



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900616015
Data Deposito	01/08/1997
Data Pubblicazione	01/02/1999

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

ENTEROCLISMA DI LATTULOSIO/LATTITOLO CON O SENZA AGGIUNTA DI NEOMICINA PER LA CURA DELLA ENCEFALOPATIA PORTOSISTEMICA ACUTA

La seconda sostanza è rappresentata da un disinfettante intestinale e, in particolare, dalla "neomicina". Essa svolge la funzione di inattivare, a livello intestinale, i batteri produttori di tossine azotate e dunque la funzione di ridurre la produzione e l'assorbimento dell'ammoniaca stessa.

Il prodotto che si propone, invece, va somministrato in forma di enteroclisma per via rettale, in modo singolo (cioè una sola sostanza per volta) oppure combinato (cioè miscelando il disaccaride con l'antibiotico) nelle dosi appresso indicate.

Attualmente il lattulosio viene somministrato come sciroppo in dosi di 60-120 ml/die, equamente ripartiti nel corso della giornata per favorire due o tre evacuazioni quotidiane di feci morbide con pH di 5,5 ; occorre peraltro iniziare con bassi dosaggi per indurre una certa tolleranza del prodotto e prevenire la comparsa di diarrea.

Il lattulosio che non viene assorbito, esercita i propri effetti nel canale alimentare :

Francesco Fubini



1. degradato ad acidi organici da parte della flora batterica, abbassa il pH nel colon riducendo così l'assorbimento dei gruppi ammonio non ionizzati e promuovendo la crescita di batteri che producono ammonio in scarsa quantità;

2. funge da substrato per il metabolismo batterico dell'ammonio;

3. favorisce l'incorporazione dell'azoto fecale nei batteri fecali;

4. induce una più rapida evacuazione intestinale di tossine azotate;

Il lattitolo, che è un disaccaride in polvere di seconda generazione, agisce più prontamente, è efficace tanto quanto il lattulosio e provoca diarrea e flatulenza in minor misura.

La neomicina nell'attuale trattamento esclusivamente orale, reso possibile dai prodotti attualmente esistenti sul mercato, viene usata in dosi di 2-4 grammi / die.

La encefalopatia epatica, al cui trattamento è destinato l'utilizzo del farmaco oggetto della presente domanda di brevetto, è una sindrome

Franco Frediani



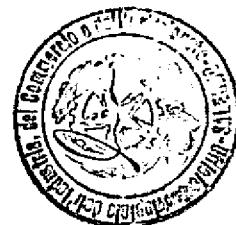
neuropsichica che può manifestarsi nei pazienti che presentano una insufficienza epatica.

Con tale denominazione si designano una serie di malattie eterogenee che hanno due cose in comune : a) l'encefalopatia; b) una malattia del fegato che ne è la causa o la condizione predisponente. Può insorgere nelle epatopatie sia acute che croniche. Nel secondo di questi casi si riscontrano frequentemente anastomosi (cioè comunicazioni sanguigne) del sangue portale con il circolo sistemico di origine spontanea o chirurgica.

Le caratteristiche cliniche comuni a tutte le forme di encefalopatia epatica sono rappresentate dalle alterazioni dello stato mentale, da deficit neurologici, coesistenza di una malattia del parenchima epatico e da alcuni segni di laboratorio aspecifici. L'encefalopatia epatica può presentarsi con quadri clinici diversi a seconda della malattia che l'ha determinata.

Il prototipo della encefalopatia epatica è appunto l'encefalopatia portosistemica che si

Francesco



osserva quasi esclusivamente in pazienti con cirrosi avanzata (virale, alcolica etc.) ed ipertensione portale. La sua patogenesi è determinata dalla presenza e dall'entità dello shunt porto-sistemico. Le vene collaterali conducono il sangue della vena porta nella circolazione sistemica, saltando quindi il fegato. Pertanto sostanze potenzialmente tossiche quali l'ammoniaca o i mercaptani sono deviate nella circolazione sistemica. Queste sostanze che sono in grado di determinare il coma raggiungono il cervello attraverso la circolazione sistemica il cervello, determinando appunto lo stato di coma.

In realtà l'encefalopatia epatica e in particolare quella portosistemica, a seconda delle alterazioni dello stato di coscienza, viene distinta in quattro stadi:

1. Primo stadio o stadio prodromico;
2. Secondo stadio o coma imminente;
3. Terzo stadio o coma vigile;
4. Quarto stadio o coma conclamato, in cui vi è totale incoscienza e nessuna risposta agli stimoli.

Stanesco



Fattori favorenti la condizione di EPS sono :
la iperazotemia, l'uso di sedativi, tranquillanti
o analgesici, episodi di emorragie digestive,
condizioni di alcalosi metabolica, eccessiva
somministrazione di proteine con la dieta,
infezioni, stipsi.

L'attuale terapia della EPS, in tutti gli stadi della malattia, prevede l'uso di lattulosio o lattitolo e di neomicina per via orale (con sospensioni o forme cristalline solubili), di aminoacidi ramificati e/o selettivi e soluzioni glucosate bilanciate, per via parenterale.

Negli stadi 2, 3 e 4 della EPS, cioè in condizioni di coma imminente, vigile o conclamato e comunque nelle condizioni di ileo adinamico la somministrazione per via orale dei predetti farmaci diviene problematica o addirittura impossibile per la incapacità di coordinare i movimenti fisiologici della deglutizione.

Tale problema terapeutico non è attualmente
risolvibile, come già detto, attraverso l'uso dei
prodotti esistenti sul mercato, esistendo solo

Thomas Hastings



SAP7/A/16

confezioni farmacologiche (sospensioni o polvere)
sommministrabili per via orale.

Considerando che il sito di azione dei farmaci
predetti (disaccaridi e neomicina) è l'intestino
crasso o colon, la somministrazione per
enteroclisma del solo disaccaride
(lattulosio/lattitolo) o del disaccaride in
combinazione con la neomicina (antibiotico)
consente di ottenere gli stessi risultati
terapeutici prescindendo dall'utilizzo della via
orale naturalmente interdetta causa lo stato di
incoscienza.

Inoltre la somministrazione diretta per
enteroclisma consente in ogni caso di raggiungere
dosaggi farmacologici maggiori altrimenti non
tollerabili per la comune via orale e, come
confermato da autorevoli studi scientifici nonché
dalla esperienza clinica specialistica, gli
effetti dei disaccaridi possono essere potenziati
proprio dalla deposizione diretta nel colon
attraverso l'uso di clistere.

E' da sottolineare inoltre che i disaccaridi
(lattulosio/lattitolo) per esercitare il proprio

F. Mancini



SAP/16/16

effetto terapeutico devono raggiungere il grosso intestino per poter favorire la fermentazione batterica e l'acidificazione colica. Il tempo necessario per raggiungere il colon, se somministrati per via orale, in condizioni normali, varia da 1 a 8 o più ore.

Questo intervallo, invece, viene radicalmente ridotto se il disaccaride viene somministrato appunto per via rettale attraverso un idoneo clistere, come accade per il prodotto che qui si descrive.

L'impiego della via rettale inoltre consente la deposizione anche di 200 grammi di lattulosio immediatamente nel colon. E' improbabile, come detto, che questa notevole quantità di disaccaride, se somministrata per via orale, sarebbe tollerata dai pazienti.

Per quanto riguarda la posologia del prodotto in oggetto, costituito da una soluzione acquosa da somministrare per enteroclisma, il range terapeutico del disaccaride (lattulosio/lattitolo) va dai 100 ai 300 grammi di prodotto, diluiti in 700 cc di acqua. A tale

Amaseo F. S. L. S.



soluzione (pari a un litro) possono aggiungersi, al fine di potenziarne l'effetto terapeutico (come sopra detto), grammi 1 di neomicina (clistere all'1 %).

Quindi, in definitiva, il prodotto che si propone, da somministrare per clisma rettale, è costituito da una soluzione acquosa di disaccaride, nella dose di 200/300 grammi di lattulosio/lattitolo e di antibiotico, pari ad 1 grammo di neomicina. Il tutto diluito con 800/1.200 cc di acqua distillata o acqua di fonte.

L'idea inventiva che è alla base del prodotto sopra descritto si concretizza dunque nel coordinamento di diversi elementi già conosciuti e presenti sul mercato (fuori della prevenzione brevettuale) idoneo a risolvere unitariamente un problema terapeutico che finora non è stato adeguatamente affrontato e risolto da precedenti invenzioni o da altre realizzazioni presenti sul mercato. Più volte infatti la giurisprudenza in materia di brevetti medicinali

Amore per la vita



SA P/A/16

ha sostenuto che perchè sussista la richiesta novità intrinseca non è richiesto un grado di creatività e di originalità assolute rispetto a qualsiasi precedente cognizione, essendo sufficiente che si attui un progresso delle idee, con un miglioramento della tecnica preesistente, che approdi ad una realizzazione idonea a risolvere problemi e soddisfare interessi industriali prima non soddisfatti.

Tale situazione, si è sostenuto, si ha nel caso di coordinamento originale e ingegnoso di elementi e mezzi conosciuti, qualora ne derivi un risultato nuovo tecnicamente ed economicamente utile o qualora si risolva, in forme diverse, problemi tecnici (nel nostro caso problemi terapeutici relativi al trattamento con i farmaci suddetti dei pazienti affetti da EPS acuta nei suoi vari stadi) già risolti in altro modo. Si parla invero in tali ipotesi di invenzioni derivate, in particolare di invenzioni di combinazione e perfezionamento.

La combinazione dei predetti composti farmalogicamente attivi (lattulosio/lattitolo e

Francesco Ferrarini



SA 77/A/16

neomicina) in una soluzione acquosa somministrata per enteroclisma o comunque la descritta somministrazione per via rettale delle stesse sostanze, anche singolarmente considerate, costituisce, per quanto sopra argomentato e motivato, una combinazione di elementi noti che realizza prestazioni e risultati terapeutici del tutto diversi da quelli conseguibili facendo ricorso alle soluzioni già note e consistenti nella mera somministrazione separata e per via esclusivamente orale del disaccaride e/o dell'antibiotico di cui trattasi.

L'invenzione de qua consiste, dunque, nella nuova utilizzazione di prodotti farmacologici già noti, potendo la protezione brevettuale accordata dalla vigente normativa comprendere anche le sostanze note, comprese per se stesse nello stato della tecnica, ma brevettabili in funzione proprio di una nuova utilizzazione (tale collegamento uso-prodotto è espressamente sancito dall' art. 14 ult. co. L.inv.) .

Admaseo System



RIVENDICAZIONI

1). Utilizzo di enteroclistmi per la somministrazione rettale di sostanze attualmente in commercio e fuori dalla tutela brevettuale (lattulosio/lattitolo e neomicina) per la cura della encefalopatia portosistemica, in particolare nei pazienti in condizioni di coma imminente, vigile o conclamato.

2). Somministrazione combinata di sostanze farmacologiche (lattulosio/lattitolo e neomicina) attualmente utilizzate separatamente e per via esclusivamente orale nel trattamento della patologia suddetta.

Tommaso F. S. S. S.

