

# ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102009901693320A1

Publication Date

20100713

Applicant

GIELLEPI CHEMICALS S.P.A.

Title

COMPOSIZIONE PER IL TRATTAMENTO DI NEUROPATIE

"COMPOSIZIONE PER IL TRATTAMENTO DI NEUROPATIE"

DESCRIZIONE

5           La presente invenzione riguarda una composizione di sostanze particolarmente utile per la somministrazione a soggetti affetti da neuropatie.

          È generalmente noto formulare composizioni che siano utili per la somministrazione a persone soggette a particolari situazioni di carenza, vale a dire difettose, o in condizioni di aumentato fabbisogno di specifici nutrienti.

10           Nel caso di malattie del metabolismo, come per esempio il diabete, si può verificare una mancanza di alcune sostanze fondamentali per il metabolismo che risulta nel fabbisogno di specifici nutrienti. Disturbi molto diffusi tra persone affette da diabete sono, tra gli altri, le poli-neuropatie. Queste possono anche essere causate da un deficit nutrizionale e sono chiamate neuropatie acquisite, oppure da malattie ereditarie, che  
15           quindi sono chiamate neuropatie ereditarie, ed anche in questi casi può nascere un fabbisogno di specifici nutrienti.

          In particolare, alla base delle neuropatie ereditarie ci sono le malattie genetiche, mentre le neuropatie "acquisite" sono neuropatie dovute a malattie acquisite nel corso della vita, oppure causate da un deficit nutrizionale. Il denominatore comune delle  
20           neuropatie acquisite è che i sintomi sono legati ad un forte e/o prolungato stress ossidativo, indipendentemente dalle strutture colpite. A questo riguardo, è noto ormai che lo stress ossidativo indica un aumento dei radicali liberi ovvero delle specie tossiche dell'ossigeno, che, danneggiando gravemente le cellule dell'ospite, sono causa o concausa di numerose patologie, incluse quelle dovute all'invecchiamento del soggetto.

25           È anche noto che gli effetti tossici dei radicali liberi possono essere annullati da sostanze antiossidanti, oppure prevenuti da sostanze che ne impediscono la formazione. La somministrazione di sostanze che annullano gli effetti dannosi dei radicali liberi o ne prevengono la formazione può risultare benefica nel trattamento di persone affette da neuropatie la cui origine è spesso riconducibile agli stessi radicali liberi.

30           In natura esistono molte sostanze aventi effetto antiossidante ed alcune di queste sostanze sono utilizzate per la preparazione di farmaci o integratori alimentari o anche

preparazioni dermo-cosmetiche.

Tra queste sostanze ad azione antiossidante si annoverano per esempio acido  $\alpha$ -lipoico e polifenoli di origine vegetale, vitamine, enzimi quali la SUPEROSSIDISMUTASI, qui di seguito indicato con la abbreviazione SOD.

5        La scelta di tali sostanze ad azione antiossidante per il trattamento di soggetti affetti da neuropatie spesso sembra motivata dalla quantità delle sostanze antiossidanti più che dal loro effetto particolare, risultando in composizioni che comprendono tante sostanze antiossidanti anche molto diverse fra loro. Di conseguenza, per risultare efficaci, queste composizioni devono essere somministrate in gran quantità, più dosi al  
10       giorno per non dover usare unità di dosaggio troppo ingombranti.

      È noto inoltre il documento US 2003/0228299 il quale descrive una composizione comprendente acido  $\alpha$ -lipoico racemico e SOD per il trattamento e/o la prevenzione di malattie della superficie dell'occhio. Il rapporto ponderale tra la quantità di SOD e la quantità di acido  $\alpha$ -lipoico della composizione secondo US 2003/0228299 è compreso  
15       nell'intervallo da 10 000 e 0,005.

      Sussiste la necessità di mettere a disposizione una composizione che sfrutti al massimo, quindi che ottimizzi, le caratteristiche benefiche dell'acido  $\alpha$ -lipoico nel trattamento delle neuropatie riducendo al minimo le quantità complessive di sostanze attive ad azione antiossidante, e così da evitare preferibilmente di rendere necessaria la  
20       somministrazione di più dosi giornaliere.

      Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire una composizione particolarmente utile nella dieta di soggetti affetti da poli-neuropatie che permetta di soddisfare al meglio detta esigenza, e/o di conseguire ulteriori vantaggi.

      Tale scopo viene conseguito secondo la presente invenzione con una  
25       composizione le cui caratteristiche principali sono specificate nella rivendicazione 1, mentre altre caratteristiche sono specificate nelle rivendicazioni da 2 a 8.

      Detto scopo viene raggiunto inoltre mediante un kit per il trattamento delle poli-neuropatie comprendente l'acido  $\alpha$ -lipoico e SOD, e mediante un integratore alimentare sotto forma di tale kit.

30       Più in particolare, le caratteristiche principali di tale kit sono specificate nella rivendicazione 9, mentre altre caratteristiche del kit sono specificate nelle rivendicazioni

da 10 a 16. La rivendicazione 17 riguarda l'uso terapeutico della suddetta composizione. La rivendicazione 18 riguarda un integratore alimentare contenente la suddetta composizione in aggiunta ad un veicolo idoneo per l'alimentazione. Le rivendicazioni da 19 a 26 riguardano altre caratteristiche di detto integratore alimentare sotto forma di kit.

La composizione secondo la presente invenzione comprende due sostanze di per sé già note, ma associate in modo nuovo ed opportunamente bilanciato per la somministrazione a soggetti affetti da neuropatie. In altre parole, la composizione secondo la presente invenzione ha il vantaggio che vengono sfruttate al massimo le caratteristiche benefiche dell'acido  $\alpha$ -lipoico nel trattamento delle neuropatie, e di consentire, se necessario, una riduzione soddisfacente delle sostanze ad azione anti-ossidante, e quindi anche una notevole riduzione delle dosi giornaliere da somministrare.

In particolare, la composizione secondo la presente invenzione offre il vantaggio di un aumento d'efficacia dei componenti acido  $\alpha$ -lipoico e SOD, dovuto ad un effetto complementare e sinergico inaspettato.

Un altro vantaggio della composizione secondo la presente invenzione è che i due componenti possono essere somministrati insieme, con evidenti miglioramenti in termini di praticità di assunzione, ridotto numero di unità di dosaggio da assumere, ingombro minimo della dose e simili vantaggi.

Preferibilmente, l'effetto sinergico è consentito da un'assunzione contemporanea o concomitante, sostanzialmente contemporanea dei due componenti, o alternativamente consecutiva. E a questo fine per una assunzione contemporanea, i due componenti sono associati insieme nella medesima unità di dosaggio, sotto forma di compressa, di capsula, di microsfere, o simili unità di dosaggio.

Ancor più preferibilmente, nella composizione secondo la presente invenzione il rapporto ponderale (per esempio misurato in mg/mg) tra la quantità di SOD e la quantità di acido  $\alpha$ -lipoico è compreso nell'intervallo da 0,0008 a 0,17.

Si rileva che il suddetto rapporto è notevolmente più piccolo e presenta un limite inferiore più basso di quello della composizione nota dal documento US 2003/0228299 per il trattamento e/o la prevenzione di malattie della superficie dell'occhio. Questo dato

rappresenta una prova evidente che la richiedente ha individuato l'esistenza del suddetto effetto sinergico, dovuto all'assunzione sostanzialmente contemporanea di acido  $\alpha$ -lipoico ed SOD rispetto all'uso delle singole sostanze, separatamente, e autonomamente, l'una dall'altra, quindi senza una correlazione specifica. In altre parole, grazie all'effetto sinergico è stato possibile impiegare quantità delle due sostanze, notevolmente ridotte rispetto alle quantità delle due sostanze note dal documento sopra citato. Tale effetto sinergico delle due sostanze è stato verificato attraverso numerose prove sperimentali di cui verranno riportati nel seguito tre esempi.

Il primo componente per la composizione secondo la presente invenzione è l'acido  $\alpha$ -lipoico, una sostanza naturale di cui sono già note le proprietà antiossidanti e che pertanto non necessita di un'apposita descrizione dettagliata. In una forma di realizzazione preferita, l'acido  $\alpha$ -lipoico è presente nella composizione in quantità comprese tra 300 mg e 1200 mg, e preferibilmente tra 300 mg e 600 mg, a seconda della dose di assunzione e/o della forma di somministrazione.

L'altro componente per la composizione secondo la presente invenzione è l'enzima SOD, anch'esso una sostanza naturale di cui sono già note le proprietà, e che quindi non necessita di un'apposita descrizione dettagliata. In una forma realizzativa preferita della presente invenzione, SOD viene introdotto nella composizione in quantità comprese tra 1 mg e 50 mg, preferibilmente tra 10 mg e 20 mg, a seconda della dose di assunzione e/o della forma di somministrazione.

L'enzima SOD è una sostanza di origine naturale che si può ottenere industrialmente per estrazione dal succo maturo di un particolare cultivar di melone, o per estrazione e purificazione di biomassa derivata dall'alga spirulina. Il prodotto derivato dall'estrazione del succo di melone è una miscela di enzimi, o pool enzimatico, ad azione antiossidante con prevalenza di SOD. Il prodotto derivante da biomassa è SOD ad alto grado di purezza. Per lo scopo si è preferito usare il pool enzimatico per l'alta capacità antiossidante e per la maggiore stabilità del prodotto disponibile in commercio in forma micro incapsulata.

In una forma preferita dell'invenzione, i due componenti  $\alpha$ -lipoico e SOD sono le uniche sostanze attive, per esempio le uniche sostanze anti-ossidanti, della composizione. Questa forma di realizzazione ha il vantaggio di permettere un ulteriore

contenimento del peso e del volume dell'unità di dosaggio della composizione.

In un'altra forma di realizzazione della presente invenzione, la composizione può comprendere un terzo componente allo scopo di modificare vantaggiosamente alcune caratteristiche terapeutiche. Per esempio, come terzo componente può essere usato la  
5 lattoferrina, una sostanza naturale estratta dal latte umano o bovino. Di questa sostanza è già nota la capacità di chelare due ioni ferrici per molecola, prevenendo in tal modo la formazione delle specie tossiche dell'ossigeno. Questa sostanza pertanto non necessita di un'apposita descrizione dettagliata.

In una forma preferita dell'invenzione, la lattoferrina viene introdotta nella  
10 composizione in quantità comprese tra 1 mg e 50 mg, e preferibilmente tra 30 e 40 mg, a seconda della dose di assunzione e/o della forma di somministrazione.

La composizione secondo la presente invenzione può presentarsi in forma di un kit comprendente l'acido  $\alpha$ -lipoico e SOD per uso concomitante o consecutivo, come per esempio bustine, compresse, microsfele, in forma liquida o solida o qualsiasi altra  
15 forma adatta per il trattamento di neuropatie, ed in particolare poli-neuropatie riconducibili a processi degenerativi provocati dalla formazione di radicali liberi.

E' anche possibile che la composizione secondo la presente invenzione sia usata in aggiunta ad un veicolo idoneo per l'alimentazione per formare un integratore alimentare, in particolar modo un integratore destinato all'integrazione della dieta di  
20 soggetti affetti da dette neuropatie.

Come sopra anticipato, per dimostrare la sinergia dei due componenti della composizione, nel seguito vengono illustrati i risultati di test effettuati su campioni di  $\alpha$ -lipoico e SOD trattati singolarmente, trattati in combinazione in tre campioni a differenti dosaggi, e con l'aggiunta di lattoferrina, quale terzo componente specifico.

#### 25 ESEMPIO 1

L'esperimento venne eseguito in vitro su una linea cellulare di neuroni dopaminergici, denominata SH-SY5Y, che in vivo rappresentano il bersaglio delle neuropatie periferiche. Le suddette cellule furono coltivate e stimulate con agenti esterni al fine di produrre specie reattive all'ossigeno ed all'azoto in modo a riprodurre  
30 condizioni simili a quelle descritte in vivo nelle neuropatie. In seguito furono determinati due parametri per valutare gli effetti neuroprotettivi delle sostanze testate,

cioè la morte neuronale di tipo apoptotico e l'attività antiossidante totale (TAA), come marker dello stato antiossidante cellulare (test ABTS).

La coltivazione fu eseguita su un terreno contenente il 88% di DMEM (DMEM sta per Dulbecco's Modified Eagle's Medium), il 10 % di FBS (FBS sta per Fetal Bovine Serum: Siero fetale bovino) precedentemente disattivato a 57 °C per 30 minuti, l'1% di Penicillina-Streptomicina (Penicillina 5000 UI e di streptomicina 5 mg/ml) e l'1% di L-glutammina (precedentemente preparata sciogliendo 0,146 g di glutammina in 5 ml di H<sub>2</sub>O bidistillata e filtrando con filtro 0,22 µm di acetato di cellulosa) secondo la seguente procedura eseguita in dischi per colture cellulari con un diametro di 100 mm:

1) crescita delle cellule su detto terreno a base di DMEM in atmosfera umidificata a 37°C al 5% di CO<sub>2</sub>;

2) distacco delle cellule quando esse erano arrivate al cosiddetto stato di confluenza con una soluzione di EDTA-Tripsina 0,02-0,05% e diluizione 1:5 o 1:10 in nuovi dischi dello stesso diametro;

3) rimozione delle cellule e conteggio con l'impiego della camera di Burker, previa colorazione con Trypan Blue.

I test previsti per la valutazione dell'apoptosi furono eseguiti con nuovi dischi preparati col summenzionato terreno e con l'aggiunta di 12 mL di una sospensione delle cellule alla densità di  $1,25 \cdot 10^5$  cellule/mL.

I test previsti per lo studio dell'attività antiossidante furono eseguiti con ulteriori nuovi dischi sempre preparati con il summenzionato terreno e con l'aggiunta di 12 mL di una sospensione delle cellule alla densità di  $3,5 \cdot 10^5$  cellule/mL.

Ai test preparati come sopra descritto venne aggiunto acido  $\alpha$ -lipoico o SOD in soluzione liquida nella rispettiva concentrazione da studiare.

I test vennero sottoposti ad ulteriore incubazione per 24 ore a 37°C al 5% di CO<sub>2</sub> per consentire la formazione di un mono-strato.

Alla fase di coltivazione segue la fase di stimolazione per simulare lo stress ossidativo utilizzando una neurotossina, cioè la 6-idrossidopamina (6-OHDA), alla concentrazione di 100 µM o il perossido di idrogeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> alla concentrazione di 300 µM.

Seguì poi l'analisi delle culture cellulari. La morte neuronale di tipo apoptotico fu

analizzata mediante un metodo colorimetrico a fluorescenza al microscopico. Più in particolare venne usato il test dell'Annexina-V, valutata con l'impiego del Kit Annexin-V-FLUOS Staining Kit della ROCHE. Inoltre fu indagata l'attività antiossidante totale (TAA), come marker dello stato antiossidante cellulare per mezzo di microscopia ad  
5 assorbanza (absorbance microscopy).

La TAA fu valutata utilizzando un radicale a spegnimento, il campione radicalico dell'acido 2,2'-amino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonico) (ABTS), un cromoforo blu/verde con assorbimento caratteristico a 734 nm.

Negli studi come acido  $\alpha$ -lipoico (prodotto racemo R,S) venne usato un prodotto  
10 fornito da LABOCHIM S.p.A Milano, Italia e come SOD fu utilizzato il prodotto commercializzato dalla ditta Francese BIONOV denominato EXTRAMEL, disponibile in granuli microincapsulati e con una attività garantita in SOD di 14 000 UI/g. Il terreno di cultura fu preparato a base di DMEM della BioWhittaker, Walkersville, MD, USA, con l'aggiunta di FBS: della SIGMA, Chemical, St. Louis, MO, USA, e la glutammina  
15 dallo stesso fornitore.

Vennero analizzate 3 concentrazioni sia per l'acido  $\alpha$ -lipoico, sia per la SOD al fine di trovare in forma singola la minima concentrazione in grado di non annullare completamente la produzione delle specie reattive all'ossigeno, l'apoptosi e la minima concentrazione priva di effetti citotossici. Le tabelle 1 e 2 riportano i risultati di questi  
20 esperimenti per l'acido  $\alpha$ -lipoico e per la SOD rispettivamente.

Tabella 1

| Dosaggio singolo acido $\alpha$ -lipoico | 3mg/ml | 6mg/ml | 12mg/ml |
|------------------------------------------|--------|--------|---------|
| Riduzione apoptosi                       | -12%   | -25%   | -28%    |
| Riduzione totale dei radicali liberi     | -15%   | -27%   | -28%    |

Tabella 2

| Dosaggio singolo SOD                 | 10µg/ml | 200µg/ml | 500µg/ml |
|--------------------------------------|---------|----------|----------|
| Riduzione apoptosi                   | -10%    | -25%     | -29%     |
| Riduzione totale dei radicali liberi | -18%    | -45%     | -49%     |

## ESEMPIO 2

5 Vennero usate le stesse sostanze, principi attivi e cellule neuronali umane preparate e stimulate come descritto nell'esempio 1. Vennero utilizzate, in tre differenti campioni, quantità di acido  $\alpha$ -lipoico e SOD, rispettivamente per ciascun campione, corrispondenti a dosaggi di 300 mg e 1 mg, 600 e 20 mg, 1200 e 50 mg di una unità di dosaggio della composizione. Le concentrazioni utilizzate furono scelte al di sotto di  
 10 valori considerati citotossici per i due componenti, e sono indicate in tabella 3.

L'associazione di acido  $\alpha$ -lipoico e SOD per ciascun campione ha dimostrato, in tutte le concentrazioni testate, un sorprendente effetto sinergico rispetto all'impiego delle sostanze singolarmente trattate negli stessi dosaggi. L'effetto sinergico è riassumibile nella seguente tabella 3, che mostra le percentuali di riduzione dell'apoptosi  
 15 e dei radicali liberi:

Tabella 3

| Dosaggio combinato                   | campione 1 | campione 2 | campione 3 |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| Dosaggio acido $\alpha$ -lipoico     | 3 mg/ml    | 6 mg/ml    | 12 mg/ml   |
| Dosaggio SOD                         | 10 µg/ml   | 200µg/ml   | 500 µg/ml  |
| Riduzione apoptosi                   | -24%       | -50%       | -59%       |
| Riduzione totale dei radicali liberi | -22%       | -72%       | -76%       |

Il risultato mostra un miglioramento quasi del doppio in termini di riduzione totale dei radicali liberi rispetto ai risultati dell'esempio 1.

20

## ESEMPIO 3

Vennero usate le stesse sostanze, principi attivi e cellule neuronali umane preparate e stimulate come descritto nell'esempio 1. Vennero utilizzate, in tre differenti

campioni, quantità di acido  $\alpha$ -lipoico, SOD e di lattoferrina rispettivamente per ciascun campione corrispondenti ai dosaggi finali di un'unità di dosaggio di 300 mg, 5 mg, 1 mg; 600 mg, 20 mg e 10 mg; 1200, 50 mg e 50 mg. Le concentrazioni utilizzate furono scelte al di sotto di valori considerati citotossici per i due componenti, e sono indicate in

5 tabella 4. Come lattoferrina venne usata una lattoferrina bovina fornita dalla Morinaga Milk Industries, Japan.

Dai risultati riportati nella tabella 4 si vede che l'aggiunta della lattoferrina alla composizione di acido  $\alpha$ -lipoico e SOD aggiunge ulteriori effetti benefici.

10

Tabella 4

| Dosaggio combinato                   | campione 1    | campione 2     | campione 3     |
|--------------------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Dosaggio acido $\alpha$ -lipoico     | 3 mg/ml       | 6 mg/ml        | 12 mg/ml       |
| Dosaggio SOD                         | 50 $\mu$ g/ml | 200 $\mu$ g/ml | 500 $\mu$ g/ml |
| Dosaggio lattoferrina                | 10 $\mu$ g/ml | 100 $\mu$ g/ml | 500 $\mu$ g/ml |
| Riduzione apoptosi                   | -26%          | -40%           | -65%           |
| Riduzione totale dei radicali liberi | -38%          | -81%           | -89%           |

La determinazione quantitativa delle specie reattive all'ossigeno e quella dell'apoptosi sono state eseguite in accordo con metodiche analitiche e procedure internazionali e brevemente descritte nell'esempio 1.

15

Grazie all'effetto sinergico tra acido  $\alpha$ -lipoico e SOD, preferibilmente ottenuto mediante una medesima unità di dosaggio giornaliera, la composizione secondo la presente invenzione si è dimostrata efficace nel trattamento delle neuropatie a concentrazioni sensibilmente più basse rispetto a quelle della tecnica nota, ciò che rende possibile la somministrazione di una unica dose giornaliera al paziente.

20

A seconda della dose e della forma di somministrazione, la composizione secondo la presente invenzione può comprendere ovviamente anche altre sostanze ad effetto antiossidante come per esempio la vitamina E e la vitamina C o, come sopra anticipato, la lattoferrina sia di origine umana che bovina ed eccipienti, aromi ed altre sostanze ad attività nota in funzione dello scopo desiderato. Tali sostanze sono per esempio la

maltodestrina, la cellulosa microcristallina, lo stearato di magnesio, la silice colloidale, l'idrossipropilmetil cellulosa; il polivinilpirrolidone e i suoi derivati, il crosscaramellose sodico ecc. ecc. Anche le quantità ottimali di tali sostanze vanno scelte di volta in volta in funzione del dosaggio e del tipo di somministrazione della composizione secondo la  
5 presente invenzione.

La tecnica di preparazione della composizione secondo la presente invenzione viene scelta anch'essa in funzione del tipo di somministrazione e di altre considerazioni di carattere pratico come illustrato dai seguenti esempi operativi.

#### ESEMPIO 4

##### 10 Compressa a rapido rilascio

Per la preparazione di una composizione secondo la presente invenzione in unità di dosaggio sotto forma di compresse deglutibili a rapido rilascio contenente 600 mg di acido  $\alpha$ -lipoico e 20 mg di SOD microincapsulato, 5 mg di Vitamina E, 10 mg di lattoferrina, si eseguono le seguenti operazioni.

15 a) Granulazione su letto fluido di acido  $\alpha$ -lipoico malto destrina e polivinilpirrolidone in rapporto 90:8:2;

b) Miscelazione del granulato ottenuto con di-calcio fosfato, cellulosa microcristallina, SOD micro incapsulato (14000 UI/g), Vitamina E CWS 50%, lattoferrina bovina, polivinilpirrolidone, croscaramellose, talco, lecitina di soia,  
20 magnesio stearato in proporzione tale che un grammo di miscela contenga 600 mg di acido  $\alpha$ -lipoico e 20 mg di SOD micro incapsulata 14000 UI/g;

c) Compressione su macchina comprimitrice con punzoni teflonati per migliorare il distacco dai punzoni delle compresse. Si preferisce un punzone a losanga in quanto forma di più facile assunzione;

25 d) Filatura delle compresse in bassina GS con idrossipropilmetilcellulosa, acido stearico, titanio biossido e coloranti.

Il prodotto, o unità di dosaggio, ottenuto è una compressa di forma a losanga con peso di circa 1000 mg, verniciata e colorata per migliorarne la presentazione e facilitarne l'assunzione.

30 Le compresse ottenute hanno un tempo di disgregazione inferiore ai 15 minuti ed una dissoluzione molto rapida tale da rilasciare l'acido  $\alpha$ -lipoico in meno di 30 minuti

mentre la SOD microincapsulata con sostanze grasse può passare indenne la barriera gastrica.

#### ESEMPIO 5

##### Preparazione in bustine

5 Per preparare il prodotto in monodosi contenenti 1200mg di acido  $\alpha$ -lipoico e 50 mg di SOD granulare si procede nel modo seguente.

Mediante apposito sferonizzatore si sferonizza ad umido una miscela di acido  $\alpha$ -lipoico, malto destrine, polivinilpirrolidone e carbossi metilcellulosa in rapporto preferenziale 70:28,5:1:0,5 per ottenere un granulare molto fine con granulometria  
10 compresa tra 300  $\mu$  ed 1mm. Il granulare ottenuto dallo sferonizzatore viene essiccato con aria calda in un granulatore a letto fluido tipo Glatt fino ad umidità residua inferiore a 0,5%

Il granulato così ottenuto viene miscelato in opportune proporzioni in un miscelatore biconico o a “V “ con maltodestrina, zucchero, carbossimetilcellulosa, aromi, SOD granulare micro incapsulata. Un kg di miscela finale ha la seguente  
15 composizione: acido  $\alpha$ -lipoico granulare 38,08%; Zucchero 43,32%; Maltodestrina 10,82% ; Carbossimetilcellulosa 4,44%; Aroma 2,22%; SOD microincapsulata 1,2%.

La miscela omogenea, così ottenuta, viene ripartita in bustine monodose in poliacoppiato carta-alluminio-politene od altro idoneo materiale mediante una  
20 macchina confezionatrice Marchesini mod. RC600 od altra macchina imbustinatrice di comune utilizzo farmaceutico. La ripartizione avviene dosando 4,5 g di miscela per singola bustina così che il contenuto medio in acido  $\alpha$ -lipoico e SOD risulta di 1200 mg e 50 mg ca. rispettivamente.

Il contenuto di una bustina si sospende in circa 150 ml di acqua per la  
25 preparazione di una bevanda di facile assunzione per via orale.

#### ESEMPIO 6

##### Microsfere (micropellet) a rilascio controllato

Per ottenere un rilascio controllato dei principi attivi si può procedere con la  
30 preparazione di microsfere, in qualità di unità di dosaggio, contenenti i principi attivi e ricoperte con sostanze consentite dalle normative alimentari che consentono un rilascio

lento e controllato.

Questa tecnologia è molto nota per le preparazioni farmaceutiche e consiste nel “depositare” su microsfere di zucchero o di altra sostanza i principi attivi che a loro volta vengono ricoperti con eccipienti quali la gomma lacca ed altri eccipienti di uso alimentare come magnesio stearato, talco, cellulosa microcristallina etc. che, conferiscono al prodotto una resistenza all’attacco dei succhi gastrici, ritardando il rilascio delle sostanze attive nel primo intestino.

Si possono preparare microsfere con un rapporto principi attivi:eccipienti fino a 30:70 con tutte le possibilità intermedie.

10        Miscele di microsfere con diversa ricopertura di gomma lacca possono disegnare diversi profili di rilascio.

A titolo esemplificativo tre grammi di microsfere contengono 900 mg di acido  $\alpha$ -lipoico.

15        La SOD micro incapsulata in forma granulare viene miscelata in un miscelatore a “V” per ottenere una miscela SOD/microsfere avente proporzioni variabili.

A titolo esemplificativo si possono miscelare microsfere al 30% di acido  $\alpha$ -lipoico e SOD micro incapsulata granulare nella proporzione di 98,35% e 1,65%.

La miscela può essere utilizzata per il riempimento di capsule di gelatina dura con le seguenti proporzioni:

20        Capsule formato “OO” 610 mg di miscela pari a 180 mg di acido  $\alpha$ -lipoico e 10 mg di SOD, circa.

Capsule formato “O” 340 mg di miscela pari a 100 mg di acido  $\alpha$ -lipoico e 5,6 mg di SOD, ca.

25        Per raggiungere dosaggi superiori si possono disperdere le microsfere in una miscela di sorbitolo e carragenani con aromi ed edulcoranti intensivi per la preparazione di una bevanda estemporanea addensata dai carragenani in modo che le microsfere rimangano in sospensione e risultino di più facile assunzione.

30        A titolo di esempio si possono miscelare 2 g di microsfere e 20 mg di SOD granulare con 6 g di miscela sorbitolo e addensanti. Tale preparazione opportunamente confezionata in bustina monodose può essere sospesa in 100 ml di acqua per la somministrazione di 600 mg di acido  $\alpha$ -lipoico e 20 mg di SOD granulare.

## RIVENDICAZIONI

1. Composizione per il trattamento delle poli-neuropatie, caratterizzata dal fatto di comprendere acido  $\alpha$ -lipoico e SOD (SUPEROSSIDISMUTASI).

5           2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico e la SOD sono incluse in una medesima unità di dosaggio.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico e la SOD sono le uniche sostanze attive.

10           4. Composizione secondo la rivendicazione 1, 2 o 3, in cui la SOD e l'acido  $\alpha$ -lipoico sono in un rapporto ponderale compreso nell'intervallo da 0,0008 a 0,17.

5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico è presente in quantità comprese tra 300 mg e 1200 mg e la SOD è presente in quantità comprese tra 1 mg e 50 mg.

15           6. Composizione secondo la rivendicazione 5, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico è presente in quantità comprese tra 300 mg e 600 mg e la SOD è presente in quantità comprese tra 10 mg e 20 mg.

7. Composizione secondo le rivendicazioni 1, 2 e da 4 a 6, in cui la composizione comprende inoltre lattoferrina.

20           8. Composizione secondo la rivendicazione 7, in cui la lattoferrina è presente in quantità comprese tra 1 e 50 mg.

9. Kit per il trattamento delle poli-neuropatie comprendente l'acido  $\alpha$ -lipoico e SOD per uso concomitante, o consecutivo.

10. Kit secondo la rivendicazione 9, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico e la SOD sono incluse in una medesima unità di dosaggio.

25           11. Kit secondo le rivendicazioni 9 o 10, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico e la SOD sono le uniche sostanze attive.

12. Kit secondo la rivendicazione 9, 10 o 11, in cui la SOD e l'acido  $\alpha$ -lipoico sono in un rapporto ponderale compreso nell'intervallo da 0,0008 a 0,17.

30           13. Kit secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 9 a 12, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico è presente in quantità comprese tra 300 mg e 1200 mg e la SOD è presente

in quantità comprese tra 1 mg e 50 mg.

14. Kit secondo la rivendicazione 13, in cui l'acido  $\alpha$ -lipoico è presente in quantità comprese tra 300 mg e 600 mg e la SOD è presente in quantità comprese tra 10 mg e 20 mg.

5           15. Kit secondo le rivendicazioni 9, 10 e da 12 a 14, comprendente inoltre lattoferrina.

16. Kit secondo la rivendicazione 15, in cui la lattoferrina è presente in quantità comprese tra 1 e 50 mg.

10           17. Composizione secondo una delle rivendicazioni da 1 a 8 per l'uso nel trattamento di neuropatie, ed in particolare poli-neuropatie riconducibili a processi degenerativi provocati dalla formazione di radicali liberi.

18. Integratore alimentare contenente una composizione secondo una delle rivendicazioni da 1 a 8 in aggiunta ad un veicolo idoneo per l'alimentazione.

19. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 9.

15           20. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 10.

21. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 11.

22. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 12.

23. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 13.

24. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 14.

20           25. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 15.

26. Integratore alimentare sotto forma del kit secondo la rivendicazione 16.

### CLAIMS

1. Composition for the treatment of poly-neuropathies, characterized by comprising  $\alpha$ -lipoic acid and SOD (SUPEROXIDE DISMUTASE).

2. Composition according to claim 1, in which  $\alpha$ -lipoic acid and SOD are  
5 contained in the same dosage unit.

3. Composition according to claim 1 or 2, in which  $\alpha$ -lipoic acid and SOD are the only active ingredients.

4. Composition according to claim 1, 2 or 3, in which SOD and  $\alpha$ -lipoic acid have a weight ratio in the interval from 0.0008 to 0.17.

10 5. Composition according to any of the preceding claims, in which  $\alpha$ -lipoic acid is comprised in amounts between 300 mg and 1200 mg and SOD is comprised in amounts between 1 mg and 50 mg.

6. Composition according to claim 5, in which  $\alpha$ -lipoic acid is comprised in amounts between 300 mg and 600 mg and SOD is comprised in amounts between 10  
15 mg and 20 mg.

7. Composition according to the claims 1,2 and 4 to 6, in which the composition contains also lactoferrin.

8. Composition according to claim 7, in which lactoferrin is comprised in amounts between 1 and 50 mg.

20 9. Kit for the treatment of poly-neuropathies comprising  $\alpha$ -lipoic acid and SOD for simultaneous or consecutive use.

10. Kit according to claim 8, in which  $\alpha$ -lipoic acid and SOD are contained in the same dosage unit.

11. Kit according to claims 9 or 10, in which  $\alpha$ -lipoic acid and SOD are the  
25 only active ingredients.

12. Kit according to claim 9, 10 or 11, in which SOD and  $\alpha$ -lipoic acid have a weight ratio in the interval from 0.0008 to 0.17.

13. Kit according to any of the preceding claims from 9 to 12, in which  $\alpha$ -lipoic acid is comprised in amounts between 300 mg and 1200 mg and SOD is comprised in  
30 amounts between 1 mg and 50 mg.

14. Kit according to claim 13, in which  $\alpha$ -lipoic acid is comprised in amounts between 300 mg and 600 mg and SOD is comprised in amounts between 10 mg and 20 mg.

15. Kit according to the claims 9,10 and 12 to 14, containing also lactoferrin.

5        16. Kit according to claim 15, in which lactoferrin is comprised in amounts between 1 and 50 mg.

17. Composition according to any of the claims from 1 to 8, for use in the treatment of neuropathies, and in particular poly-neuropathies, referring to degenerative processes caused by the formation of free radicals.

10        18. Dietary supplement containing a composition according to any of the claims from 1 to 8 in addition to a carrier suitable for alimentation.

19. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 9.

20. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 10.

21. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 11.

15        22. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 12.

23. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 13.

24. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 14.

25. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 15.

26. Dietary supplement in form of a kit corroding to claim 16.

20