

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902094294A1

Publication Date

20140422

Applicant

VELLEJA RESEARCH SRL

Title

COMPOSIZIONI GALATTOGENICHE A BASE DI FOSFATIDILSERINA

9954 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“COMPOSIZIONI GALATTOGENICHE A BASE DI
FOSFATIDILSERINA”**

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

con sede in: Pontenure (Piacenza)

* * *

La presente invenzione ha per oggetto composizioni galattogeniche a base di fosfatidilserina.

TECNICA PRECEDENTE

Il latte materno costituisce per il neonato l'alimento completo dal punto di vista qualitativo ed energetico. La quantità del latte secreto quotidianamente varia a seconda dei diversi periodi e in relazione ad una certa variabilità individuale tra singoli soggetti: in media, da 200 g nel 3° giorno di puerperio, cresce progressivamente raggiungendo i 1200-1500 ml verso il 6° mese di lattazione; in seguito diminuisce gradualmente.

Il periodo della lattazione nella donna corrisponde all'attività funzionale della mammella: inizia quindi nell'imminenza del parto e termina con lo svezzamento. Senza considerare il periodo iniziale (fase *colostrgena*), la fase *lattogena* inizia 48 ore circa dopo il parto. Questo ritardo è dovuto all'ipofisi che nei primi giorni di puerperio è ancora sotto l'influenza inibitrice degli ormoni placentari accumulatisi durante la gravidanza e non è pertanto in grado di produrre prolattina. Solo nel 3°- 4° giorno di puerperio si verifica la *montata latte*.

La completa mancanza di secrezione latte (agalattia) è eccezionale. Talvolta può invece osservarsi, specie nelle primipare, una particolare scarsità

di secrezione nella prima settimana di puerperio (*ipogalattia*). Si considera ipogalattica la puerpera che al 5° giorno dopo il parto elimina una quantità di latte inferiore a 280 g nelle 24 ore (*ipogalattia primaria*). L'*ipogalattia secondaria* compare invece dopo un periodo di normale secrezione lattea.

Di eccezionale osservazione prima degli anni 50, l'*ipogalattia primaria* è progressivamente aumentata di frequenza in epoca più recente. L'*ipogalattia* può dipendere da un difetto di secrezione inerente al ritardo della montata lattea o da particolari condizioni biologiche, neuro-umorali, psicologiche, specie nelle donne che lavorano fuori del proprio domicilio, oltre che a processi morbosi locali o generali, ovvero da ristagno della secrezione (da insufficiente suzione o da ostacolo allo svuotamento).

Nell'*ipogalattia* si osserva una riduzione della lattosemia: infatti mentre nelle normo-galattiche la lattosemia oscilla tra 0,30 e 0,80 g per mille, nelle ipo-galattiche è al di sotto di 0,20 g per mille. Il trattamento dell'*ipogalattia* si fonda anzitutto sul riconoscimento del fattore causale e sulla sua rimozione.

Alcuni dei farmaci ad oggi proposti per il trattamento dell'*ipogalattia*, quali metoclopramide, sulpride, clorpromazina, domperidone o GH, inducono effetti collaterali (extra-piramidali, neurolettici, aumenti di peso e pressori) che ne limitano l'efficacia. L'impiego di piante o di loro estratti noti dalla medicina tradizionale (fieno greco, ruta caprina, malva, anice, cardo mariano, galega) è sostanzialmente privo di effetti collaterali ma è ancora poco caratterizzato dal punto di vista farmacologico.

La fosfatidilserina (PS) appartiene alla classe dei fosfolipidi, molecole costituenti le membrane cellulari. Oltre alla fosfatidilserina, scarsamente presente nei tessuti animali, i fosfolipidi comprendono acido fosfatidico,

fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidiglicerofosfato, difosfatidilgliceroli e fosfatidilinositolo.

Da tempo è noto che la PS determina effetti positivi sulle facoltà mnemoniche e cognitive. Diversi studi confermano le proprietà della fosfatidilserina in termini di ripristino delle capacità mnemoniche specialmente se legate a fenomeni di senescenza. La PS trova inoltre impiego come ergogenico nello sport, in neurologia come anti-depressivo e negli stati d'ansia come sedante.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che la fosfatidilserina (PS) svolge una forte azione galattogenica, incrementando la produzione di latte, senza alterare la qualità del latte stesso. L'invenzione ha pertanto per oggetto composizioni comprendenti fosfatidilserina per l'uso nel trattamento della ipogalattia.

Le composizioni dell'invenzione potranno contenere altri ingredienti ad attività complementare o comunque utile per l'uso considerato. Esempi di tali ingredienti comprendono vitamine (A, gruppo B, C, D, E, F e K), sali minerali (calcio, zinco, ferro, rame, magnesio, manganese, selenio, potassio) e fitoterapici quali cardo mariano o suoi componenti (silimarina), galega, malva, ruta caprina, fieno greco, anice, preferibilmente silimarina e/o galega. La fosfatidilserina può anche essere utilizzata in forma di suoi complessi con i componenti degli estratti delle piante medicinali sopra citati. La preparazione di tali estratti è nota ed è descritta ad esempio in EP 209038. È preferito in particolare il complesso di silimarina con fosfatidilserina.

La PS è tipicamente somministrata a dosaggi giornalieri compresi fra 20 e 500 mg, preferibilmente fra 20 e 250 mg, più preferibilmente fra 20 e

100 mg, eventualmente suddivisi in due o tre somministrazioni al giorno. Anche i dosaggi degli eventuali altri ingredienti potranno variare entro ampi limiti e corrisponderanno a quelli già impiegati per gli stessi ingredienti per diverse indicazioni. Il dosaggio della silimarina potrà variare ad esempio fra 50 e 500 mg, in particolare fra 100 e 200 mg.

L'efficacia della PS è stata valutata sul ratto femmina Wistar (peso $300 \text{ g} \pm 35$): la somministrazione di 100 mg/kg/os/die produceva un incremento del valore plasmatico di prolattina superiore del 25% a quello ottenuto somministrando metoclopramide a 2.2 mg/kg/ip/die. La somministrazione di PS sempre a 100 mg/kg/os/die antagonizzava inoltre l'effetto anti-galattogenico ottenuto somministrando 1 mg/kg/ip/die di bromocriptina.

L'azione galattogena della PS è stata confermata anche con una sperimentazione clinica effettuata su 2 gruppi ciascuno di 10 donne, per questioni etiche già al 4° mese di allattamento. Il primo gruppo è stato trattato con 30 mg/die di PS per 30 giorni consecutivi, il secondo con placebo.

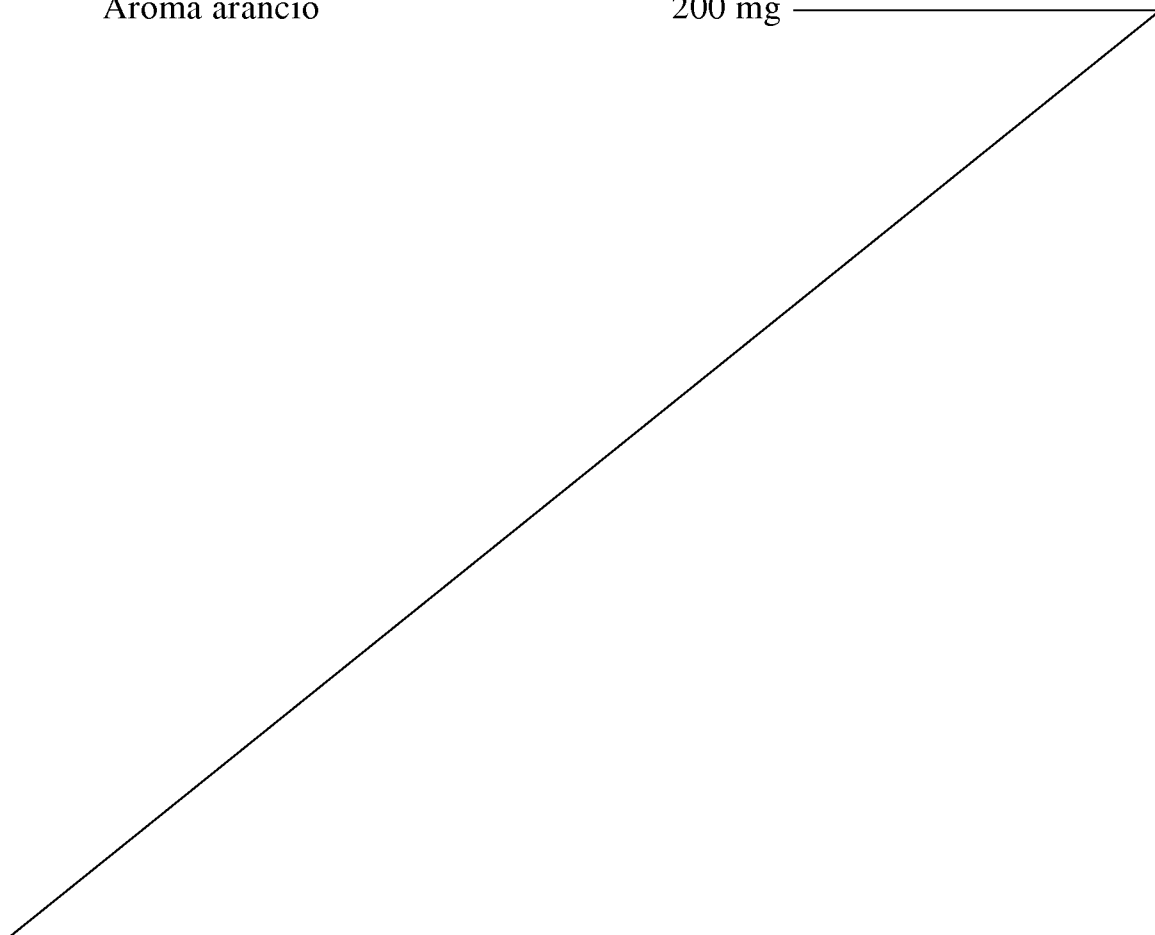
È stato osservato a fine studio che la quantità di latte prodotto dalle donne del gruppo trattato con PS risultava aumentata di circa il 30% rispetto allo stesso dato ($t=30$) del gruppo placebo (quest'ultimo aumentato rispetto al $t=0$ di circa il 15%). Tali modifiche erano solo ed esclusivamente quantitative. I parametri biochimici (acqua, grassi, carboidrati, proteine) rimanevano infatti invariati in ambedue i gruppi.

Le composizioni dell'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, aromi, dolcificanti, accettabili per il loro uso finale. Esempi di formulazioni adatte comprendono capsule, compresse, granulati, polveri, soluzioni, sospensioni. La PS può eventualmente essere inserita in opportuni alimenti funzionali.

Si riporta di seguito un esempio di formulazione in bustine monodose:

Fosfatidilserina	28 mg
Silimarina	140 mg
Galega	200 mg
Saccarosio raffinato	4000 mg
Acido citrico anidro	200 mg
Sucrestere	30 mg
Aroma arancio	200 mg



RIVENDICAZIONI

1. Fosfatidilserina per uso nel trattamento dell'ipogalattia.
2. Composizioni galattogeniche comprendenti fosfatidilserina ed eventuali altri ingredienti ed eccipienti.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 2, comprendenti inoltre uno o più ingredienti scelti fra silimarina, galega, malva, ruta caprina, fieno greco e anice.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 3, comprendenti inoltre silimarina e/o galega.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 4 in cui la fosfatidilserina è complessata con silimarina.
6. Composizioni secondo una o più delle rivendicazioni da 2 a 5 comprendenti inoltre vitamine e/o sali minerali.
7. Composizioni secondo la rivendicazione 6 in cui le vitamine sono quelle del gruppo B, Vitamina A, C, E, D, F e K e i sali minerali sono sali di calcio, zinco, ferro, rame, magnesio, manganese, selenio e potassio.

Milano, 22 ottobre 2012

CLAIMS

1. Phosphatidylserine for use in the treatment of hypogalactia.
2. Galactogenic compositions comprising phosphatidylserine and optionally further ingredients and excipients.
3. Compositions according to claim 2, further comprising one or more ingredients selected from silymarin, galega, malva, Hypericum hircinum, fenugreek and anise.
4. Compositions according to claim 3, further comprising silymarin and/or galega.
5. Compositions according to claim 4 wherein phosphatidylserine is complexed with silymarin.
6. Compositions according to one or more of claims 2 to 5 further comprising vitamins and/or mineral salts.
7. Compositions according to claim 6 wherein vitamins are those of the group B, vitamin A, C, E, D, F e K and mineral salts are calcium, zinc, iron, copper, magnesium, manganese, selenium and potassium salts.