

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902063283A1

Publication Date

20131226

Applicant

JUST PHARMA S.R.L.

Title

COMPOSIZIONE A BASE DI INOSITOLO IN ASSOCIAZIONE SINERGICA CON
COMPOSTI ANTIOSSIDANTI APPOSITAMENTE FORMULATA PER IL
SOSTEGNO NELLE ALTERAZIONI TROFICHE E FUNZIONALI DEL SISTEMA
NERVOSO PER IL CONTROLLO DELLE ALTERAZIONI INDOTTE
DALL'ACCUMULO DI RADICALI LIBERI E PER FACILITARE IL METABOLISMO
DEGLI ZUCCHERI

DESCRIZIONE

Campo dell'Invenzione

La presente invenzione si riferisce al settore sanitario per il sostegno nelle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso; per il controllo delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi e/o dalla riduzione della concentrazione di antiossidanti endogeni e per facilitare il metabolismo degli zuccheri e, più specificamente, ha come oggetto il formulato di un integratore alimentare e/o alimento a fini medici speciali contenente in associazione ed in rapporto di peso sinergico:

- a) Inositolo (a)
- b) L-Acetil-Carnitina (b)
- c) N-Acetil-L-Cisteina (NAC), (c)
- d) Acido α Lipoico (d)

correlati da un rapporto ponderale (a):(b):(c):(d), compreso nell'intervallo da 100:1:1:1 a 1:100:100:100 e da un rapporto ponderale (c):(d) compreso nell'intervallo da 100:1 a 1:100.

Detto formulato può essere fornito in compresse, capsule, capsule gastroresistenti e ridotto in polvere da inserire in bustine.

Background dell'Invenzione e Scopi dell'invenzione

E' noto che i radicali liberi (RL) sono molecole instabili ed estremamente reattive, spesso responsabili, quando in eccesso, di gravi alterazioni alle cellule dell'organismo. Il loro comportamento è dovuto alla presenza di almeno un elettrone spaiato sull'orbitale più esterno e questa configurazione elettronica li rende altamente instabili e particolarmente reattivi; l'elettrone spaiato, infatti, ha la tendenza ad attrarne a sé un altro dalle molecole con cui viene in contatto. Grazie a questo meccanismo i radicali liberi hanno la capacità di autopropagarsi trasformando i loro bersagli in radicali liberi e scatenando così reazioni a catena che possono provocare estesi danni nella cellula.

La produzione cellulare di radicali liberi è un evento fisiologico, in particolare è possibile individuare almeno 5 fonti metaboliche primarie di radicali liberi, in rapporto al sito cellulare interessato alla loro produzione: la membrana plasmatica, i mitocondri, i perossisomi, il reticolo endoplasmatico liscio (microsomi) e il citoplasma; inoltre radicali liberi possono essere prodotti anche a causa di fattori esterni (radiazioni, farmaci, smog).

I radicali liberi più conosciuti sono quelli a contenuto d'ossigeno come l'anione superossido, il radicale idrossilico, il radicale perossilico o perossido, l'ossido nitrico.

Esistono inoltre alcune specie reattive dell'ossigeno che, pur non essendo veri e propri radicali liberi (non hanno in altre parole elettroni spaiati sull'orbitale esterno), hanno un comportamento biologico simile ed altrettanto nocivo: ad es. il perossido di idrogeno (o acqua ossigenata H_2O_2).

Tutte le specie chimiche reattive dell'ossigeno, di natura non necessariamente radicalica, ma accomunate dalla tendenza più o meno spiccata ad ossidare vari substrati organici, vengono raggruppate sotto il nome di ROS (Reacting Oxygen Species); sebbene queste siano le specie a maggior diffusione esistono specie reattive e radicaliche anche su altri elementi, quali l'azoto, il cloro e lo zolfo.

Tutti i RL esplicano la loro attività tossica solo quando sono prodotti con una velocità o in una quantità tale da non poter essere inattivati dai sistemi di difesa della cellula; piccole quantità di radicali liberi, infatti, vengono inattivate da sistemi enzimatici endocellulari o da altri antiossidanti. Ma quando la produzione di radicali liberi è eccessiva si genera una condizione definita stress ossidativo: i sistemi enzimatici e gli antiossidanti intracellulari non riescono più a far fronte alla sovrapproduzione e i radicali liberi generano danno cellulare.

Il principale bersaglio dei radicali liberi è rappresentato dai fosfolipidi delle membrane cellulari la cui struttura a doppio strato regolare viene così deformata. Le modifiche strutturali e funzionali delle membrane cellulari conseguenti al danno da radicali liberi, comportano alterazioni negli scambi tra comparti intra- ed extra-cellulari fino a compromettere la sopravvivenza stessa della cellula.

Tra i lipidi oggetto preferenziale degli attacchi dei RL figurano anche le lipoproteine LDL o lipoproteine a bassa densità, deputate principalmente al trasporto nel plasma del colesterolo. A contatto con i RL vengono ossidate, con alterazione delle proprietà fisico-strutturali e delle attività biologiche, e trasformate in fattori causali del processo arteriosclerotico.

Il fenomeno dell'ossidazione non è esclusivo dei lipidi, ma può interessare qualsiasi substrato organico, dagli amminoacidi alle proteine, dai carboidrati agli acidi nucleici.

L'alterazione delle strutture proteiche porta al malfunzionamento di molti sistemi enzimatici e il danneggiamento del DNA e dell'RNA può condurre a modificazioni genetiche che sarebbero alla base dei meccanismi di insorgenza del cancro e dell'invecchiamento cellulare.

I radicali liberi sono coinvolti direttamente nel danno cellulare e tissutale che si riscontra nel diabete mellito, nelle neuropatie, nelle patologie associate ad ischemia-riperfusion, nelle malattie su base infiammatoria, in corso di tumori e in alcune epato-e broncopneumopatie. In generale, tuttavia, non vi è patologia umana nella quale non sia documentabile un qualche ruolo patogeno delle specie reattive dell'ossigeno.

Lo stress ossidativo

Lo stress ossidativo è la condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico fra la produzione e l'eliminazione, da parte dei sistemi di difesa antiossidanti, di specie chimiche ossidanti.

Lo stress ossidativo costituisce uno dei fattori di rischio emergenti per la salute; ad esso, infatti, risultano associati una serie di quadri morbosi, spesso di natura degenerativa e ad andamento cronico.

Trasferendo il discorso all'intero organismo, possiamo definire lo stress ossidativo come una particolare forma di stress chimico indotto dalla presenza di una quantità eccessiva di specie reattive per un'aumentata produzione delle stesse e/o per una ridotta capacità di smaltirne le quantità comunque prodotte.

Comunque determinatosi lo stress ossidativo è alla base di una serie di alterazioni funzionali e strutturali della cellula tra cui:

- Deplezione di NAD⁺ e di ATP
- Caduta del potenziale di membrana mitocondriale
- Aumento della permeabilità della membrana plasmatica
- Perossidazione delle biomolecole (glicidi, lipidi, proteine, acidi nucleici...)
- Ossidazione e deplezione di Glutathione e dei gruppi tiolici proteici
- Ossidazione dei nucleotidi piridinici
- Alterazioni dei meccanismi di trasduzione del segnale, dell'omeostasi ionica, del citoscheletro
- Inibizione della glicolisi

Sul piano generale, queste lesioni – dapprima cellulari e poi tissutali – saranno responsabili, infine, di patologie d'organo, quali ad esempio il morbo di Crohn o la pancreatite, oppure di condizioni sistemiche, quali l'invecchiamento precoce, la neuropatia, il danno da ischemia-riperfusion e così via.

I sistemi antiossidanti

Tutte le forme di vita mantengono un ambiente riducente entro le proprie cellule; quest'ambiente cellulare redox è preservato da complessi sistemi antiossidanti in equilibrio tra loro. I sistemi antiossidanti possono essere classificati secondo diversi criteri: sulla base dell'origine, in endogeni ed esogeni, sulla base della natura chimica, in enzimatici e non enzimatici, e sulla base della solubilità, in liposolubili e idrosolubili.

Il sistema di difesa antiossidante è regolarmente distribuito nell'organismo, sia a livello extracellulare che a livello intracellulare.

A livello dei liquidi extracellulari e, in particolare, nel plasma, l'insieme delle sostanze potenzialmente in grado di cedere equivalenti riducenti costituisce la cosiddetta barriera antiossidante. Ne fanno parte tutte le proteine plasmatiche e, in particolar modo, l'albumina, la bilirubina, l'acido urico, il colesterolo, e i vari antiossidanti esogeni introdotti con l'alimentazione (ascorbato, tocoferolo, polifenoli ecc.). Un ruolo di particolare importanza è svolto, nel contesto di questa barriera, dai gruppi tiolici (-SH) delle proteine e dei peptidi.

All'interno delle cellule il sistema di difesa antiossidante comprende alcuni enzimi (superossido-dismutasi, catalasi, perossidasi, glutatione perossidasi) ed una serie di sostanze assunte dall'esterno (vitamine e sostanze ad attività antiossidante). Alcuni di questi agenti sono liposolubili e, entrando nella compagine delle membrane cellulari, costituiscono la prima linea di difesa contro l'attacco dei radicali liberi. Altri, invece, sono idrosolubili ed intervengono soprattutto nel contesto della matrice solubile del citoplasma e degli organuli cellulari.

Radicali liberi nel diabete mellito e nella neuropatia ad esso correlata

Il diabete mellito è lo stadio finale di una sindrome cronica e progressiva a causa multifattoriale e che conduce a fenomeni di insulino-resistenza e/o riduzione della funzione delle β cellule pancreatiche.

In questa condizione morbosa accanto all'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno secondaria all'iperglicemia e/o all'aumentata resistenza insulinica, si osserva contemporaneamente una riduzione delle difese antiossidanti, fino a configurare il classico quadro fisiopatologico dello stress ossidativo. Si ritiene che l'iperglicemia e l'insulino-resistenza possano favorire lo stress ossidativo e che le specie radicaliche siano in grado di compromettere l'azione dell'insulina, contribuendo a far aumentare ulteriormente la glicemia.

L'insulino-resistenza, in modelli animali, si associa ad un aumentato livello di perossidazione lipidica, contemporaneamente l'iperglicemia è ritenuta una delle principali cause responsabili dell'aumento della concentrazione plasmatica di radicali liberi nel diabete mellito.

Recenti studi clinici dimostrano la capacità di sostanze anti-ossidanti (Oner G. & Muderris I.I., 2011) di correggere l'iperglicemia in individui affetti da diabete mellito di tipo II.

Occorre sottolineare che i radicali liberi possono assumere un ruolo determinante nella patogenesi non solo della malattia diabetica in sé ma anche delle complicanze ad essa legate quali le cardiovasculopatie, la neuropatia, la embriofetopatia eccetera.

La neuropatia diabetica è caratterizzata da un danno a carico del sistema nervoso periferico somatico o vegetativo. È correlata ai disordini biochimici causati dal diabete e negli ultimi anni è emersa sempre più l'importanza dello stress ossidativo nel collegare l'iperglicemia persistente al danno delle fibre nervose.

La patogenesi della neuropatia diabetica risulta multifattoriale, in accordo con la molteplicità delle alterazioni metaboliche che caratterizzano la malattia diabetica; è però possibile formulare almeno due ipotesi biochimiche responsabili delle manifestazioni cliniche accomunate dalla proprietà di indurre stress ossidativo:

1. L'attivazione della via dei polioli
2. La formazione di Advanced Glycation End Products (AGE)

L'attivazione della via dei polioli:

Il glucosio può essere convertito in sorbitolo, un poliolo, nella maggioranza delle cellule, attraverso la via metabolica dei polioli. In presenza di iperglicemia l'attivazione di questa via porta alla trasformazione del glucosio in sorbitolo ed alla seguente conversione del sorbitolo in fruttosio. Il sorbitolo ed il fruttosio hanno la tendenza ad accumularsi all'interno delle cellule e ad uscirne con difficoltà poiché non diffondono attraverso le membrane: ciò determina, come meccanismo di compenso, una deplezione di altre molecole ad attività osmotica tra cui l'inositolo e la taurina. Inoltre gli enzimi che convertono il glucosio in sorbitolo ed il sorbitolo in fruttosio utilizzano come cofattore il NADPH, che viene ossidato a NADP⁺ e pertanto non è più disponibile come cofattore dell'enzima glutatione redattasi, con conseguente deplezione del glutatione ridotto e riduzione delle capacità antiossidanti intracellulari.

La formazione di Advanced Glycation End Products (AGE):

La formazione di prodotti avanzati della glicosilazione prende origine dalla reazione non enzimatica di glicazione delle proteine e cioè la reazione di interazione tra gruppo aldeidico di uno zucchero riducente o di un metabolita e un aminogruppo di una proteina (Baynes et al., 2000; Vlassara et al., 2003). Inizialmente si formano legami reversibili tra molecole che a loro volta, in seguito ad un riarrangiamento chimico, si trasformano nei cosiddetti AGE.

Gli AGE si formano spontaneamente e fisiologicamente nel nostro organismo, ma in corso di diabete, in presenza di alterazioni del metabolismo intermedio o di iperglicemia cronica, questi fenomeni si accentuano; la loro concentrazione aumenta nei tessuti e nelle cellule dove esplicano il loro effetto nocivo. Gli AGE possono esercitare effetti dannosi in modo diretto, modificando la struttura e la funzione delle macromolecole coinvolte o in modo indiretto, inducendo una risposta cellulare a seconda del distretto colpito dal loro accumulo.

Radicali liberi nelle patologie involutive degenerative

Nel processo di invecchiamento cellulare e fisiologico assume grande importanza la continua e cronica esposizione ai radicali liberi dell'ossigeno (Johnson Jr J.E. et al., 1986). Ad essi, infatti, risultano associati non solo l'invecchiamento precoce, ma anche una serie di quadri morbosi, spesso di natura degenerativa e ad andamento cronico. In particolare, il Sistema Nervoso Centrale

rappresenta, per diverse ragioni (elevato consumo di ossigeno, alti livelli di ferro, concentrazione significativa di acidi grassi polinsaturi) uno dei principali bersagli dei ROS e, quindi, dello stress ossidativo che, a ragione, viene oggi considerato uno dei principali cofattori di malattie neurodegenerative (malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica, etc.). Quando i radicali liberi danneggiano la membrana cellulare, la capacità delle cellule di regolare il passaggio di sostanze fra l'interno e l'esterno della cellula può essere alterata. Come conseguenza, la cellula può essere danneggiata da un'esposizione eccessiva ad una normale sostanza nutrizionale come ad esempio il calcio.

Per questo motivo, negli ultimi anni il tradizionale approccio terapeutico a queste patologie si sta sempre più aprendo al contributo, talvolta determinante, degli antiossidanti che hanno la capacità di migliorare il trofismo neuronale, più o meno gravemente compromesso dallo squilibrio del bilancio ossidativo nel corso di malattie croniche e degenerative.

Numerosi studi clinici condotti su gruppi di persone in età avanzata evidenziano come l'uso di antiossidanti sia associato ad un miglioramento della memoria e dell'apprendimento (Markesbery WR. 1997; Perrig WJ et al., 1997).

Il metabolismo degli zuccheri

La glicemia è definita come la concentrazione di glucosio nel sangue. È di fondamentale importanza che la glicemia rimanga entro i limiti dell'intervallo di normalità per assicurare il normale apporto energetico al cervello. A differenza di altri organi e dei muscoli, infatti, il cervello non è in grado di immagazzinare riserve di glucosio dalla cui disponibilità dipende direttamente.

Il sistema di regolazione della glicemia è mediato principalmente da due ormoni fra loro antagonisti che sono secreti dal pancreas: l'insulina e il glucagone. L'azione dell'insulina è ipoglicemizzante mentre quella del glucagone è, al contrario, iperglicemizzante.

L'insulina è un ormone polipeptidico sintetizzato nelle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas, ed è formata da due catene, A e B, unite da due ponti disolfuro.

L'insulina inizialmente non viene prodotta come tale, bensì in una forma immatura chiamata pre-proinsulina; una volta sintetizzata nel reticolo endoplasmatico rugoso delle cellule beta pancreatiche, la pre-proinsulina subisce alcune reazioni enzimatiche che la trasformano in proinsulina. Sempre per intervento di alcuni enzimi, all'interno dei granuli secretori, la proinsulina si trasforma in insulina matura tramite allontanamento del peptide di coniugazione o peptide C (**Figura 2**); quando il livello di glucosio ematico è alto l'insulina viene secreta ed ha la funzione di ridurre la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari.

Il legame dell'insulina al suo recettore cellulare costituisce la prima cruciale tappa nell'espressione dell'azione metabolica dell'ormone.

I recettori dell'insulina sono delle glicoproteine situate sulla membrana citoplasmatica delle cellule sensibili all'insulina; l'interazione ormone-recettore determina l'avvicinamento delle due subunità intracellulari del recettore e ne permette l'autofosforilazione e l'attivazione. Il segnale è poi propagato ed amplificato all'interno della cellula da un insieme di secondi messaggeri.

Il segnale ormonale viene trasmesso al sistema effetore e da questo a un mediatore che, a sua volta, innesca l'attivazione o l'inattivazione di sistemi enzimatici che catalizzano numerosi processi metabolici, in particolare il trasporto transmembrana di glucosio, di aminoacidi e di ioni, la sintesi di proteine e di acidi nucleici, la glicogenosintesi, la glicolisi e la sintesi lipidica (**Figura 3**).

Uno degli effetti più immediati che conseguono al legame insulina-recettore è la stimolazione dei sistemi di trasporto localizzati sulla membrana cellulare, il più noto dei quali è il sistema di trasporto del glucosio.

Si parla di insulino-resistenza quando le cellule dell'organismo sono in una condizione metabolica in cui diminuiscono la propria sensibilità all'azione dell'insulina; ne consegue che il rilascio dell'ormone, in dosi fisiologiche, produce un effetto biologico inferiore rispetto a quanto previsto.

Alla base dell'insulino-resistenza possono esserci diversi meccanismi:

1. MECCANISMI PRE-RECETTORIALI

- insulina strutturalmente anomala
- aumento del rapporto proinsulina/insulina
- anticorpi anti-insulina

2. MECCANISMI RECETTORIALI

- ridotta concentrazione dei recettori
- ridotta affinità dei recettori

3. MECCANISMI POST RECETTORIALI

- difetto di trasmissione del messaggio
- difetti enzimatici intracellulari

Questa distinzione non ha solo un'importanza teorica, ma anche pratica e terapeutica. Infatti nell'insulino-resistenza da cause pre-recettoriali il problema terapeutico consisterà nel far arrivare alla periferia adeguate quantità di insulina biologicamente attiva; nell'insulino-resistenza da cause recettoriali e post-recettoriali il problema consisterà essenzialmente nel modificare la sensibilità periferica dell'organismo all'insulina.

Il sistema insulina-recettore-effettore è regolato in modo che alla perturbazione di uno dei suoi componenti fa seguito l'adattamento degli altri due. In altri termini, un difetto primitivo del recettore insulinico avrà come conseguenza un difetto della capacità di legame e quindi una ridotta

capacità di utilizzare il glucosio. L'organismo si adatterà a questo difetto accentuando la secrezione di insulina (iperinsulinemia).

Razionale

La presente invenzione, avente come oggetto un formulato a base di Inositolo (a), L-Acetil-Carnitina (b), N-Acetil-Cisteina (NAC) (c) e Acido α Lipoico (d), in rapporto ponderale sinergico (a):(b):(c):(d) compreso nell'intervallo da 100:1:1:1 a 1:100:100:100 e da un rapporto ponderale (c):(d) compreso nell'intervallo da 100:1 a 1:100 e con altre sostanze a spiccata attività antiossidante, quali la Lattoferrina e/o l'Epigallocatechinagallato (ECGC) e potenziata con una o più delle seguenti vitamine: Vitamina C, Acido Folico, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6 in sinergismo d'azione per il sostegno del sistema nervoso nelle alterazioni trofiche e funzionali, ha lo scopo di controllare le alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi e facilitare il metabolismo degli zuccheri.

Tale formulato, avendo una finalità anaplerotica sul piano della fisiologia di ogni componente funzionale delle cellule somatiche sensibili all'azione dell'insulina, per l'azione simultanea dei suoi componenti, è in grado anche di ripristinare la funzione totale o parziale di un organo o di un apparato nelle alterazioni metaboliche e nelle neuropatie associate ad insulinoresistenza.

L'Inositolo è un poliolo ciclico comunemente classificato come una vitamina del complesso B (riferendosi ad esso come vitamina B7). Nell'organismo umano è presente nei fosfolipidi delle membrane cellulari dove gioca un ruolo fondamentale nei messaggeri secondari come inositolo fosfato, come fosfatidilinositolo (PI) e fosfatidilinositolo fosfato (PIP). La stragrande maggioranza dell'Inositolo presente nell'organismo umano si trova nelle membrane delle cellule del sistema nervoso centrale e del midollo spinale per regolare la funzionalità della membrana cellulare e delle strutture recettoriali associate e quindi la conseguente responsività della cellula agli stimoli (**Figura 1**).

L'Inositolo è risultato efficace nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo in studi a doppio cieco (Fux M et al., 1996).

L'Inositolo è anche efficace nello stimolare la produzione di lecitina nell'organismo. I grassi vengono spostati dal fegato alle cellule con l'aiuto della lecitina; l'Inositolo, quindi, contribuisce al metabolismo dei grassi e aiuta a ridurre il tasso di colesterolo nel sangue (Burgess J.W et al., 2003). Inoltre l'Inositolo, nella forma trifosfato, è direttamente coinvolto nell'omeostasi del calcio (Fauconnier J et al., 2005). La deplezione intracellulare di Inositolo, quale quella osservata in condizioni di iperinsulinemia persistente, è alla base di diversi possibili danni cellulari (Brownlee M. 2001; Ho H.T. et al., 2000; Cheung A.K. et al., 2005).

Numericamente consistenti sono anche gli studi che dimostrano l'utilità dell'Inositolo nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e delle manifestazioni cliniche connesse a questa tra cui l'insulino-resistenza, l'iperandrogenismo e l'oligoamenorrea (Papaleo E et al., 2007; Costantino D et al., 2009). Questi studi hanno inoltre dimostrato che esistono difetti nel metabolismo dell'Inositolo nella PCOS riconducibile ad insulino-resistenza, chiarendo così il ruolo dell'Inositolo nella trasduzione del segnale dell'insulina (Nestler, JE 2000).

In presenza di elevati livelli glicemici, infatti, il glucosio entra in eccesso nelle cellule dei tessuti non insulino-dipendenti e viene ridotto dall'aldoso in sorbitolo, successivamente metabolizzato a fruttosio.

Una volta formati, il sorbitolo ed il fruttosio non si diffondono liberamente attraverso le membrane e di conseguenza si elevano i livelli intracellulari: le cellule, così, possono subire un danno osmotico. Inoltre gli elevati livelli di glucosio e sorbitolo competono con la captazione di inositolo nei tessuti e il conseguente abbassamento dei livelli del pool cellulare di Inositolo può determinare danno cellulare per:

- alterazione dei segnali intracellulari
- ridotta velocità di sintesi di fosfatidilinositolo
- alterazione del metabolismo fosfolipidico di membrana, con ridotta concentrazione del calcio intracellulare e danno della pompa Na^+/K^+ ATP-dipendente (Xia P. et al., 1995).

La L-Acetil-Carnitina è un intermedio metabolico acetilato della L-Carnitina dotato di maggiore biodisponibilità aminoacido, e nell'organismo umano, ha la funzione principale di facilitare l'ingresso degli acidi grassi a lunga catena all'interno dei mitocondri dove vengono ossidati per la produzione di adenosin-tri-fosfato (ATP). In tal senso la L-Acetil-Carnitina svolge un ruolo indispensabile per il corretto metabolismo energetico cellulare e trasmettitoriale, esercitando un'azione trofica sul sistema nervoso, sul tessuto muscolare e sul tessuto miocardico attraverso l'incremento della produzione di energia.

Nel Brevetto US5973004 si descrive e rivendica una formulazione a base di L-Acetil-Carnitina ed Acido α Lipoico per il trattamento delle disfunzioni del metabolismo energetico a livello cerebrale.

Nel Brevetto US6565876 la Carnitina, in associazione con l'Inositolo Fosfato, è stata proposta per il trattamento di disordini cardiovascolari e neuro-cerebrali; di forme di ipossia tissutale; di deficit energetici a livello muscolare; di anomalie di tipo infiammatorio; di alterazioni della coagulazione ematica come la trombosi e di forme di proliferazione tissutale.

La N-Acetil-Cisteina (NAC) è il derivato N-acetilato dell'aminoacido solforato L-Cisteina, e può essere considerato il più potente composto antiossidante dell'organismo, in grado di agire sia in maniera diretta che indiretta.

Grazie alla presenza di un gruppo sulfidrilico (SH) libero la NAC opera in ambiente extracellulare attraverso una reazione non enzimatica, dose-dipendente, diretta contro tutte le specie reattive dell'ossigeno (ROS) (azione diretta).

Inoltre la NAC all'interno delle cellule viene deacetilata a L-Cisteina, che è uno dei tre aminoacidi essenziali per la sintesi del glutathione, che è un potente antiossidante fisiologico. In tal senso la NAC può essere considerata un integratore indiretto delle riserve endogene di glutathione (azione indiretta).

In condizioni di stress ossidativo i sistemi di difesa antiossidanti non riescono a contrastare l'eccesso di radicali liberi che sono alla base di una serie di alterazioni funzionali e strutturali della cellula e che determinano lesioni dapprima cellulari, poi tissutali e che saranno responsabili, infine, di patologie d'organo, quali ad esempio la neuropatia diabetica, il danno da ri-perfusione e la neurodegenerazione.

La NAC, precursore del Glutathione, composto ad elevato potere antiossidante, determina la riduzione delle specie ossidanti e la loro definitiva neutralizzazione. L'azione antiossidante esercitata è prevalentemente sistemica e a livello delle cellule a funzionalità metabolico-endocrina e secretiva, come quelle dell'epitelio tracheale (**Figura 1**). Attraverso questo meccanismo la NAC esercita un'azione specifica di prevenzione e di miglioramento del quadro sintomatologico delle patologie associate a stress ossidativo, quali la neuropatia diabetica (Lei S. et al., 2012) e il danno da ri-perfusione (Wang t. et al., 2011).

Nel Brevetto WO2011144777-A1 si rivendica l'azione della NAC in associazione con l'acido α -Lipoico per il trattamento dei disordini neuro-metabolici e delle conseguenti alterazioni demielinizzanti di tipo infiammatorio.

Inoltre recenti studi clinici (Oner G. & Muderris I.I., 2011) hanno messo in evidenza l'azione ipoglicemizzante svolta dalla NAC nell'iperinsulinemia presente in donne con sindrome dell'ovaio policistico, azione paragonabile al trattamento con metformina, farmaco ipoglicemizzante orale di prima scelta.

Infatti, la NAC, oltre alla sua azione antiossidante, agisce a livello delle cellule β -pancreatiche regolando e mantenendo una corretta insulinopoiesi, e quindi la secrezione di insulina, ormone necessario alla corretta energizzazione di ogni cellula per l'apporto glico-lipidico. In particolare, la NAC, attraverso i suoi gruppi sulfidrilici (-SH), esercita una azione proteolitica sulla struttura elicoidale della proinsulina permettendo l'esternalizzazione dei ponti disolfuro (S-S) e il riarrangiamento strutturale di questa a insulina, l'ormone fisiologicamente attivo (**Figura 2**). Grazie a questo meccanismo d'azione, la NAC è determinante per il trattamento della insulinoresistenza e delle alterazioni metaboliche che ne conseguono. Nel V Convegno dell'Istituto

Superiore di Sanità dal titolo *“Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all’assistenza”* è stato messo in luce il legame fisiopatologico tra la insulinoresistenza e la neuropatia.

Inoltre, proprio la azione coadiuvante della NAC nel trattamento della insulinoresistenza è stata evidenziata nel Congresso Annuale SID -Sezione Piemonte e Valle d’Aosta -, tenutosi a Torino a Marzo 2010 dal titolo *“Dalla ricerca di base all’organizzazione dell’assistenza per migliorare la qualità delle cure”*.

L’Acido α Lipoico è una molecola relativamente piccola formata da una catena di otto atomi di carbonio e due di zolfo in posizione terminale, a formare i due gruppi tiolici (-SH) liberi nella forma ridotta o uniti in un ponte disolfuro (-S-S-) nella forma ossidata. In virtù di queste caratteristiche strutturali, l’acido lipoico è coinvolto sia in reazioni di ossido-riduzione, che in reazioni di trasporto di gruppi acetilici ed acilici (**Figura 1**). L’Acido α Lipoico ha infatti due principali funzioni: interviene come coenzima nel metabolismo cellulare e protegge il corpo dallo stress ossidativo.

In particolare il ruolo biochimico dell’Acido α Lipoico è di cofattore presente in numerosi sistemi enzimatici ad azione catabolica; interviene cioè in quelle vie metaboliche che portano alla produzione di energia dall’ossidazione dei substrati organici del carbonio (ad esempio il ciclo degli acidi tricarbossilici); (**Figura 1**).

L’Acido α Lipoico possiede inoltre particolari caratteristiche che lo rendono un potente antiossidante perché possiede:

- 1) Elevata biodisponibilità essendo velocemente assorbito e trasportato attraverso le membrane cellulari.
- 2) Elevato potere antiossidante manifestando una spiccata attività antiossidante sia nei compartimenti cellulari acquosi (citoplasma), che in quelli lipidici (membrane cellulari), e con azione ad ampio spettro nei confronti di diverse specie radicaliche (anione superossido, idroperossido, perossilico) e chelante degli ioni metallici.
- 3) Capacità di rigenerare gli altri antiossidanti: vitamina C, vitamina E, coenzima Q. E’ inoltre un potente promotore del glutathione, di cui incrementa la disponibilità.

Sono inoltre note da tempo le proprietà ipoglicemizzanti dell’Acido α Lipoico, proprietà talmente spiccate che gli hanno valso la definizione di composto ad attività insulino-simile (Bilska A. & Wlodek L. 2005; Konrad T et al., 1999; Evans LJ et al., 2001; Golbidi S et al., 2011; Kamenova P, 2006).

Nel Brevetto WO2005039539 (A1) si rivendica un formulato a base di Vitamina B1, Acido α Lipoico, un derivato della Creatina, L-Arginina ed - α cheto-glutarato per il controllo dei livelli

serici di glucosio, finalizzato al miglioramento della perfusione muscolare, alla base del trattamento della polineuropatia diabetica.

Nel formulato della presente invenzione la NAC e l'Acido α Lipoico sono dosati in combinazione con l'Inositolo che, agendo a livello della trasduzione del segnale mediato dall'insulina, potenzia l'azione della NAC.

L'efficacia antiossidante del formulato della presente invenzione è anche potenziata dalla combinazione con L-Acetil-Carnitina e altre sostanze a spiccata attività antiossidante quali la Lattoferrina e/o l'Epigallocatechinagallato (ECGC).

Infatti la Lattoferrina manifesta spiccate proprietà antiossidanti: grazie all'elevata affinità per il ferro la Lattoferrina è in grado di sequestrare il ferro circolante, di prevenire la formazione dei radicali liberi e di inibire direttamente il processo di ossidazione. Grazie allo spiccato potere antiossidante la Lattoferrina è utile per il controllo delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi.

L'Epigallocatechinagallato (ECGC) fa parte delle catechine, un gruppo di sostanze antiossidanti appartenenti alla categoria dei flavonoidi.

Oltre a possedere un'azione antiossidante diretta, l'Epigallocatechinagallato potenzia altri sistemi antiossidanti, riveste un ruolo importante nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e contribuisce a diminuire la pressione arteriosa. Grazie allo spiccato potere antiossidante l'Epigallocatechinagallato è utile per il controllo delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi.

Il formulato della presente invenzione, nei rapporti ponderali proposti, può essere potenziato dalla combinazione con una o più delle seguenti vitamine: Vitamina C, Acido Folico, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6 ed è sinergico sia ad un integratore che ad una terapia specifica delle neuropatie.

Nel primo caso, ripristinando l'energia depauperata (anaplerosi) della cellula, consente il corretto utilizzo delle vitamine somministrate (Vitamina C, Acido Folico, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6) e ne permette una maggior loro permanenza nell'organismo.

La vitamina C possiede una forte azione riducente ed è coinvolta in numerose reazioni di ossidoriduzione. Questa funzione si esplica quando la vitamina C si autoossida e rigenera le sostanze ossidate riportandole alla loro forma originale. Nel corso di questo processo, l'agente ossidante dannoso viene rimosso. Grazie allo spiccato potere antiossidante la Vitamina C è utile nella prevenzione delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi.

L'acido folico è una vitamina idrosolubile del gruppo B necessaria per tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA; per il metabolismo dell'omocisteina (rimetilazione) e di

numeroso altre reazioni biochimiche. Grazie a queste proprietà l'acido folico è un utile sostegno nelle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso; in particolare è necessario per la profilassi antitrombotica, per migliorare l'ossigenazione tissutale ed aumentare la sintesi proteica.

La vitamina B1 (tiamina) è una sostanza idrosolubile, coinvolta come coenzima nel catabolismo dei carboidrati e degli aminoacidi. La tiamina gioca inoltre un ruolo importante nei fenomeni neurochimici e nella sintesi dei precursori del DNA. Essendo un catalizzatore del metabolismo intermedio dei glicidi, è utile nel sostegno delle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso e per facilitare il metabolismo degli zuccheri.

La Vitamina B2 (o Riboflavina) è essenziale per innumerevoli reazioni metaboliche. In particolare favorisce l'utilizzazione energetica dei macronutrienti assunti con l'alimentazione e la conservazione dell'integrità del sistema nervoso.

Grazie a queste attività importanti per l'ossidazione intraorganica la Vitamina B2 è indicata per facilitare il metabolismo degli zuccheri e come sostegno nelle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso.

La Vitamina B6 (Piridossina), coenzima delle decarbossilasi, è necessaria per la sintesi di alcuni neurotrasmettitori e per la formazione della mielina. Grazie a queste proprietà la Vitamina B6 è indicata per il sostegno delle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso.

Inoltre il formulato della presente invenzione può essere ancora potenziato dalla combinazione con alcuni aminoacidi o loro derivati scelti tra: Metionina, Cisteina, Taurina, Glutamina, Lisina e Ornitina- α cheto-glutarato.

La Metionina è un aminoacido essenziale coinvolto nella sintesi della cisteina, della carnitina, della taurina, della lecitina, della fosfatidilcolina e di altri fosfolipidi. In tal senso la Metionina è utile come sostegno nelle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso.

La Cisteina oltre a manifestare attività antiossidante diretta è, insieme al glutammato ed alla glicina, un precursore per la biosintesi del glutathione, composto ad elevato potere antiossidante. Grazie allo spiccato potere antiossidante la Cisteina è utile nella prevenzione delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi.

La Taurina è un costituente essenziale dell'organismo umano ed agisce sia come antiossidante che come tonico muscolare; è particolarmente concentrata a livello dei globuli bianchi, dei muscoli scheletrici, del cuore e del sistema nervoso centrale (regolarizza la trasmissione degli impulsi nervosi e stabilizza le membrane cellulari). Grazie a queste proprietà la Taurina è indicata come valido sostegno nelle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso.

La Glutamina partecipa all'attività cerebrale, dove svolge un'attività stimolante; è in grado di penetrare la barriera emato-encefalica ed entrare nel cervello dove viene convertita in glutammato,

il più importante e diffuso neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale. La glutammina è altresì precorritrice del GABA, un neurotrasmettitore che ha effetti inibitori sulla trasmissione nervosa. Inoltre la Glutammina ha attività antiossidante indiretta intervenendo nella sintesi del glutathione. Grazie a queste caratteristiche la Glutammina è utile nella prevenzione delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi ed è indicata come valido sostegno nelle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso.

La Lisina ha un ruolo fondamentale per la crescita, la riparazione dei tessuti, la sintesi proteica e la produzione di enzimi ed anticorpi.

Grazie a queste caratteristiche la Lisina è utile come valido sostegno nelle alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso.

L'Ornitina- α cheto-glutarato è un sale derivante dalla combinazione di due unità di ornitina e di una molecola di α cheto-glutarato. A questa sostanza sono ascritte notevoli proprietà anaboliche ed immunostimolanti. In particolare l'Ornitina- α cheto-glutarato diminuisce il catabolismo muscolare, promuovendo la sintesi proteica. Tali caratteristiche sembrano essere legate alla sua capacità di influenzare positivamente la sintesi di ormoni anabolici ed il metabolismo degli amminoacidi. Grazie a queste caratteristiche l'Ornitina- α cheto-glutarato è utile per contrastare le alterazioni trofiche e funzionali del sistema nervoso.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi del trovato risulteranno maggiormente dalla descrizione che è illustrata nelle unità di disegno allegate ed avanti citate.

Descrizione dell'invenzione

Oggetto della presente invenzione è un formulato a base di Inositolo (a), L-Acetil-Carnitina (b), N-Acetil-Cisteina (NAC) (c) e Acido α Lipoico (d), in rapporto ponderale sinergico (a):(b):(c):(d), compreso nell'intervallo da 100:1:1:1 a 1:100:100:100 e da un rapporto ponderale (c):(d) compreso nell'intervallo da 100:1 a 1:100 e con altre sostanze a spiccata attività antiossidante, quali la Lattoferrina e/o l'Epigallocatechinagallato (ECGC) e potenziata con una o più delle seguenti vitamine: Vitamina C, Acido Folico, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6, in sinergismo d'azione per il sostegno del sistema nervoso nelle alterazioni trofiche e funzionali, per il controllo delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi e per facilitare il metabolismo degli zuccheri.

Il formulato della presente invenzione, nei rapporti ponderali proposti, può essere considerato, in senso anaplerotico, consensuale alla terapia specifica della lesione patologica d'organo o cellulare, nel senso di essere profilattico per migliorare od esaltare la funzione terapeutica di farmaci specifici o di accelerare il recupero funzionale fisiologico nei limiti dell'entità della lesione indotta dalla

noxa patogena. Questa azione di cooperazione con meccanismi fisiologici garantisce il ripristino e/o il recupero morfo-funzionale permanente, indipendentemente dalla durata della somministrazione.

Alla base dell'insulino-resistenza, come precedentemente evidenziato, può esservi un'inadeguata maturazione dell'insulina, un malfunzionamento del recettore insulinico, un difetto nella trasmissione intracellulare del segnale o la combinazione di questi fattori.

Il meccanismo d'azione dei componenti del formulato della presente invenzione, nei rapporti ponderali proposti, è sinergico. L'Inositolo è un costituente delle membrane cellulari ed uno dei secondi messaggeri attivati dall'insulina, inoltre in condizioni di iperinsulinemia si verifica l'abbassamento dei livelli del pool intracellulare di Inositolo, con caduta nella trasmissione intracellulare del segnale dell'insulina. Gli antiossidanti, grazie all'elevato potere riducente, favoriscono la maturazione della proinsulina ed il ripristino della funzionalità sia extra- che intracellulare del recettore.

La presenza della NAC, oltre alla semplice attività antiperossidativa descritta in altri brevetti, fornisce una quota di importanza terapeutica patogenetica in molte patologie sistemiche metaboliche di cui la più importante per diffusione statistica è il Diabete Mellito di Tipo II e I. Grazie ai suoi gruppi sulfidrilici (-SH) la NAC esercita una azione proteolitica sulla struttura elicoidale della proinsulina permettendo l'esternalizzazione dei ponti disolfuro (S-S) e quindi il ripristino morfo-funzionale dell'insulina, l'ormone fisiologicamente attivo (**Figura 2**), riducendo così i livelli di proinsulina e le conseguenti alterazioni dovute alla attivazione di fattori di crescita locali (IGF, *Insulin Growth Factor*) prodotti dalle cellule epatiche e dai fibroblasti per azione della Somatomedina C, a sua volta regolata dalla Somatotropina. Questi hanno una azione insulino-simile sul tessuto adiposo e sul muscolo e mitogena con conseguente ipertrofia e deficit energetico cellulari (Minuti F., Barreca A., Cordera R., 1997).

Studi sulla Lipoproteina a (LP-a), una lipoproteina fortemente eterogena con un ponte disolfuro nella sua struttura, hanno evidenziato l'effetto eulipemizzante esercitato dalla NAC e hanno portato ad intuirne l'utilità nella terapia patogenetica della Sindrome X di Reaven, una sindrome plurimetabolica legata ad ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità ed iperinsulinemia.

Studi successivi hanno messo in evidenza il fatto che nel dosaggio radioimmunologico dell'insulina risultava preponderante una quota di proinsulina. La sperimentazione laboristica eseguita nella V Clinica Medica dell'Università di Roma "La Sapienza" mediante migrazione elettroforetica di molecole di insulina pretrattate con NAC ha messo in luce una variazione della costante di migrazione di queste in seguito a scissione dovuta probabilmente alla rottura dei ponti disolfuro intramolecolari.

Questo ha trovato conferma nella sperimentazione clinica su 30 pazienti affetti da Sindrome X di 1200 mg/die di NAC che hanno ridotto la curva insulinimica senza modificare la curva glicemica in maniera clinicamente significativa. Ciò dimostra che il complesso denominato Sindrome X è dovuto a iperproinsulinismo di cui la NAC è un fisiologico trattamento con acquisizione di grande importanza anche negli squilibri lipidici, degli squilibri acido-base e dell'attività antiossidante.

Da queste esperienze e da studi precedenti è possibile quindi definire la NAC come un aminoacido ad attività terapeutica eulipemizzante, pro energetica ed antiossidativa (Savioli e Silvestroni, 1993).

L'Acido α Lipoico aumenta l'assorbimento cellulare del glucosio ematico, sia nei tessuti insulino-dipendenti che in quelli insulino-indipendenti, grazie al potenziamento dei trasportatori cellulari del glucosio (GLUT4 e GLUT1) (Konrad D et al., 2001; Singh U. & Jialal I. 2008; Shay K.P. et al., 2009).

L'Acido α Lipoico è un composto ad elevata attività antiossidante/antiradicalica sia in fase acquosa (nel citosol) che in fase lipofila (a livello della membrana). L'effetto ottenuto è la completa sinergia d'azione del potere antiossidante. Favorisce inoltre la rigenerazione di sostanze antiradicaliche come la Vitamina C, la Vitamina E, il Glutatione ed il Coenzima Q. Come coenzima trasforma il piruvato (metabolita del glucosio) in acetato rendendolo disponibile per la produzione energetica nel Ciclo di Krebs. Tale acido facilita quindi il metabolismo energetico. La sua azione è favorita e potenziata dalle Vitamine B1 e B6 e dal piruvato stesso. Queste azioni sono alla base della attività insulino-simile di tale acido.

La L-Acetil-Carnitina (derivato dell'aminoacido L-Carnitina) svolge molteplici azioni biologiche: partecipazione al metabolismo degli acidi grassi, promozione del trofismo e della crescita cellulare. E' un importante cofattore del metabolismo energetico cellulare in toto e quindi trasmettitoriale a livello del Sistema Nervoso Centrale.

L'Inositolo, classificabile come vitamina B7, è un costituente fondamentale di tutte le membrane cellulari ed è particolarmente abbondante nelle membrane dei nervi.

La supplementazione con Inositolo è necessaria per mantenere o ripristinare la corretta permeabilità e robustezza delle membrane cellulari sottoposte a stress ossidativo. In situazioni di patologia riconducibile a stress ossidativo l'Inositolo si è dimostrato attivo sia come fattore di protezione per la cellula e i suoi organelli, sia come fattore trofico per il ripristino dell'integrità cellulare e per la capacità di incrementare la neosintesi di fosfolipidi di membrana, modulando l'integrità e la fluidità delle membrane cellulari.

L'Inositolo, inoltre, agisce in sinergia d'azione con composti ad attività antiossidante quali ad esempio NAC potenziandone l'azione profisiologica a livello della maturazione della proinsulina in insulina e/o Acido α Lipoico.

Lo stress ossidativo è una condizione morbosa causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico fra la produzione e l'eliminazione, da parte dei sistemi di difesa antiossidanti, di specie chimiche ossidanti.

Allo stress ossidativo risultano associati una serie di quadri morbosi, spesso di natura degenerativa e ad andamento cronico, tra cui la neuropatia diabetica, il danno da ri-perfusione e la genesi delle patologie involutive degenerative. Anche l'insulino-resistenza si associa ad un aumentato livello di perossidazione lipidica, contemporaneamente l'iperglicemia è ritenuta una delle principali cause responsabili dell'aumento della concentrazione plasmatica di radicali liberi nel diabete mellito. Recenti studi clinici dimostrano la capacità di sostanze anti-ossidanti (Oner G. & Muderris I.I., 2011) di correggere l'iperglicemia in individui affetti da diabete mellito di tipo II.

Composti ad azione trofica in associazione a composti ad elevata azione antiossidante trovano sicuramente applicazione nella prevenzione e nella cura delle disfunzioni del metabolismo degli zuccheri.

La neuropatia diabetica è caratterizzata da un danno a carico del sistema nervoso periferico somatico o vegetativo. La neuropatia diabetica è correlata ai disordini biochimici causati dal diabete e negli ultimi anni è emersa sempre più l'importanza dello stress ossidativo nel collegare l'iperglicemia persistente al danno delle fibre nervose. Anche il danno da ri-perfusione del miocardio è riconducibile ad un danno da stress ossidativo in quanto nella fase di ri-perfusione dopo un'ischemia, il contatto dell'ossigeno molecolare con ipoxantina e xantina ossidasi stimola l'attività dell'enzima con eccessiva produzione di radicali liberi. Inoltre eventuali danni alla membrana mitocondriale portano ad una serie di disfunzioni della catena di trasporto degli elettroni, con aumento della produzione di ROS.

Composti ad elevata azione antiossidante in associazione a fattori trofici e depurativi per le cellule trovano sicuramente applicazione nella cura e nella prevenzione delle neuropatie diabetiche e del danno da ri-perfusione del miocardio.

A differenza di quanto risulta allo stato dell'arte, in cui l'attività antiossidante dei componenti consente la rimozione dei cataboliti endogeni intracellulari con conseguente miglioramento della fisiologia cellulare, il formulato oggetto della presente invenzione nei rapporti ponderali proposti si basa sulla azione pro fisiologica della NAC a livello della insulinoipoiesi, in sinergismo d'azione con l'attività antiossidante dell'acido α -Lipoico, della L-Acetil-Carnitina e dell'Inositolo.

La NAC ripristina il quadro neuro-ormonale delle cellule insulino-sensibili risultando un coadiuvante di una terapia antiiperglicemica e di una terapia energetica cellulare.

Alla luce dell'azione fisiologica delle sostanze che costituiscono il formulato oggetto della presente invenzione nei loro rapporti ponderali proposti, esso trova una applicazione clinica eminentemente

nelle neuropatie degenerative da danno metabolico, post-traumatico, involutivo su base vascolare, su deficit neurotrasmettitoriale e su base post-infiammatoria.

I rapporti ponderali proposti di Inositolo (a), L-Acetil-Carnitina (b), N-Acetil-Cisteina (NAC) (c) e Acido α Lipoico (d), in rapporto ponderale sinergico (a):(b):(c):(d), compreso nell'intervallo da 100:1:1:1 a 1:100:100:100 e da un rapporto ponderale (c):(d) compreso nell'intervallo da 100:1 a 1:100, prevedono per ogni componente dei dosaggi inferiori rispetto a quelli riportati in letteratura (Papaleo E et al., 2007; Costantino D et al., 2009; Wang T et al., 2011; Oner G & Muderris I I, 2011; Bilska A & Wlodek L, 2005; Konrad T et al., 1999; Evans LJ et al., 2001; Golbidi S et al., 2011). In particolare, questi dosaggi proprio perché inferiori si sono rilevati funzionali ed efficaci per il ripristino dei deficits delle strutture cellulari bersaglio, evitando in tal modo gli effetti collaterali negativi o da superdosaggio, come la saturazione dei processi fisiologici coinvolti. Inoltre, grazie alla formulazione sinergica qui presentata è possibile utilizzare le minime concentrazioni efficaci di ogni componente al fine di ottenere un effetto risultante di recupero morfo-funzionale in termini fisiologici delle cellule somatiche sensibili all'azione dell'insulina.

Il formulato oggetto della presente invenzione, trova applicazione nel trattamento patogenetico o sintomatico della insulino-resistenza e delle principali malattie e sindromi correlate quali: Obesità, Ridotta tolleranza glucidica (con normale o aumentata secrezione insulinica), Diabete Mellito di tipo II, Diabete Mellito di tipo I, Sindrome dell'insulino-resistenza ed acanthosis nigricans tipo A (virilizzazione ed ovaio policistico) e tipo B (anticorpi antirecettore insulinico), Atassia telangectasia, Lipodistrofia parziale o generalizzata (Diabete Lipoatrofico), Uremia, Cirrosi epatica, Acromegalia, Ipercortisolismo endogeno ed esogeno, Miotonia distrofica, Lepreconismo e non deve essere considerato come un apporto terapeutico specifico, ma di "cooperazione" alla terapia del quadro patologico, ancor più in senso profilattico e di recupero quanto meno parziale.

Rivendicazioni

- 1) Formulato di un integratore alimentare per il sostegno del sistema nervoso nelle alterazioni trofiche e funzionali e per il controllo delle alterazioni indotte dall'accumulo di radicali liberi e/o dalla riduzione della concentrazione di ossidanti endogeni e per regolarizzare il metabolismo degli zuccheri in disfunzioni ad esso associate caratterizzato dalla associazione sinergica dell'Inositolo (a), della L-Acetil-Carnitina (b), della N-Acetil-Cisteina (c), dell'Acido α -Lipoico (d).
- 2) Formulato di un integratore alimentare secondo la rivendicazione 1, contenente in associazione, in rapporto di peso sinergico:
 - (a) Inositolo
 - (b) L-Acetil-Carnitina
 - (c) N-Acetil-L-Cisteina (NAC)
 - (d) Acido α Lipoico
 correlati da un rapporto ponderale (a):(b):(c):(d), compreso nell'intervallo da 100:1:1:1 a 1:100:100:100 e da un rapporto ponderale (c):(d) compreso nell'intervallo da 100:1 a 1:100.
- 3) Formulato di un integratore alimentare secondo le rivendicazioni 1 e 2 a cui può essere aggiunta Lattoferrina o Epigallocatechinagallato (ECGC) come antiossidanti e che può essere potenziato con una o più delle seguenti vitamine: Vitamina C, Acido Folico, Vitamina B1, Vitamina B2, Vitamina B6 ed alcuni aminoacidi o loro derivati scelti tra: Metionina, Cisteina, Taurina, Carnitina (nelle forme L-Acetil ed L-Propionil), Glutamina, Lisina e Ornitina- α cheto-glutarato.
- 4) Formulato di un integratore alimentare secondo le rivendicazioni precedenti che è realizzato nella forma di compresse, capsule e capsule gastroresistenti e/o ridotto in polvere da inserire in bustine.

Claims

- 1) A nutritional supplement formulation for the support of the nervous system in the trophic and functional alterations and for the control of the alterations induced by the accumulation of free radicals and / or by the reduction of the concentration of endogenous oxidants and to regularize the metabolism of sugars in dysfunctions associated with it, characterized by the synergic association of Inositol (a), L-Acetyl-Carnitine (b), N-Acetyl-Cysteine (c), α -Lipoic acid (d).
- 2) Nutritional supplement formulation according to claim 1, containing in combination, in synergistic weight ratio:
 - (a) Inositol
 - (b) Acetyl-L-Carnitine
 - (c) N-Acetyl-L-Cysteine (NAC)
 - (d) α Lipoic Acid
 related by a weight ratio (a): (b): (c): (d), in the range from 100:1:1:1 to 1:100:100:100 and a weight ratio (c): (d) in the range from 100:1 to 1:100.
- 3) Nutritional supplement formulation according to claims 1 and 2 to which can be added Lactoferrin or Epigallocatechinagallate (ECGC) as antioxidants and which may be reinforced with one or more of the following vitamins: Vitamin C, Folic Acid, Vitamin B1, Vitamin B2, Vitamin B6 and some amino acids or derivatives thereof selected from: Methionine, Cysteine, Taurine, Carnitine (in L-Acetyl and L-Propionyl forms), Glutamine, Lysine and Ornithine α -keto-glutarate.
- 4) Nutritional supplement formulation according to previous claims which is realized in the form of tablets, capsules and gastro-resistant capsules and / or reduced to a powder to be included in sachets.

Figura 1 - Schema di un epatocita e della compartimentazione delle principali vie metaboliche nei vari organuli citoplasmatici (modificato e ridisegnato da Lehninger, A.L., Biochemistry, Worth Publishers, New York, 2nd ed., 1975).

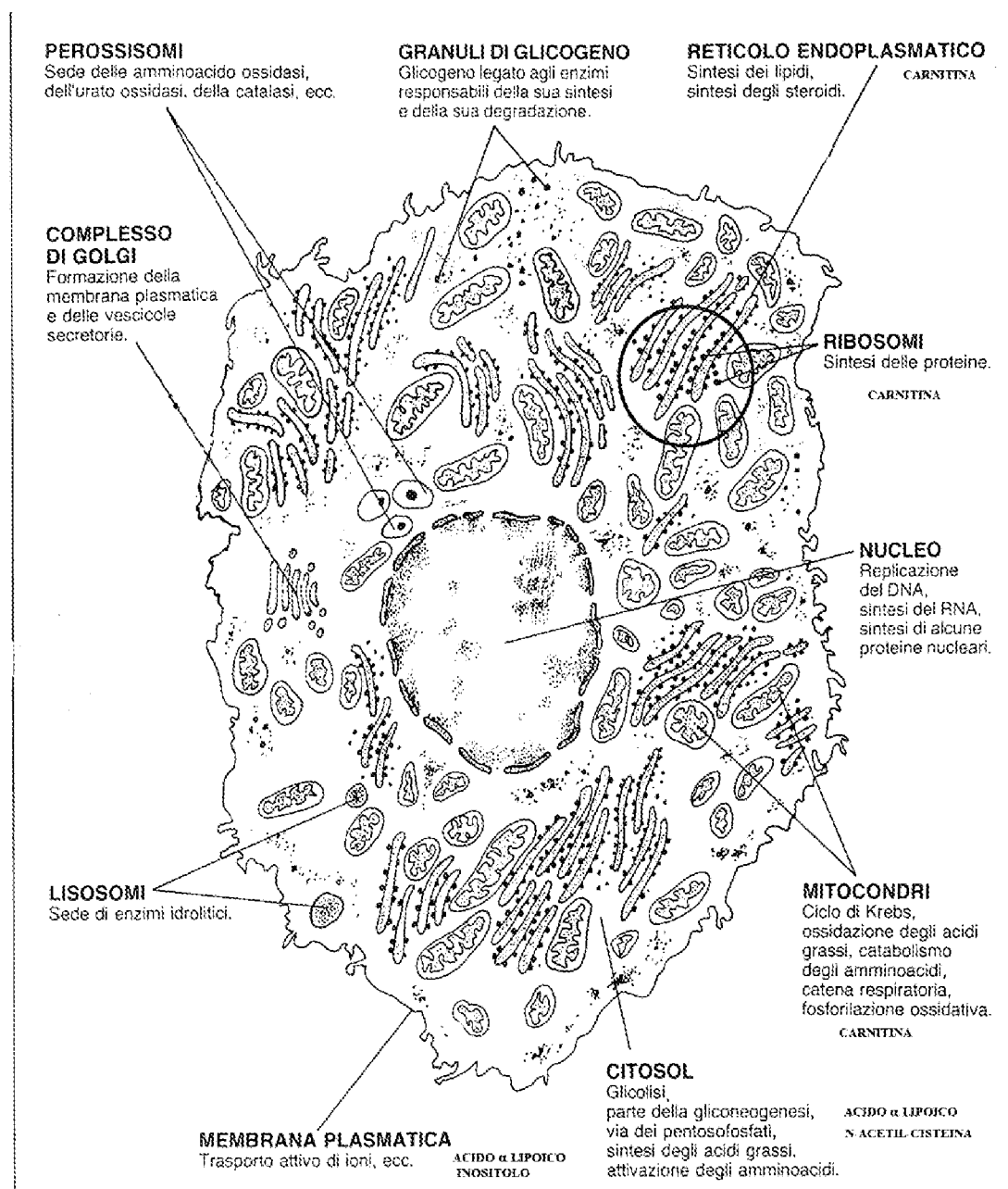


Figura 2-Processo di maturazione dell'insulina

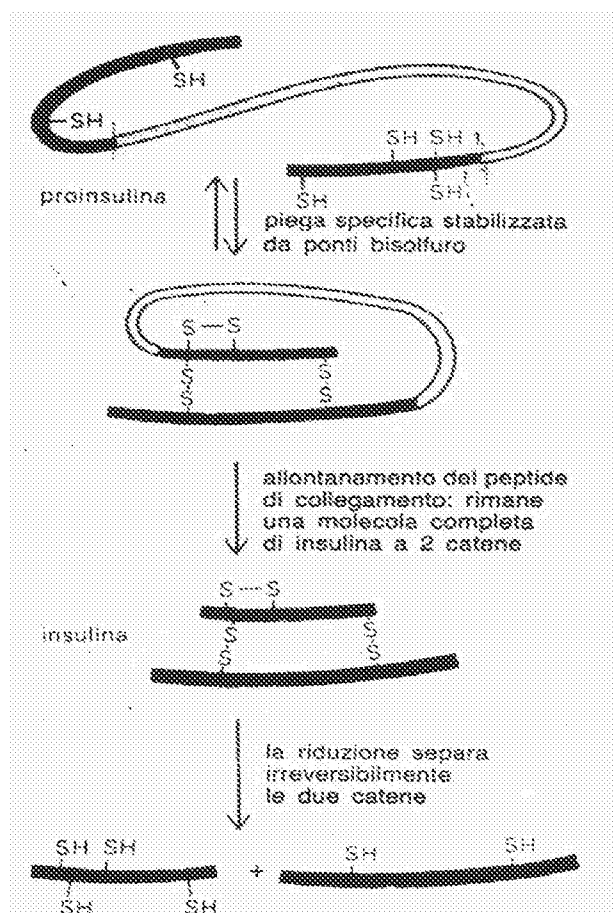


Figura 3-Meccanismo d'azione dell'insulina

