



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	101999900763148
Data Deposito	28/05/1999
Data Pubblicazione	28/11/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE DIETETICA O FARMACEUTICA UTILE PER LA PREVENZIONE O IL TRATTAMENTO DELL'IPEROSSALURIA E SUO USO
--

R M 99 A 000338

DESCRIZIONE

dell'invenzione avente per titolo: "Composizione dietetica o farmaceutica utile per la prevenzione o il trattamento dell'iperossaluria"

a nome: MENDES s.u.r.l.

di nazionalità: italiana

con sede in: Via Nuoro 12, Ardea RM

Inventore: Claudio DE SIMONE

---000---

La presente invenzione riguarda l'uso di specie e/o ceppi batterici che verranno indicati più avanti per preparare una composizione per la prevenzione e/o il trattamento dell'iperossaluria e delle affezioni ad essa correlate, nonché la composizione così ottenuta.

Corrispondentemente, tale composizione può assumere la forma e svolgere l'attività di una composizione dietetica o di un integratore alimentare oppure di un vero e proprio medicamento, in funzione dell'azione di supporto o preventiva oppure propriamente terapeutica che si intende che la composizione espliciti a seconda dei particolari individui cui è destinata. Tale azione preventiva o propriamente terapeutica può derivare dalla colonizzazione con detti batteri dell'intestino di soggetti a rischio di iperossaluria o affetti da iperossaluria.

L'iperossaluria consiste nell'eccessiva presenza di ossalati nell'urina (ossalato urinario >40 mg/die). Essa, oltre ad essere provocata da un difetto genetico che altera il metabolismo dell'acido

gliossalico con formazione di ossalato in luogo della glicina, può essere secondaria all'eccessiva ingestione di alimenti ricchi in ossalato, quali spinaci, cacao, nocciole, pepe e té. Da ciò in particolare deriva l'utilità di disporre di un supporto dietetico atto a ridurre e regolare la presenza di ossalati nelle urine.

L'iperossaluria è un fattore di rischio predominante per la formazione dei calcoli renali e può essere provocata da un iperassorbimento di ossalato del colon oppure da un sovraccarico renale indotto da iperossalemiemia come nella iperossaluria primaria (PH).

Il carico urinario di ossalato sembra costituire un indizio cruciale per quanto riguarda la formazione di calcoli di ossalato di calcio anche in pazienti normocalciurici, e calcoli di ossalato di calcio si possono produrre talvolta anche in pazienti sotto dialisi rigorosamente oligurica e senza precedente anamnesi di malattia nefrolitica in quanto, in questo quadro, si può verificare una supersaturazione di ossalato anche in una quantità minima di urina.

L'escrezione giornaliera di ossalato è correlata al volume urinario, all'assunzione di vitamina C, all'indice di massa corporea e, inversamente, all'assunzione di calcio.

Uno studio di Sutton e Walker su una popolazione di formatori di calcoli di ossalato di calcio idiopatici con leggera iperossaluria non ha potuto evidenziare alcuna alterazione apprezzabile del controllo renale dell'ossalato, ed ha concluso per un carico dietetico

aumentato di ossalato con un possibile meccanismo iperassorbente.

Nei pazienti iperossalurici non PH si dovrà pertanto prestare la massima attenzione all'iperassorbimento enterale dell'ossalato, che promuove il quadro clinico della iperossaluria enterica e spesso una produzione ricorrente di calcoli renali. È stato infatti riconosciuto sin dal 1968 che la nefrolitiasi costituisce una complicazione di una malattia o della resezione dell'intestino.

L'assorbimento intestinale aumentato di ossalato, definito iperossaluria enterica (EHO), dipende da almeno due meccanismi. Il primo è correlato ad un malassorbimento dei sali biliari nell'ileo malato o resezionato, che provoca una carenza di sali biliari ed un malassorbimento dei grassi. La maggior parte dell'ossalato della dieta è legato al calcio e viene scarsamente assorbito, ma i grassi malassorbiti legano il calcio intraluminale, facendo diminuire la quantità legata all'ossalato e dando luogo ad un aumentato assorbimento di ossalato. Il secondo meccanismo della EHO è correlato ad una permeabilità aumentata del colon per l'ossalato, provocata da acidi grassi e sali biliari malassorbiti, forse aggravata da variazioni delle giunzioni occludenti epiteliali del colon provocate dalla diminuzione del calcio intraluminale. Questa iperossaluria viene messa in relazione con il grado di steatorrea, ed è inusuale con resezioni ileali <30 cm. Un numero diminuito di batteri che metabolizzano l'ossalato del colon (*Oxalobacter formigenes*) nonché la loro inibizione da parte dei sali biliari malassorbiti possono altresì contribuire alla EHO. Infine, si può osservare iperossaluria con

una nutrizione parenterale di lunga durata, anche in pazienti con colectomie ed assunzione minima per via orale, forse a causa di una aumentata sintesi di ossalato endogeno.

L'ossalato è scarsamente solubile in acqua, ma l'urina si può sovrassaturare per la presenza di inibitori di cristallizzazione. La iperossaluria, unitamente ad un volume di urina diminuito ed a livelli diminuiti di questi inibitori predispone ai calcoli renali.

Il deposito parenchimale renale di ossalato può provocare la nefrite interstiziale e la nefrocalcinosi, con insufficienza renale acuta o cronica.

Il trattamento dei pazienti con calcoli di ossalato di calcio è complesso, e viene esposto qui di seguito.

Fase 1

Assunzione di liquidi aumentata per una escrezione urinaria di 3 l/giorno;

Dieta povera di ossalato (evitare spinaci, rabarbaro, barbabietole, nocciole, tè, cola, cioccolata, crusca di frumento, fragole);

Dieta povera di grassi (50 g/giorno);

Integrazione di calcio (1-2 g/giorno);

Colestiramina (4 g quattro volte al giorno);

Fase 2 (se i calcoli si ripresentano nonostante il trattamento della Fase 1)

Alcalinizzazione dell'urina ed integrazione di citrato (ad esempio citrato di potassio, citrato di sodio = 30 mEq base quattro volte al giorno);

Integrazione di magnesio (per correggere i livelli urinari);

Allopurinolo 300 mg/giorno (se i calcoli contengono acido urico).

La possibilità di una manipolazione biologica gastroenterica dell'ossalato era nota sin dal 1955 da documenti sulla distruzione dell'ossalato da parte del contenuto del rumine delle mucche e, in seguito, da parte di una flora batterica mista dell'intestino crasso di altri erbivori.

Allison ha riferito nel 1985 sull'effetto specifico di degradazione dell'ossalato dell'*Oxalobacter formigenes*, che è un abitante dell'intestino crasso dell'uomo nonché di altri animali.

Più recentemente, Ito ha dimostrato la degradazione del contenuto di ossalato degli alimenti *in vitro* per mezzo dell'*Eubacterium lentum* WIH-1.

In seguito, l'assenza di *Oxalobacter formigenes* è stata proposta come fattore di rischio per l'iperossaluria in pazienti affetti da fibrosi cistica.

L'iperossaluria enterica costituisce pertanto la conseguenza di un iperassorbimento enterico di ossalato tramite una aumentata permeabilità della mucosa od una aumentata solubilità e biodisponibilità dell'ossalato fecale come quando viene ridotto il contenuto di calcio nella dieta. L'assenza di *Oxalobacter formigenes* può aggiungere un meccanismo patofisiologico nuovo e rilevante sotto il profilo terapeutico.

È stato ora sorprendentemente trovato che i seguenti batteri: *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* sono in grado di crescere in presenza di e/o di degradare l'ossalato.

Conseguentemente, la presente invenzione fornisce l'uso di almeno un ceppo dei seguenti batteri: *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* per preparare una composizione dietetica e/o farmaceutica per prevenire e/o trattare l'iperossaluria e le affezioni ad essa correlate.

Preferibilmente, il ceppo di *Lactobacillus brevis* è il ceppo di *Lactobacillus brevis* CD2 depositato presso il DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germania, con il numero di accesso DSM 11988.

Più particolarmente, l'iperossaluria e le affezioni ad essa correlate comprendono l'iperossaluria enterica, la litiasi ossalocalcica renale, le iperossalurie da malattie infiammatorie intestinali, l'insufficienza renale, la calcolosi vescicale, le cardiopatie da iperossaluria, la fibrosi cistica e la vulvodinia.

Secondo l'invenzione, la composizione dietetica e/o farmaceutica è atta a colonizzare con detti batteri l'intestino di soggetti a rischio di iperossaluria o affetti da iperossaluria; oppure affetti da litiasi ossalocalcica renale.

L'invenzione fornisce altresì una composizione dietetica o farmaceutica comprendente almeno un ceppo dei seguenti batteri: *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve*.

Secondo una forma di realizzazione dell'invenzione, un ceppo di *Streptococcus thermophilus* è associato ad un ceppo di *Lactobacillus* scelto nel gruppo costituito da *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum* o loro miscele. Preferibilmente, il ceppo di *Lactobacillus brevis* è il ceppo di *Lactobacillus brevis* CD2 depositato presso il DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germania, con il numero di accesso DSM 11988.

Secondo un'ulteriore forma di realizzazione dell'invenzione, un ceppo di *Streptococcus thermophilus* è associato ad un ceppo di *Bifidobacterium* scelto nel gruppo costituito da *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* o loro miscele. In questo caso, preferibilmente, il rapporto tra le concentrazioni di *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* nella miscela, espresse in CFU/g di composizione, è preferibilmente di 1:1:1.

Secondo una forma di realizzazione preferita, il rapporto tra le concentrazioni di *Streptococcus thermophilus* e del batterio del genere *Lactobacillus*, espresse in CFU/g di composizione, è da 1.000:1 a 1:1.000, mentre il rapporto tra le concentrazioni di

Streptococcus thermophilus e del batterio del genere *Bifidobacterium* o la miscela di batteri del genere *Bifidobacterium*, espresse in CFU/g di composizione, è da 1.000:1 a 1:1.000.

La concentrazione totale dei batteri è preferibilmente da 10^6 a 10^{12} CFU/g di composizione.

Secondo l'invenzione, la composizione può inoltre contenere oppure essere somministrata in associazione con:

- sostanze in grado di legare l'ossalato nel lume intestinale, in particolare colestiramina (ad esempio 0,5-4 g/die) e idrocolloidi organici di origine marina,
- vitamine, in particolare B₆ (ad esempio 20-200 mg/die) e C (ad esempio 0,1-2 g/die),
- ossido di magnesio (ad esempio 50-600 mg/die),
- calcio (ad esempio 0,5-2 g/die),
- allopurinolo (ad esempio 50-300 mg/die),
- enzimi, batteri lattici, ormoni e diuretici, immunomodulanti, anticancro, lipidi, alcalinizzanti delle urine, acidificanti delle urine, acidi grassi saturi e insaturi e fosfolipidi.

In genere, la composizione è somministrabile per via orale oppure per via intraluminale/enteroclistica sotto forma di granulo, compresse, capsule, supposte o enteroclistmi.

L'invenzione fornisce ancora un alimento a base di cioccolato, cacao, asparagi, pomodori, bevande/liquidi, spinaci, noci, nocciole, fibre, cereali, patate, té e burro di arachidi, comprendente una quantità di almeno un ceppo di batteri scelti tra *Streptococcus*

thermophilus, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve*, sufficiente a colonizzare l'intestino di soggetti a rischio di iperossaluria o affetti da iperossaluria.

L'invenzione fornisce infine un metodo per prevenire e/o trattare l'iperossaluria e le affezioni ad essa correlate somministrando ad un soggetto a rischio di iperossaluria o affetto da iperossaluria da 0,5 a 4 g/die della composizione di una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 10.

Esempio 1

Colture pure

Bifidobacterium infantis, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis* e *Streptococcus thermophilus* vennero impiegati per il seguente esperimento.

Tutti i ceppi vennero conservati liofilizzati in un ambiente refrigerato. Il *Bifidobacterium infantis* venne coltivato in brodo MRS (DIFCO) + 0,5% di glucosio, incubato anaerobicamente a 37°C per 18 ore in Gas Pak con atmosfera di CO₂ ed H₂, il *Lactobacillus acidophilus* ed il *Lactobacillus plantarum* in brodo MRS (DIFCO), incubati a 37°C per 18 ore, il *Lactobacillus brevis* in brodo MRS (DIFCO), incubato a 30°C per 18 ore, e lo *Streptococcus thermophilus* in brodo MI7 (DIFCO) + 0,5% di lattosio ed incubato a 37°C per 18 ore.

Mezzi

Per la preparazione dei mezzi di coltura contenenti ossalato d'ammonio (BDH) 10 mM e 20 mM, a 10 ml di mezzo di base (formulato come segue: 10 g di proteosi peptone N° 3 (DIFCO) + 5 g di estratto di lievito (DIFCO) + 1 ml di Tween '80 (DIFCO) + 2 g di KH_2PO_4 (BDH) + 5 g di acetato di sodio (BDH) + 2 g di diidrogenocitrato d'ammonio (MERCK) + 0,05 g di $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (MERCK) + 0,05 g di MnSO_4 (MERCK) + acqua q.b. a 500 ml e sterilizzato a 121°C per 15 min) vennero aggiunti 10 ml dei seguenti zuccheri e soluzioni di ossalato d'ammonio, sterilizzati con filtro di 0,45 μm , ed in particolare:

per *L. acidophilus*, *L. plantarum* ed *L. brevis*

1A: ossalato d'ammonio 20 mM + 40 g/l di glucosio (BDH)

1B: ossalato d'ammonio 40 mM + 40 g/l di glucosio

per *S. thermophilus*

2A: ossalato d'ammonio 20 mM + 40 g/l di glucosio + 10 g/l di lattosio (DIFCO)

2B: ossalato d'ammonio 40 mM + 40 g/l di glucosio + 10 g/l di lattosio

per *B. infantis*

3A: ossalato d'ammonio 20 mM + 50 g/l di glucosio

3B: ossalato d'ammonio 40 mM + 50 g/l di glucosio

Dopo mescolamento, i campioni contrassegnati con A contengono ossalato d'ammonio 10 mM, mentre i campioni contrassegnati con B contengono ossalato d'ammonio 20 mM.

I brodi di coltura vennero quindi inoculati al 10% con una coltura fresca ed incubati nelle condizioni opportune di ciascun ceppo sopra descritte.

Ciascuna coltura di brodo cresciuta venne sottoposta a conteggio del numero di microrganismi contenuti nei mezzi di coltura nelle condizioni appropriate, ed in particolare:

- *B. infantis* in agar HHD (HI Media Laboratories), incubato anaerobicamente a 37°C per 3 giorni;
- *L. acidophilus* in agar MRS (DIFCO), incubato anearobica-mente a 37°C per 3 giorni;
- *L. plantarum* ed *L. brevis* in agar MRS (DIFCO), incubati anearobicamente a 37°C per 3 giorni;
- *S. thermophilus* in agar MI7 (DIFCO), incubato a 37°C per 2 giorni.

Determinazione dell'acido ossalico

Preparazione dei campioni

Colture in brodo vennero pastorizzate a 90°C per 15 min, quindi centrifugate a 5.000 rpm per 10 min, ed infine il supernatante venne filtrato con un filtro da 0,45 µm.

Metodo

Il contenuto di acido ossalico venne determinato con il kit "Oxalic acid" (Boehringer Mannheim) specifico per questo acido. L'analisi venne eseguita con uno spettrofotometro (Perkin Elmer – Lambda 5) a 340 nm.

Risultati

Come si può osservare dalla Tabella 1 che segue, tutti i ceppi si sviluppano in genere in presenza di ossalato d'ammonio 10 mM, mentre una concentrazione 20 mM inibisce in parte la crescita microbica, in particolare nel caso di *L. acidophilus* e di *S. thermophilus*.

Non sembra tuttavia esservi una relazione tra lo sviluppo batterico e la degradazione dell'ossalato. Infatti, *L. plantarum* ed *L. brevis* degradano poco o niente l'ossalato, anche se esibiscono crescite significative.

Al contrario, *L. acidophilus* ed *S. thermophilus* degradano l'ossalato ad entrambe le concentrazioni, nonostante la minore crescita in presenza di ossalato d'ammonio 20 mM. *B. infantis*, infine, mostra una attività di degradazione molto buona e di non essere inibito dall'ossalato ad entrambe le concentrazioni.

Tabella 1

Acido ossalico	10 mM			20 mM		
	Degradazione (%)	Contenuto microbico		Degradazione (%)	Contenuto microbico	
		(U.F.C./ml × 10 ⁶)			(U.F.C./ml × 10 ⁶)	
		t ₀	Crescita finale		t ₀	Crescita finale
<i>L. brevis</i>	0,94	27	130	0,73	27	120
<i>L. acidophilus</i>	11,79	25	130	3,41	25	52
<i>L. plantarum</i>	1,42	32	270	0,00	32	230
<i>S. thermophilus</i>	2,31	2,5	28	3,06	2,5	9
<i>B. infantis</i>	5,26	36	300	2,18	36	230

Esempio 2Casi

Dopo consenso informato, a 7 pazienti con iperossaluria vennero somministrati per via orale 6 g al giorno per 3 settimane di *Streptococcus thermophilus*, e venne determinata l'ossaluria nelle 24 ore a tempo 0 e dopo 3 settimane.

La determinazione dell'ossalato nelle urine è stata eseguita con metodi standard impiegati nella chimica clinica ed espressa come mg di ossalato nelle urine raccolte in un periodo di tempo di 24 ore.

Dopo 3 settimane, i risultati dell'ossalemia sono i seguenti:

Paziente	Prima	Dopo
1	50	7
2	47	30
3	41	31
4	95	56
5	62	14
6	58	34
7	49	12

Appare evidente che in pazienti con livelli elevati di ossalato nelle urine, il trattamento induceva una notevole riduzione dei livelli di ossalato.

RIVENDICAZIONI

RM 99 A 000338

1. Uso di almeno un ceppo dei seguenti batteri: *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* per preparare una composizione dietetica e/o farmaceutica per prevenire e/o trattare l'iperossaluria e le affezioni ad essa correlate.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui il ceppo di *Lactobacillus brevis* è il ceppo di *Lactobacillus brevis* CD2 depositato presso il DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germania, con il numero di accesso DSM 11988.
3. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'iperossaluria e le affezioni ad essa correlate comprendono l'iperossaluria enterica, la litiasi ossalo-calcica renale, le iperossalurie da malattie infiammatorie intestinali, l'insufficienza renale, la calcolosi vescicale, le cardiopatie da iperossaluria, la fibrosi cistica e la vulvodinia.
4. Uso secondo la rivendicazione 1, 2 o 3, in cui la composizione dietetica e/o farmaceutica è atta a colonizzare con detti batteri l'intestino di soggetti a rischio di iperossaluria o affetti da iperossaluria, oppure affetti da litiasi ossalo-calcica renale.
5. Composizione dietetica o farmaceutica comprendente almeno un ceppo dei seguenti batteri: *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifido-*

bacterium breve.

6. Composizione secondo la rivendicazione 5, in cui un ceppo di *Streptococcus thermophilus* è associato ad un ceppo di *Lactobacillus* scelto nel gruppo costituito da *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum* o loro miscele.
7. Composizione secondo la rivendicazione 6, in cui il ceppo di *Lactobacillus brevis* è il ceppo di *Lactobacillus brevis* CD2 depositato presso il DSM - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germania, con il numero di accesso DSM 11988.
8. Composizione secondo la rivendicazione 5, in cui un ceppo di *Streptococcus thermophilus* è associato ad un ceppo di *Bifidobacterium* scelto nel gruppo costituito da *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* o loro miscele.
9. Composizione secondo la rivendicazione 8, in cui il rapporto tra le concentrazioni di *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve* nella miscela, espresse in CFU/g di composizione, è di 1:1:1.
10. Composizione secondo la rivendicazione 6 o 7, in cui il rapporto tra le concentrazioni di *Streptococcus thermophilus* e del batterio del genere *Lactobacillus*, espresse in CFU/g di composizione, è da 1.000:1 a 1:1.000.
11. Composizione secondo la rivendicazione 8 o 9, in cui il rapporto tra le concentrazioni di *Streptococcus thermophilus* e del batterio del genere *Bifidobacterium* o la miscela di batteri del

genere *Bifidobacterium*, espresse in CFU/g di composizione, è da 1.000:1 a 1:1.000.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 5 a 11, in cui la concentrazione dei batteri è da 10^6 a 10^{12} CFU/g di composizione.

13. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 5 a 12, che inoltre contiene o viene somministrata in associazione con:

- sostanze in grado di legare l'ossalato nel lume intestinale, in particolare colestiramina (ad esempio 0,5-4 g/die) e idrocolloidi organici di origine marina,
- vitamine, in particolare B₆ (ad esempio 20-200 mg/die) e C (ad esempio 0,1-2 g/die),
- ossido di magnesio (ad esempio 50-600 mg/die),
- calcio (ad esempio 0,5-2 g/die),
- allopurinolo (ad esempio 50-300 mg/die),
- enzimi, batteri lattici, ormoni e diuretici, immunomodulanti, anticancro, lipidi, alcalinizzanti delle urine, acidificanti delle urine, acidi grassi saturi e insaturi e fosfolipidi.

14. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 5 a 13, somministrabile per via orale oppure per via intraluminale/enteroclistica sotto forma di granulato, compresse, capsule, supposte o enteroclistmi.

15. Alimento a base di cioccolata, cacao, asparagi, pomodori, bevande/liquidi, spinaci, noci, nocciole, fibre, cereali, patate, té e

burro di arachidi, comprendente una quantità di almeno un ceppo di batteri scelti tra *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve*, sufficiente a colonizzare l'intestino di soggetti a rischio di iperossaluria o affetti da iperossaluria.

16. Metodo per prevenire e/o trattare l'iperossaluria e le affezioni ad essa correlate somministrando ad un soggetto a rischio di iperossaluria o affetto da iperossaluria da 0,5 a 4 g/die della composizione di una qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 10.

p.i. di MENDES s.u.r.l.

Dott. Fabio Cavattoni

