



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

UIBM

| | |
|---------------------------|------------------------|
| DOMANDA NUMERO | 101995900480761 |
| Data Deposito | 24/11/1995 |
| Data Pubblicazione | 24/05/1997 |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|----------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|
| A | 61 | K | | |

Titolo

METODO PER LA RIVELAZIONE DI CATECOLAMINE DURANTE IL RITMO CIRCADIANO, USO DI DETTO METODO PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DI MALATTIE NERVOSE E DI STATI DI STRESS

DESCRIZIONE

RM95A000770

a corredo di una domanda di brevetto di invenzione dal titolo:

"Metodo per la rivelazione di catecolamine durante il ritmo circadiano, uso di detto metodo per la diagnosi e la terapia di malattie nervose e di stati di stress"

a nome: VASSILIEV VITALI

inventore: lo stesso richiedente

La presente invenzione concerne un metodo per la rivelazione di catecolamine durante il ritmo circadiano e l'uso di detto metodo per la diagnosi e la terapia di malattie nervose e di stati di stress.

Più in particolare l'invenzione riguarda un metodo per la misurazione della escrezione dinamica, in relazione al bioritmo circadiano, nelle urine di catecolamine (KA), preferibilmente di adrenalina (A), noradrenalina (NA), dopamina (DA) e del loro precursore comune LEVODOPA (L-DOPA), prima e dopo somministrazione di una quantità determinata di L-DOPA, da utilizzarsi per la diagnosi, la terapia e la prognosi di stati di stress e di patologie nervose legate al sistema simpatico-adrenergico.

E' noto l'uso della dopamina nella terapia di alcune malattie nervose. In pazienti affetti dal Morbo di Parkinson, la somministrazione di L-DOPA dà, in alcuni casi, risultati efficaci. Tuttavia, con il passare del tempo, si osserva la necessità di aumentare progressivamente le dosi, una diminuzione degli effetti terapeutici ed un incremento di effetti collaterali gravi e la comparsa di fenomeni di tossicità.

Ing. Bassano G. Ranardo
Roma 29.05

In altre malattie del sistema nervoso, come lesioni motorie di diversa origine, i risultati sono ancora meno soddisfacenti.

Si ritiene che una misurazione accurata dei livelli di catecolamine nell'organismo sia indispensabile per una diagnosi ed una terapia mirata delle patologie nervose di origine simpatico-adrenergica.

L'autore della presente invenzione ha messo a punto un metodo per la misurazione nelle urine durante il ritmo circadiano di catecolamine. Il metodo è in grado di correlare variazioni della escrezione biodinamica delle catecolamine con stati di stress e di caratterizzare biochimicamente patologie nervose e psichiche, conducendo ad una biocorrezione delle stesse. Solo con tale metodo è possibile definire la dose appropriata, secondo un principio tipo "chiave-serratura"; è stato osservato infatti che variazioni anche minime delle dosi possono provocare una diminuzione dell'efficacia della terapia e anche un peggioramento della patologia.

Forma pertanto oggetto della presente invenzione un metodo per la misurazione durante il ritmo circadiano di catecolamine escrete in fluidi biologici, comprendente le fasi di:

- prelevare detto fluido biologico almeno tre o quattro volte nelle 24 ore ad intervalli, rispettivamente di 6-10 ore o di 4-8 ore, per ottenere campioni;
- effettuare una misurazione quantitativa delle catecolamine in detti campioni.

Preferibilmente detto fluido biologico comprende urina.

Ing. Barzani G. Ranardo
Roma s.p.a.

Preferibilmente dette catecolamine comprendono adrenalina, noradrenalina, dopamina e il loro precursore, L-DOPA.

Preferibilmente detta misurazione quantitativa di catecolamine avviene a mezzo di tecniche cromatografiche. Più preferibilmente dette tecniche cromatografiche comprendono cromatografia liquida o cromatografia su strato sottile.

In un aspetto preferito dell'invenzione detto metodo viene ripetuto dopo somministrazione al paziente di L-DOPA o di preparato comprendente L-DOPA in quantità comprese tra 0.05 g e 1.0 g. Preferibilmente dette quantità di L-DOPA sono comprese tra 0.1 g e 0.5g.

E' compreso nell'ambito della presente invenzione l'uso della metodica descritta per la diagnosi di patologie legate a stress e per la caratterizzazione biochimica di patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico.

E' ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della metodica descritta per la terapia di patologie legate a stress e di patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico.

Costituisce ulteriore oggetto dell'invenzione l'uso di catecolamine per la preparazione di un medicamento da utilizzarsi per la diagnosi e la terapia di patologie legate a stress e di patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico, in cui le dosi di somministrazione sono minori 1 g. Preferibilmente dette dosi sono comprese tra 5mg e 400mg per giorno. Più preferibilmente dette dosi sono somministrate per via orale. Ancora più preferibilmente dette dosi

Ing. Romano G. Romano
Roma s.p.a.

sono definite dopo misurazione dei livelli di catecolamine secondo la metodica della presente invenzione.

Sempre secondo la presente invenzione detto medicamento può comprendere anche altri principi attivi, preferibilmente corticoidi.

Rientra nell'ambito dell'invenzione una composizione per la terapia delle patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico comprendente catecolamine in dosi comprese tra 5mg e 400mg. Preferibilmente detta composizione comprende corticoidi.

Nell'ambito della presente invenzione le patologie del sistema nervoso simpatico-adrenergico comprendono: isteria, nevralgia, nevrosi degli stati ossessivi, parossismo, crisi simpatico-adrenergiche, sindrome ipotalamica, iperattivazione della escrezione di adrenalina e noradrenalina, iperattivazione generale del sistema simpatico-adrenergico, disturbi del sonno, morbo di Parkinson, schizofrenia, sindrome di Vassiliev, sindrome di Shoshima-Vassiliev, paralisi di varia natura, sclerosi multipla e altre malattie demielinizzanti, autismo, micro-macrocefalie, morbo di Alzheimer.

La presente invenzione verrà ora descritta a titolo illustrativo ma non limitativo.

Adrenogramma

Si assume come base la misurazione sincronica in aliquote di urina del contenuto di A, NA, DA e L-DOPA a mezzo di cromatografia liquida, in relazione al bioritmo circadiano (8-12: mattino; 12-16: giorno; 16-22: sera; 22-8: notte). La misurazione del contenuto di catecolamine

Ing. Barrano & Ranardo
Roma s.p.a.

può essere effettuata con diversi metodi alternativi, compresa anche la cromatografia su strato sottile.

Durante la raccolta delle urine al paziente non è permesso: ingerire farmaci o vitamine; fare analisi del sangue prelevato dalle vene o attraverso altri procedimenti, che possono provocare stress; mangiare cibi salati, banane; effettuare un lavoro fisico o neuro-emozionale insolito; ecc.

In alcuni casi, uno o due giorni prima dei prelievi, è auspicabile la sospensione della somministrazione di farmaci, compresi quelli comprendenti L-DOPA, annotando altrimenti le dosi e gli orari di assunzione.

Si raccolgono le urine alle ore indicate in un contenitore graduato per stabilire la diuresi, si aggiunge un conservante (per es. 5ml di 1N HCl) e si congelano i campioni.

Dopo avere effettuato le misurazioni, si tracciano dei grafici dove lungo un asse orizzontale vengono segnati gli intervalli di tempo, e lungo un asse verticale le concentrazioni della sostanza corrispondente in ng/min.

Per il confronto si prendono i dati clinici di persone sane di età equivalente (tabella 1 e 2).

Tabella 1

Escrezione nelle urine di catecolamine e del loro precursore L-DOPA in una persona sana ($\mu\text{g}/24$ ore)

| Età, anni | A | NA | DA | L-DOPA |
|-----------|-----------------|-----------------|----|--------|
| 3-8 | 1,04 \pm 0,06 | 1,29 \pm 0,11 | -- | -- |

Ing. Barzani & Zanardo
Roma s.p.a.

| | | | | |
|-------|----------|-----------|--------|--------|
| 8-14 | 3,01±1,4 | 16,0±7,71 | 180±38 | 58±11 |
| 14-25 | 3,9 ±1,7 | 20 ±3,2 | 210±46 | 62±9,0 |
| 25-50 | 3,2 ±1,8 | 13,0±3,2 | 200±45 | 50±12 |
| 50-60 | 3,0 ±0,9 | 9,8 ±2,6 | 150±22 | 46±9 |
| 60-85 | 3,8 ±1,2 | 8,0 ±2,4 | 280±49 | 25±2,8 |

Tabella 2

Escrezione nelle urine di catecolamine e del loro precursore L-DOPA in una persona sana in relazione al bioritmo circadiano ng/min.

| Ore | 8-12 | 12-16 | 16-22 | 22-8 |
|--------|----------|---------|----------|---------|
| A | 3,9±1,6 | 2,4±0,6 | 4,1±1,8 | 1,2±0,2 |
| NA | 10,1±3,2 | 7,1±0,4 | 13,1±3,4 | 3,0±0,6 |
| DA | 140±18 | 100±12 | 180±21 | 82±16 |
| L-DOPA | 48±11 | 36±9,0 | 52±13 | 21±7 |

In caso di necessità, le misurazioni vengono effettuate anche dopo somministrazione di 0.1 gr di L-DOPA, secondo le modalità seguenti.

Al mattino del secondo giorno dopo la raccolta delle urine per l'adrenogramma di controllo, si somministrano per via orale 0,1 gr di L-DOPA, ingerendo successivamente un po' di acqua. In seguito si raccolgono le urine nella maniera descritta per l'adrenogramma di controllo per definire il contenuto di KA e L-DOPA.

Le indicazioni per effettuare la prova con 0,1 gr di L-DOPA sono: definizione dello stato funzionale e fisiologico e di reattività del sistema simpatico-adrenergico in una persona sana in

Ing. Barzani & Zanardo
Roma s.p.a.

stato di affaticamento, stress etc., nonché la diagnostica differenziata di una serie di patologie.

Una volta che è stata effettuata una diagnosi della patologia, si effettua un adrenogramma dopo somministrazione, come sopra, di 0,5 gr di L-DOPA, ottenendo così una definizione clinica della carenza di KA nei pazienti. La decifrazione clinica della prova si realizza secondo la regola delle "3 croci":

- 0 non c'è reazione (probabilità di malattia a eziologia non dopaminica); la cura, probabilmente, non sarà efficace;
- + riduzione della spasticità generale, in particolare delle braccia, reazione ipercalorica della testa, delle braccia, delle gambe);
- ++ reazione ipercalorica delle braccia e delle gambe, significativa riduzione della spasticità delle braccia, fino ad ottenere che si aprano, si alzino, riduzione dello strabismo, delle paresi del viso, comparsa dei movimenti delle gambe; il paziente per la prima volta si mette a sedere, migliora la loquela; sta meglio in piedi;
- +++ il paziente può sedere, stare in piedi e camminare senza appoggio; i cambiamenti sono strabilianti.

Quanto più è evidente la reazione alla prova, tanto più è breve il periodo di tempo dopo il quale è possibile prognosticare l'effetto della cura. Grazie a questa prova la carenza di dopamina si riduce temporaneamente (per 1 ora) e si induce il sistema dopaminergico. Dopo 60-90' l'effetto di solito scompare. La reazione positiva alla prova

Ing. Barzani G. Zanardo
Roma s.p.a.

è il segnale della possibilità di biocorrezione della carenza di dopamina ed offre la base per la valutazione della entità del deficit di dopamina.

In questo tipo di prova le condizioni neurologiche del paziente (sindromi, sintomi) vanno accuratamente controllate. Alla vigilia il paziente non deve assumere farmaci. Se il paziente ha un'età inferiore ai 5 anni vengono somministrati per via orale 0,25 gr di L-DOPA, dai 5 anni in su vengono somministrati 0,5 gr di L-DOPA. Dopo la somministrazione del preparato sono necessari 30 minuti di rilassamento al caldo, in posizione supina. Dopo si effettua una seconda visita di confronto ed il risultato viene valutato in base al sistema delle 3 croci.

L'adrenogramma consente di individuare il tipo biologico di patologia nervosa e di classificarlo in:

Tipo A: Adrenergico. Si caratterizza con ansia, fobia. Nell'adrenogramma predomina la escrezione di adrenalina.

Tipo NA: Noradrenergico. Si caratterizza con l'ipocondria, è un leader. Nell'adrenogramma predomina l'escrezione di noradrenalina.

Tipo A+NA: Misto. Ansioso e ipocondriaco, iperreattivo. Nell'adrenogramma c'è un'elevata escrezione di A e NA.

Diversi sintomi e sindromi possono essere diagnosticati tramite l'interpretazione dei dati dell'adrenogramma.

In casi di isteria, nell'adrenogramma si nota una elevata escrezione di adrenalina; oscillazioni molto evidenti di noradrenalina nei tipi noradrenergici e nei tipi misti con tendenza a mantenere il ritmo delle 24 ore.

Ing. Burrano G. Riccardo
Roma s.p.a.

In casi di nevrastenia, per la donna è caratteristica la alterazione del ritmo giornaliero di escrezione di adrenalina, ma in grado minore rispetto alla isteria, con oscillazioni anche meno evidenti dell'escrezione di noradrenalina. Per l'uomo è caratteristica una maggiore integrità del ritmo giornaliero di adrenalina.

In casi di nevrosi degli stati ossessivi, gli adrenogrammi sono specifici per uomini e donne appartenenti a biotipi diversi: per le donne del tipo A sono caratteristici il livellamento del ritmo delle catecolamine o il calo monotono della escrezione di adrenalina dal mattino fino alla notte nel conservare il ritmo delle 24 ore di noradrenalina; per le donne del tipo NA è tipico lo spostamento dei massimi della escrezione di adrenalina durante il giorno. Negli uomini del tipo NA il ritmo giornaliero di adrenalina è più stabile che nelle donne.

In casi di parossismo, si evidenzia negli adrenogrammi una elevata escrezione di adrenalina e una diminuzione dell'escrezione di noradrenalina; è tipica la escrezione parossistica di adrenalina al mattino e alla sera; talvolta si nota anche una riduzione del rapporto noradrenalina:adrenalina fino a 1 o, addirittura fino a 0, laddove in persone sane della stessa età il rapporto è normalmente tra 3 e 4.

Durante le crisi simpatico-adrenergiche (crisi SA), si possono individuare tipi adrenergiche (crisi A), noradrenergiche (crisi NA) e miste (crisi A+NA). Le manifestazioni delle crisi SA sugli adrenogrammi sono specifiche per le donne e per gli uomini. In base agli adrenogrammi è possibile anche stabilire il momento in cui le crisi cominciano, la loro intensità e frequenza.

Ing. Barzani G. Ranardo
Roma s.p.a.

La sindrome ipotalamica si individua sugli adrenogrammi con valori specifici per gli uomini e per le donne, in forme diverse: compensata, acuta, in disequilibrio, traumatica, neuroinfettiva, endocrina.

Gli adrenogrammi consentono anche di differenziare la sindrome ipotalamica dall'interessamento ipotalamico.

Gli adrenogrammi individuano due tipi di esaurimento del sistema simpatico adrenergico:

- 1) iperattivazione della escrezione di adrenalina e noradrenalina con un brusco abbassamento delle riserve di dopamina e L-DOPA;
- 2) iperattivazione generale, con esaurimento del sistema simpatico adrenergico e dei suoi elementi e una bassa escrezione di tutte le catecolamine e L-DOPA. L'esaurimento del sistema simpatico adrenergico si individua anche con la effettuazione della prova con 0,1 gr di L-DOPA.

Gli adrenogrammi sono anche rilevanti nella diagnosi di alcuni disturbi del sonno, evidenziando la relazione tra una elevata escrezione di adrenalina e sogni agitati, ed anche frequenti parossismi e crisi simpatico-adrenergiche notturne.

Gli adrenogrammi permettono di differenziare i sintomi del morbo di Parkinson, che sorge come risultato della errata assunzione di farmaci neurolettici e di altri preparati. A questo scopo è indicativa anche una prova con 0,75 gr di L-DOPA, in cui negli ammalati di parkinsonismo vengono espulse le catecolamine, formate da L-DOPA esogeno, in quantità minori rispetto alle persone sane.

Ing. Bassano & Ranardo
Roma s.p.a.

In sintesi l'adrenogramma, insieme alle prove funzionali con L-DOPA negli ammalati affetti da malattie nervose, consente di individuare le alterazioni di sintesi di dopamina e di valutare il grado della sua affezione, specifico per ogni malattia.

Con questo metodo sono state evidenziate nuove funzioni della dopamina e la sua diretta partecipazione:

- nel recupero del tessuto nervoso e neuro-muscolare;
- nel recupero dell'udito, della loquela, della vista;
- nella ripresa e sviluppo delle facoltà intellettive, fino all'annullamento della diagnosi di oligofrenia e di patologie simili;
- nel recupero delle funzioni degli organi pelvici;
- nella ripresa della potenza sessuale;
- nell'aumento dello sviluppo dello scheletro e in particolare del volume del cranio, in caso di microcefalia.

Le prove con 0,1 gr di L-DOPA, insieme alla analisi dell'adrenogramma, permettono di valutare in maniera più appropriata la capacità di sintesi e la reattività del sistema simpatico-adrenergico, e di individuare difetti specifici in presenza di diverse patologie, di studiare l'attività simpatico-adrenergica in funzione dell'età, in persone sane anziane, ed anche in varie forme e stadi di patologie collegate all'età.

La metodica consente di individuare:

- in persone sane di età giovanile o media, un moderato aumento della sintesi di catecolamine e di L-DOPA;
- in persone sane di età avanzata, la iperattività della sintesi di DA;

Ing. Barrano S. Zanardo
Roma s.p.a.

- negli ammalati affetti da malattia ipertonica di età media, un abbassamento della reattività del sistema simpatico adrenergico;
- negli ammalati affetti da malattia ipertonica di età avanzata e anziana, una soppressione della sintesi delle catecolamine;
- negli ammalati con ipertonia sistolica di età avanzata un aumento della sintesi di catecolamine, eccetto che di DA;
- negli ammalati affetti da schizofrenia, una reazione specifica iperattiva del sistema simpatico adrenergico, che si manifesta in una sintesi intensa di DA basale, permettendo la differenziazione della schizofrenia da altre malattie neuropsichiche;
- negli ammalati di ulcera una reazione paradossale del cambiamento della sintesi di catecolamine, che si evidenzia nella sua soppressione nelle ore del giorno e della notte;
- nelle persone occupate per anni in attività neuroemozionali di notte e di giorno, un abbassamento della escrezione di base di noradrenalina (spesso anche di adrenalina), durante il riposo di giorno, e la dipendenza della escrezione delle catecolamine dalla tensione del lavoro, perfino in casi di adattamento pluriennale ai lavori di notte, ed anche una reazione di rilassamento del sistema simpatico-adrenergico, quando i cambiamenti avvengono non durante il lavoro stesso, ma nel momento successivo di riposo, ed il ripristino dell'attività simpatico-adrenergica dopo un lavoro diurno e in particolare, notturno avviene solo il secondo giorno di riposo, evidenziando un più difficile adattamento dell'uomo al lavoro durante la notte, che non durante il giorno;

Ing. Barzani & Zanardo
Roma s.p.a.

- la influenza della tensione neuro-emozionale, che può causare vari tipi di cambiamenti dell'attività simpatico-adrenergica fino alla sua deformazione, a seconda della forma e dello stadio della patologia, per esempio, in ammalati affetti da malattia ipertonica e da ulcera duodenale.

Con gli adrenogrammi è possibile studiare la influenza dei carichi fisici sulla attività simpatico-adrenergica. Questo ha permesso di individuare:

- a) in caso di carichi fisici, la correlazione tra la intensità del carico fisico ed il grado di attivazione del sistema simpatico adrenergico;
- b) in caso di sviluppo dell'affaticamento, il cambiamento di reazione del sistema simpatico adrenergico in risposta ai carichi fisici: in condizioni di affaticamento acuto la intensificazione del sistema in risposta al carico fisico può mancare, mentre in condizioni di affaticamento cronico, nei periodi di tranquillità relativa, l'attività simpatico-adrenergica si abbassa;
- c) l'adattamento di uno sportivo all'attività della gara, che si accompagna all'abbassamento del grado di attivazione del sistema simpatico-adrenergico (tipo ipometabolico di cambiamenti) in risposta al carico, nella crescita dei risultati sportivi.

La metodologia permette di studiare il ritmo giornaliero dell'attività simpatico-adrenergica in condizioni di relativa tranquillità, a seconda dell'età, consentendo di individuare il ritmo circadiano di escrezione delle catecolamine libere e globali e dei loro precursori (tranne la escrezione della noradrenalina collegata).

Ing. Bassano G. Zanardo
Roma 1961

La metodologia permette di studiare la influenza sul ritmo circadiano del sistema simpatico adrenergico di una serie di fattori di stress, permettendo di individuare, ad esempio:

- a) alterazioni del ritmo circadiano in caso di lavoro impegnativo dal punto di vista neuro-emozionale sia di notte che di giorno, con l'osservazione di una normalizzazione dei valori solo nel secondo giorno di riposo;
- b) reazioni di rilassamento del sistema simpatico adrenergico in sportivi, in cui il ritmo giornaliero che, in condizioni di relativa tranquillità viene conservato, cambia sotto l'influenza di carichi intensi di allenamento e di gare, e permette anche di osservare l'ampiezza dell'oscillazione dell'escrezione di adrenalina, che si riflette indirettamente sul valore "adrenergico" della vita dello sportivo;
- c) la deformazione del ritmo giornaliero di catecolamine e l'alterazione della reazione del sistema simpatico adrenergico ai carichi per allenamento e gare durante alcuni giorni in caso di cambiamento di fuso orario (in volo, ad esempio).

La prova con L-DOPA, o con preparato comprendente L-DOPA, da 30 mg a 500 mg, serve per individuare le reazioni dell'organismo dopo la somministrazione di L-DOPA esogeno. L'analisi di questa reazione permette di prognosticare la possibilità e la efficacia della correzione delle alterazioni della sintesi di DA in pazienti affetti da diverse malattie nervose.

Esempi di utilizzazione degli adrenogrammi.

Gli adrenogrammi possono essere ampiamente utilizzati:

Ing. Barzani G. Zanardo
Roma 2/1/1961

1) per la oggettivazione dell'uomo e la prognosi della sua salute, della sua capacità di resistenza agli stress, cosa che può essere molto utile nella selezione del personale, in particolare per i lavori con turni di notte e impegnativi dal punto di vista neuro-emozionale (controllori del traffico aereo, operatori, aviatori, astronauti, ecc.) e dello stress fisico (sportivi ed altri), ed anche per la oggettivazione del paziente con la individuazione di sindromi e sintomi che spesso non si possono stabilire con altri metodi;

2) per la diagnostica differenziata delle nevrosi, in particolare per la delimitazione delle psicosi dalle condizioni limite e della schizofrenia dalle altre malattie neuro-psichiche, e per una oggettivazione della influenza dei metodi di cura, tra cui:

- a) training autogeno;
- b) ginnastica rilassante curativa e respiratoria sulla base del sistema yoga;
- c) agoriflessoterapia;
- d) ipnosi;
- e) dietoterapia di scaricamento, che comprende un periodo di digiuno dai 5 ai 10 giorni;
- f) cura del sonno;
- g) idrotermopressione;

per stabilire la efficacia della cura; per la prognosi dello stato di salute dei pazienti;

3) per la utilizzazione nella pratica della cura di metodologie matematiche, per esempio nella scelta di un piano di cura, nel quale

Ing. Barzani & Zanardo
Roma s.p.a.

sono presenti imprecisioni, proprie delle valutazioni soggettive del medico. In questi casi lo studio dei vari livelli del sistema simpatico adrenergico può essere la premessa per la algoritmizzazione dei dati ricevuti e la loro introduzione nel sistema umano meccanico;

4) nella elaborazione ed utilizzazione dei metodi di biocorrezione, e in particolare:

- calcolo sulla base del metodo degli adrenogrammi delle microdosi somministrate di preparato contenente L-DOPA, in quantità da 0,005 gr (5 mg) fino a 0,4 gr (400 mg), a seconda del grado di affezione della sintesi di DA, dello stato fisiologico, della patologia del suo stadio, indipendentemente dalla età, dal sesso e dal peso del paziente.

In una serie di malattie (paralisi, sclerosi multiple ad altro) il preparato contenente L-DOPA può essere assunto sia allo stato puro, sia insieme a corticoidi. In questo caso è possibile ridurre le dosi di corticoidi in alcune volte, conservando la loro piena efficacia terapeutica. Queste sostanze possono essere assunte insieme a scopo stimolante, quando la biocorrezione procede lentamente.

La seguente Tabella 3 illustra alcuni dosaggi utilizzati in terapie di successo con L-DOPA.

| Tabella 3 | | |
|-----------------------------|-----------|--|
| Malattia | mg/giorno | Cura |
| Sindrome Shoshina-Vassiliev | 50-400 | dopo la ripresa clinica la somministrazione continua |
| Sindrome Vassiliev | 30-350 | dopo la guarigione la somministrazione viene sospesa |
| Paralisi cerebrali | 10-380 | come sopra |
| Encefalopatie | 10-380 | come sopra |

Ing. Barzani G. Riccardo
Roma 1948

| | | |
|---|--------|------------|
| Scirosi multiple ed altre malattie demielinizzanti | 5-350 | come sopra |
| Miopatie e atrofia cerebrale | 5-400 | come sopra |
| Paralisi post-ictus | 5-350 | come sopra |
| Paralisi post- traumatiche | 5-400 | come sopra |
| Epilessie | 5-450 | come sopra |
| Paralisi facciali | 5-400 | come sopra |
| Conseguenze della meningite e di altre malattie infettive | 5-450 | come sopra |
| Autismo | 5-350 | come sopra |
| Micro-macrocefalia | 10-300 | come sopra |
| Morbo di Alzheimer | 5-400 | come sopra |
| Nevrosi | 10-300 | come sopra |
| Paralisi post- traumatiche in animali | 5-900 | come sopra |

La biocorrezione può essere utilizzata in vari campi della medicina e della veterinaria, in particolare:

- per la cura di animali con paralisi ed epilessia, anche di origine post-infettiva e post-traumatica. I preparati contenenti L-DOPA vengono somministrati insieme a preparati che eliminano la ipersintesi di adrenalina e noradrenalina, come ad esempio il valium, nonché con microdosi di corticoidi. Il dosaggio di preparato contenente L-DOPA è compreso tra 20mg e 350mg assunti in due-tre volte al giorno. Il valium, invece, viene assunto nell'arco delle 24 ore nel dosaggio prescritto;

Ing. Barzani & Zanardo
Roma s.p.a.

- per combattere la stanchezza in persone sane, in particolare sportivi; in questi casi si somministrano 0.5-1.0 g o più di L-DOPA, una volta al giorno di mattina per alcuni giorni;
- per l'aumento della resistenza di una persona ad un lungo digiuno (7 o più giorni); si somministrano 0.5-1.0 g o più di L-DOPA, una volta al giorno di mattina per alcuni giorni;
- in caso di nevrosi, si somministrano 0.5-1.0 g o più di L-DOPA, una volta al giorno per alcuni giorni;
- in caso di malattie nervose ad eziologia dopaminica.

La seguente Tabella 4 riporta alcuni dei dati in percentuale di efficacia della cura.

Tabella 4

| Malattia | % |
|--------------------------------------|-----|
| Sindrome Shoshina-Vassiliev | 100 |
| Sindrome Vassiliev | 100 |
| Sclerosi multiple | 55 |
| Paralisi cerebrali | 75 |
| Encefalopatie | 75 |
| Miopatie | 55 |
| Paralisi post-traumatiche | 60 |
| Paralisi post-ictus | 60 |
| Epilessie | 63 |
| Paralisi facciali | 50 |
| Autismo | 65 |
| Micro-macrocefalie | 60 |
| Morbo di Alzheimer | 45 |
| Conseguenze della meningite | 45 |
| Paralisi post-traumatiche in animali | 65 |

Ing. Barzani & Zanardo
 Roma s.p.a.

La presente invenzione è stata descritta, a titolo illustrativo ma non limitativo, secondo sue forme preferite di realizzazione, ma è da intendersi che variazioni e/o modifiche potranno essere apportate dagli esperti nel ramo senza per questo uscire dal relativo ambito di protezione.

UN MANDATARIO
per se e per gli altri
Antonio Taliervo,
(No. 11 iscr. 171)
Taliervo

Ing. Barzani & Zanardo
Roma s.p.a.



RIVENDICAZIONI

1. Metodo per la misurazione durante il ritmo circadiano di catecolamine escrete in fluidi biologici, comprendente le fasi di:
 - prelevare detto fluido biologico almeno tre o quattro volte nelle 24 ore ad intervalli, rispettivamente di 6-10 ore o di 4-8 ore, per ottenere campioni;
 - effettuare una misurazione quantitativa delle catecolamine in detti campioni.
2. Metodo secondo la rivendicazione 1 in cui detto fluido biologico comprende urina.
3. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui dette catecolamine comprendono adrenalina, noradrenalina, dopamina e il loro precursore, L-DOPA.
4. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui detta misurazione quantitativa di catecolamine avviene a mezzo di tecniche cromatografiche.
5. Metodo secondo la rivendicazione 4 in cui dette tecniche cromatografiche comprendono cromatografia liquida o cromatografia su strato sottile.
6. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui detto metodo viene ripetuto dopo somministrazione al paziente di L-DOPA o di preparato comprendente L-DOPA in quantità comprese tra 0.05 g e 1.0 g .
7. Metodo secondo la rivendicazione 6 in cui dette quantità di L-DOPA o di preparato comprendente L-DOPA sono comprese tra 0.1g e 0.5 g.

Ing. Barzani G. Romano
Roma s.p.a.

8. Uso del metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per la diagnosi di patologie legate a stress e per la caratterizzazione biochimica di patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico.
9. Uso del metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 per la terapia di patologie legate a stress e di patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico.
10. Uso di catecolamine per la preparazione di un medicamento da utilizzarsi per la diagnosi e la terapia di patologie legate a stress e di patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico, in cui le dosi di somministrazione sono minori di 1g.
11. Uso di catecolamine secondo la rivendicazione 10 in cui dette dosi sono comprese tra 5mg e 400mg per giorno.
12. Uso di catecolamine secondo la rivendicazione 11 in cui dette dosi sono somministrate per via orale.
13. Uso di catecolamine secondo le rivendicazioni da 10 a 13 in cui dette dosi sono definite dopo misurazione dei livelli di catecolamine secondo la metodica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7.
14. Uso di catecolamine secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 13 in cui detto medicamento comprende anche altri principi attivi, preferibilmente corticoidi.
15. Composizione per la terapia delle patologie nervose del sistema simpatico-adrenergico comprendente catecolamine in dosi comprese tra 5 mg e 400 mg.

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

16. Composizione secondo la rivendicazione 15 comprendente
ulteriormente corticoidi.

24 NOV. 1995

Roma,

p.p.: VASSILIEV VITALI
ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A

OC

UN MANDATARIO
per se e per gli altri
Antonio Talierno
(N° d'iscr. 174)

Talierno

*Ing. Barzano' & Zanardo
Roma S.p.A.*

