

<b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b>	<b>102021000032279</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>22/12/2021</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>22/06/2023</b>

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	7048
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	23	L	33	135
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	047
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	07
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	122
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	197
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	355
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	375
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	455
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	51
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	519
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	525
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo

A	61	K	31	593
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	31	714
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	33	04
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	33	06
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	33	14
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	33	30
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	35	745
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	35	747
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	36	185
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	36	258
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	36	324
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	36	48
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	36	704
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	36	86
<b>Sezione</b>	<b>Classe</b>	<b>Sottoclasse</b>	<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>
A	61	K	36	899

Titolo

Vitexina o suo isomero per uso nel trattamento di ASD

## **TITOLO: “Vitexina o suo isomero per uso nel trattamento di ASD”**

### **DESCRIZIONE**

#### **CAMPO DELL’INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda l’impiego del principio attivo Vitexina o un suo  
5 isomero per uso nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD) e relative  
formulazioni orali e kit.

#### **STATO DELL’ARTE**

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è una condizione di disturbo del neurosviluppo  
che viene diagnosticato sulla base di un primo e secondo criterio; il primo criterio è  
10 fondato su deficit persistenti nella comunicazione sociale, mentre il secondo si poggia  
sulle interazioni e modelli ristretti e ripetitivi di comportamento, di interessi e attività.  
Il primo criterio A comprende tre domini: deficit nella reciprocità socio-emotiva  
(approccio sociale e conversazione anormali; ridotta condivisione di interessi;  
empatia; incapacità di iniziare o rispondere alle interazioni sociali); carenze nei  
15 comportamenti comunicativi non verbali (comunicazione verbale e non verbale  
scarsamente integrata; anormale contatto visivo e linguaggio del corpo; e deficit nella  
comprensione e nell’uso delle espressioni facciali); carenza nel mantenimento e  
comprensione delle relazioni sociali (difficoltà di adattare il comportamento a vari  
contesti sociali e difficoltà nel condividere il gioco immaginativo o nel fare amicizia).  
20 Il secondo criterio è diviso in quattro domini: movimenti motori stereotipati o ripetitivi  
(stereotipie motorie; mettere in fila i giocattoli; capovolgere gli oggetti; ecolalia; e  
inquadrare frasi idiosincratiche); insistenza sulle routine (visualizzazione di modelli  
comportamentali ritualizzati; bisogno di fare lo stesso percorso o di mangiare lo stesso  
cibo ogni giorno; ripetere la stessa domanda; estrema angoscia per i piccoli  
25 cambiamenti); interessi altamente limitati e fissati; iper- o ipo-reattività agli input  
sensoriali (dolore/temperatura; suoni; tatto, olfatto e visivo). Il disturbo dello spettro  
autistico mostra una prevalenza globale crescente che va da 42,6/10.000 in Cina a 1/58  
negli Stati Uniti. L’ASD può essere diagnosticato in modo affidabile a 24 mesi o  
addirittura già a 18 mesi di età, ed è una condizione che dura tutta la vita <sup>(1)</sup>.

L'ASD potrebbe essere la conseguenza di modificazioni strutturali e disordini di neurotrasmissione a livello cerebrale. In particolare, secondo la più recente teoria <sup>(2)</sup>, l'ASD potenzialmente deriva dall'associazione di due condizioni disfunzionali: una strutturale, ovvero l'ipoplasia del ponte nel tronco cerebrale, che si verifica  
5 immediatamente dopo la chiusura del tubo neurale; l'altra invece coinvolge i sistemi dei neurotrasmettitori e consiste in disordini del fenomeno dello "switch" del sistema gabaergico (dell'acido  $\gamma$ -amminobutirrico GABA), durante lo sviluppo nel periodo perinatale.

Per "switch" del sistema gabaergico o del GABA si intende la trasformazione  
10 fisiologica della funzione del GABA da depolarizzante ("effetto eccitatorio"), necessaria durante lo sviluppo prenatale, a iperpolarizzante ("effetto inibitorio"), durante il periodo perinatale. Questo fenomeno è mediato dall'ormone ossitocina. Durante lo sviluppo prenatale, è prevalente l'effetto eccitatorio legato ad un'alta concentrazione di cloruro all'interno della cellula  $[Cl^-]_i$ , e ciò è dovuto al fatto che è  
15 predominante l'espressione dell'importatore di cloruro o co-trasportatore  $Na^+-K^+-2Cl^-$  (NKCC1); più tardi, durante il periodo perinatale, NKCC1 gradualmente scompare mentre l'estrusore di cloruro o co-trasportatore  $K^+-2Cl^-$  (KCC2) si conserva e si sviluppa, abbassando quindi i livelli intracellulari di cloruro  $[Cl^-]_i$  e determinando un incremento dell'effetto inibitorio <sup>(3)</sup>.

20 In un cervello con ASD diagnosticata invece, si verifica un incremento del rapporto E/I ("Eccitatorio"/"Inibitorio"). In questo senso, in un cervello autistico, uno squilibrio eccitatorio-inibitorio (E-I) della funzionalità gabaergica può influenzare i sistemi sensoriali, di memoria ed emotivi.

Recentemente, si è osservato che la somministrazione di bumetanide può ridurre la  
25 gravità dell'autismo così come le alterazioni EEG. La bumetanide è un diuretico dell'ansa e il suo meccanismo funzionale comporta una riduzione del riassorbimento di sodio renale. Gli effetti collaterali comuni includono vertigini, pressione bassa, potassio basso nel sangue, crampi muscolari e problemi renali, perdita dell'udito e piastrine basse nel sangue. Nel cervello, la bumetanide blocca il co-trasportatore  
30 NKCC1, e quindi diminuisce la concentrazione interna di cloruro  $[Cl^-]_i$  nei neuroni.

Ciò è stato valutato in modelli murini con ASD. La bumetanide, somministrata a concentrazioni di 10-20  $\mu\text{M}$ , ha dimostrato di funzionare come inibitore specifico e ad alta affinità per il co-trasportare NKCC1, quindi riducendo  $[\text{Cl}^-]_i$  e ripristinando la fisiologica trasmissione gabaergica inibitoria <sup>(1),(4),(5)</sup>. Questo meccanismo apre ad un  
5 potenziale uso clinico della bumetanide per il trattamento dell'ASD.

In un altro studio, dopo 91 giorni, l'effetto dopo somministrazione di 1 mg di bumetanide non era superiore a quello indotto da placebo considerando la valutazione della SRS-2 (Social Responsiveness Scale-2) così come sulla Sensory o sulla Aberrant Behavior Checklist Irritability Subscale, mentre si osservava un effetto superiore  
10 considerando la scala Repetitive Behavior Scale Revised <sup>(6)</sup>.

La bumetanide potrebbe ridurre l'attivazione dell'amigdala negli adolescenti con ASD, ripristinando l'equilibrio eccitatorio-inibitorio del cervello <sup>(7)</sup>. In uno studio pilota in un gruppo di bambini con ASD di età 3-6 anni è stato somministrato 1 mg di bumetanide al giorno per 3 mesi. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con  
15 bumetanide ha ridotto la gravità dei sintomi ASD e ne ha anche dimostrato il profilo di sicurezza. La diminuzione del rapporto GABA-Glut è stata associata a una riduzione della gravità dei sintomi valutata su CARS (Children Autism Rating Scale) <sup>(8),(9)</sup>.

Due studi clinici paralleli di fase 3, sponsorizzati da ADIR Servier, sono tuttora in corso: il primo è relativo all'efficacia e sicurezza di una formulazione liquida orale di  
20 bumetanide in bambini e adolescenti di età compresa tra 7 e meno di 18 anni con disturbo dello spettro autistico (NCT03715166); il secondo invece è relativo all'efficacia e sicurezza di una formulazione liquida orale di bumetanide in bambini di età compresa tra 2 e meno di 7 anni con disturbo dello spettro autistico. (NCT03715153). La data di completamento prevista è rispettivamente dicembre 2021  
25 e settembre 2022.

### ***Vitexina***

La Vitexina è un flavone glucoside di apigenina che si trova in molte piante medicinali come il miglio perlato, il biancospino, il pisello piccione, il fagiolo Mung, i muschi, la Passiflora, il bambù, la mimosa, le foglie di grano, l'albero del casto o agnocasto in  
30 semi, frutti, fiori, foglie, radici, eccetera <sup>(10)</sup>.

E' noto che la vitexina possiede un effetto cardioprotettivo, che può essere associato ai suoi effetti antiossidanti, all'attivazione dello stress del reticolo endoplasmatico (ER) e all'inibizione del rilascio di citochine infiammatorie <sup>(11),(12),(13)</sup>. Inoltre, la vitexina fornisce una neuroprotezione a breve e lungo termine nelle crisi indotte dalla pilocarpina nei ratti ed esercita attività antiepilettica <sup>(14)</sup>.

L'attività inibitoria dell'attivazione dei recettori GABA<sub>A</sub> dipende da una bassa [Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>, che è modulata dalla regolazione opposta di NKCC1 e KCC2 nei neuroni. Come detto, NKCC1 è frequentemente espresso nelle regioni in via di sviluppo del SNC, e la sua attività è stata associata alle azioni depolarizzanti del GABA. Molti dei farmaci antiepilettici disponibili bloccano le crisi aumentando l'attività inibitoria dei recettori GABA<sub>A</sub> nel cervello <sup>(15),(16)</sup>.

L'attivazione inappropriata e l'aumento dell'espressione di NKCC1 contribuiscono all'aumento di [Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>, che a sua volta rende l'input gabaergico meno inibitorio e più soggetto a crisi. Così, i farmaci che hanno come bersaglio NKCC1 potrebbero ridurre le convulsioni abbassando [Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>. Come per il farmaco sintetico bumetanide, il flavonoide naturale vitexina modula l'espressione di NKCC1 in vivo e in vitro. In particolare la vitexina (45 mg/kg ip) inibisce il percorso NKCC1/F-actin <sup>(17)</sup>. La vitexina è un ingrediente attivo della pianta *Passiflora incarnata* Linn..

Finora molti studi in vitro e in vivo si sono concentrati sulla sicurezza della vitexina, ma molto rari sulla isovitexina. La vitexina non presenta citotossicità (IC<sub>50</sub> N 200 µg/ml) in vitro <sup>(18)</sup>. In vivo, gli studi sull'estratto di foglie di *Ficus deltoidea*, che contiene alti livelli di vitexina e isovitexina, non hanno mostrato alcuna tossicità acuta e sub-cronica significativa e genotossicità <sup>(19)</sup>. Inoltre, per quanto riguarda le lesioni del fegato e della mucosa gastrica, anche il trattamento ripetuto con alte dosi di vitexina (10 mg/kg, ip) per un lungo periodo di sette giorni è sicuro <sup>(20)</sup>.

La vitexina e la isovitexina sono scarsamente assorbite nel tratto gastrointestinale. Raggiungono direttamente il colon dove sono vengono idrolizzate dalla microflora intestinale attraverso la deglicosilazione e l'apertura dell'anello C eterociclico <sup>(21)</sup>.

Gli effetti di primo passaggio della vitexina sono rilevanti a livello intestinale (circa il 94%), gastrico (30%) ed epatico (50%), e ciò contribuisce alla sua bassa biodisponibilità. Dopo la somministrazione orale, la vitexina mostra un più alto livello di concentrazione nello stomaco e nell'intestino a 0,5 ore; la più alta concentrazione appare essere nel fegato.

### ***Panax ginseng***

L'uso del metilfenidato in pazienti autistici iperattivi può migliorare l'iperattività, la disattenzione e l'impulsività in alcuni pazienti con disturbo autistico <sup>(22)</sup>. Il Piracetam è stato segnalato come una terapia efficace per l'autismo, quando è dato come monoterapia <sup>(23)</sup> o come terapia aggiuntiva con Risperidone <sup>(24)</sup>.

Il *Panax ginseng* ha effetti paragonabili a quelli del Piracetam e può essere efficace nel trattamento dei pazienti che soffrono di autismo. Gli effetti del Piracetam e dell'estratto standardizzato di Ginseng sull'azione di disturbo della memoria dello shock elettroconvulsivo sono stati studiati in esperimenti su ratti albini. Il Piracetam, somministrato in una dose di 600 mg/kg intraperitoneale (i.p.) per 5 giorni, prima dell'inizio delle sessioni di allenamento, ha eliminato l'amnesia retrograda indotta dall'elettroshock nei test di memoria, così come l'estratto standardizzato di ginseng, somministrato in una dose di 30 mg/kg per via orale per 10 giorni, prima dell'inizio della sessione di allenamento <sup>(25)</sup>.

Il *Panax ginseng* ha un effetto sedativo moderato con effetti soprattutto sulla vita quotidiana, e ciò che lo rende anche efficace nel trattamento del deficit di attenzione/disordini iperattivi. Nello studio condotto da Helmut Niederhofer (*First Preliminary Results of an Observation of Panax ginseng Treatment in Patients With Autistic Disorder, Journal of Dietary Supplements, Vol. 6(4), 2009*), il trattamento, che consisteva in una somministrazione orale di compresse contenenti 250 mg al giorno di estratto alcolico di bacche di *Panax ginseng*, è durato 4 settimane su 3 pazienti autistici maschi (range di età 18,4-22,2 anni); esso ha rivelato un effetto terapeutico molto modesto del *Panax ginseng* come monoterapia. L'effetto del *Panax ginseng* come terapia aggiuntiva rimane aperto.

Inoltre, il trattamento a lungo termine del ginseng rosso coreano ha visto la normalizzazione di tutti i comportamenti legati all'ASD nei topi esposti al VPA, tranne

la capacità di coordinazione motoria <sup>(26)</sup>. In particolare, i modelli di ASD esposti a VPA mostrano difetti del tubo neurale (osservati come code storte), alterazioni neurochimiche e deficit comportamentali come i disturbi sociali <sup>(27)</sup>.

5 L'estratto di ginseng in più del 4% di ginsenosidi per dose orale migliora il deficit di attenzione, l'elaborazione delle informazioni, la cognizione, il tempo di reazione uditiva, le abilità sociali e la salute mentale <sup>(28)</sup>.

### ***Microbioma intestinale***

10 Mentre la patogenesi dei disturbi dello spettro autistico rimane in gran parte poco chiara, composizioni alterate del microbioma intestinale sono state trovate per essere associate con ASD.

Oltre la metà di tutti i bambini con ASD hanno co-morbidità gastrointestinali, tra cui costipazione cronica, diarrea e sindrome dell'intestino irritabile. La gravità di questi sintomi è stata correlata al grado di disbiosi microbica nel tratto gastrointestinale GI. Inoltre, la disbiosi nel microbioma intestinale può contribuire ai processi aberranti di sviluppo del cervello. Una percentuale più alta di permeabilità intestinale anormale è stata osservata nell'ASD. Una maggiore permeabilità intestinale si traduce in un maggiore carico antigenico nel tratto gastrointestinale. I linfociti e le citochine associate all'ASD, come IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , sono presenti nella circolazione e attraversano la barriera ematoencefalica. Successivamente, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  si legano alle cellule endoteliali del cervello e inducono risposte immunitarie nel cervello <sup>(29)</sup>.

25 Il trattamento con probiotici ha visto migliorare i comportamenti ASD in studi clinici, e serve come una potenziale opzione terapeutica per alleviare i sintomi GI e ridurre i comportamenti aberranti associati con ASD. I pazienti con ASD che presentano sintomi GI potrebbero mostrare manifestazioni comportamentali significative, come l'ansia, l'autolesionismo e l'aggressività <sup>(30)</sup>.

I metaboliti microbici, come i neurotrasmettitori e gli acidi grassi a catena corta (SCFA), interagiscono direttamente con l'asse di segnalazione intestino-cervello e mediano le risposte immunitarie. Gli acidi grassi a catena corta sono essenziali per la salute intestinale, con il butirrato che è la principale fonte di energia per le cellule del colon. È stata segnalata una diminuzione dell'abbondanza di batteri chiave produttori

di butirrato, che può contribuire ai processi pro-infiammatori in ASD derivanti da alterato SCFA e metabolismo degli acidi grassi <sup>(31)</sup>. I generi rilevati e considerati produttori di butirrato includono *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*; le famiglie includono *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*. Due gruppi sono particolarmente abbondanti: batteri legati a *Roseburia spp.* e batteri legati a *Eubacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii* <sup>(32)</sup>.

Inoltre, gli studi sui prebiotici hanno suggerito che l'integrazione con galattooligosaccaridi (GOS) possa promuovere la fioritura di *Bifidobacterium* e aumentare la produzione di SCFA in vitro <sup>(33)</sup>.

I soggetti del gruppo ASD hanno livelli plasmatici significativamente più elevati di IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  e IFN- $\gamma$  rispetto ai controlli sani. Nei soggetti con ASD, gli alti livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie IFN- $\gamma$  e IL-6 sono associati ad un microbiota intestinale in gran parte includente patogeni. Inoltre, il microbioma intestinale ASD è caratterizzato da livelli ridotti di microbiota benefici, tra cui *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* e *Bifidobacterium*; d'altro canto, i soggetti con ASD possiedono abbondanze significativamente più elevate di *Clostridium*, *Desulfovibrio*, e *Streptococcus*, *Neisseria*, *Bacillus* e *Streptomyces* <sup>(34),(35),(36)</sup>.

Le raccomandazioni di probiotici ad alte dosi (ad esempio, contenenti Bifidobatteri e Lactobacilli) costituiscono una seria strategia terapeutica per i pazienti autistici in quanto questo trattamento sembra migliorare l'integrità della mucosa intestinale e alleviare i sintomi dell'autismo <sup>(37),(38)</sup>.

I probiotici costituiti da Lattobacilli e Bifidobatteri sono anche in grado di trasformare i composti tossici del mercurio in metaboliti escreti nelle feci, e quindi possono anche svolgere un ruolo vitale in pazienti autistici con scarse capacità di disintossicazione <sup>(39)</sup>. Per questo motivo, molti medici prescrivono farmaci chelanti per la contaminazione da metalli pesanti nei pazienti autistici. Vengono utilizzati diversi agenti chelanti, tra cui il dimercaptosuccinato (DMSA), l'acido etilen-diametetracetico (EDTA), il dimercapolo e la penicillamina. Alcuni prodotti naturali come l'estratto di prezzemolo cinese (*Coriandrum sativum*), che lega metalli come il piombo, possono offrire una prognosi promettente <sup>(40)</sup>.

### *Vitamine e minerali*

Molti studi trovano o suggeriscono che le persone con autismo abbiano un livello funzionalmente basso di vitamine e minerali essenziali <sup>(41)</sup>. I bambini con autismo in media mostrano livelli molto più bassi di vitamine A, C, D, ed E, e tutte le vitamine  
5 del gruppo B (tranne la colina) e alcuni minerali (zinco, magnesio, selenio) <sup>(42)</sup>.

L'analisi dei dati del laboratorio "Pfeiffer" ha trovato che oltre il 99% dei 500 bambini con autismo aveva un elevato rapporto rame sierico/zinco plasmatico superiore a quello di qualsiasi altro gruppo testato. È stato ipotizzato che questo squilibrio sia legato a un difetto della metallotioneina, e suggerisce che le persone con autismo  
10 dovrebbero evitare il rame e assumere più zinco <sup>(43)</sup>.

La vitamina C ha anche dimostrato in uno studio clinico di facilitare una riduzione della gravità dei sintomi nei bambini con autismo <sup>(44),(45)</sup>.

Una carenza funzionale di B12 è stata suggerita da uno studio che ha trovato acido metilmalonico urinario elevato negli autistici <sup>(46)</sup>. La combinazione B6/magnesio ha  
15 ridotto molti dei deficit e dei sintomi dell'autismo <sup>(47)-(56)</sup>.

Danfors et al. hanno dimostrato un miglioramento dell'interazione sociale nei bambini autistici trattati con tetraidrobiopterina <sup>(57)</sup>.

US 8,828,453 B2 divulga composizioni per migliorare i sintomi comportamentali e neurologici associati ai Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, e comprendenti estratti di  
20 Passiflora, magnesio cloruro, vitamina B<sub>6</sub> e coenzima Q<sub>10</sub>.

WO 2021/050965 A1 divulga una composizione e un metodo per trattare ASD comprendenti batteri fecali non coltivati derivati dalle feci di un uomo donatore e almeno uno, almeno due o tutti e tre tipi microbici non patogeni selezionati dal gruppo costituito da: isolato batterico, isolato fungino, e isolato archeale.

25 I farmaci attualmente utilizzati per il trattamento di ASD sono solo sintomatici e limitati ad alleviare i comportamenti ripetitivi, così come altri sintomi di comorbidità, come la depressione, le convulsioni, l'aggressività e i disturbi del sonno o gastrointestinali.

Tuttavia, la terapia farmacologica comunemente impiegata per il trattamento di ASD comporta importanti effetti indesiderati (aumento di peso, effetti cardiovascolari, sintomi extrapiramidali discinesie, tremori, effetti neuroendocrini); inoltre, per alcuni farmaci come gli stimolanti si registrano effetti “paradosso”, come l’aumento delle stereotipie.

Rimane dunque la necessità di individuare un principio attivo, preferibilmente d’ estrazione naturale, che risulti efficace nel trattamento di ASD e che sia caratterizzato da ridotti o nulli effetti collaterali. Al contempo, sarebbe utile anche includere detto principio attivo in formulazioni/composizioni, eventualmente in associazione ad altri attivi o elementi naturali che possano a loro volta coadiuvare e/o rinforzare l’azione del primo attivo. Si auspica anche che le predette formulazioni siano anche in grado di coadiuvare trattamenti terapeutici già noti.

#### **SOMMARIO DELL’INVENZIONE**

La richiedente ha trovato che il principio attivo Vitexina o un suo isomero, preferibilmente la Isovitexina, per uso nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD).

Come già menzionato precedentemente, nonostante sia nota l’attività antiossidante e cardio/neuroprotettiva della Vitexina (o di un suo isomero), la Richiedente non è a conoscenza di anteriorità per cui tale attivo è per uso specificatamente nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD).

In questo senso, la Richiedente ritiene che l’uso di Vitexina (o suo isomero), nella gestione di ASD rappresenti un modello integrativo al trattamento terapeutico attuale per ottenere i risultati desiderati.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL’INVENZIONE**

Ai fini della presente invenzione, le espressioni “costituito da” o “composto da” vanno intese in modo esclusivo, cioè definendo l’invenzione sulla base delle caratteristiche/elementi espressamente indicati nella rivendicazione ed escludendo la presenza di tutto ciò che non è stato menzionato. Al contrario, le espressioni “contenente” o “comprendente” vanno intese in modo inclusivo, cioè definiscono

l'invenzione sulla base delle caratteristiche/elementi espressamente indicati nella rivendicazione, senza escludere la presenza di altri elementi non espressamente menzionati.

Per “trattamento dei disturbi dello spettro autistico” si intende la capacità di alleviare  
5 o modificare o diminuire i sintomi o i disturbi dello spettro autistico o la sintomatologia  
ASD, in cui per “disturbi o sintomi dello spettro autistico o sintomatologia ASD” si  
intendono quelli scelti tra: deficit persistenti nella comunicazione sociale; deficit nella  
reciprocità socio-emotiva; approccio sociale e conversazione anormale; ridotta  
condivisione di interessi; ridotta empatia; incapacità di iniziare o rispondere alle  
10 interazioni sociali; comunicazione verbale e non verbale scarsamente integrata;  
anormale contatto visivo e linguaggio del corpo; deficit nella comprensione e nell’uso  
delle espressioni facciali; carenza nel mantenimento e comprensione delle relazioni  
sociali; difficoltà di adattare il comportamento a vari contesti sociali e difficoltà nel  
condividere il gioco immaginativo o nel fare amicizia; movimenti motori stereotipati  
15 o ripetitivi (stereotipie motorie; mettere in fila i giocattoli; capovolgere gli oggetti;  
ecolalia; e inquadrare frasi idiosincratiche); insistenza sulle routine (visualizzazione di  
modelli comportamentali ritualizzati; bisogno di fare lo stesso percorso o di mangiare  
lo stesso cibo ogni giorno; ripetere la stessa domanda; estrema angoscia per i piccoli  
cambiamenti; interessi altamente limitati e fissati; iporeattività agli input sensoriali  
20 (dolore/temperatura; suoni; tatto, olfatto e visivo); tendenza alla depressione; disturbi  
del sonno; ansia sociale; fenomeni epilettici.

Oltre ai suddetti disturbi/sintomi, ASD può essere associato anche a sintomi/disturbi  
gastrointestinali GI, quali, a titolo d’esempio, quelli scelti tra: costipazione cronica,  
diarrea, stitichezza, meteorismo, disbiosi intestinale, sindrome dell’intestino irritabile  
25 e combinazioni dei precedenti.

La Vitexina o un suo isomero è adatta per il trattamento dei disturbi dello spettro  
autistico (ASD) disturbi dello spettro autistico (ASD) eventualmente associati a loro  
volta a disturbi gastrointestinali.

Per “disturbi dello spettro autistico (ASD) associati a loro volta a disturbi gastrointestinali” si intendono i disturbi ASD che sono provocati o accentuati o, in generale, si presentano in concomitanza o in associazione ai disturbi gastrointestinali.

La Vitexina o un suo isomero è preferibilmente per uso coadiuvante in combinazione  
5 con una terapia nota nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD).

Per “uso coadiuvante in combinazione con una terapia nota” si intende un’azione di un attivo di tipo coadiuvante o di rinforzo al fine cioè di completare o aumentare l’effetto terapeutico della terapia nota.

Per “terapia nota nel trattamento di ASD” si intende una terapia farmacologica a base  
10 di farmaci antipsicotici tipici e atipici (ad esempio, aloperidolo, clorpromazina, risperidone, aripiprazolo); antidepressivi (ad esempio, fluoxetina, clorimipramina, clonidina); stimolanti (ad esempio, metilfenidato, atomoxetina); anticonvulsivanti (ad esempio, valproato).

La Vitexina o un suo isomero è adatta nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico  
15 (ASD) preferibilmente in o per un soggetto in età adulta e/o pediatrica, più preferibilmente in o per un soggetto in età pediatrica.

Per soggetto in età pediatrica si intende un soggetto con un numero di anni < 18; un soggetto in età adulta è un soggetto con un numero di anni  $\geq$  18.

Preferibilmente, l’isomero della vitexina è la Isovitexina. Anche la Isovitexina è  
20 preferibilmente un principio attivo per uso nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD), preferibilmente per questo uso la Isovitexina può essere in associazione o meno con la Vitexina.

Preferibilmente, la Vitexina o il suo isomero sono contenuti in almeno un estratto secco scelto tra: *Passiflora caerulea*, *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*.

25 Secondo una forma di realizzazione preferita, l’almeno un estratto secco contenente Vitexina o il suo isomero è *Passiflora incarnata*, preferibilmente i fiori della *Passiflora incarnata*. Preferibilmente, l’estratto secco di *Passiflora incarnata* contiene preferibilmente detta vitexina o detto suo isomero in quantitativi compresi tra,

preferibilmente in quantitativi compresi tra 3,5% e 5,5% in peso, più preferibilmente in quantitativi pari a 4% in peso sul peso totale dell'estratto secco.

L'estratto secco di *Passiflora incarnata* viene generalmente impiegato per il benessere e il rilassamento mentale, per promuovere il sonno o in caso di situazioni di stress per  
5 un soggetto. Inoltre, esso promuove la regolarità della motilità gastrointestinale, favorendo l'eliminazione dei gas corporei.

La Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo l'invenzione è preferibilmente in associazione con un almeno un secondo estratto secco scelto tra: *Panax Ginseng*,  
*Boswellia serrata*, *Avena sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Viola tricolor*,  
10 *Polygonum aviculare*.

L'estratto secco di *Panax Ginseng* agisce principalmente da tonico-adattogeno per la stanchezza fisica e/o mentale, da antiossidante e nel metabolismo dei carboidrati. Preferibilmente, l'estratto secco di *Panax Ginseng* comprende un quantitativo di ginsenosidi compreso tra 10,5% e 25,5% in peso, preferibilmente pari a 20% in peso  
15 sul peso dell'estratto.

L'estratto secco di *Boswellia serrata* promuove principalmente la funzionalità articolare, del sistema digerente e contrasta stati di tensione localizzati. Preferibilmente, l'estratto secco di *Boswellia serrata* comprende un quantitativo di acidi boswellici  $\geq 90\%$  in peso, preferibilmente pari a 95% in peso sul peso  
20 dell'estratto.

L'estratto secco di *Avena sativa* (o Fibra d'Avena) promuove principalmente il benessere mentale il rilassamento di un soggetto in caso di stress, e la regolarità del transito intestinale; ma possiede anche un'azione antiossidante ed emolliente e lenitiva per il sistema digerente; limita l'assorbimento dei nutrienti.

25 L'estratto secco di *Trigonella foenum-graecum* svolge principalmente una funzione digestiva; un'azione emolliente e lenitiva del sistema digerente; infine modula il metabolismo dei carboidrati, dei trigliceridi e del colesterolo.

L'estratto secco di *Viola tricolor* promuove la fluidità delle secrezioni bronchiali, le funzioni depurative dell'organismo, il benessere della pelle e la funzionalità articolare.

L'estratto secco di *Polygonum aviculare* promuove principalmente la regolarità del transito intestinale e, in generale, la funzionalità del sistema digerente così come la funzionalità delle prime vie respiratorie; esso inoltre contrasta i disturbi del ciclo  
5 mestruale.

Secondo una forma realizzativa preferita, la Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo l'invenzione è in associazione con *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Viola tricolor*, *Polygonum aviculare*.

10 Secondo una forma realizzativa particolarmente preferita, la Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo l'invenzione è in associazione con i seguenti estratti secchi: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*.

La Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo l'invenzione è preferibilmente in associazione con almeno una vitamina scelta nel gruppo costituito da: vitamina A,  
15 vitamina D<sub>3</sub>, vitamina E, vitamina K<sub>1</sub>, vitamina C, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina B<sub>5</sub>, vitamina B<sub>8</sub>, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e combinazioni dei precedenti.

La Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo l'invenzione è preferibilmente in associazione con almeno un minerale scelto tra: zinco, magnesio, selenio, calcio e combinazioni dei precedenti. In particolare, il calcio è preferibilmente in forma di calcio pantotenato; preferibilmente, lo zinco è in forma di zinco gluconato;  
20 preferibilmente, il selenio è in forma di sodio selenito; preferibilmente il magnesio è in una forma scelta tra: magnesio ossido, magnesio liposomiale, magnesio citrato e combinazioni dei precedenti.

La Richiedente ritiene che l'associazione dell'attivo Vitexina (o di un suo isomero)  
25 con altri principi attivi o oligoelementi e/o con probiotici consenta di raggiungere un effetto coadiuvante e di rinforzo dell'attività stessa della Vitexina.

Secondo una soluzione particolarmente preferita la vitexina per l'uso secondo la presente invenzione è in associazione contemporaneamente con:

- almeno uno dei suddetti estratti,
- almeno uno delle suddette vitamine,
- almeno uno dei suddetti minerali.

5 Secondo una forma di realizzazione dell'invenzione, la Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo l'invenzione è preferibilmente in associazione con un probiotico scelto tra: almeno un *Bifidobacterium*, e almeno un *Lactobacillus* e relative combinazioni.

10 Ancor più preferibilmente, il probiotico è scelto nel gruppo costituito da: *Bifidobacterium Lactis*, *Bifidobacterium Longum*, *Bifidobacterium Breve*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus Plantarum* e combinazioni dei precedenti.

La Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo l'invenzione è preferibilmente contenuta in una formulazione orale solida in combinazione con adatti eccipienti e/o diluenti, preferibilmente detta formulazione orale è in forma di polvere, granulato, ed è confezionata sotto forma di una bustina monodose disperdibile in acqua.

15 A mero scopo descrittivo e non limitativo, eccipienti e/o diluenti noti allo stato della tecnica e idonei o adatti alla preparazione di formulazioni sono: agenti di carica, agenti glidanti, agenti lubrificanti, agenti di scorrimento, agenti disgreganti, agenti aromatizzanti, agenti correttori del pH, agenti edulcoranti. Utili eccipienti ai fini dell'invenzione sono scelti preferibilmente tra: maltodestrine, sucralosio, biossido di silicio, acido citrico, betacarotene, aroma(i) e combinazioni dei precedenti.

20

Detta formulazione orale è preferibilmente in forma di nutraceutico, integratore o Alimento a Fini Medici Speciali (AFMS), preferibilmente è un integratore alimentare.

25 Per nutraceutico si intende una formulazione comprendente uno o più componenti o principi attivi di alimenti che hanno effetti positivi per la salute, la prevenzione e il trattamento delle malattie.

Per integratore alimentare si intende una formulazione che rientra nella definizione sottesa dalla Direttiva 2002/46/CE e successive modifiche. In questa normativa, gli integratori alimentari sono definiti precisamente come: "prodotti alimentari destinati

ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluri-composti, in forme predosate”.

Per Alimenti a Fini Medici Speciali (o AFMS) si intendono prodotti alimentari espressamente elaborati o formulati per la gestione dietetica di pazienti con specifiche esigenze nutrizionali, inclusi i lattanti, da utilizzare “sotto controllo medico”. Gli AFMS sono destinati all’alimentazione completa o parziale di pazienti che hanno una capacità limitata o alterata nell’assumere, digerire, assorbire, metabolizzare o eliminare alimenti comuni o determinate sostanze nutrienti in essi contenute, oppure che hanno specifiche esigenze nutrizionali determinate da condizioni cliniche. Gli AFMS si differenziano dagli altri alimentari e dagli integratori alimentari stessi per alcune caratteristiche, quali: necessitano di controllo medico; possono sostituire – totalmente o in parte – la normale alimentazione; sono indicati per specifiche condizioni patologiche. Per quanto riguarda la composizione, gli AFMS sono regolamentati dal Regolamento 609/13.

Quando si somministra vitexina o un suo isomero assieme ad almeno un probiotico la formulazione orale questi attivi sono presenti in una formulazione orale monodose costituita da un’unica bustina con comparti separati in cui la vitexina è contenuta in un comparto, mentre l’almeno un probiotico è contenuta nel secondo comparto, oppure in due bustine singole per cui nella prima bustina è contenuta la vitexina o un suo isomero e nella seconda bustina l’almeno un probiotico.

Per “bustina orale monodose suddivisa in due comparti separati” si intende una bustina orale monodose costituita da due comparti (o porzioni) tali per cui il primo comparto è separato fisicamente dal secondo comparto, in altre parole il contenuto del primo comparto non è in contatto fisico con il contenuto del secondo comparto.

Sia nel caso che si somministri la vitexina e l’almeno un probiotico in forma di una bustina monodose a comparti separati o in forma di due bustine il contenuto di ciascun

comparto o di ciascuna bustina può essere assunto contemporaneamente o con tempistiche differenti.

La suddivisione in due compartimenti separati o in due bustine singole della vitexina e dell' almeno un probiotico permette di raggiungere una certa stabilità chimico-fisica del contenuto del primo comparto o della prima bustina e del secondo comparto o della  
5 seconda bustina dal momento che, la vitexina e gli eventuali ulteriori attivi presenti potrebbero influenzare negativamente la vitalità dei probiotici inclusi nel secondo comparto in fase di stoccaggio.

Pertanto, costituisce ulteriore oggetto della presente invenzione una formulazione orale monodose in forma di una bustina orale monodose suddivisa in due compartimenti separati, o in forma di due bustine singole in cui il primo comparto o la prima bustina  
10 comprende:

A) un estratto secco almeno scelto tra: *Passiflora caerulea*, *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*, preferibilmente *Passiflora incarnata*;

15 B) almeno un secondo estratto secco scelto tra: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Viola tricolor*, *Polygonum aviculare*, preferibilmente un' associazione di: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*;

C) almeno una vitamina scelta nel gruppo costituito da: vitamina A, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina E, vitamina K<sub>1</sub>, vitamina C, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina  
20 B<sub>5</sub>, vitamina B<sub>8</sub>, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e combinazioni dei precedenti;

D) almeno un minerale scelto tra: zinco, magnesio, selenio, calcio e combinazioni dei precedenti,

e in cui il secondo comparto di detta bustina o la seconda bustina di detta formulazione orale monodose contiene almeno un probiotico, più preferibilmente scelto tra un  
25 *Bifidobacterium*, o un *Lactobacillus* e combinazioni dei precedenti, più preferibilmente scelto nel gruppo costituito da: *Bifidobacterium Lactis*, *Bifidobacterium Longum*, *Bifidobacterium Breve*, *Lactobacillus Acidophilus*,

*Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus Plantarum* e relativi combinazioni.

Infine, ulteriore oggetto dell'invenzione è un kit comprendente due serie di bustine disperdibili in acqua, in cui ciascuna bustina di detta prima serie comprende:

5 A') un estratto secco almeno scelto tra: *Passiflora caerulea*, *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*, preferibilmente è *Passiflora incarnata*;

B') almeno un secondo estratto secco scelto tra: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Viola tricolor*, *Polygonum aviculare*, preferibilmente un'associazione di *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*;

10 C') almeno una vitamina scelta nel gruppo costituito da: vitamina A, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina E, vitamina K<sub>1</sub>, vitamina C, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina B<sub>5</sub>, vitamina B<sub>8</sub>, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e combinazioni dei precedenti;

D') almeno un minerale scelto tra: zinco, magnesio, selenio, calcio e combinazioni dei precedenti,

15 e in cui ciascuna bustina di detta seconda serie del kit contiene almeno un probiotico, preferibilmente scelto tra un *Bifidobacterium*, o un *Lactobacillus* e combinazioni dei precedenti, più preferibilmente scelto un probiotico è scelto nel gruppo costituito da: *Bifidobacterium Lactis*, *Bifidobacterium Longum*, *Bifidobacterium Breve*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Salivarius*,  
20 *Lactobacillus Plantarum* e combinazioni dei precedenti.

Sia la formulazione orale monodose che le bustine del kit favoriscono la compliance del paziente proprio per il fatto che sono assunte per via orale.

Il quantitativo di Vitexina (o di Isovitexina):

- nel primo comparto della bustina o nella prima bustina della formulazione  
25 orale monodose dell'invenzione
- o nella bustina della prima serie di bustine nel kit ulteriore oggetto della presente invenzione

è preferibilmente compreso tra 0,15% e 0,35% in peso, più preferibilmente compreso tra 0,20% e 0,27% in peso, secondo una forma particolarmente preferita è pari a 0,23% in peso sul peso totale dei componenti:

- 5 • del primo comparto della bustina o della prima bustina della formulazione orale monodose secondo la presente invenzione o
- della bustina della prima serie di bustine del kit ulteriore oggetto dell'invenzione.

Quando:

- 10 • il primo comparto della bustina o la prima bustina della formulazione orale monodose, oggetto dell'invenzione o
- la bustina della prima serie delle bustine del kit ulteriore oggetto dell'invenzione

15 contiene solo l'estratto di *Passiflora incarnata*, questo è presente preferibilmente in un quantitativo compreso tra 3,5% e 7,5% in peso, più preferibilmente tra 4,5% e 6,5% in peso, ancora più preferibilmente tra 5,5% e 6,0% in peso, e secondo una soluzione particolarmente preferita, in un quantitativo pari a 5,7% in peso sul peso dei componenti:

- 20 • del primo comparto della bustina o della prima bustina della formulazione orale monodose o
- della bustina della prima serie di bustine del kit oggetto dell'invenzione.

Quando:

- 25 • il primo comparto della bustina monodose o la prima bustina della formulazione orale monodose o
  - la bustina della prima serie del kit oggetto dell'invenzione,
- contiene almeno un secondo estratto secco (B), costituito dalla miscela: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*, e, questi estratti sono preferibilmente presenti in un quantitativo totale preferibilmente compreso tra 9,0% e 30% in peso (estremi inclusi), più preferibilmente compreso tra 12% e 25% in peso, ancora più

preferibilmente tra 11% e 15% in peso, secondo una soluzione particolarmente preferita è pari a circa 13,7% in peso sul peso totale dei componenti:

- del primo comparto o della prima bustina della formulazione orale monodose secondo la presente invenzione
- 5
- o della bustina della prima serie del kit, ulteriore oggetto dell'invenzione.

Il *Panax Ginseng* è presente in quantitativi preferibilmente compresi tra 3,5% e 7,5% in peso, più preferibilmente tra 4,5% e 6,5% in peso, ancora più preferibilmente tra 5,5% e 6,0% in peso, secondo una soluzione particolarmente preferita è pari a 5,7% circa sul peso totale dei componenti:

- 10
- del primo comparto o della prima bustina della formulazione monodose oggetto della presente invenzione o
  - della bustina della prima serie del kit ulteriore oggetto dell'invenzione.

La *Boswellia serrata*, è presente in quantitativi compresi preferibilmente tra 3,5% e 7,5% in peso, più preferibilmente tra 4,5% e 6,5% in peso, ancora più preferibilmente tra 5,5% e 6,0% in peso e, secondo una soluzione particolarmente preferita, in quantitativi pari a 5,7% in peso sul peso totale del primo comparto o della prima bustina.

15

L' *Avena sativa* (Fibra d'avena), è presente in quantitativi compresi preferibilmente tra 2,0% e 5,0% in peso, più preferibilmente tra 4,5% e 6,5% in peso, ancora più preferibilmente tra 2,5% e 4,0% in peso e, secondo una soluzione particolarmente preferita, pari a 2,3% in peso sul peso totale delle componenti:

20

- del primo comparto o della prima bustina della formulazione monodose oggetto della presente invenzione o
- della bustina della prima serie del kit ulteriore oggetto dell'invenzione.

25 Il secondo comparto della bustina o della seconda bustina della formulazione orale dell'invenzione o la bustina della seconda serie di bustine del kit dell'invenzione contiene preferibilmente almeno un probiotico in un quantitativo tra 2 e 25 mld/UFC (miliardi/Unità Formanti Colonia), più preferibilmente tra 7 e 20 mld/UFC, ancora più

preferibilmente tra 5 e 18 mld/UFC, e, secondo una soluzione particolarmente preferita, pari a 16 mld/UFC.

## ESEMPI

Di seguito la Richiedente riporta degli esempi a scopo meramente illustrativo e non limitativo.

### *Esempio 1 – Formulazione orale o kit secondo l'invenzione*

Componenti del primo comparto della bustina della formulazione orale o della prima bustina del kit dell'invenzione (3,5 g)	Mg/primo comparto della bustina della formulazione orale o prima bustina del kit	VNR* per primo comparto della bustina della formulazione orale o prima bustina del kit
Estratto secco <i>Panax Ginseng</i> (5% in ginsenosidi)	200 (10 mg di ginsenosidi)	-
Estratto secco <i>Boswellia serrata</i> (90% in acidi boswellici)	200 (180 mg di acidi boswellici)	-
Fibra d'Avena	80	-
Estratto secco fiori <i>Passiflora incarnata</i> (4% in Vitexina)	200 (8 mg di Vitexina)	-
Vitamina A	0,80 (RDA* 100%)	100%
Vitamina D <sub>3</sub>	0,005 (RDA 100%)	100%
Vitamina E	12 (RDA 100%)	100%
Vitamina K <sub>1</sub>	0,075 (RDA 100%)	100%
Vitamina C	80 (RDA 100%)	100%
Vitamina B <sub>12</sub>	0,025 (RDA 1000%)	100%
Vitamina B <sub>1</sub>	5,5 (RDA 500%)	500%
Vitamina B <sub>2</sub>	7 (RDA 500%)	500%
Acido pantotenico (da calcio pantotenato)	30 (3,32 mg di calcio) (RDA 500%)	500%
Vitamina PP	40 (RDA 250%)	250%
Acido folico	0,5 (RDA 250%)	250%

Biotina	0,05 (RDA 1000%)	100%
Zinco (da zinco gluconato)	10 (RDA 100%)	100%
Selenio (da sodio selenito)	0,055 (RDA 100%)	100%
Magnesio (da magnesio ossido)	87,5 (RDA Magnesio 100%)	-
Magnesio (da magnesio liposomiale)	75	-
Magnesio (da magnesio citrato)	25	-

Componenti del secondo comparto della bustina della formulazione orale o della seconda bustina del kit dell'invenzione (1,7 g)	Mg/secondo comparto della bustina della formulazione orale o seconda bustina del kit	VNR* per secondo comparto della bustina della formulazione orale o seconda bustina del kit
<i>Bifidobacterium Lactis</i> BL-04	2,0 mld/UFC	-
<i>Bifidobacterium Lactis</i> Howaru (HN019)	2,0 mld/UFC	-
<i>Bifidobacterium Longum</i> BB536	2,0 mld/UFC	-
<i>Bifidobacterium Breve</i> M16V	2,0 mld/UFC	-
<i>Lactobacillus Acidophilus</i> LA14	2,0 mld/UFC	-
<i>Lactobacillus Rhamnosus</i> Howaru	2,0 mld/UFC	-
<i>Lactobacillus Salivarius</i>	2,0 mld/UFC	-
<i>Lactobacillus Plantarum</i> LP-115	2,0 mld/UFC	-
Totale mld/UFC	16 mld/UFC	-
Eccipienti: maltodestrine, sucralosio, biossido di silicio, acido citrico, betacarotene, aroma(i).		

[\*VNR: apporto minimo di vitamine e minerali con la quantità di assunzione giornaliera indicata in etichetta non deve essere inferiore al 15% dei valori nutritivi di riferimento (VNR), o “Nutrient Reference Values” (NRVs) riportati nell'allegato XIII, parte A, punto 1 del Regolamento (UE) 1169/2011;

\*RDA (Recommended Daily Allowance) – dose giornaliera raccomandata, quantità ottimale di vitamine e sali minerali che dovrebbero essere assunti giornalmente].

### ***Esempio 2 – Protocollo di sperimentazione in vivo***

Il protocollo prevede la sperimentazione su 10 bambini autistici selezionati secondo i criteri di seguito riportati e trattati con la formulazione orale - secondo oggetto dell'invenzione - o il kit - terzo oggetto dell'invenzione - per 6 settimane.

#### 5 *2.1 Criteri di inclusione:*

Sono stati inclusi pazienti di sesso maschile e femminile da 7 a meno di 18 anni; pazienti ambulatoriali; con diagnosi primaria di ASD secondo i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, V Edizione (DSM-5); e/o pazienti selezionati secondo uno o più dei criteri seguenti:

- 10 - criteri soddisfatti per ASD su Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) e Autism Diagnosis In-terview Revised (ADI-R);
  - CGI (Clinical Global Impression) - Punteggio di gravità  $\geq 4$ ;
  - Childhood Autism Rating Scale seconda edizione (CARS2-ST o HF) punteggio grezzo totale  $\geq 34$ ;
- 15 - Punteggio totale della Social Responsiveness Scale seconda edizione (SRS-2 T-Score)  $\geq 66$ ;
  - Assenza di sindrome monogenica nota (X fragile, sindrome di Rett, ecc.);
  - Assenza di qualsiasi anomalia clinicamente significativa in grado di interferire con la condotta dello studio secondo il giudizio dello sperimentatore.

#### 20 *2.2 Criteri di esclusione:*

- Sono stati esclusi pazienti non in grado di seguire le valutazioni dello studio definite dal protocollo, con l'eccezione dei questionari di autovalutazione che saranno valutati dai genitori/rappresentanti legali/caregiver per quei pazienti incapaci di completarli; ancora, sono stati esclusi pazienti ad alto rischio di suicidio secondo il giudizio dello sperimentatore; con disfunzione renale cronica e/o disfunzione cardiaca cronica; pazienti con psicoterapia instabile, terapia comportamentale, cognitiva o cognitivo-comportamentale; con grave squilibrio elettrolitico che potrebbe interferire con la condotta o la valutazione dello studio.

### *2.3 Misure di esito primarie:*

Childhood Autism Rating Scale, seconda edizione (CARS2) - punteggio totale grezzo.

### *2.4 Misure di esito secondarie:*

- Scala di reattività sociale, seconda edizione (SRS-2) punteggio grezzo totale;
- 5 - Punteggio CGI-I (Clinical Global Impression - Global Improvement);
- Scala del criterio di efficacia che valuta la gravità della malattia e il miglioramento globale del paziente sotto il trattamento dello studio;
- Vineland Adaptive Behaviour Scales, seconda edizione (VABS II) sottopunteggi;
- Scala del criterio di efficacia designata per misurare il comportamento adattativo;
- 10 - Eventi avversi e Paediatric Adverse Event Rating Scale (PAERS);
- Criterio di sicurezza del rapporto di inventario utilizzato per identificare segni/sintomi sperimentati dal paziente dall'inizio del trattamento dello studio;
- Anomalie nei parametri dell'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG);
- Criterio di sicurezza: Ecografia renale, valutazione della funzione renale;
- 15 - Columbia Suicide Severity Rating Scale versione per bambini (C-SSRS-C);
- Scala che valuta l'ideazione e il comportamento suicida;
- Stadio di Tanner;
- Criterio di sicurezza Valutazione dello sviluppo puberale;
- Questionario di accettabilità e appetibilità;
- 20 - Criterio di accettabilità e palatabilità e valutazione della facilità d'uso del dispositivo di dosaggio;
- Questionario PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory);
- Criterio della qualità della vita e valutazione della percezione dei genitori/rappresentanti legali della qualità della vita legata alla salute del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lemonnier, E. et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl. Psychiatry* 7, e1124 (2017).
2. Inui, T., Kumagaya, S. & Myowa-Yamakoshi, M. Neurodevelopmental hypothesis  
5 about the etiology of autism spectrum disorders. *Front Hum. Neurosci.* 11, 354 (2017).
3. Rivera, C.etal. The K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 397,251–255 (1999).
4. Lemonnier, E. et al. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl. psychiatry* 2, e202 (2012).
- 10 5. Delpy, A., Allain, A. E., Meyrand, P., & Branchereau, P. (2008). NKCC1 cotransporter inactivation underlies embryonic development of chloride-mediated inhibition in mouse spinal motoneuron. *Journal of Physiology*, 586(4), 1059–1075.
6. Sprengers, J. J., et al. (2020). Bumetanide for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder (BAMBI): A Single Center, Double-Blinded, Participant-Randomized,  
15 Placebo-Controlled, Phase-2 Superiority Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1–12.
7. Hadjikhani, N. et al. Bumetanide for autism: more eye contact, less amygdala activation. *Sci. Rep.* 8, 3602 (2018).
8. Zhang, L., Huang, C. C., Dai, Y., Luo, Q., Ji, Y., Wang, K., Deng, S., Yu, J., Xu,  
20 M., Du, X., Tang, Y., Shen, C., Feng, J., Sahakian, B. J., Lin, C. P., & Li, F. (2020). Symptom improvement in children with autism spectrum disorder following bumetanide administration is associated with decreased GABA/glutamate ratios. *Translational Psychiatry*, 2020, 10:9.
9. Symptom improvement in children with autism spectrum disorder following  
25 bumetanide administration is associated with decreased GABA/glutamate ratios. *Translational Psychiatry*, 2020, 10:9.
10. He, M., et al. (2016). A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia*, 115, 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>.

11. Dong LY, et al. Cardioprotection of vitexin on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat via regulating inflammatory cytokines and MAPK pathway. *Am J Chin Med.* 2013; 41:1251–66.
12. Sun Z, et al. Vitexin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via the suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis and the activation of FOXO3a. *Exp Ther Med.* 2016;12:1879–84.
13. Ashokkumar R, et al. Vitexin protects isoproterenol induced post myocardial injury by modulating hipposignaling and ER stress responses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 496:731–7.
- 10 14. Aseervatham GS, et al. Expression pattern of NMDA receptors reveals antiepileptic potential of apigenin 8-C-glucoside and chlorogenic acid in pilocarpine induced epileptic mice. *Biomed Pharmacother.* 2016; 82:54–64.
15. Modol L, et al. NKCC1 activation is required for myelinated sensory neurons regeneration through JNK-dependent pathway. *J Neurosci.* 2015; 35:7414–27.
- 15 16. Ge S, Goh EL, et al.. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature.* 2006; 439:589–93.
17. Luo, W. di, et al. (2018). Vitexin reduces epilepsy after hypoxic ischemia in the neonatal brain via inhibition of NKCC1. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1221-6>.
- 20 18. S.I. Rosa, F. et al. Vitexin reduces neutrophil migration to inflammatory focus by down-regulating pro-inflammatory mediators via inhibition of p38, ERK1/2 and JNK pathway, *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 23 (1) (2016) 9–17.
19. E. Farsi, et al. Genotoxicity and acute and subchronic toxicity studies of a standardized methanolic extract of *Ficus deltoidea* leaves, *Clinics (Sao Paulo)* 68 (6) (2013) 865–875.
- 25 20. S.M. Borghi, T.T. Carvalho, L. Staurengo-Ferrari, M.S. Hohmann, P. Pinge-Filho, R. Casagrande, W.A. Verri Jr., Vitexin inhibits inflammatory pain in mice by targeting TRPV1, oxidative stress, and cytokines, *J. Nat. Prod.* 76 (6) (2013) 1141–1149.

21. Zhang et al. Metabolism of flavone C-glucosides and p-coumaric acid from antioxidant of bamboo leaves (AOB) in rats, *Br. J. Nutr.* 97 (3) (2007) 484–494.
22. Birmaher B, Quintana H, Greenhill LL. Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1988; 27:248–251.
- 5 23. Paczynski M. Piracetam: a novel therapy for autism? *J Autism Dev Disord.* 1997; 27:628–630.
24. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, Ghelichnia HA. A double-blind controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2007; 27:346–357.
- 10 25. M B Lasarova et al., Effect of piracetam and of standardized ginseng extract on the electroconvulsive shock-induced memory disturbances in "step-down" passive avoidance. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 1987;13(2):11-7.
26. Lyon MR, Cline JC, Totosy de Zepetnek J, Shan JJ, Pang P, Benishin C. Effect of the herbal extract combination *Panax quinquefolium* and *ginkgo biloba* on attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci.* 2001; 26:221–228.
- 15 27. Rouillet FI, Lai JK, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 36: 47-56.
28. Kendy Eduardo Urdaneta et al., Autism Spectrum Disorders: Potential Neuro-Psychopharmacotherapeutic Plant-Based Drugs. *ASSAY and Drug Development Technologies* (2018) 16(8):433-445.
- 20 29. Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., & Hagerman, R. J. (2017). The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11(April). <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>.
30. Buie, T., Fuchs, G. R., Furuta, G. T. III., Kooros, K., Levy, J., Lewis, J. D., et al. 25 (2010). Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 125(Suppl. 1), S19–S29.

31. Liu, S., Li, E., Sun, Z., Fu, D., Duan, G., Jiang, M., et al. (2019). Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci. Rep-uk* 9:287. doi: 10.1038/s41598-018-36430-z.
32. Louis, P., Young, P., Holtrop, G., & Flint, H. J. (2010). Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environmental Microbiology*, 12(2), 304–314.
33. Grimaldi, R., Cela, D., Swann, J. R., Vulevic, J., Gibson, G. R., Tzortzis, G., et al. (2016). In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. *Fems. Microbiol. Ecol.* 93:fiw233.
34. Cao, X., Liu, K., Liu, J., Liu, Y. W., Xu, L., Wang, H., Zhu, Y., Wang, P., Li, Z., Wen, J., Shen, C., Li, M., Nie, Z., & Kong, X. J. (2021). Dysbiotic Gut Microbiota and Dysregulation of Cytokine Profile in Children and Teens With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.635925>.
35. Rosenfeld, C. S. (2015). Microbiome disturbances and autism spectrum disorders. *Drug Metabolism Dispos. Biol. Fate Chem.* 43, 1557–1571. doi: 10.1124/dmd.115.063826.
36. Niu, M., Li, Q., Zhang, J., Wen, F., Dang, W., Duan, G., et al. (2019). Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China. *Front. Neurol.* 10:1084. doi: 10.3389/fneur.2019.01084.
37. Douglas, L.C., Sanders, M.E., 2008. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *Journal of American Dietitians Association* 108, 510–521).
38. Parracho, H.M.R.T., Gibson, G.R., Knott, F., Bosscher, D., Kleereb- ezem, M., McCartney, A.L., 2010. A double-blind, placebo- controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 5 (2), 69–74).

39. Curtis, L.T., Petel, K., 2008. Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 14 (1), 79–85.
40. Aga, M., Iwaki, K., Ueda, Y., Ushio, S., Masaki, N., Fukuda, S., Kimoto, T., Ikeda, M., Kurimoto, M., 2001. Preventive effect of *Coriandrum sativum* (Chinese parsley) on localized lead deposition in ICR mice. *Journal of Ethnopharmacology* 77 (2–3), 203–208.
41. Adams, J. B., & Holloway, C. (2004). Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 10(6), 1033–1039. <https://doi.org/10.1089/acm.2004.10.1033>.
42. Adams JB, Audhya T, Vogelaar E. Nutritional Abnormalities in Autism and the Effect of Nutritional Supplementation. 2003 conference proceedings of the National Autism Society of America, Pittsburgh, PA, July 16–20, 2003.
43. Walsh W. Disordered mental metabolism in autistic spectrum. Defeat Autism Now! Conference, San Diego, CA, October 2001:94–100.
44. Dolske, M.C., Spollen, J., McKay, S., Lancashire, E., Tolbert, L., 1993. A preliminary trial of ascorbic acid as a supplemental therapy for autism. *Progress in Neuro-psychopharmacology, Biology and Psychiatry* 17, 765–774.
45. Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., & Hagerman, R. J. (2017). The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11 (April). <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>.
46. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith, JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351:637–641.
47. Barthelmey C, Garreau B, Leddet I, Emout D, Muh J, LeLord G, Callaway E. Values of behavior scales and urinary homovanillic acid determinations in monitoring

- the combined treatment with vitamin B6 and magnesium of children displaying autistic behavior [in French]. *Neuropsychiatrie de l'Enfance* 1983;31: 289–301.
48. Barthelme C, Garreau B, Leddet I, Emout D, Muh J, LeLord G. Behavioral and biological effect of oral magnesium, vitamin B6, and combined magnesium-B6 administration in autistic children. *Magnesium Bull* 1981; 3:150–153.
49. Ellman G. Pyridoxine effectiveness on autistic patients at Sonoma State Hospital. Paper presented at Research Conference on Autism, San Diego, CA, November 1, 1981.
50. Garner C, Conroy E, Barthelemy C, Leddet I, Carreau B, Muh JP, LeLord G. Dopamin-beta hydroxalase (DBH) and homovanillic acid (HVA) in autistic children. *J Autism Devel Disord* 1986; 16:23–29.
51. Gaultier CT, Von Bourgonndien ME, Hartz C, Schopler E, Marcus L. Pilot study of pyridoxine treatment in autistic children. Paper presented at American Psychiatric Association meeting, New Orleans, LA, May 1981.
52. Jonas C, Etienne T, Barthelemy C, Jouve J, Mariotte N. Clinical and biochemical value of magnesium vitamin B6 combination in the treatment of residual autism in adults [in French]. *Therapie* 1984; 39:661–669.
53. LeLord G, Muh JP, Barthelemy C, Martineau J, Garreau B, Callaway E. Clinical and biological effects of vitamin B6 magnesium in autistic subjects. In: Leklem J and Reynolds R, eds. *Vitamin B6 Responsive Disorders in Humans*. New York: Alan R. Liss, 19.
54. Martineau J, Barthelemy C, LeLord G. Long-term effects of combined vitamin B6-magnesium administration in an autistic child. *Biol Psychiatry* 1986; 21:511–518.
55. Rimland B. Megavitamin B6 and magnesium in the treatment of autistic children and adolescents. In: Schopler E, Mesibov GB, eds. *Neurobiological Issues in Autism*. New York; Plenum, 1987:389–405.
56. Rossi P, Visconti P, Bergossi A, Balestra V. Effects of vitamin B6 and magnesium therapy in autism. Conference on the Neurobiology of Infantile Autism, Tokyo, Japan, November 10–11, 1990.

57. Danfors, T., von Knorring, A.L., Hartvig, P., Langstrom, B., Moulder, R., Stromberg, B., et al., 2005. Tetrahydrobiopterin in the treatment of children with autistic disorder: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25 (5), 485–489.

5

## RIVENDICAZIONI

1. Vitexina o un suo isomero per uso nel trattamento dei disturbi dello spettro autistico (ASD).
2. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detti disturbi dello spettro autistico (ASD) sono associati a loro volta a disturbi gastrointestinali
3. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'isomero della vitexina è la Isovitexina.
4. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui detta Vitexina o detto isomero sono contenuti in almeno un estratto secco scelto tra: *Passiflora caerulea*, *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*.
5. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 3 o 4, in cui detto estratto è *Passiflora incarnata*.
6. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 5, in cui detti estratti contengono detta vitexina o detto suo isomero in quantitativi compresi tra 2,5% e 6,5% in peso sul peso totale di detto estratto.
7. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in associazione con un almeno un secondo estratto secco scelto tra: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Viola tricolor*, *Polygonum aviculare*.
8. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 7, in cui detta vitexina è in associazione con *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*.
9. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in associazione con un probiotico scelto tra: un *Bifidobacterium*, un *Lactobacillus* e loro combinazioni.
10. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 8, in cui il probiotico è scelto nel gruppo costituito da: *Bifidobacterium Lactis*, *Bifidobacterium Longum*,

*Bifidobacterium Breve*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Rhamnosus*,  
*Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus Plantarum* e combinazioni dei precedenti.

11. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui detta vitexina o detto suo isomero è in associazione con almeno una  
5 vitamina scelta nel gruppo costituito da: vitamina A, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina E, vitamina K<sub>1</sub>, vitamina C, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina B<sub>5</sub>, vitamina B<sub>8</sub>, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e combinazioni dei precedenti.
12. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui detta vitexina o un suo isomero è in associazione con almeno un minerale  
10 scelto tra: zinco, magnesio, selenio, calcio e combinazioni dei precedenti.
13. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui detta vitexina o suo isomero è contenuta in una formulazione orale in combinazione con adatti eccipienti e/o diluenti, preferibilmente in forma di una bustina o più bustine monodose disperdibili in acqua.
- 15 14. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 12, in cui, quando la vitexina è in associazione con un almeno probiotico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 9 o 10, detta formulazione orale è in forma di una bustina orale monodose suddivisa in due comparti separati, in cui il primo comparto contiene la vitexina, ed in cui il secondo comparto contiene almeno un probiotico.
- 20 15. Vitexina o un suo isomero per l'uso secondo la rivendicazione 12, in cui quando la vitexina è in associazione con almeno un probiotico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 o 11, detta formulazione orale è in forma di due bustine disperdibili in acqua in cui la prima bustina contiene la vitexina, e in cui la seconda bustina contiene i suddetti probiotici.
- 25 16. Vitexina per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 12 a 15, in cui la formulazione orale è un nutraceutico, integratore o un Alimento a Fini Medici Speciali (AFMS), preferibilmente è un integratore alimentare.

17. Formulazione orale monodose in forma di bustina disperdibile in acqua, suddivisa in due compartimenti separati, oppure in forma di due bustine. in cui il primo comparto o la prima bustina di detta formulazione orale monodose comprende:

5 A) un estratto secco scelto almeno tra: *Passiflora caerulea*, *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*, preferibilmente *Passiflora incarnata*;

B) almeno un secondo estratto secco scelto tra: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Viola tricolor*, *Polygonum aviculare*, preferibilmente un'associazione di *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*;

10 C) almeno una vitamina scelta nel gruppo costituito da: vitamina A, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina E, vitamina K<sub>1</sub>, vitamina C, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina B<sub>5</sub>, vitamina B<sub>8</sub>, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e combinazioni dei precedenti.

D) almeno un minerale scelto tra: zinco, magnesio, selenio, calcio e combinazioni dei precedenti,

15 e in cui il secondo comparto di detta bustina monodose contiene almeno un probiotico scelto tra *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e combinazioni dei precedenti, preferibilmente scelto nel gruppo costituito da: *Bifidobacterium Lactis*, *Bifidobacterium Longum*, *Bifidobacterium Breve*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus Plantarum* e combinazioni dei precedenti.

20 18. Kit comprendente due serie di bustine il cui contenuto è disperdibile in acqua, in cui ciascuna bustina di detta prima serie comprende

A') un estratto secco almeno scelto tra: *Passiflora caerulea*, *Passiflora incarnata*, *Passiflora edulis*, preferibilmente è *Passiflora incarnata*;

25 B') almeno un secondo estratto secco scelto tra: *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*, *Trigonella foenum-graecum*, *Viola tricolor*, *Polygonum aviculare*, preferibilmente un'associazione di *Panax Ginseng*, *Boswellia serrata*, *Avena sativa*;

C') almeno una vitamina scelta nel gruppo costituito da: vitamina A, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina E, vitamina K<sub>1</sub>, vitamina C, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>3</sub>, vitamina B<sub>5</sub>, vitamina B<sub>8</sub>, vitamina B<sub>9</sub>, vitamina B<sub>12</sub> e combinazioni dei precedenti;

5 D') almeno un minerale scelto tra: zinco, magnesio, selenio, calcio e combinazioni dei precedenti,

e in cui ciascuna bustina di detta seconda serie contiene almeno un probiotico scelto tra un *Bifidobacterium*, un *Lactobacillus* e combinazioni dei precedenti, preferibilmente scelto nel gruppo costituito da: *Bifidobacterium Lactis*, *Bifidobacterium Longum*, *Bifidobacterium Breve*, *Lactobacillus Acidophilus*,  
10 *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus Plantarum* e e relative combinazioni.