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

| | |
|---|---|
| **DOMANDA NUMERO** | **102006901459345** |
| **Data Deposito** | **23/10/2006** |
| **Data Pubblicazione** | **23/04/2008** |

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

Titolo

# COMPOSIZIONI PER LA PREVENZIONE DEL DEPAUPERAMENTO DELLA FLORA INTESTINALE E DEL DANNO D'ORGANO SUCCESSIVI A TERAPIA ANTIBIOTICA

7803 M

MaB/mc

Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

**"COMPOSIZIONI PER LA PREVENZIONE DEL DEPAUPERAMENTO DELLA FLORA INTESTINALE E DEL DANNO D'ORGANO SUCCESSIVI A TERAPIA ANTIBIOTICA"**

a nome : **VELLEJA RESEARCH s.r.l.**

con sede in: Milano

* * *

## CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda composizioni contenenti ceppi probiotici, sostanze prebiotiche, complessi vitaminici con oligoelementi, licopene, glutatione ed eventualmente bioflavonoidi, per la prevenzione del depauperamento della flora intestinale e del danno d'organo successivi a terapia antibiotica.

## INTRODUZIONE

La straordinaria importanza che la flora commensale intestinale riveste per la salute, soprattutto a livello immunologico, è nota da tempo. Un soggetto sano adulto ha non meno di $10^{18}$ batteri costituenti la flora commensale gastroenterica, il 99% dei quali appartenente a circa 30-40 specie. Tale flora è composta da germi anaerobi (bifidobatteri, clostridi, batterioidi, eubatteri e cocchi Gram positivi); e germi aerobi (lattobacilli, streptococchi, stafilococchi, coliformi), distribuiti in modo crescente lungo l'asse gastroenterico, fino a raggiungere al contenuto più elevato a livello del colon (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp, *Fusobacterium* spp., *Klebsiella* spp., Stafilococchi, Lieviti ed *Escherichia coli*). Questa flora microbica commensale può essere adeguatamente suddivisa in due categorie: la flora

"residente" che è quasi invariabilmente presente e, se alterata, può essere ripristinata prontamente; e una flora "transitoria" che, al contrario, può colonizzare l'ospite per brevi periodi, anche se tende ad essere eliminata dalla competizione dei microrganismi residenti o dai meccanismi di difesa dell'ospite.

L'esatta composizione della flora intestinale è influenzata da numerosi fattori. Un importante fattore è rappresentato dalla capacità batterica di adesione alle cellule epiteliali. Alcuni batteri mostrano infatti uno spiccato tropismo (affinità) per particolari cellule epiteliali: la flora normale può allora interferire con i microrganismi potenzialmente patogeni competendo con essi per i recettori della superficie cellulare. La flora commensale può inoltre interferire con i microrganismi patogeni producendo batteriocine, sostanze che inibiscono la crescita di altri batteri (di solito della stessa specie) oppure entrando in competizione per le stesse sostanze nutritive. Grazie a questi meccanismi la flora normale rappresenta un'efficace barriera che diminuisce la probabilità di colonizzazione delle superfici dell'ospite da parte dei microrganismi patogeni ("resistenza alla colonizzazione").

Come è quindi facilmente intuibile, qualunque fenomeno capace di ridurre l'influenza che tali fattori microbici hanno nell'ecosistema gastroenterico può condurre a problemi di notevole gravità per la salute dell'individuo.

L'antibiotico-terapia ad ampio spettro elimina tutti i batteri commensali della flora gastroenterica sensibili all'agente anti-microbico impiegato. In questo caso la resistenza alla colonizzazione risulta inferiore e microrganismi potenzialmente letali sono liberi di colonizzare la mucosa. Quando il

trattamento viene interrotto, la flora residente può ristabilirsi nel tempo. Purtroppo però i Gram negativi di tipo aerobio sono più rapidi nella crescita e colonizzano le mucose prima dei Gram negativi di tipo anaerobio che, pur costituendo il 99% della flora commensale, proliferano più lentamente. In pazienti con difese immunitarie anche solo parzialmente alterate questo squilibrio può determinare una batteremia da Gram negativi. Altre conseguenze possibili legate alla soppressione della flora normale con agenti antibiotici ad ampio spettro possono essere l'eccessiva crescita di lieviti con comparsa di micosi, oppure la crescita eccessiva del batterio Gram negativo anaerobio *Clostridium difficile*, purtroppo relativamente antibiotico-resistente. La sua presenza può provocare una serie di disturbi diffusissimi che vanno dalla diarrea alla colite.

La soluzione ai problemi di depauperamento della flora intestinale, e di eventuale danno d'organo, connessi alla terapia con antibiotici, consiste convenzionalmente nella somministrazione di fermenti lattici (Lattobacilli) di varie specie. Tuttavia, come già detto, tali batteri proliferano più lentamente di quelli patogeni che si instaurano con maggiore rapidità, di conseguenza esiste la necessità di nuove preparazioni che consentano un ripristino della flora batterica rapido ed efficiente.

I prebiotici sono sostanze utilizzate per fornire una nutrizione opportuna e selettiva a ai batteri probiotici, al fine di sostenerne la resistenza, la capacità colonizzante e quella riproduttiva nell'intestino. Chimicamente le sostanze prebiotiche corrispondono a fibre alimentari non digeribili: dopo l'ingestione, esse attraversano indenni quasi tutto l'apparato gastrointestinale senza subire alcun processo digestivo. Giunte nel colon costituiscono il

substrato nutritivo privilegiato dei batteri di cui si vuole sostenere la presenza, che sono capaci di utilizzare tali sostanze e di scinderle in zuccheri semplici rendendole utilizzabili come substrato nutritivo.

I prebiotici senza dubbio maggiormente investigati sono i galattooligosaccaridi (GOS) e ai fruttoligosaccaridi (FOS). La presenza di GOS garantisce la presenza di quel substrato nutritizio fondamentale per l'equilibrio fisiologico dell'intera flora microbica. I GOS infatti, polisaccaridi non idrolizzabili, dopo degradazione (che può verificarsi solo per azione batterica) sposta il pH intestinale verso il basso contrastandone quindi l'eccessiva basicità spesso fonte di crescita di patogeni.Anche i FOS sono prebiotici di largo impiego. Chimicamente sono fruttani a corta catena, quindi solubili, con un grado di polimerizzazioni non superiore alle 5 unità glucidiche. L'aggiunta di prebiotici modifica sensibilmente la composizione del microflora intestinale causando un forte aumento della flora probiotica intestinale.

I bioflavonoidi, in particolare le proantocianidine estratte da *Vitis vinifera*, sono composti idrofili a potente azione anti-ossidante. Il licopene, estratto dalla buccia del pomodoro (*Lycopersicum aesculentum*), è un potentissimo anti-ossidante liofilo. I due composti, associati in opportuno rapporto, si sono dimostrati estremamente efficienti, come anti-ossidanti, nel contrastare lo stress ossidativo di qualunque origine.

**DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE**

Si è ora trovato che composizioni contenenti:

a) ceppi probiotici;

b) sostanze prebiotiche,

c) complessi vitaminici con oligoelementi;

d) licopene;

e) glutatione;

ed eventualmente

f) bioflavonoidi;

sono estremamente efficaci per la prevenzione del depauperamento della flora intestinale e del danno d'organo successivi a terapia antibiotica. Pertanto la presente invenzione ha per oggetto composizioni per la prevenzione del depauperamento della flora intestinale e del danno d'organo successivi a terapia antibiotica.

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, i ceppi probiotici saranno scelti tra i generi Lattobacilli, Saccaromiceti e lieviti, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*. Secondo un aspetto particolarmente preferito, i Lattobacilli saranno scelti tra *Lactobacillus acidophilus*, *bulgaricus*, *casei*, *rhamnosus*, *sporogenes* e *reuteri*.

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, le sostanze prebiotiche saranno fibre alimentari non digeribili scelte tra galattooligosaccaridi (GOS) e fruttooligosaccaridi (FOS).

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, i complessi vitaminici saranno scelti tra le vitamine del gruppo B, e gli oligoelementi saranno scelti tra Cu, Zn e Se.

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, le composizioni della presente invenzione conterranno anche bioflavonoidi, in particolare proantocianidine. Secondo un aspetto particolarmente preferito, le

proantocianidine saranno quelle estratte da *Vitis vinifera*, in particolare proantocianidina A2. In alternativa, le composizioni della presente invenzione potranno contenere altri polifenoli antiossidanti come resveratrolo, epigallocatechingallato e simili.

Pertanto la presente invenzione ha per oggetto composizioni per la prevenzione del depauperamento della flora intestinale e del danno d'organo successivi a terapia antibiotica.

Le composizioni della presente invenzione mostrano un effetto superiore a quello ottenuto dalla sommatoria degli effetti ottenuti in seguito alla somministrazione separata dei singoli componenti dell'associazione stessa, apparentemente dovuto a una sinergia tra i vari componenti.

Le composizioni secondo l'invenzione conterranno preferibilmente i vari componenti entro i seguenti intervalli:

a) ceppi probiotici: da 1 a 1000 mg (150 mld ufc/g);

b) sostanze prebiotiche: da 0,1 g a 10 g;

c) complessi vitaminici con oligoelementi: dall'1% al 300% dell'RDA (Recommended Daily/Dietary Allowance);

d) licopene: da 0,1 a 100 mg;

e) glutatione: da 0,1 a 500 mg;

ed eventualmente

f) bioflavonoidi: da 0,1 a 1000 mg.

Secondo un aspetto particolarmente preferito, le composizioni secondo l'invenzione conterranno i seguenti componenti entro i seguenti intervalli:

a) lattobacilli: da 10 a 100 mg;

b) GOS e/o FOS: da 1 a 4 g;

c) complesso vitaminico B con Cu e/o Zn e/o Se: da 100 a 150% RDA;

d) licopene: da 1 a 10 mg;

e) glutatione: da 10 a 30 mg;

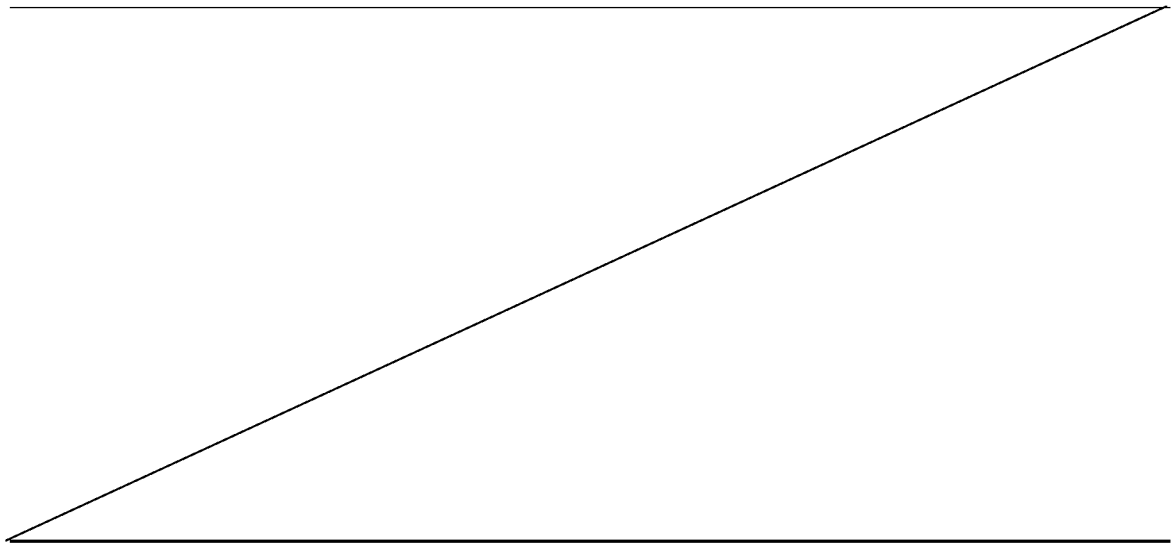
ed eventualmente

f) leucoantocianidine: da 50 a 150 mg.

Le composizioni della presente invenzione potranno essere formulate in modo adatto alla somministrazione per via orale e saranno preparate secondo metodi convenzionali ben noti in tecnica farmaceutica, come quelli descritti in "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA, utilizzando eccipienti, diluenti, agenti di carica, antiagglomeranti accettabili per il loro uso finale.

Le composizioni dell'invenzione potranno essere formulate, per esempio, in forma di comprese, capsule, granulati, bustine (anche separate, da assumere contemporaneamente o separatamente, contenenti ognuna componenti diversi).

Si riportano di seguito alcuni esempi di formulazione dell'invenzione.



**Esempio 1**

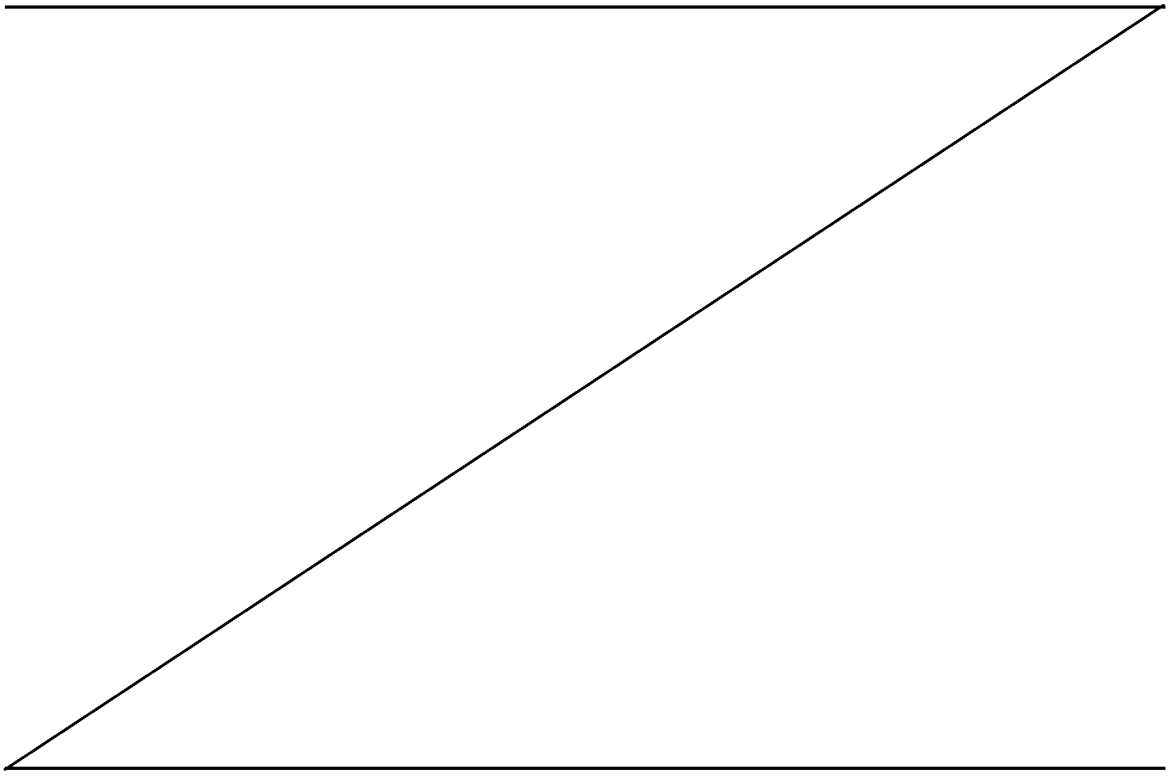
**PRODOTTO: PROBIOTICO**
**Tipo di formulazione: bustine da 5,5 g**

| DENOMINAZIONE COMPONENTE | mg / bat | % |
|---|---|---|
| *Lactobacillus acidophilus* | 100,000 | 1,818 |
| Inulina | 2000,000 | 36,364 |
| Vitamina B1 | 1,400 | 0,025 |
| Vitamina B2 | 1,600 | 0,029 |
| Vitamina B6 | 2,000 | 0,036 |
| Vitamina B12 | 0,0001 | 0,000 |
| Acido Folico | 0,150 | 0,003 |
| Vitamina C | 60,000 | 1,091 |
| Vitamina E | 10,000 | 0,182 |
| Sodio selenito | 0,120 | 0,002 |
| Zinco gluconato | 125,000 | 2,273 |
| Magnesio ossido | 497,347 | 9,043 |
| Manganese gluconato | 25,5320 | 0,464 |
| Rame citrato | 3,401 | 0,062 |
| Licopene | 6,000 | 0,109 |
| Glutatione | 30,000 | 0,545 |
| Proantocianidine da vite | 100,000 | 1,818 |
| Saccarosio | 1802,450 | 32,772 |
| Maltodestrine | 500,000 | 9,091 |
| Acido citrico | 50,000 | 0,909 |
| Biossido di silicio | 20,000 | 0,364 |
| Aroma | 150,000 | 2,727 |
| Acesulfame K | 15,000 | 0,273 |
| **TOTALE** | **5500,000** | |

**Esempio 2**

**PRODOTTO: PROBIOTICO**
**Tipo di formulazione: busta A da 2 g**

| DENOMINAZIONE COMPONENTE | mg / bat | % |
|---|---|---|
| *Lactobacillus acidophilus* | 100,000 | 5,000 |
| Inulina | 1300,000 | 65,000 |
| Vitamina B1 | 1,400 | 0,070 |
| Vitamina B2 | 1,600 | 0,080 |
| Vitamina B6 | 2,000 | 0,100 |
| Vitamina B12 | 0,0001 | 0,000 |
| Acido Folico | 0,150 | 0,008 |
| Vitamina E | 10,000 | 0,500 |
| Maltodestrine | 564,850 | 28,242 |
| Biossido di silicio | 20,000 | 1,000 |
| **TOTALE** | **2000,000** | |

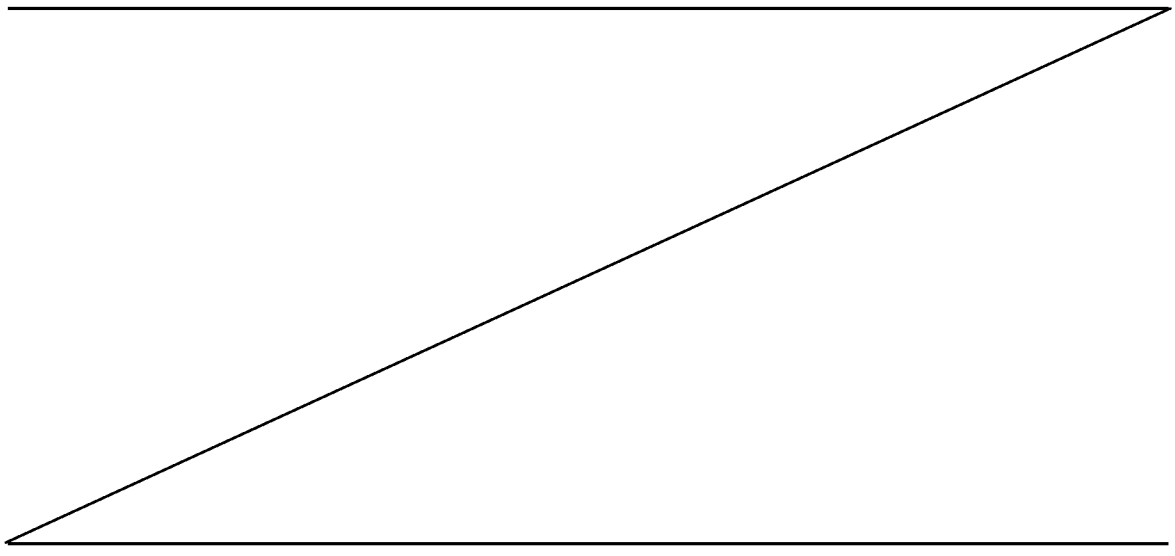


**Esempio 3**

**PRODOTTO: PROBIOTICO**

**Tipo di formulazione: busta B da 5 g**

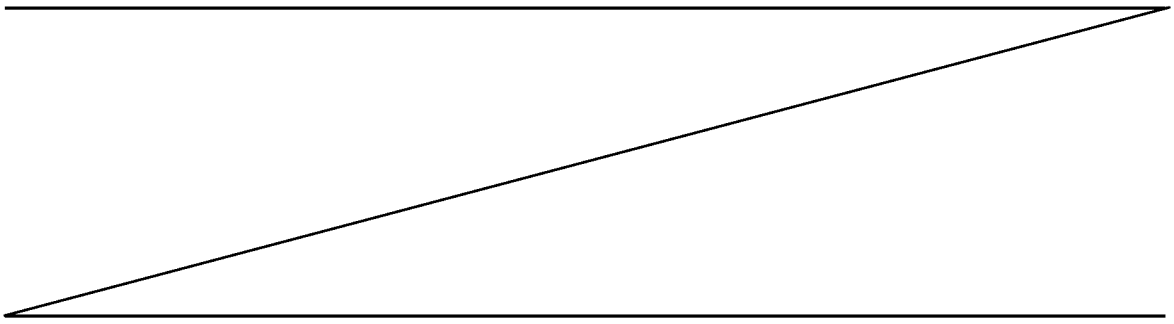
| DENOMINAZIONE COMPONENTE | mg / bat | % |
|---|---|---|
| Inulina | 700,000 | 20,000 |
| Vitamina C | 60,000 | 1,714 |
| Sodio selenito | 0,120 | 0,003 |
| Zinco gluconato | 125,000 | 3,571 |
| Magnesio ossido | 497,347 | 14,210 |
| Manganese gluconato | 25,5320 | 0,729 |
| Rame citrato | 3,401 | 0,097 |
| Licopene | 6,000 | 0,171 |
| Glutatione | 30,000 | 0,857 |
| Proantocianidine da vite | 100,000 | 2,857 |
| Saccarosio | 1662,600 | 47,503 |
| Acido citrico | 50,000 | 1,429 |
| Biossido di silicio | 20,000 | 0,571 |
| Aroma | 200,000 | 5,714 |
| Acesulfame K | 20,000 | 0,571 |
| **TOTALE** | **3500,000** | |



**Esempio 4**

**PRODOTTO: PROBIOTICO**
**Tipo di formulazione: capsule da 610 g**

| DENOMINAZIONE COMPONENTE | mg / bat | % |
|---|---|---|
| Lactobacillus acidophilus | 50,000 | 8,197 |
| Vitamina B1 | 0,700 | 0,115 |
| Vitamina B2 | 0,800 | 0,131 |
| Vitamina B6 | 1,000 | 0,164 |
| Vitamina B12 | 0,0001 | 0,000 |
| Acido Folico | 0,075 | 0,012 |
| Vitamina C | 30,000 | 4,918 |
| Vitamina E | 5,000 | 0,820 |
| Sodio selenito | 0,060 | 0,010 |
| Zinco gluconato | 62,500 | 10,246 |
| Magnesio ossido | 248,674 | 40,766 |
| Manganese gluconato | 12,7660 | 2,093 |
| Rame citrato | 1,701 | 0,279 |
| Licopene | 3,000 | 0,492 |
| Glutatione | 15,000 | 2,459 |
| Proantocianidine da vite | 50,000 | 8,197 |
| Cellulosa microcristallina | 66,725 | 10,939 |
| Dicalcio fosfato | 50,000 | 8,197 |
| Biossido di silicio | 6,000 | 0,984 |
| Magnesio sterato | 6,000 | 0,984 |
| *Involucro gelatina* | *110* | |
| **TOTALE** | **610,000** | |



## RIVENDICAZIONI

1. Composizioni contenenti:

   a) ceppi probiotici;

   b) sostanze prebiotiche;

   c) complessi vitaminici con oligoelementi;

   d) licopene;

   e) glutatione;

ed eventualmente

   f) bioflavonoidi;

per la prevenzione del depauperamento della flora intestinale e del danno d'organo successivi a terapia antibiotica.

2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, in cui i vari componenti sono presenti entro i seguenti intervalli:

   a) ceppi probiotici: da 1 a 1000 mg (150 mld ufc/g);

   b) sostanze prebiotiche: da 0,1 g a 10 g;

   c) complessi vitaminici con oligoelementi: dall'1% al 300% dell'RDA;

   d) licopene: da 0,1 a 100 mg;

   e) glutatione: da 0,1 a 500 mg;

   ed eventualmente

   f) bioflavonoidi: da 0,1 a 1000 mg.

3. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2, in cui i ceppi probiotici sono scelti tra i generi Lattobacilli, Saccaromiceti e lieviti, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*.

4. Composizioni secondo la rivendicazione 3, in cui i Lattobacilli sono

scelti tra *Lactobacillus acidophilus*, *bulgaricus*, *casei*, *rhamnosus*, *sporogenes* e *reuteri*.

5. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2, in cui le sostanze prebiotiche sono scelte tra galattooligosaccaridi (GOS) e fruttooligosaccaridi (FOS).

6. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2, in cui i complessi vitaminici sono scelti tra le vitamine del gruppo B, e gli oligoelementi sono scelti tra Cu, Zn e Se.

7. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2, in cui i bioflavonoidi sono proantocianidine.

8. Composizioni secondo la rivendicazione 7, in cui proantocianidine sono presenti come proantocianidina A2 estratta da *Vitis vinifera*.

9. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 - 8, contenenti i seguenti componenti entro i seguenti intervalli:

a) lattobacilli: da 10 a 100 mg;

b) GOS e/o FOS: da 1 a 4 g;

c) complesso vitaminico B con Cu e/o Zn e/o Se: da 100 a 150% RDA;

d) licopene: da 1 a 10 mg;

e) glutatione: da 10 a 30 mg;

ed eventualmente

f) leucoantocianidine: da 50 a 150 mg.

10. Uso di:

a) ceppi probiotici;

b) sostanze prebiotiche;

c) complessi vitaminici con oligoelementi;

d) licopene;

e) glutatione;

ed eventualmente

f) bioflavonoidi;

per la preparazione di un medicamento per la prevenzione del depauperamento della flora intestinale e del danno d'organo successivi a terapia antibiotica.

Milano, 23 ottobre 2006