



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

<b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b>	<b>102012902104669</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>26/11/2012</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>26/05/2014</b>

Classifiche IPC

Titolo

<b>COMPOSIZIONI DA UTILIZZARE NELLE FLEBOPATOLOGIE DA STASI ED INFIAMMATORIE</b>
--

## DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

## CAMPO D'APPLICAZIONE

La presente invenzione nel campo della chimico-farmaceutica è relativa a composizioni per la preparazione di farmaci, integratori alimentari e cosmetici a base principalmente di piante medicinali. Le composizioni sono tutte caratterizzate dalla presenza di rutina e luteolina, pure o come estratti secchi titolati, in una miscela che modula negativamente l'espressione dei geni IL1- $\beta$  e iNOS e da altre molecole o estratti secchi tutte utili per soggetti affetti da insufficienza venosa.

## 10 STATO DELL'ARTE

L'Insufficienza Venosa Cronica (IVC) appare una condizione clinica assai rilevante che si manifesta con la comparsa di varici; queste si presentano come delle dilatazioni abnormi e sacculari delle vene, soprattutto degli arti inferiori, che spesso assumono un andamento tortuoso. La dilatazione patologica delle vene è associata con una modificazione delle pareti venose che può essere localizzata, con zone di nodosità o diffusa. La patologia varicosa generalmente dipende da vari fattori emodinamici che influenzano il ritorno venoso. Sono importanti fattori come la muscolatura venosa, la pompa muscolare durante le contrazioni fasiche e il tono venoso sotto il controllo del sistema nervoso vegetativo. Tra i fattori che possono far sviluppare le vene varicose sono riconosciuti:

- Stitichezza, che ostacola il ritorno di sangue venoso verso l'alto;
- Obesità;
- Deficienza della pompa muscolare;



- Lavoro in ortostatismo (stazione eretta) in ambiente caldo (che favorisce una dilatazione dei vasi);
- Alterazioni delle vene presenti alla nascita (congenite);
- Età (tra i 20 e 50 anni);
- 5 • Sesso (femminile prevalentemente).

Il fattore che maggiormente influisce sulla pressione sanguigna venosa è la postura; durante la stazione eretta, soprattutto se prolungata, la pressione venosa aumenta notevolmente, fino a dieci volte la pressione normale. Di conseguenza la postura eretta prolungata determina spesso l'insorgenza di una

10 stasi venosa spiccata e la comparsa di edema a carico dei piedi. Le vene varicose sono molto più frequenti dopo i 50 anni di età, in persone obese e soprattutto di sesso femminile, per la elevata pressione venosa che la gravidanza determina negli arti inferiori. Inoltre, gli alti livelli di estrogeni presenti nel sesso femminile, facilitano il rilasciamento della muscolatura della

15 parete venosa. Si ritiene che la tendenza familiare rilevata nella malattia delle vene varicose sia dovuta ad un alterato sviluppo della parete venosa.

La reale causa della dilatazione delle vene degli arti inferiori, tuttavia, non è ancora stata definita l'attenzione dei ricercatori si è rivolta sulla struttura della parete della vena varicosa, nella quale sembra esservi una minor quantità di

20 collagene ed elastina che nella parete venosa normale. Al di là del trattamento farmacologico risulta evidente che esercizio fisico e dieta sono importanti per il miglioramento della qualità della vita di soggetti affetti da flebopatie da stasi ed infiammatorie.

Una dieta seguita da soggetti con flebopatologie dovrebbe includere nutrienti

25 funzionali atti a migliorare l'emodinamica, mantenere il tono della muscolatura

liscia delle vene. Inoltre una dieta dovrebbe favorire il controllo del peso corporeo; favorire la normale digestione e funzionalità epatica; incidere sulla regolarità del transito intestinale; favorire nelle cellule epiteliali delle vene la sintesi di collagene ed elastina. La presente invenzione sfrutta l'idea di aver  
5 cercato sostanze come rutina e luteolina presenti in piante utili per le flebo patologie. In particolare è stata identificata una miscela di Rutina e luteolina che inibisce la sintesi del gene codificante per l'interleuchina 1 -beta trovata a sua volta reprimere la sintesi di elastina. Rutina e Luteolina sono associate a sostanze vegetali in composizioni nuove per l'uso nelle flebopatologie.

10 Ci sono numerose composizioni brevettate sia per uso farmacologico che per uso nutrizionale a base dei due flavonoidi Diosmina e Esperidina che vengono indicate per il trattamento delle varicosi. Diverse associazioni tra molecole di origine vegetale si sono mostrate utili per il benessere di chi soffre di varicosi.

Nelle composizioni farmaceutiche l'Esperidina e la Diosmina da sole o in  
15 combinazione sono contenute in 500 mg per dose totale. Si deve tener conto che per preparazioni nutritive funzionali attualmente sono ammesse solo concentrazioni di 300mg/die come massimo apporto giornaliero. Il brevetto EP2022345A1 descrive una composizione alimentare che comprende tra il 25% e l'80% in peso di Esperidina; tra l'1% e il 10% di Isonaringina; tra lo 0,5% e l'1%  
20 di peso di Eriocitrina; e tra il 0,1% e 1% in peso di Diosmina. Questa formulazione è brevettata per la preparazione di un integratore alimentare in grado di prevenire, ridurre o trattare problemi cardiovascolari come vene varicose, gambe pesanti o stanche, emorroidi. Diosmina ed Esperidina devono essere presenti in quanto tutti gli studi pubblicati confermano l'efficacia di  
25 queste molecole nel trattamento di flebopatologie. Tuttavia il basso dosaggio

ammesso per gli integratori non è sufficiente come mostrano i lavori sull'argomento: T. Silambarasan, B. Raja: Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 679 (2012) 81–89;

- 5 Nicolaides AN.: From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg. *Angiology*. 2003 Jul-Aug; 54 Suppl 1: S33-44; e il lavoro di A-W. N. Meshikhes: Daflon for haemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study *004Surg J R Coll Surg Edinb Irel* 2: 6; 335-338.

- Le dosi e il tempo di assunzione sono particolarmente importanti, per esempio  
10 l'uso prolungato della sola Diosmina ad elevate concentrazioni è stato associato ad emorragie (R. M. Kumar, J. J. Van Gompel, R. Bower; A. A. Rabinstein: Spontaneous Intraventricular Hemorrhage Associated with Prolonged Diosmin Therapy. *Neurocrit Care* (2011) 14:438–440).

- In una formulazione farmaceutica sotto brevetto EP1707192A3, la Diosmina  
15 viene associata ad uno o più flavonoidi in forma microcristallina, tali che l'area superficiale specifica (misurata con la tecnica BET) sia tra 4 e 18m<sup>2</sup>/g e tali che il rapporto peso/peso tra flavonoidi e Diosmina deve essere tra 0,03 e 0,1.

- Gli studi condotti su composti associati a Diosmina ed Esperidina hanno suggerito nuove applicazioni nel campo dell'insufficienza venosa come nel  
20 brevetto EP2208498A1 Esperidina e Diosmina vengono associate a calcio dobesilato (calcium 2,5-dihydroxybenzenosulfonate) che è consentito solo per uso farmacologico. In questo brevetto si proteggono le composizioni in cui la Diosmina può variare tra 250mg e 450mg, l'Esperidina è tra 25mg e 50mg e il dobesilato di calcio tra 250mg e 1g.

Esperidina e Diosmina sono state associate a varie molecole anche con applicazioni generali, come nel brevetto IT1249041B. Ci sono anche composizioni indicate per il trattamento sintomatico delle insufficienze venose come descritto nel brevetto FR2967064 in cui si usa un estratto da *Punica*  
5 *granatum* per prevenire le gambe pesanti. Nello stesso brevetto vengono mostrati gli studi dell'associazione dell'Esperidina ad altre sostanze come vitamine e antiossidanti. Nel brevetto EP1637134 viene utilizzato l'acido eicosapentaenoico per la riduzione di alcuni sintomi delle vene varicose. Nel brevetto WO2006089317 per ottenere una miscela preventiva per i problemi  
10 dei capillari e microcircolatori vengono utilizzati molti componenti quali Escina, rutoside, troxerutina, Diosmina, Esperidina, ginkgo, Vitis viniferae (foglie di vite rossa) e/o Ruscus aculeatus (Rusco) e opzionalmente una vitamina, aromi, oligoelementi, minerali e/o un'aggiunta ulteriore. Altre composizioni contenenti Diosmina e/o Esperidina hanno applicazioni in patologie come il  
15 diabete II oppure l'obesità.

La presente invenzione è nuova grazie alla dimostrazione degli effetti della rutina e luteolina sul metabolismo delle cellule Saos-2 e pur considerando lo stato dell'arte propone composizioni nuove utili per la loro efficacia nel trattamento delle flebopatie da stasi ed infiammatorie in quanto riducono  
20 l'espressione di alcuni geni infiammatori. L'associazione di rutina e luteolina in una determinata concentrazione riduce l'espressione del gene IL1-beta responsabile della diminuzione della elastina come mostrato nel lavoro di S. Lin, K. Mequanint: The role of Ras-ERK-IL-1b signaling pathway in upregulation of elastin expression by human coronary artery smooth muscle cells cultured in

3D scaffolds. *Biomaterials* 33 (2012) 7047e7056. La riduzione della elastina è una delle possibili cause di alcune insufficienze venose.

#### ESEMPIO 1

La presente invenzione fa uso dell'associazione di Rutina e Luteolina a  
5 Diosmina ed Esperidina, il cui uso per il trattamento dell'insufficienza venosa è consolidato. In una composizione preferita Diosmina ed Esperidina sono essere aggiunte come estratti dai frutti del genere *Citrus*. La quantità massima che si può aggiungere nel caso di integratori alimentari è stabilita dall'organismo di controllo competente.

10 Secondo la presente invenzione la Rutina e la Luteolina sono utili per il miglioramento dello stato di benessere e salute di individui che soffrono di insufficienza venosa. Rutina e Luteolina sono presenti in varie droghe ma in questa formulazione sono state usate *Hieracium pilosella* per la presenza di luteolina (Haag-Berrurier M, Duquenois P.: Extraction and physicochemical  
15 characterization of the luteolin in the flowers of the hawkweed *Hieracium pilosella* L.. *C. R. Hebd Seances Acad Sci.* 1962 May 7;254:3419-21) e *Taraxacum officinalis*.

Al fine di stabilire una composizione utile per gli scopi dell'invenzione sono stati eseguiti degli studi dell'effetto di rutina e luteolina addizionate,  
20 singolarmente e come miscele, al terreno di coltura di cellule umane Saos-2 (linea HTB-85 nel catalogo ATCC) ed analizzando l'effetto dose-risposta sulla modulazione dell'espressione di alcuni geni codificanti fattori coinvolti nei processi infiammatori: l'interleuchina 1-beta (IL1-beta) e il tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa); nei processi di difesa contro gli antiossidanti: la  
25 superossido dismutasi (SOD-2) e l'enzima inducibile e responsabile della sintesi

dell'ossido nitrico (iNOS). Negli esperimenti, le cellule Saos-2 sono state cresciute come descritto nel lavoro A. Scotto d'Abusco, C. Cicione, V. Calamia, R. Negri, C. Giordano, B. Grigolo, L. Politi, R. Scandurra: Glucosamine and its N-acetyl-phenylalanine derivative prevent TNF- $\alpha$ -induced transcriptional activation in human chondrocytes. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007; 25: 847-852.

Raggiunta una concentrazione cellulare minima, le Saos-2 sono state trattate per 24 ore, tutto a varie concentrazioni molecolari. La misura è stata eseguita mediante Real Time PCR; da ciascun campione di cellule trattate è stato estratto l'RNA messaggero totale (RNA) in accordo al metodo descritto altrove (Scotto d'Abusco et al, 2007). le cellule non trattate (CTL) sono usate per calibrare i risultati, la variazione della quantità di RNA nelle CTL è assunto come valore 1.0. I valori del gene target Ct sono stati normalizzati rispetto al valore del gene codificante per la GAPDH. I dati nelle cellule trattate sono stati usando il metodo  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  ed espressi come la variazione rispetto al CTL secondo le seguenti espressioni:

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct2 - \Delta Ct1$$

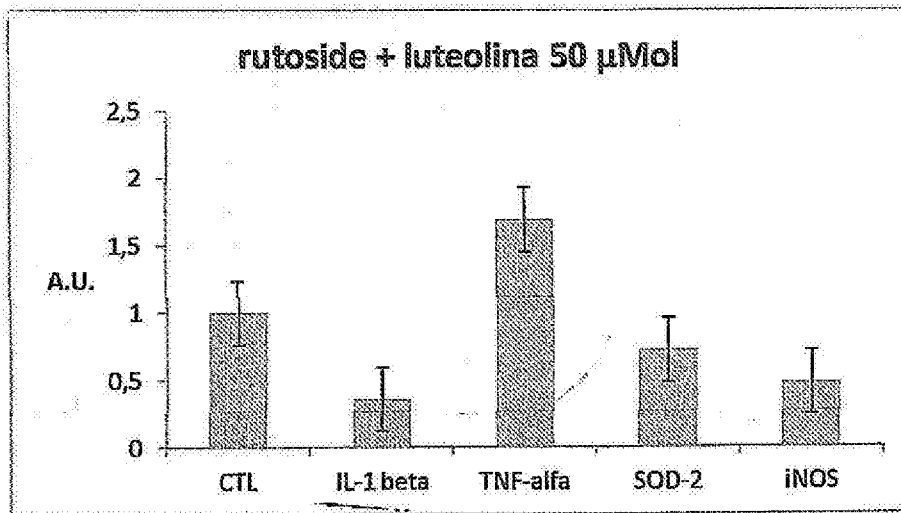
dove

$$\Delta Ct 1 = Ct_{\text{gene controllo}} - Ct(\text{GAPDH})_{\text{controllo}};$$

$$\Delta Ct 2 = Ct_{\text{gene trattato}} - Ct(\text{GAPDH})_{\text{trattato}}$$

La Figura 1 mostra i risultati più interessanti derivati dallo studio. La miscela di rutina e luteolina alla concentrazione di 50  $\mu\text{Mol}$  è attiva sulle cellule Saos-2 ed è in grado di abbassare, in modo statisticamente significativo, l'espressione del gene codificante IL1-beta mentre non induce variazioni nell'espressione dei geni codificanti TNF-alfa e SOD-2 ma diminuisce fortemente quella del gene codificante iNOS.

FIGURA 1



Considerando la sintomatologia delle vene varicose è utile aggiungere alla composizione i rutosidi che per esempio possono essere trovati in *Ruscus aculeatus*; le quantità possono essere valutate anche considerando lo studio di W. Vanscheidt et al. Efficacy and Safety of a Butcher's broom preparation (ruscus aculeatus L.extract) compared to Placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Azneim.-Forsch./Drug.Res.* 52,4, 243-250 (2002).

Alla composizione si può aggiungere *Aesculus hyppocastanus* che contiene l'escina, una saponina con proprietà vasoprotettici e vasocostrittrici come suggerito nello studio Raffetto JD, Khalil RA.: Ca(2+)-dependent contraction by the saponoside escin in rat vena cava: implications in venotonic treatment of varicose veins. *J Vasc Surg.* 2011; 54(2):489-96. Epub 2011 Apr 16. L'aggiunta di saponine è utile anche perché per migliorare la biodisponibilità, sia a livello intestinale che plasmatico, delle altre sostanze usate nelle composizioni in quanto si abbassa la tensione superficiale delle sistemi dispersi contenenti la composizione.

fm

Per potenziare l'azione antinfiammatoria è stata usata *Curcuma longa* che contiene curcuminoidi probabilmente responsabili dell'azione antiinfiammatoria come suggerito nel lavoro di Julie S. Jurenka: Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research. Alt. Med. Review 14, 2, 2009, 141-153.

Secondo la presente invenzione una tipica composizione contiene Diosmina al 92% (W/W) ed Esperidina al 93% (W/W) preferibilmente nella forma di estratti dai frutti di *Citrus aurantium* L. e ciascuna sostanza è presente fino ad un massimo di 300 mg/giorno. Un estratto in etanolo 60° da *Ruscus aculeatus* fino ad un massimo di 50 mg con saponine (come ruscogenina) tra il 3% (W/W) e il 10% (W/W). Un estratto in etanolo 60° da *Hieracium pilosella* con un contenuto superiore all'1% di flavonoidi tra cui luteolina e suoi derivati come luteolina-7-O-glucoside. Un estratto in etile acetato di *Curcuma longa* contenente tra il 90% (W/W) e il 95% (W/W) di curcuminoidi. Un estratto in etanolo: acqua (70:30) da semi di *Aesculus hyppocastanus* contenente tra il 15% (W/W) e il 25% (W/W) di glicosidi triterpenici tra cui escina. Un estratto acquoso da *Taraxacum officinale* Web. Contenente tra il 15% (W/W) e il 25% (W/W) di inulina.

## ESEMPIO 2

In una composizione preferita gli estratti secchi delle droghe *Citrus aurantium*, *Aesculus hyppocastanus*, *Ruscus aculeatus*, *Hieracium pilosella*, *Curcuma longa*, *Taraxacum officinale* Web sono usati per migliorare il drenaggio dei liquidi in soggetti che soffrono di insufficienza venosa. La composizione differisce dalle precedenti per l'aggiunta di quantità di droghe come *Hieracium pilosella* e/o

*Taraxacum officinale* in grado di potenziare il drenaggio dei fluidi corporei. Nell'insufficienza venosa il drenaggio locale dei vasi è particolarmente importante per eliminare i liquidi trasudati sia dalle vene più declivi che dai vasi linfatici. La pressione idrostatica impedisce anche al sistema linfatico di drenare questi liquidi extravasali che con il tempo, essendo anche di natura infiammatoria, si organizzano creando fibrosi. *Hieracium pilosella* da studi etnobotanici è nota per le sue proprietà diuretiche e può essere utile per contrastare i rossori cutanei come suggerito da L. Tognetti, S. Giorgini, and T. Lotti. Erythema multiforme-like eruption from a slimming drug preparation cutaneous adverse drug reaction. Indian Dermatol Online J. 2011 Jul-Dec; 2(2): 78–81. Anche il *Taraxacum officinale* Web può essere utile per il drenaggio dei liquidi come osservato da B.A. Clare, R.S. Conroy, and K. Spelman: The Diuretic Effect In Human Subjects Of An Extract Of *Taraxacum Officinale* Folium Over A Single Day. The Jour. Altern. Compl. Med. Vol. 15, 8, 2009, 929–934.

Una tipica composizione dovrebbe essere in capsula, compressa, bustina e potrebbe anche essere spary mentre i tentativi di ottenere forme effervescenti con sali inducevano un aumento della pressione arteriosa. Poiché alcune delle sostanze usate risultano sgradevoli al gusto la composizione in compresse prevede l'uso di aromatizzanti e siccome alcune droghe in polvere sono voluminose (per es. la curcuma) devono essere addizionati glidanti e/o lubrificanti. Come antiossidante viene aggiunta la vitamina C che è suggerita utile per il trofismo delle vene da F. Luo, Q. Lv, Y. Zhao, G. Hu, G. Huang, J.Zhang, C. Sun, X. Li and K. Chen: Quantification and Purification of Mangiferin from Chinese Mango (*Mangifera indica* L.) Cultivars and Its Protective Effect on

Human Umbilical Vein Endothelial Cells under H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> -induced Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 11260-11274.

Nella composizione preferita sono state preparate delle capsule di tipo 0  
contenenti un estratto secco di *Citrus aurantium* titolato con 100÷150 mg  
5 Esperidina 90% (W/W); 100÷150 mg di Diosmina 92% (W/W); 25÷60 mg di un  
estratto secco da *Ruscus aculeatus* con saponine 5% (W/W); 25÷100 mg di un  
estratto secco da *Aesculus hyppocastanus* con Escina 20% (W/W), 80÷200 mg  
di acido ascorbico; 50÷120 mg di un estratto secco da *Hieracium pilosella*  
contenente 1% (W/W) di flavonoidi e da 0÷120 mg di un estratto secco da  
10 *Taraxacum officinale* Web con inulina 22% (W/W).

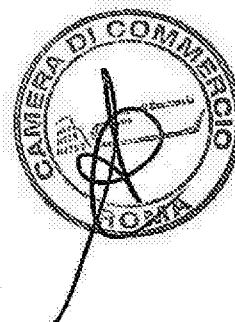
### ESEMPIO 3

Per identificare una composizione alternativa alle precedenti ci si è basati sulla  
comparazione dei dati di coorte di soggetti affetti da insufficienze venose,  
abituati ad assumere nutraceutici oltre che farmaci. Sulla base dell'analisi dei  
15 vari prodotti assunti (farmaci, integratori alimentari, preparazioni galeniche e  
cosmetici) si è stabilita la seguente composizione: Esperidina e Diosmina  
titolate al meno al 90% devono essere presenti in un rapporto complessivo  
1:0,9 (w/w) e tale che in ogni singola dose, indipendentemente da quella  
giornaliera, il rapporto tra il peso totale di Esperidina più Diosmina rispetto al  
20 totale della composizione sia compreso tra 0,4 e 0,6. Per quanto riguarda il  
peso degli altri ingredienti, intesi come estratti secchi (E.S.) titolati, devono  
essere ciascuno nei seguenti rapporti proporzionali rispetto al totale del  
dosaggio: E.S. con Escina tra 0,1 e 0,2; E.S. con ruscogenine tra 0,05 e 0,1; E.S.  
con curcuminoidi tra 0,05 e 0,2; coenzima Q10 tra 0,05 e 0,16. Quando la  
25 composizione è stata definita si aggiunge la massima quantità possibile di acido

ascorbico considerando la tecnica farmaceutica della formulazione utilizzata e  
l'apporto massimo consentito per legge.

*Sanpaulo*

5




## RIVENDICAZIONI

1 Composizioni contenenti rutina e luteolina in una miscela tale che riduce l'espressione del gene codificante per l'IL1-beta, utile per le persone che soffrono di flebopatie. Nelle composizioni, rutina e luteolina sono aggiunte pure o preferibilmente come estratto secco titolato di *Hieracium pilosella* e/o *Taraxacum officinale* Web. Le composizioni associano a rutina e luteolina uno o più tra acido ascorbico, diosmina, esperidina da un estratto secco di *Citrus aurantium*, escina da un estratto secco di *Aesculus hyppocastanus*, ruscogenine da un estratto secco di *Ruscus aculeatus*; curcuminoidi da *Curcuma longa*; coenzima Q10, in modo che le composizioni abbiano applicazione farmaceutica, alimentare e nutrizionale, cosmetica, in grado di aumentare il benessere di una persona affetta da insufficienza venosa.

2 composizioni secondo la rivendicazione 1 con un effetto fisiologico anti-infiammatorio utile nelle flebopatie da stasi ed infiammatorie.

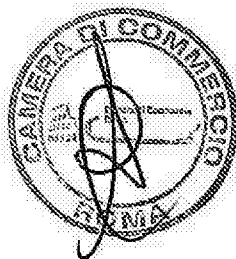
3 composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2 contenenti diosmina 92% (W/W) ed esperidina 93% (W/W) estratto secco dai frutti di *Citrus aurantium* L. e ciascuna molecola presente fino al massimo apporto permesso dalla normativa vigente. Un estratto in etanolo 60° da *Ruscus aculeatus* fino ad un massimo di 50 mg contenente saponine (ruscogenine) tra il 3% (W/W) e il 10%(W/W). Un estratto in etanolo 60° da *Hieracium pilosella* con un contenuto superiore all'1% di flavonoidi tra cui luteolina e suoi derivati come la luteolina-7-O-glucoside. Un estratto in etile acetato di *Curcuma longa* contenente tra il 90% (W/W) e il 95% (W/W) di curcuminoidi. Un estratto in etanolo: acqua (70:30) da semi di *Aesculus hyppocastanus* contenente tra il 15% (W/W) e il 25% (W/W) di glicosidi triterpenici tra cui escina. Un estratto acquoso da *Taraxacum officinale* Web. Contenente tra il 15% (W/W) e il 25% (W/W) di inulina.



4 composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2 dove Esperidina e Diosmina, pure o come estratti secchi aventi titolo minimo 90%, devono essere presenti in un rapporto 1:0,9 (w/w) e tale che l'ammontare di Esperidina più Diosmina rispetto al peso totale della dose sia compreso tra 0,4 e 0,6. Per quanto riguarda il peso degli altri ingredienti, aggiunti puri o come estratti secchi (E.S.), devono essere ciascuno nei seguenti rapporti proporzionali rispetto alla dose totale: l'E.S. contenente Escina (titolo 20%) tra 0,1 e 0,2; E.S. con ruscogenine (titolo 5%) tra 0,05 e 0,1; E.S. con curcuminoidi (titolo 95%) tra 0,05 e 0,2; coenzima Q10 tra 0,05 e 0,16. Quando la composizione è definita si aggiunge la massima quantità possibile di acido ascorbico considerando la tecnica farmaceutica della formulazione utilizzata e l'apporto massimo consentito dalla vigente normativa.

5 composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2 contenenti estratto secco di frutti da *Citrus aurantium* con 100÷150 mg Esperidina 90% (W/W); 100÷150 mg di Diosmina 92% (W/W); 25÷60 mg di un estratto secco del rizoma da *Ruscus aculeatus* con saponine 5% (W/W); 25÷100 mg di un estratto secco dei semi da *Aesculus hyppocastanus* con Escina 20% (W/W), 80÷200 mg di acido ascorbico; 50÷120 mg di un estratto secco della pianta da *Hieracium pilosella* contenente 1% (W/W) di flavonoidi e da 0÷120 mg di un estratto secco della pianta da *Taraxacum officinale* Web con inulina 22% (W/W).

6 composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2 nella forma di capsule, compresse, bustine, spray.



Sanjay Ramakrishna