nelle composizioni dell'invenzione, naturalmente varierà per esempio a seconda della via desiderata di somministrazione e in quale misura sono presenti altri componenti come qui in precedenza descritti. In generale, tuttavia, la nateglinide oppure la repaglinide sarà presente in una quantità compresa tra 0,05 in particolare tra circa 0,1 e circa 35% in peso, riferito al peso totale della composizione.

Nateglinide oppure repaglinide opportunamente saranno presenti nelle composizioni dell'invenzione in una quantità compresa tra circa 0,5 e circa 90% in peso riferito al peso totale della composizione. Nel caso di composizioni secondo l'invenzione che contengono un ulteriore componente metformin, questo in generale sarà presente in una quantità compresa tra circa 1 e circa 90% in peso, più usualmente tra circa 5 oppure 10 e circa 70% in peso riferito al peso totale della composizione. Nel caso di composizioni secondo l'invenzione che contengono come ulteriore componente un derivato del tiazolidinone, questo in generale sarà presente in una quantità compresa tra circa 2 e circa 50% in peso, riferito al peso totale della composizione.

Le compresse, le pillole, le capsule e simili

possono anche contenere un agente legante come gomma adragante, gomma acacia, amido di mais oppure gelatina; eccipienti come fosfato bicalcico, un agente disintegrante come amido di mais, amido di patate oppure acido alginico, un lubrificante come stearato di magnesio e un dolcificante come saccarosio, lattosio oppure saccarina. Quando una forma unitaria di dosaggio è costituita da una capsula, questa può contenere oltre alle sostanze del tipo indicato sopra, una sostanza-veicolo liquida per esempio un olio della serie grassa.

Diverse altre sostanze possono essere presenti sotto forma di rivestimenti oppure per modificare la forma fisica dell'unità di dosaggio. Per esempio, le compresse possono venire rivestite con gomma lacca, zucchero oppure con entrambi. Uno sciroppo oppure un elisir può contenere, oltre all'ingrediente attivo, saccarosio come dolcificante, metilparabene e propilparabene come agente di conservazione, un colorante ed un aromatizzante come aroma di ciliegia oppure di arancia.

Questi composti attivi possono anche venire somministrati per via parenterale, per terapie combinate della presente invenzione. Soluzioni oppure sospensioni di questi composti attivi possono venire prepa-

rate in acqua opportunamente mescolata con un tensioattivo come idrossipropilcellulosa. Si possono preparare anche dispersioni in glicerolo, polietilen glicoli liquidi e loro miscele in oli. In condizioni normali di conservazione e di impiego, questi preparati contengono un agente di conservazione per impedire la crescita di microrganismi.

In modo particolare, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica per una terapia in combinazione che comprende nateglinide e metformin in una sostanza-veicolo farmaceutica che preferibilmente è sotto forma di una compressa, di una capsula, di una sospensione oppure di un liquido. Tale composizione farmaceutica, nel modo più preferibile contiene da circa 100 mg fino a circa 130 mg di nateglinide e da circa 320 fino a circa 1500 mg, più preferibilmente tra 300 mg e 350 mg di metformin per unità di dose.

Le forme farmaceutiche adatte per uso iniettabile comprendono soluzioni oppure dispersioni acquose sterili e polveri sterili per la preparazione estemporanea di soluzioni oppure dispersioni iniettabili sterili. In tutti i casi, la forma deve essere sterile e deve essere fluida in misura tale da avere una facile introduzione nella siringa. Essa deve essere

stabile nelle condizioni di fabbricazione e di conservazione e deve venire conservata nei confronti dell'azione di contaminazione di microrganismi come batteri e funghi. La sostanza-veicolo può essere un mezzo solvente oppure un mezzo di dispersione che contiene, per esempio, acqua, etanolo, poliololo (per esempio glicerolo, propilen glicol e polietilen glicol liquido), loro adatte miscele e oli vegetali.

Quando vengono formulate combinazioni dei farmaci antidiabetici descritti in questa invenzione, la proporzione relativa degli ingredienti nelle composizioni dell'invenzione naturalmente varierà notevolmente a seconda del particolare tipo di composizione in questione, per esempio se essa è una compressa, una pastiglia, un liquido come una emulsione oppure una microemulsione, oppure una sospensione, ecc. Le proporzioni relative varieranno anche a seconda dei particolari ingredienti impiegati e a seconda delle caratteristiche fisiche desiderate della composizione di prodotti. La determinazione di proporzioni lavorabili in qualsiasi caso particolare, in generale rientrerà nella capacità del tecnico esperto nel settore. Tutte le proporzioni indicate ed i relativi intervalli in peso descritti di seguito pertanto devono venire considerati come indicativi delle direttive prefe-

rite oppure singolarmente inventive soltanto e non come limitative dell'invenzione nel suo aspetto più ampio.

Si comprenderà che nella discussione dei metodi che segue, i riferimenti ai composti di formula I devono venire intesi nel senso di comprendere anche i sali farmaceuticamente accettabili.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda un metodo di trattamento di un animale a sangue caldo, in particolare un essere umano, che soffre di disturbi metabolici, in particolare del diabete mellito di tipo 2 oppure di una malattia oppure di una condizione associata con il diabete mellito, il quale metodo consiste nel somministrare all'animale una combinazione di nateglinide oppure repaglinide e di almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin in una quantità che insieme è efficace dal punto di vista terapeutico contro disturbi metabolici, in cui entrambi i composti possono anche essere presenti sotto forma di loro sali farmaceuticamente accettabili. Preferibilmente, un tale metodo di trattamento viene effettuato con nateglinide e con almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, deri-

vati della solfonil urea e metformin contenuti nella medesima forma unitaria di dosaggio. La combinazione preferibilmente viene somministrata contemporaneamente.

In particolare, la presente invenzione riguarda un metodo per trattare diabete oppure una malattia o una condizione associata con il diabete che consiste nel somministrare ad animali a sangue caldo che si trovano nella necessità di una tale terapia, insieme quantità terapeuticamente efficaci di nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed un glitazone, nella forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, contemporaneamente oppure in successione in qualsiasi ordine separatamente oppure in una combinazione stabilita. Preferibilmente, in questo metodo nateglinide e il glitazone vengono forniti sotto forma di un preparato combinato. In una forma di realizzazione preferita, questo metodo inoltre comprende la somministrazione di una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di almeno un ulteriore composto attivo dal punto di vista farmaceutico scelto dal gruppo costituito da derivati della solfonil urea, un suo sale farmaceuticamente accettabile, metformin e insulina; oppure almeno un ulteriore gli-

tazione o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Preferibilmente, in questo metodo il glitazone è un composto di formula (II), in cui A rappresenta naftile, benzossazolile, diidrobenzopiranile, indolo, fenile (eventualmente sostituito con alogeno) oppure feniletinile (eventualmente sostituito con alogeno); R_1 rappresenta alogeno oppure un radicale $-XR_4$, in cui X può essere ossigeno, alchilene inferiore, carbonile oppure $-NH-$, R_4 è naftile; fenile, non sostituito oppure sostituito con 2,4-diosso-5-tiazolidinile; oppure alchile inferiore oppure idrossi inferiore alchile, non sostituito oppure sostituito con a) indolo oppure 2,3-diidroindolo, b) piridile, inferiore alchil-piridile, N-inferiore alchil-N-piridilammino oppure alogenofenile, c) diidrobenzopiranile, che è non sostituito oppure è sostituito con ossidri-
le oppure con alchile inferiore, d) ossazolile che è sostituito con alchile inferiore e con fenile, e) cicloalchile che è non sostituito oppure è sostituito con alchile inferiore, oppure f) arilcicloalchilcarbonile; R_2 rappresenta idrogeno oppure trifluorometilfenil-inferiore alchil carbammoile; e R_3 rappresenta idrogeno oppure arilsolfonile. In una prima forma di realizzazione più preferita di questo metodo, il glitazone viene scelto dal gruppo costituito

da englitazione, darglitazione, ciglitazione, DRF2189, BM-13.1246, AY-31637, YM268, AD-5075, DN-108, 5-([4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etossi)fenil]metil)-tiazolidin-2,4-dione, 5-[3-(4-cloro-fenil))-2-propinil]-5-fenilsolfonil)tiazolidin-2,4-dione, e 5-[3-(4-cloro-fenil))-2-propinil]-5-(4-fluorofenilsolfonil)tiazolidin-2,4-dione oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile. In una seconda forma di realizzazione più preferita di questo metodo, il glitazone viene scelto dal gruppo costituito da rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone e MCC555 oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile. In una seconda forma di realizzazione più preferita di questo metodo, il glitazone viene scelto dal gruppo costituito da T-174 e KRP297 oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile.

In particolare, la presente invenzione riguarda un metodo per trattare il diabete oppure una malattia o una condizione associata con il diabete che consiste nel somministrare ad un animale a sangue caldo, nella necessità di tale trattamento, congiuntamente quantità efficaci dal punto di vista terapeutico di nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed un glitazone, in forma libera oppure sotto forma di un sale farma-

ceuticamente accettabile,

contemporaneamente oppure in successione in qualsiasi ordine, separatamente oppure in una combinazione stabilita, il quale metodo comprende inoltre la somministrazione di una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di almeno un ulteriore composto farmaceuticamente attivo scelto dal gruppo costituito da derivati della solfonil urea, un loro sale farmaceuticamente accettabile, metformin e insulina; oppure almeno un ulteriore glitazone oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile. Questa particolare forma di realizzazione dell'invenzione riguarda in particolare un metodo per trattare pazienti che soffrono del diabete di tipo 2 impiegando una quantità efficace di una combinazione di almeno un agente ipoglicemico ad azione breve con almeno un altro agente ipoglicemico ad azione più lunga, in una quantità sufficiente a trattare la iperglicemia dopo i pasti. Preferibilmente, l'agente ipoglicemico ad azione breve è nateglinide. Inoltre, preferibilmente l'agente ipoglicemico ad azione lunga è metformin. In una forma di realizzazione preferita alternativa, l'agente ipoglicemico ad azione prolungata è un glitazone, più preferibilmente 5-(2-naftilsolfonil)-tiazolidin-2,4-dione; ro-

siglitazone, pioglitazone, troglitazone, MCC555; T-174; KRP297; englitazone, darglitazone, ciglitazone, AY-31637, 5-{{[4-(2-(1-indolil)etossi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-dione (DRF2189), 5-{{[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)etossi)fenil]metil}-tiazolidin-2,4-dione, BM-13.1246, bis{4-[(2,4-diosso-5-tiazolidinil)metil]-fenil}metano (YM268), 5-{4-[2-(5-metil-2-fenil-3-ossazolil)-2-idrossietossi]benzil}-tiazolidin-2,4-dione (AD-5075), 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-fenilsolfonil)tiazolidin-2,4-dione, 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-(4-fluorofenilsolfonil)tiazolidin-2,4-dione; oppure 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropan-carbonilammino)-benzil]-tiazolidin-2,4-dione (DN-108); oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile. Nella forma di realizzazione presente, l'agente ipoglicemico ad azione breve e l'agente ipoglicemico ad azione prolungata sono contenuti nella medesima unità di dosaggio.

L'invenzione riguarda inoltre una combinazione come qui descritta per l'impiego nella prevenzione, nel rallentamento del progredire oppure nel trattamento di malattie, l'impiego di tale composizione per la preparazione di un farmaco per prevenire, rallentare il progredire di disturbi metabolici oppure per il trattamento di tali disturbi metabolici e

l'impiego di una tale combinazione per il trattamento cosmetico di un mammifero allo scopo di effettuare una perdita del peso corporeo vantaggiosa dal punto di vista estetico.

Il rapporto delle dosi giornaliere tra nateglinide oppure repaglinide oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile ed il glitazone, un derivato della solfornil urea oppure metformin oppure in ciascun caso di un loro sale farmaceuticamente accettabile, può variare entro ampi limiti, in particolare a seconda della natura dei composti scelti. Allo scopo di ottenere un effetto sinergico dei componenti, preferibilmente il rapporto tra nateglinide oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile ed il glitazone, è compreso tra 12000:1 e 1:2800, più preferibilmente tra 500:1 e 1:100, per esempio tra 1,5:1 e tra 400:1 e 2:1 nel caso del rosiglitazone; e tra 50:1 e 1:3 nel caso del pioglitazone. Il rapporto tra nateglinide e rosiglitazone preferibilmente è compreso tra 50:1 e 20:1, per esempio tra 22,5:1 oppure 45:1. Il rapporto tra nateglinide e pioglitazone, preferibilmente è compreso tra 30:1 e 3:1, per esempio è di 24:1, 12:1 oppure 8:1. In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il rapporto delle dosi giornaliere tra nateglinide e metformin è compreso

tra 1:3,5 e 1:40, preferibilmente tra 1:4 e 1:7,1, e nel modo più preferibile tra 1:4,1 e 1:4,5, per esempio è di 1:4,2. In una ulteriore forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il rapporto delle dosi giornaliere tra nateglinide e metformin è compreso tra 1:2 e 1:3.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione il rapporto delle dosi giornaliere tra nateglinide e cloridrato di metformin è compreso tra 1:1,25 e 1:9, più preferibilmente tra 1:2,5 e 1:5, per esempio è di 1:4,2. In una ulteriore forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il rapporto delle dosi giornaliere tra nateglinide e metformin cloridrato è compreso tra 4:1 e 1:1, più preferibilmente tra 2,5:1 e 1,5:1, per esempio è di 2:1. In un'altra forma di realizzazione preferita dell'invenzione, il rapporto delle dosi giornaliere tra nateglinide e metformin cloridrato è compreso tra 25:1 e 4,5:1, più preferibilmente tra 20:1 e 8:1, in particolare è di 18:1, 16:1, 14:1, 10:1 e in particolare 12:1.

Una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di ciascuno dei componenti della combinazione della presente invenzione può venire somministrata contemporaneamente oppure in successione e in qual-

siasi ordine.

Il corrispondente ingrediente attivo oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile può anche venire usato sotto forma di un idrato oppure può comprendere altri solventi usati per la cristallizzazione.

In particolare, una quantità terapeuticamente efficace di ciascuno dei componenti della combinazione della presente invenzione può venire somministrata contemporaneamente oppure in successione e in qualsiasi ordine ed i componenti possono venire somministrati separatamente oppure sotto forma di una combinazione fissa. Per esempio, il metodo di trattamento dell'invenzione può comprendere (i) una somministrazione del nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile e (ii) la somministrazione del glitazone in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, contemporaneamente oppure in successione in qualsiasi ordine in quantità congiuntamente efficaci dal punto di vista terapeutico, preferibilmente in quantità efficaci dal punto di vista sinergico, per esempio in dosaggi giornalieri che corrispondono ai rapporti qui descritti.

Se non viene altrimenti indicato, le composizio-

ni farmaceutiche secondo l'invenzione possono venire preparate in modo di per sè noto e sono quelle composizioni adatte per una somministrazione enterale, per esempio per via orale oppure per via rettale e per una somministrazione per via parenterale a mammiferi (animali a sangue caldo), ivi compreso l'essere umano, che comprendono una quantità terapeuticamente efficace del composto farmacologicamente attivo, da solo oppure in combinazione con una o più sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili, in particolare adatte per una somministrazione per via enterale oppure per via parenterale.

Se non viene altrimenti indicato, i preparati farmaceutici nuovi contengono per esempio da circa 10% fino a circa 100%, preferibilmente fino a 80%, per esempio da circa 20% fino a circa 60% dell'ingrediente attivo. I preparati farmaceutici per la terapia combinata che possono venire usati per una somministrazione per via enterale oppure per via parenterale per esempio sono quei preparati sotto forma di dosi unitarie, come per esempio compresse rivestite con zucchero, compresse, capsule oppure supposte e inoltre fiale. Se non viene indicato altrimenti, queste composizioni vengono preparate in modo di per sè noto, per esempio mediante procedimenti convenzionali

di miscelazione, granulazione, rivestimento con zucchero, dissoluzione oppure liofilizzazione. Così, i preparati farmaceutici per uso orale possono venire ottenuti combinando l'ingrediente attivo con sostanze-veicolo solide, se si desidera granulando una miscela ottenuta e sottoponendo a lavorazione la miscela oppure i granuli se si desidera oppure se è necessario, dopo aggiunta di adatti eccipienti per ottenere compresse oppure nuclei di compresse rivestiti con zucchero.

Il regime di dosaggio di uno qualsiasi dei singoli componenti delle composizioni qui descritte può venire regolato in modo da ottenere una risposta terapeutica ottimale. La quantità esatta dei composti farmaceuticamente attivi citati di seguito, il livello di dosaggio specifico e la frequenza del dosaggio per un qualsiasi particolare paziente possono variare a seconda di fattori noti a chi è esperto del settore, i quali fattori comprendono la specie dell'animale a sangue caldo, il peso corporeo, il sesso, la dieta e l'età, la natura e la gravità della condizione da trattare, il modo di somministrazione e la particolare combinazione da impiegare. In particolare, l'intervallo di dosaggio della combinazione di nateglinide e di un derivato antidiabetico del diazo-

lidindione di formula (II) da impiegare, dipende da fattori noti al tecnico esperto nel settore i quali comprendono la specie dell'animale a sangue caldo, il peso corporeo e l'età, la natura e la gravità della condizione da trattare, il modo di somministrazione e la particolare sostanza da impiegare. A meno che non venga qui altrimenti indicato, nateglinide ed un glicazone di formula (II) preferibilmente vengono suddivisi e vengono somministrati da una fino a quattro volte al giorno, preferibilmente la combinazione viene presa insieme con ogni pasto, oppure preferibilmente prima di ogni pasto.

La nateglinide, preferibilmente viene somministrata all'animale a sangue caldo in un dosaggio compreso tra circa 5 e 1200, più preferibilmente tra 10 e 1000 e nel modo più preferibile tra 25 e 800 mg/giorno, in particolare quando l'animale a sangue caldo è un essere umano avente un peso corporeo di circa 70 kg. In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, 60 mg oppure 120 mg di nateglinide (I) vengono somministrati tre volte al giorno. La repaglinide viene somministrata in un dosaggio preferibilmente di 0,01 fino a 8 mg per pasto, più preferibilmente in un dosaggio di circa 0,2 fino a 5 mg per pasto e nel modo più preferibile in un dosaggio di

0,5 mg fino a 4 mg per pasto.

Se l'animale a sangue caldo è un essere umano, il dosaggio di MCC555 preferibilmente è compreso tra circa 0,1 e 2000, più preferibilmente tra circa 0,25 e 500 e nel modo più preferibile tra 0,5 e 100 mg/giorno per un paziente adulto. Il dosaggio di en-glitazone oppure darglitazone preferibilmente è compreso tra circa 0,05 e 50, più preferibilmente tra circa 0,05 e 5 mg/kg di peso corporeo del paziente al giorno, se l'animale a sangue caldo è un essere umano. Il dosaggio di AY-31637 è compreso tra circa 0,5 e 200, più preferibilmente tra circa 2,5 e 100 mg/kg di peso corporeo del paziente/giorno se l'animale a sangue caldo è un essere umano. Il dosaggio del ciglitazone è compreso tra circa 0,25 e 200, più preferibilmente tra circa 0,5 e 50 mg/kg di peso corporeo del paziente/giorno, se l'animale a sangue caldo è un essere umano. Il dosaggio di DN-108 è compreso tra 0,25 e 200, più preferibilmente tra circa 5 e 100 mg/kg di peso corporeo dell'animale a sangue caldo. Se il tiazolidindione antidiabetico è T-174, KRP297, AD-5075, 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-fenilsolfonil)-tiazolidin-2,4-dione oppure 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-(4-fluoro-fenilsolfonil)tiazolidin-2,4-dione, il dosaggio di detto composto prefe-

ribilmente è compreso tra circa 0,1 e 2500, più preferibilmente tra circa 0,5 e 2000 e nel modo più preferibile tra 1 e 1000 mg/giorno. Se il diazolidindione antidiabetico è rosiglitazone, il dosaggio di detto composto, nel caso di un animale a sangue caldo che è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, preferibilmente è compreso tra circa 0,1 e 500, più usualmente tra circa 0,5 e 100 e nel modo più preferibile tra 1 e 20, per esempio è di 1, 2, 4 oppure 8 mg/giorno per un paziente adulto. Se l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio del pioglitazone preferibilmente è compreso tra circa 0,1 e 1000, più usualmente tra circa 1 e 500 e nel modo più preferibile tra 10 e 150 mg/giorno, per esempio è di 15, 30, 45 oppure 90 mg/giorno per un paziente adulto.

In una forma di realizzazione preferita, l'ingrediente attivo è metformin quando l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio di detto composto preferibilmente è compreso tra circa 750 e 2000, e nel modo più preferibile tra 1000 e 1500 mg/giorno per un paziente adulto. In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, 180 mg di nateglinide e 750 mg di metformin vengono somministrati come dose giornaliera

ad un paziente umano di circa 70 kg di peso corporeo. In una ulteriore forma di realizzazione preferita dell'invenzione, l'ingrediente attivo metformin deve venire somministrato sotto forma di metformin cloridrato in un dosaggio compreso tra 1500 e 3000, in particolare in un dosaggio di 1500, 1700 oppure 2550 mg/giorno per un animale a sangue caldo di circa 70 kg di peso corporeo. In un'altra forma di realizzazione preferita, l'ingrediente attivo metformin deve venire somministrato sotto forma di metformin cloridrato in un dosaggio compreso tra 700 e 1250, in particolare compreso tra 750 e 1100, per esempio di 1000 mg/giorno ad un animale a sangue caldo di circa 70 kg di peso corporeo.

Se come ingrediente attivo si sceglie il derivato della solfonil urea, glyburide e l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio di detto composto, preferibilmente è compreso tra circa 0,5 e 20, più preferibilmente tra 1,75 e 15, per esempio è di 3,5, 7,0 oppure 10,5 mg/giorno. Se come ingrediente attivo si sceglie il derivato della solfonil urea, tolbutamide e l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio di detto composto preferibilmente è compreso tra circa 100 e 3500, più

preferibilmente tra 250 e 3000, per esempio è di 500, 1000, 1500, 2000, 2500 mg/giorno. Se come ingrediente attivo si sceglie il derivato della solfonil urea glimepiride e l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio di detto composto preferibilmente è compreso tra circa 0,25 e 12, più preferibilmente tra 0,5 e 10 e più preferibilmente tra 1 e 3 mg/giorno. Se, come ingrediente attivo si sceglie il derivato della solfonil urea, gliclazide e l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio di detto composto preferibilmente è compreso tra circa 5 e 500, più preferibilmente tra 15 e 300 e nel modo più preferibile tra 40 e 120 mg/giorno. Se come ingrediente attivo si sceglie il derivato della solfonil urea glubornuride e l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio di detto composto preferibilmente è compreso tra circa 5 e 250, più preferibilmente tra 12,5 e 75 e più preferibilmente tra 12,5 e 50 mg/giorno. Se come ingrediente attivo si sceglie il derivato della solfonil urea gliquidone, e l'animale a sangue caldo è un essere umano di circa 70 kg di peso corporeo, il dosaggio di detto composto preferibilmente è compreso tra circa 5 e 500, più preferibilmente tra 30 e 120 e

nel modo più preferibile tra 30 e 45 mg/giorno.

La preparazione di metformin (dimetildiguanide) e del suo sale cloridrato è una condizione del settore ed è stata descritta per la prima volta da Emil A. Werner e James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794. La preparazione di DRF2189 e di 5-[[4-(2-(2,3-diidroindol-1-il)-etossi)fenil]metil]-tiazolidin-2,4-dione viene descritta in B.B. Lohray et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; esempi 2d e 3g alle pagine 1627 e 1628. La preparazione del 5-[3-(4-clorofenil))-2-propinil]-5-fenilsolfonil)-tiazolidin-2,4-dione e degli altri composti in cui A è feniletinile qui citati può venire effettuata secondo i metodi descritti in J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è quello di mettere a disposizione una composizione farmaceutica che è efficace per il trattamento oppure la prevenzione di disturbi metabolici, in modo più particolare del diabete e in particolare del diabete mellito di tipo 2 oppure una malattia o una condizioni associata con il diabete.

Un altro scopo dell'invenzione è quello di mettere a disposizione una composizione, in particolare una composizione farmaceutica, per esempio di nate-

glinide che viene facilmente preparata.

Le composizioni come qui descritte preferibilmente contengono nateglinide come unica sostanza attiva, in particolare farmacologicamente attiva.

Tra questi aspetti e come descritto di seguito, la presente invenzione riguarda una composizione, in particolare una composizione farmaceutica che contiene nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione può venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione prima della trasformazione in compresse; e

riguarda una composizione, in particolare una composizione farmaceutica che comprende nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, ed una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, in cui dopo somministrazione entro un periodo di 10 minuti, viene ceduto circa il 90% in peso di nateglinide.

La presente invenzione riguarda inoltre un procedimento per preparare una composizione, in particolare una composizione farmaceutica che contiene nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale

farmaceuticamente accettabile, ed una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile in cui il procedimento comprende la granulazione della sostanza che costituisce il farmaco e di una o più sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili in presenza di acqua senza un successivo stadio di polverizzazione.

La presente invenzione riguarda inoltre un metodo per il trattamento oppure la profilassi del diabete oppure di una malattia o condizione associate con il diabete, mediante somministrazione ad un animale a sangue caldo che si trova nella necessità di tale trattamento, di una composizione farmaceutica che contiene una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione può venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione prima della trasformazione in compresse.

Come ingrediente attivo, in particolare come farmaco, per la composizione, in particolare la composizione farmaceutica, la nateglinide viene descritta in EP 196222 e in EP 526171, l'intero contenuto di ciascuno di questi essendo espressamente incorporato qui come riferimento.

La sostanza attiva come farmaco può essere presente sotto forma di suoi sali farmaceuticamente accettabili come qui in precedenza definito, per esempio sali di addizione con acidi, per esempio sotto forma di un sale di sodio oppure sotto forma di un maleato.

Ciascuna composizione orale secondo la presente invenzione inoltre può comprendere costituenti inerti ivi comprese sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili. Come viene qui usata, l'espressione 'sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile' si riferisce ad ingredienti della composizione, in particolare della composizione farmaceutica, escludendo la sostanza attiva come farmaco. Esempi di sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili comprendono agenti leganti, disintegranti, diluenti, cariche, sostanze che conferiscono scorrevolezza, antiaderenti, lubrificanti, solubilizzanti oppure emulsionanti e sali. Per esempio, si possono formulare compresse secondo procedimenti convenzionali impiegando sostanze-veicolo solide note nel settore. Si possono usare sostanze ausiliarie per la lavorazione in compresse, comunemente usate nella composizione di compresse e si fa riferimento alla ampia letteratura sull'argomento, vedere in particolare Fiedler's

'Lexicon der Hilfstoffe', 4° edizione, ECV Aulendorf 1996 che viene qui incorporato come riferimento.

I disintegranti che possono venire usati comprendono CMC-Ca, CMC-Na, polivinilpirrolidone reticolato (Crospovidone, Polyplasdone oppure Kollidon XL), acido alginico, alginato di sodio e gomma guar. Disintegranti preferiti comprendono polivinilpirrolidone reticolato (Crospovidone), croscarmellosio sodico (Ac-Di-Sol). Altri disintegranti comprendono idrossipropil etere cellulosa con un basso grado di sostituzione, in cui una porzione molto piccola di gruppi ossidrilici presenti su un anello di piranosio della cellulosa è eterificata con ossido di propilene. Tali idrossipropil cellulose contengono da 5,0 fino a circa 16,0% in peso di idrossipropile nella determinazione quantitativa di una idrossipropil cellulosa essiccata con un basso grado di sostituzione (vedere Farmacopea Giapponese, 13° edizione, D885 a D-888; Farmacopea degli Stati Uniti, 23° edizione, pg. 2253-2254; ciascuno dei quali viene qui incorporato come riferimento). Esempi di tali idrossipropil eteri della cellulosa comprendono L-HPC fabbricati da Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (LH-11, LH-20, LH-21, LH-22, LH-30, LH-31, LH-32 e simili. La presenza della idrossipropil etere cellulosa nella composizione far-

maceutica è facoltativa. Così, in una forma di realizzazione preferita, la composizione, in particolare la composizione farmaceutica non contiene gli idrossipropil eteri della cellulosa descritti sopra.

Disintegranti particolarmente preferiti sono croscaramellosio sodico e polivinil pirrolidone reticolato.

La quantità di disintegranti impiegata può essere compresa tra circa 2 e circa 20 oppure fino a circa 30 per cento in peso, sebbene la quantità massima potrebbe provocare un rigonfiamento della compressa durante la conservazione. Un intervallo particolarmente preferito è compreso tra 2 e 15 per cento in peso, e ancora più preferito è quello compreso tra 2 e 10 per cento in peso; un intervallo compreso tra 4 e 10 per cento in peso essendo anch' esso un intervallo preferito per il disintegrante.

Agenti leganti per la composizione, in particolare la composizione farmaceutica, comprendono amidi, per esempio amido di patate, amido di frumento, amido di mais, gomme come adragante, gomma acacia oppure gelatina, cellulosa microcristallina, ecc., prodotti noti sotto i marchi di fabbrica registrati Avicel, Filtrak, Heweten o Pharmacel, idrossipropil cellulosa, idrossietil cellulosa (HEC) e idrossipropilmetil

cellulosa (HPMC), per esempio idrossipropil cellulosa avente un contenuto in idrossipropile di 5 fino a 16% in peso ed un peso molecolare compreso tra 80.000 e 1.150.000, più in particolare compreso tra 140.000 e 850.000 oppure un polivinil pirrolidone come Povidone. Si preferisce in particolare il polivinil pirrolidone.

La quantità di agente legante impiegato può essere compresa tra circa 0,1 e circa 5 percento in peso. Un intervallo particolarmente preferito è compreso tra 1 e 5 percento in peso e ancora più preferito è compreso tra 2 e 4 percento in peso.

Le sostanze che conferiscono scorrevolezza che possono venire usate comprendono silice, trisilicato di magnesio, cellulosa in polvere, amido, talco e fosfato di calcio tribasico. In particolare si preferisce silice colloidale (per esempio Aerosil).

La quantità di antiaderente impiegata può arrivare fino a 5 percento in peso oppure può essere compresa tra 0 e circa 5 percento in peso. Un intervallo particolarmente preferito è compreso tra 0,5 e 2 percento in peso, e ancora più preferito è compreso tra 0,5 e 1 percento in peso.

Cariche e diluenti che possono venire usati comprendono zucchero da pasticciare, zucchero comprimibi-

le, destrani, destrina, destrosio, lattosio, mannitolo, cellulosa microcristallina, in particolare avente una densità di circa $0,45 \text{ g/cm}^3$, per esempio Avicel, cellulosa in polvere, sorbitolo, saccarosio e talco. In particolare, si preferiscono lattosio e cellulosa microcristallina separatamente oppure in una miscela rispettivamente di 10-90 fino a 90-10, in particolare 25-75 fino a 75-25, per esempio 67-33 per cento in peso.

I lubrificanti per la composizione, in particolare una composizione farmaceutica, comprendono acido stearico e suoi sali, come stearato di magnesio, di alluminio oppure di calcio, polietilen glicol 4000 - 8000, per esempio 6000 e talco. Si preferisce in particolare lo stearato di magnesio.

La quantità di lubrificante impiegata può essere compresa tra circa 0,75 e circa 3 per cento in peso. Un intervallo particolarmente preferito è compreso tra circa 1,5 e circa 3 per cento in peso e ancora più preferito è compreso tra 1,8 e circa 2,5 per cento in peso.

Così, una forma di realizzazione particolarmente preferita per questa forma di realizzazione dell'invenzione comprende una formulazione galenica per nateglinide oppure repaglinide sotto forma di una

compressa che contiene nel nucleo lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscaramellosio sodico, e nel rivestimento stearato di magnesio, opadry white, croscaramellosio sodico e biossido di silicio colloidale.

La quantità totale delle sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili presenti nella composizione, in particolare nella composizione farmaceutica, può essere compresa tra circa 30 e circa 75 per cento in peso. Un intervallo particolarmente preferito è compreso tra 50 e 70 per cento in peso e ancora più preferito è compreso tra circa 53 e circa 67 per cento in peso.

Uno o più di questi additivi possono venire scelti e usati dal tecnico esperto considerando le particolari proprietà desiderate della forma solida di dosaggio per somministrazione orale mediante una sperimentazione di routine e senza alcun indebito lavoro.

Quando si desidera una cessione accelerata o immediata, per esempio da circa 60% a 95%, per esempio da 75% a 85%, per esempio una cessione di circa 90% in peso entro un periodo di 30 minuti, per esempio 20 minuti, per esempio 10 minuti, più in particolare un periodo di 5 minuti, per esempio in acqua oppure in succhi gastrici artificiali (per esempio HCl 0,1 N), ad esempio sotto forma di compresse si possono usare un

disintegrante come polivinil pirrolidone reticolato, per esempio quei prodotti noti sotto i marchi di fabbrica registrati Polyplasdone ®XL oppure Kollidon ®CL.

I disintegranti possono in particolare avere un peso molecolare superiore a 1.000.000, più in particolare una distribuzione del diametro delle particelle inferiore a 400 micron oppure inferiore a 74 micron oppure additivi reattivi (miscele effervescenti) che effettuano una rapida disintegrazione della compressa in presenza di acqua, per esempio le cosiddette compresse effervescenti che contengono un acido in forma solida, tipicamente acido citrico che agisce in acqua su una base contenente anidride carbonica chimicamente combinata, per esempio bicarbonato di sodio oppure carbonato di sodio e libera anidride carbonica.

Quindi, la presente invenzione riguarda una composizione, in particolare una composizione farmaceutica che comprende (a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile e (b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, in cui dopo somministrazione circa 90 per cento in peso di nateglinide viene liberata entro un periodo di dieci minuti. Preferibilmente, tale composizione comprende un disintegrante avente in particolare un peso molecolare superiore a 1.000.000.

Inoltre, il disintegrante preferibilmente ha una distribuzione del diametro delle particelle inferiore a 400 micron oppure più preferibilmente inferiore a 74 micron. In una forma di realizzazione molto preferita di questo aspetto dell'invenzione, il disintegrante è un polivinil pirrolidone reticolato.

In una forma di dosaggio solida per via orale, in cui l'ingrediente attivo è nateglinide oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile, additivi preferiti sono cellulosa microcristallina, idrossi propilcellulosa, carbossimetilcellulosa (CMC) oppure CMC-Na, stearato di magnesio, di calcio oppure di alluminio, polivinil pirrolidone, silice colloidale anidra, lattosio, e qualsiasi loro combinazione. Le quantità di additivo impiegate dipendono in parte da come deve venire usato l'ingrediente attivo. Lo stearato, per esempio stearato di magnesio preferibilmente viene impiegato in quantità comprese tra 1,0 e 5,0% in peso, per esempio comprese tra 1,5 e 3,0 per cento in peso. La silice preferibilmente viene impiegata in una quantità compresa tra 0,5 e 10%, in particolare tra 1 e 5% in peso.

La composizione, in particolare una composizione farmaceutica, della presente invenzione adatta per una somministrazione orale può venire presentata sot-

to forma di unità separate, come capsule, cachet oppure compresse, ciascuna contenente una quantità prestabilita dell'ingrediente attivo, sotto forma di polvere oppure di granuli. Tali composizioni possono venire preparate mediante uno qualsiasi dei metodi della tecnica farmaceutica, però tutti i metodi comprendono lo stadio di associare l'ingrediente attivo con la sostanza-veicolo, che è costituita da uno o più ingredienti necessari. In generale, le composizioni vengono preparate mescolando uniformemente ed intimamente l'ingrediente attivo con le sostanze-veicolo liquide oppure con sostanze-veicolo solide finemente suddivise oppure con entrambe e quindi, se è necessario, sagomando il prodotto nella forma desiderata. Per esempio, si può preparare una compressa mediante pressatura oppure stampaggio eventualmente con uno o più ingredienti accessori. Le compresse ottenute mediante compressione possono venire preparate sottoponendo a pressatura in una macchina adatta, l'ingrediente attivo in forma liberamente scorrevole, per esempio polvere oppure granuli, eventualmente mescolato con un agente legante, un lubrificante, un diluente inerte, un tensioattivo oppure un agente disperdente. Le compresse ottenute mediante stampaggio possono venire preparate stampando

in una macchina adatta una miscela del composto sotto forma di polvere inumidito con un diluente liquido inerte. Preferibilmente, ciascuna compressa contiene da circa 2,5 mg fino a circa 500 mg dell'ingrediente attivo, preferibilmente tra circa 60 mg e circa 200 mg, e nel modo più preferibile tra circa 120 mg e circa 180 mg dell'ingrediente attivo.

Quando una forma di unità di dosaggio è costituita da una capsula, questa può contenere oltre alle sostanze del tipo indicato sopra, una sostanza-veicolo liquida, per esempio un olio della serie grassa. Le capsule impiegate nella presente invenzione possono venire preparate da qualsiasi sostanza farmaceuticamente accettabile come gelatina oppure derivati della cellulosa.

Possono essere presenti diverse altre sostanze sotto forma di rivestimenti oppure per modificare la forma fisica dell'unità di dosaggio. per esempio, le compresse possono venire rivestite con la gomma lacca, zucchero oppure con entrambi.

La composizione, in particolare la composizione farmaceutica può venire usata per una somministrazione per via enterale per esempio orale oppure rettale a mammiferi (animali a sangue caldo), ivi compreso l'essere umano, la quale composizione comprende una

quantità efficace dal punto di vista terapeutico di un composto farmacologicamente attivo, da solo oppure in combinazione con una o più sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili, in particolare adatte per una somministrazione enterale oppure parenterale.

La composizione, in particolare la composizione farmaceutica contiene per esempio da circa 10 fino a circa 100 per cento in peso, preferibilmente 80 per cento in peso, preferibilmente da circa 20 fino a circa 60 per cento in peso dell'ingrediente attivo. I livelli commerciali più preferibili sono compresi tra 18 e 29% di ingredienti attivi. Le composizioni secondo l'invenzione per una somministrazione per via enterale per esempio sono quelle forme di dosi unitarie come compresse rivestite con zucchero, compresse, capsule oppure supposte.

Queste vengono preparate in modo di per sè noto, per esempio mediante processi convenzionali di miscelazione, granulazione, rivestimento con zucchero, dissoluzione oppure liofilizzazione. Così si può ottenere la composizione farmaceutica combinando l'ingrediente attivo con sostanze-veicolo solide, se si desidera granulando una miscela ottenuta e sottoponendo a lavorazione la miscela oppure i granuli se si desidera oppure se necessario, dopo aggiunta di

adatti eccipienti per ottenere compresse oppure nuclei di compresse rivestiti con zucchero.

Lo stadio di granulazione può venire effettuato per mezzo di un granulatore ad umido ad elevata sollecitazione di taglio, del tipo convenzionale nel settore. Si possono usare o un granulatore fatto funzionare dall'alto oppure un granulatore fatto funzionare dal basso, un esempio di una forma di realizzazione preferita essendo un granulatore a gral ad anello. Chi è pratico del settore può facilmente determinare il tempo di granulazione ottimale. Un tempo di granulazione preferito è compreso tra circa 1 minuto e circa 4 minuti, e nel modo più preferibile è di circa 2 minuti.

Dopo la granulazione, i granuli possono venire essiccati mediante stadi convenzionali che comprendono per esempio uno stadio di essiccamento effettuato per mezzo di un essiccatore a letto fluido. I granuli essiccati possono quindi venire fatti passare attraverso ad un apparecchio di setacciatura con maglie di filo metallico per trattenere qualsiasi frazione di granuli aventi una dimensione indesiderabile. Esempi di dispositivi di setacciatura preferiti comprendono Frewitt MG 400 e Frewitt MG 624.

Dopo granulazione, i granuli possono venire ul-

teriormente mescolati con ulteriori ingredienti della composizione oppure anche con ulteriori quantità di ingredienti precedentemente granulati. Per lo stadio di miscelazione si possono usare miscelatori a diffusione con diverse forme di contenitori di miscelazione. Tipici miscelatori usati per la miscelazione comprendono per esempio un miscelatore a V oppure un miscelatore a recipiente, come per esempio il miscelatore Stocklin.

In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, la composizione, in particolare la composizione farmaceutica viene prodotta mediante un procedimento che consiste nel granulare in presenza di acqua per formare granuli, nell'essiccare i granuli eventualmente nel setacciare i granuli, per esempio attraverso ad un setaccio con maglie di filo metallico. Tutti gli ingredienti della composizione possono venire aggiunti prima oppure durante la granulazione. Come alternativa, tutti oppure una porzione di uno o più degli ingredienti possono venire aggiunti dopo che è terminato lo stadio di granulazione. Per esempio, tutto l'antiaderente oppure una sua porzione (per esempio silice) oppure tutto il lubrificante oppure una porzione del lubrificante (per esempio stearato di magnesio) e/o tutto il disinte-

grante oppure una porzione del disintegrante (per esempio croscaramellosio oppure qualsiasi suo sale) possono venire aggiunti dopo la granulazione. In un aspetto preferito dell'invenzione, tutti gli ingredienti tranne lo stearato di magnesio e la silice colloidale, vengono caricati nel granulatore, quindi essi vengono aggiunti successivamente.

In un aspetto dell'invenzione, il procedimento per produrre la composizione, in particolare la composizione farmaceutica, può venire realizzato senza la necessità di uno stadio di polverizzazione. Come viene qui usata, l'espressione 'polverizzazione' e 'polverizzare' si riferisce a qualsiasi processo che comporta la macinazione oppure il taglio con urto di particelle, per ridurre le dimensioni delle particelle. In un aspetto preferito dell'invenzione, la composizione, in particolare la composizione farmaceutica può venire prodotta senza polverizzare i granuli tra lo stadio di granulazione e lo stadio di essicca-mento e/o di compressione adottati per trasformare i granuli in una compressa.

La composizione, in particolare la composizione farmaceutica qui descritta inoltre può venire granulata senza la necessità di una polverizzazione prima oppure dopo lo stadio di granulazione. Come viene qui

usata, l'espressione 'può venire granulata senza la necessità di polverizzazione' definisce una proprietà della composizione in contrapposizione ad una esigenza per cui la composizione effettivamente viene prodotta senza lo stadio di polverizzazione. Così, l'espressione 'può venire' quando viene usata per descrivere una composizione, in modo specifico non impone un qualsiasi procedimento oppure una qualsiasi limitazione del procedimento sulla composizione. La composizione inoltre può venire trasformata con buoni risultati mediante compressione, per esempio in compresse pronte per la somministrazione al paziente.

Si è osservato che dopo granulazione, si è ottenuta una composizione granulare avente un diametro dei granuli accettabile, anche se durante la granulazione si è aggiunta acqua. In modo più specifico, la composizione, in particolare la composizione farmaceutica può venire granulata (e trasformata in compresse con buoni risultati dopo la granulazione) in presenza di circa 25 fino a circa 80% in peso di acqua, senza la necessità di una polverizzazione citata sopra. Preferibilmente, la granulazione può venire effettuata con aggiunta di circa 25 fino a circa 40 per cento in peso di acqua. Più preferibilmente, la granulazione può venire effettuata con l'aggiunta di

circa 22 fino a circa 37 per cento in peso di acqua, e ancora più preferibilmente con aggiunta del 27 per cento in peso di acqua, quando si producono compresse che contengono 120 mg, 90 mg, 60 mg e 30 mg di nateglinide. Quando si producono compresse di 180 mg di nateglinide, preferibilmente durante la granulazione si aggiunge circa 33 per cento fino a circa 40 per cento, e più preferibilmente 33 fino a circa 37 per cento in peso di acqua. Poiché i granuli possono venire settacciati, dopo lo stadio di essiccamento, senza perdita di sostanziali quantità di materiale, si può evitare con buoni risultati lo stadio di polverizzazione.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda una composizione, in particolare una composizione farmaceutica per nateglinide sotto forma di una composizione farmaceuticamente accettabile, come una compressa che comprende agenti leganti, eccipienti e simili farmaceuticamente accettabili e anche un rivestimento accettabile. Tale composizione inoltre comprende preferibilmente lubrificanti, nel modo più preferibile acido stearico oppure stearato di magnesio, di alluminio oppure di calcio, antiaderenti oppure coloranti.

Si può dimostrare mediante modelli sperimentali

consolidati, e in particolare quei modelli sperimentali qui descritti, che la nateglinide oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile, dà come risultato una prevenzione, un rallentamento della progressione e preferibilmente un trattamento più efficaci di malattie, in particolare di disturbi metabolici, più in particolare di diabete, in particolare diabete mellito di tipo 2 e malattie e condizioni associate con il diabete.

Il tecnico esperto nel relativo settore è completamente in grado di selezionare un modello sperimentale relativo su animali per dimostrare le indicazioni terapeutiche e gli effetti vantaggiosi indicati qui in precedenza e qui di seguito. L'attività farmacologica, per esempio può venire dimostrata effettuando essenzialmente un procedimento sperimentale in vivo in topi oppure in uno studio clinico come descritti sopra.

Inoltre, l'invenzione riguarda un preparato oppure una composizione, in particolare una composizione farmaceutica rispettivamente che comprende nateglinide oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda una composizione, in particolare una compo-

sizione farmaceutica per nateglinide sotto forma di una composizione farmaceuticamente accettabile, per esempio una compressa che comprende agenti leganti, eccipienti e simili, farmaceuticamente accettabili e anche un rivestimento accettabile.

Preferibilmente, la composizione contiene la modificazione cristallina di tipo B oppure H della nateglinide, più preferibilmente il tipo H. L'ingrediente attivo oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile, può anche venire usato sotto forma di un idrato oppure può contenere altri solventi usati per la cristallizzazione.

Un intervallo di dosaggio della nateglinide dipende da fattori noti a chi è esperto del settore che comprendono la specie dell'animale a sangue caldo, il peso corporeo e l'età, la natura e la gravità della condizione da trattare e il modo di somministrazione da utilizzare. A meno che non venga altrimenti qui indicato, la nateglinide preferibilmente viene suddivisa e viene somministrata da una volta fino a quattro volte al giorno.

La nateglinide, preferibilmente viene somministrata all'animale a sangue caldo in un dosaggio compreso tra circa 5 e 1200, più preferibilmente tra 10 e 1000, e nel modo più preferibile tra 25 e 800

mg/giorno, in particolare quando l'animale a sangue caldo è un essere umano con un peso corporeo di circa 70 kg.

Un ulteriore aspetto della presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica per nateglinide sotto forma di una compressa che comprende nel nucleo lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, polivinil pirrolidone, croscarmellosio sodico, biossido di silicio colloidale e stearato di magnesio ed eventualmente un rivestimento come opadry yellow.

Inoltre, l'invenzione riguarda una composizione farmaceutica che comprende (a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile e (b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione può venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione prima della trasformazione in compresse per prevenire, rallentare il progredire oppure trattare iperglicemia, iperinsulinemia, iperlipidemia, resistenza all'insulina, metabolismo compromesso del glucosio, obesità, retinopatia diabetica, degenerazione maculare, cataratta, nefropatia diabetica, glomerulosclerosi, neuropatia diabetica, disfunzione erettile, sindrome premestruale, restenosi vascolare, colite ulcerativa, malattia

delle coronarie del cuore, ipertensione, angina pectoris, infarto del miocardio, ictus, disturbi della pelle e del tessuto connettivo, ulcerazioni dei piedi, acidosi metabolica, artrite, osteoporosi e in particolare condizioni di una tolleranza compromessa del glucosio e in particolare del diabete di tipo 2.

Ulteriori aspetti della presente invenzione riguardano una composizione farmaceutica che comprende (a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile e (b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, la composizione potendo venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione prima della trasformazione in compresse (i) per l'impiego nella prevenzione, nel rallentamento della progressione oppure nel trattamento di disturbi metabolici e (ii) per l'impiego di una tale composizione per la preparazione di un farmaco per prevenire, rallentare il progredire oppure trattare disturbi metabolici.

Inoltre, l'invenzione riguarda un metodo per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero, ivi compreso un essere umano, in particolare un essere umano che soffre di un disturbo metabolico, in particolare diabete di tipo 2, il quale consiste nel somministra-

re per via orale a detto mammifero

(i) una combinazione, per esempio sotto forma di un preparato combinato oppure sotto forma di una composizione come qui descritta, oppure

(ii) una composizione che contiene (a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, e (b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione può venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione prima della trasformazione in compresse,

in un dosaggio efficace per influire, per esempio fare aumentare oppure fare diminuire il metabolismo del glucosio oppure per influire sul peso corporeo mediante altri meccanismi, e nel ripetere detto dosaggio fino a che è avvenuta una perdita del peso corporeo vantaggiosa dal punto di vista estetico. Tali combinazioni e tali composizioni qui descritte, indipendentemente l'una dall'altra, possono anche venire usate per prevenire, per ragioni estetiche, un ulteriore aumento nel peso corporeo di esseri umani che subiscono un tale aumento. Inoltre, l'invenzione riguarda le combinazioni e le composizioni qui descritte utili per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero, in particolare di un essere umano e

l'impiego di tali combinazioni e di tali composizioni per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero, in particolare di un essere umano. Un sovrappeso è uno dei fattori di rischio per sviluppare disturbi metabolici, in particolare diabete del tipo 2 e contemporaneamente spesso è il risultato di un tale disturbo metabolico, in particolare del diabete di tipo 2. Inoltre, è noto che un certo numero di antidiabetici provocano un aumento di peso. Pertanto, esseri umani che soffrono di disturbi metabolici, in particolare di diabete di tipo 2, spesso devono fronteggiare un sovrappeso. Pertanto, la perdita vantaggiosa dal punto di vista estetico del peso corporeo può venire realizzata in particolare in esseri umani che soffrono di un disturbo metabolico, per esempio il diabete di tipo 2. Le combinazioni, per esempio un preparato combinato oppure una composizione e le composizioni qui descritte, indipendentemente l'una dall'altra possono venire usate anche per sostituire oppure per completare un farmaco antidiabetico somministrato ad un essere umano che soffre del diabete di tipo 2 allo scopo di impedire per ragioni estetiche, un ulteriore aumento del peso corporeo.

In particolare, la presente invenzione riguarda un procedimento per migliorare l'aspetto corporeo di

un mammifero che consiste nel somministrare per via orale a detto mammifero nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed un glitazone in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile in un dosaggio efficace per influire sul metabolismo del glucosio e ripetere detto dosaggio fino a che è avvenuta una perdita di peso corporeo vantaggiosa dal punto di vista estetico, in cui gli ingredienti attivi vengono somministrati contemporaneamente oppure in successione in qualsiasi ordine separatamente oppure in una combinazione fissa. Inoltre, in particolare, la presente invenzione riguarda un metodo per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero, il quale consiste nel somministrare per via orale a detto mammifero una composizione che comprende (a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile e (b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione può venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione prima della trasformazione in compresse. Inoltre, la presente invenzione riguarda un metodo per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero che consiste nel somministrare per via orale a detto mammifero, una

composizione che comprende (a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile e (b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile in cui, dopo somministrazione, viene ceduto circa il 90 per cento in peso di nateglinide entro un periodo di tempo di dieci minuti.

Gli esempi che seguono illustrano l'invenzione qui descritta; tuttavia essi non devono venire intesi nel senso di limitare in alcun modo l'ambito dell'invenzione.

Esempio 1: Compresse di nateglinide

Si preparano 108.000 compresse ciascuna che contiene 120 mg di nateglinide nel modo seguente:

<u>Composizione:</u>	nateglinide	12,960 kg
	lattosio, NF	30,564 kg
	cellulosa microcristallina, NF	15,336 kg
	povidone, USP	2,592 kg
	croscarmellosio sodico, NF	3,974 kg
	biossido di silicio colloidale, NF	1,382 kg
	magnesio stearato, NF	1,231 kg
	rivestimento: opadry yellow	1,944 kg
	acqua purificata, USP*	Q.B.

* eliminata durante la lavorazione

Processo di preparazione - variante (a): La cellulosa microcristallina, povidone, parte del croscarmellosio sodico, nateglinide e lattosio vengono mescolati in un

miscelatore ad elevata sollecitazione di taglio e successivamente vengono granulati usando acqua purificata. Come alternativa, la cellulosa microcristallina, il povidone, una porzione del croscarmellosio sodico, nateglinide e lattosio vengono granulati in un granulatore gral ad anello con l'aggiunta di acqua purificata. I granuli umidi vengono essiccati in un essiccatore a letto fluido e vengono fatti passare attraverso ad un setaccio. Si mescolano il biossido di silicio colloidale ed il resto del croscarmellosio sodico, si fa passare la miscela attraverso ad un setaccio e si mescola con i granuli essiccati in un miscelatore a V. Lo stearato di magnesio viene fatto passare attraverso ad un setaccio, viene mescolato con la miscela ottenuta dal miscelatore V e successivamente la miscela totale viene sottoposta a compressione ottenendo compresse. Il opadry yellow viene posto in sospensione in acqua purificata e le compresse vengono rivestite con la sospensione del rivestimento.

Esempio 2: Formulazione galenica di nateglinide NO. 1

intra-granulare:

nateglinide	120 mg
lattosio monoidrato	283 mg

cellulosa microcristallina	142 mg
povidone	24 mg
croscarmellosio sodico	24 mg
extra-granulare:	
magnesio stearato	7 mg
'opadry white'	20 mg

Esempio 3: Formulazione galenica di nateglinide NO. 2

intra-granulare:	
nateglinide	120 mg
lattosio monoidrato	283 mg
cellulosa microcristallina	142 mg
povidone	24 mg
croscarmellosio sodico	24 mg
extra-granulare:	
croscarmellosio sodico	12,8 mg
magnesio stearato	11,4 mg
'opadry yellow'	18,0 mg
biossido di silicio colloidale	12,8 mg

Gli esempi che seguono illustrano la fabbricazione di composizioni per monoterapia in cui la nateglinide è l'unico ingrediente attivo e non si effettua alcun successivo stadio di polverizzazione dopo la granulazione; tuttavia tali esempi non devono venire considerati nel senso di limitare in alcun modo l'ambito dell'invenzione.

Esempio 4: Compresse di nateglinide

Si preparano 108.000 compresse ciascuna che con-

tiene 120 mg di nateglinide nel modo seguente:

<u>Composizione:</u>	nateglinide	12,960 kg
	lattosio, NF	30,564 kg
	cellulosa microcristallina, NF	15,336 kg
	povidone, USP	2,592 kg
	croscarmellosio sodico, NF	3,974 kg
	biossido di silicio colloidale, NF	1,382 kg
	magnesio stearato, NF	1,231 kg
	rivestimento: opadry yellow	1,944 kg
	acqua purificata, USP*	Q.B.

* allontanata durante la lavorazione

Processo di preparazione: La cellulosa microcristallina, il povidone, una porzione del croscarmellosio sodico, nateglinide e lattosio vengono granulati in un granulatore gral ad anello con l'aggiunta di acqua purificata. I granuli umidi vengono essiccati in un essiccatore a letto fluido e vengono fatti passare attraverso ad un setaccio. Il biossido di silicio colloidale e il resto del croscarmellosio sodico vengono mescolati, vengono fatti passare attraverso ad un setaccio e vengono mescolati con granuli essiccati in un mescolatore a V. Lo stearato di magnesio viene fatto passare attraverso ad un setaccio, viene mescolato con 1a miscela proveniente dal mescolatore a V e successivamente la miscela totale viene sottoposta

a compressione ottenendo compresse. Il opadry yellow viene posto in sospensione in acqua purificata, le compresse vengono rivestite con la sospensione di rivestimento. Varianti di questo procedimento comprendono l'aggiunta della silice colloidale e del croscaramellosio sodico rimanente nella seconda carica del granulatore dopo essiccamento, quindi si effettua la setacciatura e si combinano 3 cariche del granulatore/essiccatore per partita.

Esempio 5: Composizione farmaceutica di nateglinide (60 mg)

nateglinide	60 mg
lattosio monoidrato	141,5 mg
cellulosa microcristallina	71 mg
povidone	12 mg
croscaramellosio sodico	18,4 mg
magnesio stearato	5,7 mg
biossido di silicio colloidale	6,4 mg
'opadry pink'	9 mg

Esempio 6: Composizione farmaceutica di nateglinide (120 mg)

nateglinide	120 mg
lattosio monoidrato	283 mg
cellulosa microcristallina	142 mg
povidone	24 mg
croscaramellosio sodico	36,8 mg
magnesio stearato	11,4 mg

'opadry yellow'	18,0 mg
biossido di silicio colloidale	12,8 mg

Esempio 7: Composizione farmaceutica di nateglinide (180 mg)

nateglinide	180 mg
lattosio monoidrato	214 mg
cellulosa microcristallina	107 mg
povidone	23 mg
croscarmellosio sodico	58,5 mg
magnesio stearato	25,2 mg
'opadry red'	18,0 mg
biossido di silicio colloidale	12,3 mg

Esempio 8: Composizione, in particolare composizione farmaceutica di nateglinide

5,112 kg di cellulosa microcristallina, 0,864 kg di polivinil pirrolidone, 0,864 kg di croscarmellosio sodico, 4,320 kg di nateglinide e 10,118 kg di lattosio sono stati granulati in un granulatore gral ad anello aggiungendo 5/7 litri di acqua purificata. I granuli ottenuti sono stati essiccati in un essiccatore a letto fluido Glatt CGP30. La distribuzione delle dimensioni delle particelle di un campione è stata determinata mediante setacciatura, come illustrato nella tabella 1.

Tabella 1

Partita	Percentuale in peso cumulativa trattenuta							
	25# 710 μm	35# 500 μm	45# 355 μm	60# 250 μm	80# 180 μm	120# 125 μm	170# 90 μm	325# 45 μm
60 mg nateglinide	1,0	4,1	8,2	14,7	17,9	20,7	38,2	85,3
120 mg nateglinide	0,6	2,8	7,0	10,5	13,4	16,0	28,3	89,8
30 mg nateglinide	1,1	4,9	11,6	18,5	22,0	25,3	37,1	88,3

Come si può vedere dalla tabella 1, la composizione è in grado di venire granulata in presenza di acqua, per ottenere senza uno stadio di polverizzazione, una composizione granulare che contiene meno di circa 1 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 710 μm (25#) oppure più, meno di circa 5 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 500 μm (35#) oppure superiore, meno di circa 12 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 355 μm oppure superiore, meno di circa 20 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 250 μm oppure superiore, meno di circa 25 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 180 μm oppure superiore, meno di circa 40 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 125 μm oppure superiore, meno di circa 70 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 90 μm oppure superiore e/o meno di circa 99 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 45 μm oppure

superiore.

Più preferibilmente, la composizione può venire granulata in presenza di acqua per ottenere, senza uno stadio di polverizzazione, una composizione granulare che contiene meno di circa 1 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 710 μm (25#) o superiore, meno di circa 5 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 500 μm (35#) oppure superiore, meno di circa 2 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 355 μm oppure superiore, meno di circa 20 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 250 μm oppure superiore, meno di circa 25 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 180 μm oppure superiore, meno di circa 25 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 125 μm oppure superiore, meno di circa 40-50 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 90-95 μm oppure superiore e/o meno di circa 90 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 45 μm oppure superiore.

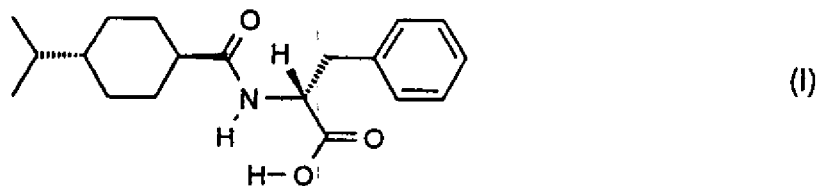
Altre forme di realizzazione dell'invenzione risulteranno evidenti a coloro che sono esperti nel settore prendendo in considerazione la descrizione e le realizzazioni pratiche dell'invenzione qui descritte. Si intende che la descrizione e gli esempi devono essere considerati unicamente esemplificativi,

il vero ambito e il vero spirito dell'invenzione essendo indicati nelle seguenti rivendicazioni.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Combinazione che comprende nateglinide (I)



e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da derivati del tiazolidindione (glitazoni), derivati della solfonil urea e metformin, in cui gli ingredienti attivi sono presenti in ciascun caso in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile ed eventualmente almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, per un impiego contemporaneo, separato oppure sequenziale.

2. Combinazione secondo la rivendicazione 1, che è un preparato combinato oppure una composizione farmaceutica.

3. Combinazione secondo la rivendicazione 2, che è un preparato combinato che comprende nateglinide e un glitazone per un impiego contemporaneo, separato oppure sequenziale nella prevenzione oppure nel trattamento di malattie.

4. Combinazione secondo la rivendicazione 1 oppure 2, caratterizzata dal fatto che detto altro com-

posto antidiabetico è metformin oppure metformin cloridrato.

5. Combinazione secondo la rivendicazione 1 oppure 3, caratterizzata dal fatto che detto altro composto antidiabetico viene scelto dal gruppo dei glitazoni.

6. Combinazione secondo la rivendicazione 5, in cui il glitazone viene scelto tra rosiglitazone e troglitazone.

7. Combinazione secondo la rivendicazione 5, in cui il glitazone è pioglitazone.

8. Combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, caratterizzata dal fatto che la combinazione comprende inoltre insulina oppure che la combinazione comprende almeno due composti antidiabetici scelti dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile.

9. Combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, caratterizzata dal fatto che la nateglinide è presente nella modificazione cristallina di tipo B oppure di tipo H.

10. Procedimento per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero che consiste nel somministrare per via orale a detto mammifero una combinazione se-

condo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in un dosaggio efficace per influire sul metabolismo del glucosio e nel ripetere detta somministrazione fino a che è avvenuta una perdita del peso corporeo vantaggiosa dal punto di vista estetico.

11. Procedimento per trattare un animale a sangue caldo, avente disturbi metabolici che consiste nel somministrare all'animale una combinazione di nateglinide e di almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da un glitazone, derivati della solfonil urea e metformin in una quantità che unitamente è efficace dal punto di vista terapeutico contro disturbi metabolici in cui i composti possono essere presenti anche sotto forma di loro sali farmaceuticamente accettabili.

12. Una composizione farmaceutica che comprende una quantità, che congiuntamente è terapeuticamente efficace contro disturbi metabolici, di una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 e almeno una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile.

13. Una composizione farmaceutica che comprende nateglinide e metformin in una sostanza-veicolo farmaceutica.

14. Combinazione secondo una qualsiasi delle ri-

vendicazioni da 1 a 9, per l'impiego nella prevenzione, nel rallentamento della progressione oppure nel trattamento di malattie.

15. Impiego di una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 per la preparazione di un farmaco per la prevenzione, il rallentamento della progressione oppure il trattamento di disturbi metabolici.

16. impiego di una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, per il trattamento estetico di un mammifero allo scopo di realizzare una perdita del peso corporeo vantaggiosa dal punto di vista estetico.

17. Una composizione che comprende

(a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, e

(b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile,

in cui la composizione può venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione prima della trasformazione in compresse.

18. La composizione secondo la rivendicazione 17, che comprende nateglinide come unico ingrediente farmacologicamente attivo.

19. La composizione secondo la rivendicazione 17 oppure 18, in cui la composizione è sotto forma di una compressa.

20. La composizione secondo la rivendicazione 17 oppure 18, in cui la composizione è una composizione granulare.

21. La composizione secondo la rivendicazione 17 oppure 18, in cui la composizione è contenuta in una capsula di gelatina.

22. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 21, in cui la composizione può venire granulata in presenza di circa 25 fino a circa 80 per cento in peso di acqua.

23. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 21, in cui la composizione è in grado di venire granulata in presenza di acqua senza la necessità di un successivo stadio di polverizzazione per formare una composizione granulare che presenta meno di circa 20 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 250 μm oppure superiore.

24. Una composizione che comprende:

- (a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, e
- (b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile,

in cui viene ceduto circa tra 60 e 95 per cento in peso di nateglinide entro un periodo di tempo di trenta minuti in acqua.

25. La composizione secondo la rivendicazione 24 che comprende nateglinide come unico ingrediente farmacologicamente attivo.

26. La composizione secondo la rivendicazione 24 oppure 25 che contiene un disintegrante.

27. La composizione secondo la rivendicazione 26, in cui il disintegrante ha un peso molecolare superiore a 1.000.000.

28. La composizione secondo la rivendicazione 26 oppure 27, in cui il disintegrante ha una distribuzione del diametro delle particelle minore di 400 micron oppure minore di 74 micron.

29. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 26 a 28 in cui il disintegrante è un polivinil pirrolidone reticolato.

30. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 29 che comprende biossido di silicio colloidale.

31. Una composizione sotto forma di una compressa che comprende lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscaramellosio sodico, biossido di silicio colloidale e stearato di magne-

sio.

32. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 31, caratterizzata dal fatto che la nateglinide è presente nella modificazione cristallina del tipo B oppure del tipo H.

33. Un procedimento per la fabbricazione di una composizione farmaceutica che comprende

(a) nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, e

(b) una sostanza-veicolo farmaceuticamente accettabile, in cui il procedimento consiste nel granulare il componente (a) e una o più sostanze-veicolo farmaceuticamente accettabili in presenza di acqua senza un successivo stadio di polverizzazione.

34. Il procedimento secondo la rivendicazione 33, che comprende inoltre la pressatura della composizione per ottenere una compressa oppure l'introduzione della composizione in una capsula di gelatina.

35. Il procedimento secondo la rivendicazione 33, in cui la composizione viene granulata in presenza di circa 25 fino a circa 80 per cento in peso di acqua.

36. Il procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 33 a 35 in cui dopo la granulazio-

ne, la composizione contiene meno di circa 20 per cento in peso di granuli aventi un diametro di 250 μm oppure superiore.

37. Un metodo per trattare, rallentare il progredire oppure per prevenire disturbi metabolici, più in particolare diabete oppure una malattia oppure una condizione associata con il diabete che consiste nel somministrare ad un animale a sangue caldo, che si trova nella necessità di tale trattamento, una composizione farmaceutica che contiene una quantità efficace dal punto di vista terapeutico di nateglinide in forma libera oppure sotto forma di un sale farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione farmaceutica è una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 32.

38. Un metodo per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero che consiste nel somministrare per via orale a detto mammifero una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 32.

39. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 32 per l'impiego nella prevenzione, nel rallentamento della progressione oppure nel trattamento di disturbi metabolici.

40. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 32, per la

preparazione di un farmaco per prevenire, ritardare la progressione oppure trattare disturbi metabolici.

41. una confezione commerciale che contiene, come ingrediente attivo, nateglinide e almeno un altro composto antidiabetico scelto dal gruppo costituito da glitazoni, derivati della solfonil urea e metformin, insieme con istruzioni per il suo impiego contemporaneo, separato oppure sequenziale, nella prevenzione, nel rallentamento della progressione o nel trattamento di disturbi metabolici oppure in un metodo per migliorare l'aspetto corporeo di un mammifero.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.

C/rb/1483

I MANDATARI
(firma)

(per sé e per gli altri)

