

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102023000000027
Data Deposito	03/01/2023
Data Pubblicazione	03/07/2024

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	35	748

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	122

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	352

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	385

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	555

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	36	185

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	36	48

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	36	489

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	3	10

Titolo

COMPOSIZIONE PER TRATTARE IL DIABETE NORMALIZZANDO LA GLICEMIA
--

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

COMPOSIZIONE PER TRATTARE IL DIABETE NORMALIZZANDO LA GLICEMIA

** ** *

DESCRIZIONE

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione concerne una composizione per ridurre la glicemia nel sangue e trattare il diabete.

La presente invenzione origina nel settore degli integratori alimentari e dei prodotti farmaceutici ad azione ipoglicemizzante.

In particolare, la presente invenzione riguarda un integratore alimentare per la somministrazione orale che trova applicazione in ambito terapeutico nel prevenire o trattare diabete e disfunzioni pancreatiche che determinano un innalzamento della glicemia.

TECNICA ANTERIORE

Il diabete è una malattia cronica dell'organismo caratterizzata da livelli di glucosio nel plasma superiori ai valori fisiologici.

Questa malattia ha una duplice origine metabolica e ormonale ed è caratterizzata da un'alterata funzione del pancreas che determina una ridotta secrezione insulinica e spesso una concomitante resistenza periferica all'insulina. Il risultato di questi squilibri è alla base dell'innalzamento della glicemia al di sopra dei valori fisiologici.

L'insulina, ormone prodotto dalle cellule β pancreatiche in risposta alla concentrazione di glucosio nel sangue, regola il meccanismo di ingresso del glucosio nelle cellule ed il suo utilizzo come fonte energetica.

Quando nell'organismo umano si verifica un'alterazione di questo meccanismo fisiologico e le cellule β pancreatiche non rispondono adeguatamente all'innalzamento del livello di glucosio nel sangue, i livelli di glucosio plasmatico si innalzano oltre il valore di 100 mg/dL.

Questo valore rappresenta la soglia oltre la quale si riscontra un'alterata glicemia a digiuno (IFG) ed uno stato prediabete. Quando la glicemia a digiuno è $\geq$ a 126

mg/dl l'individuo soffre di diabete. Quest'ultima è una patologia ampiamente diffusa nella popolazione mondiale, soprattutto nei paesi maggiormente industrializzati.

Esistono due principali forme di questa patologia, definite diabete di Tipo 1 e di Tipo 2. Il diabete di Tipo 1 è una malattia cronica che esordisce nell'infanzia o nell'adolescenza e viene classificata come malattia autoimmune, essendo caratterizzata da una progressiva distruzione delle cellule β pancreatiche che si accompagna ad una crescente carenza di insulina plasmatica.

I soggetti che soffrono di questa forma richiedono una continuativa e quotidiana somministrazione sottocutanea di insulina e l'instaurazione di terapie idonee a mantenere il livello di glucosio plasmatico entro parametri fisiologici.

L'altra forma di diabete viene definita di Tipo 2 e rappresenta la forma più diffusa della malattia poiché rappresenta circa il 90% dei casi. Questa forma viene considerata più lieve poiché insorge in età adulta o avanzata ed ha un decorso più favorevole del Tipo 1.

Tuttavia, ha un'elevata importanza dal punto di vista epidemiologico poiché rappresenta circa il 90% delle cause di iperglicemia e poiché è ampiamente diffuso nella popolazione dei Paesi più sviluppati. Solo negli Stati Uniti d'America sono stati diagnosticati ca. 21 milioni di casi di diabete di tipo 2, che rappresentano approssimativamente l'8% della popolazione statunitense.

Una delle principali cause di questa ampia diffusione è da ricercare nel regime dietetico squilibrato della popolazione dei paesi sviluppati che è eccessivamente ricco in zuccheri raffinati.

L'assunzione quotidiana di zuccheri semplici come quelli che si trovano nei dolci e in certe bevande, determinano una iperglicemia postprandiale ricorrente, elemento che a lungo termine rappresenta un cofattore nello sviluppo di forme di resistenza all'insulina. Da un punto di vista clinico l'iperglicemia postprandiale rappresenta uno dei primi indicatori di un peggioramento nella regolazione del livello ematico di glucosio.

Si è inoltre riscontrato che, rispetto ad una rapida risposta glicemica, i livelli postprandiali di glucosio costituiscono un indicatore più predittivo sia di eventi cardiovascolari avversi associati al diabete che di altri eventi patologici associati

alla resistenza all'insulina.

Esistono diversi approcci terapeutici al diabete di Tipo 2, in funzione del tempo trascorso dall'esordio della malattia e dalla rapidità della sua evoluzione.

Il diabete di Tipo 2 riveste peraltro un'elevata importanza dal punto di vista epidemiologico poiché la sua comparsa è spesso associata allo sviluppo di malattie cardiovascolari, una delle principali cause di morte nella popolazione dei paesi sviluppati.

Nei soggetti prediabetici esiste pertanto la necessità ad intervenire anche precocemente non solo per regolare i livelli di glicemia ma soprattutto per prevenire il verificarsi di eventi di natura cardiovascolare.

Nelle fasi iniziali e nelle forme più lievi della malattia può essere sufficiente adottare un idoneo regime dietetico, ed incrementare l'attività fisica, per ripristinare livelli ematici di glucosio fisiologici.

Con il progredire della malattia e quando i livelli ematici di glucosio superano il livello di 100/110 mg/dl per elevati periodi di tempo, si rende necessario ricorrere ad un intervento farmacologico.

Generalmente negli stadi iniziali della malattia vengono prescritti medicinali che riducono l'iperglicemia e ne regolano i picchi ritardando l'assorbimento del glucosio.

I trattamenti farmacologici disponibili sono volti a mantenere la glicemia nel sangue a livelli costanti inferiori a 110 mg/dl ritardando l'assorbimento del glucosio attraverso l'inibizione di α -amilasi e α -glucosidasi, i due enzimi maggiormente responsabili della digestione dei carboidrati.

Tra i farmaci attualmente disponibili che agiscono attraverso questo meccanismo d'azione si annoverano acarbose, miglitolo e vogliboso.

Oltre a questi farmaci trovano impiego su ampia scala anche le solfoniluree, tiazolidinedoni, metformina c.

Tuttavia l'uso cronico di questi farmaci presenta l'inconveniente di bloccare una ulteriore perdita della capacità secretoria dell'insulina. Inoltre l'assunzione di questi farmaci determina solo una modesta riduzione della glicemia plasmatica.

Ad esempio, la metformina determina una riduzione media della glicemia di ca. 6-8% in 6 mesi di trattamento.

Inoltre l'utilizzo cronico di questi farmaci presenta una progressiva maggiore incidenza di effetti collaterali oltre all'inattività secondaria.

Attualmente si sente pertanto la necessità di disporre di nuovi prodotti in grado di prevenire o trattare le forme di diabete di Tipo 2 e gli stadi iniziali della malattia evitando o limitando gli effetti secondari tipici delle terapie farmacologiche antidiabetiche in uso.

Uno degli scopi della presente invenzione consiste nel fornire una composizione o integratore alimentare per prevenire o trattare diabete di Tipo 2 o forme iniziali di iperglicemia senza ricorrere all'uso di medicinali convenzionali.

Uno altro scopo della presente invenzione consiste quindi nel provvedere una composizione a base di un principio attivo di origine vegetale che sia idoneo a prevenire o trattare un innalzamento della glicemia oltre valori fisiologici, la cui assunzione quotidiana sia sostanzialmente priva degli effetti collaterali dei farmaci antidiabetici attualmente utilizzati per trattare il diabete.

Un altro scopo consiste nel fornire prodotti alternativi a quelli comunemente utilizzati per trattare le forme prediabetiche o diabete di Tipo 2, in particolare gli stadi iniziali della malattia, al fine di potere ritardare il più possibile l'inizio di terapie farmacologiche convenzionali.

Un altro scopo della presente invenzione consiste nel fornire un integratore alimentare a base di una combinazione di sostanze biologicamente attive di origine naturale che regolino il metabolismo glucidico senza determinare gli effetti collaterali tipici dei farmaci antidiabetici.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione origina da un'attività di ricerca nel settore dei meccanismi biologici che presiedono al metabolismo cellulare degli zuccheri.

La Richiedente ha trovato che la prunetina svolge un'attività biologica sui meccanismi che sovrintendono la produzione di insulina da parte del pancreas. Inoltre, la prunetina regola i meccanismi biologici che presiedono al rilascio di insulina in funzione dell'indice glicemico dell'individuo determinando un effetto ipoglicemizzante.

In particolare, si è trovato che la somministrazione orale di prunetina riduce la

glicemia in soggetti con livelli di glucosio ematico prossimi al valore soglia di 100 mg/ml o superiori. Queste proprietà rendono idonea la prunetina nel prevenire o trattare sia forme prediabetiche nelle quali i valori della glicemia a digiuno sono nell'intervallo da 95 a 100 mg/dl sia forme diabetiche con valori di glicemia $\geq$ a 126 mg/dl.

La richiedente ha osservato che la prunetina esercita un effetto su alcuni pathway metabolici che presiedono alla regolazione della funzionalità del pancreas e della correlata glicemia plasmatica ed in particolare attiva la adenosina monofosfato chinasi nota come AMP-kinasi (AMPK).

Forma pertanto oggetto della presente invenzione una composizione ipoglicemizzante comprendente un quantitativo terapeuticamente efficace di prunetina per l'uso nel trattamento di diabete, forme prediabetiche e/o per ridurre la glicemia.

Preferibilmente la composizione per l'uso dell'invenzione trova applicazione nel trattamento di forme di diabete tipo 2 o in forme borderline, ad esempio, quelle in cui il soggetto segue un regime dietetico ipoglicemico e la glicemia è uguale o superiore a 100 mg/dL. La composizione ipoglicemizzante è altresì idonea nel trattamento di un'alterata glicemia a digiuno (IFG) e del diabete tipicamente con glicemia a digiuno $\geq$ a 126 mg/dL.

Ai fini della presente invenzione, la prunetina può essere assunta tal quale oppure può essere contenuta in una specie vegetale che la contiene come componente biologicamente attiva.

La richiedente ha inoltre osservato che l'attività ipoglicemizzante della prunetina è inaspettatamente aumentata quando è combinata con un'altra sostanza ad azione ipoglicemizzante scelta tra acido alfa lipoico, cromo picolinato, spirulina, opzionalmente astaxantina e loro miscele.

In accordo ad un aspetto la presente invenzione fornisce una composizione ipoglicemizzante comprendente prunetina in combinazione con una sostanza ad attività ipoglicemizzante scelta tra acido alfa lipoico, cromo picolinato, spirulina opzionalmente astaxantina e loro miscele.

In particolare, si è osservato che una composizione contenente una combinazione di prunetina con acido alfa lipoico, cromo picolinato e spirulina migliora la

resistenza all'insulina e l'intolleranza al glucosio riducendo la glicemia di un valore compreso tra il 10 ed il 50 % dopo un trattamento di almeno un mese.

La composizione come qui descritta è pertanto idonea nel prevenire o trattare l'iperglicemia in soggetti con resistenza all'insulina e/o intolleranza al glucosio.

La composizione dell'invenzione trova specifico utilizzo nel prevenire, regolare o ridurre livelli ematici di glucosio superiori a 100 mg/dl.

In accordo ad alcuni aspetti la composizione di combinazione qui descritta è idonea nel prevenire o trattare forme di diabete in particolare di Tipo 2.

Questa attività si esplica attraverso un duplice effetto di riduzione dell'assorbimento sistemico di glucosio presente nei cibi assunti con l'alimentazione e di stimolazione del pancreas a produrre e rilasciare insulina a seguito dello stimolo glicemico.

Ulteriori forme di realizzazione della composizione dell'invenzione sono indicate nelle rivendicazioni 2-9 quivi accluse.

La composizione ipoglicemizzante dell'invenzione può essere un integratore alimentare contenente prunetina in combinazione con una sostanza ipoglicemizzante scelta tra acido alfa lipoico, cromo picolinato, spirulina, opzionalmente astaxantina e loro miscele per dare un effetto ipoglicemizzante sinergico.

In accordo ad alcuni aspetti dell'invenzione, la composizione e l'integratore alimentare qui descritti trovano applicazione sia per prevenire che trattare il diabete in particolare di Tipo 2 e ridurre la glicemia. In particolare, la composizione o l'integratore dell'invenzione possono essere utilizzati nel prevenire, regolare o ridurre i livelli di glucosio nel sangue in particolare nei casi di glicemia superiore ai valori fisiologici.

Tipicamente le componenti ad attività sinergica presenti secondo una delle forme di realizzazione della composizione dell'invenzione, sono forniti in un quantitativo farmaceuticamente o dietetico efficace.

Secondo alcune forme di realizzazione, la composizione dell'invenzione è contenuta in un integratore alimentare che può essere introdotto nel regime dietetico di un soggetto che presenta valori di glicemia borderline oppure superiori a livelli fisiologici.

BREVE DESCRIZIONE DELLA FIGURA

Alcune caratteristiche e vantaggi della presente invenzione risulteranno evidenti dalla acclusa figura 1 in cui viene illustrato l'andamento della glicemia in un soggetto trattato per 64 giorni con l'integratore alimentare (Trinival) dell'Esempio 1 contenente la composizione ipoglicemizzante qui descritta. L'andamento della curva glicemica è decrescente e dimostra una riduzione costante della glicemia a digiuno durante il periodo di trattamento.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

In accordo ad un aspetto dell'invenzione, è stato osservato che la somministrazione di prunetina in un quantitativo farmaceuticamente efficace attiva l'AMPK e migliora la resistenza all'insulina e l'intolleranza al glucosio che si osservano nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 o da forme prediabetiche.

In accordo ad un primo aspetto l'invenzione riguarda una composizione comprendente prunetina, suoi sali o esteri, per l'uso definito nella acclusa rivendicazione 1.

La prunetina è un fitoestrogeno di formula 5-idrossi-3-(4-idrossifenil)-7-metossi-4H-1-benzopirano-4-one avente CAS number 552-59-0.

La prunetina contenuta nella composizione qui descritta è un flavonoide, in particolare un isoflavone O-metilato biologicamente attivo in grado di attivare la AMP-kinase o activated protein kinase, nota con l'acronimo AMPK. Quest'ultimo è un enzima essenziale nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico che viene attivato in condizioni di esaurimento di gruppi fosfato ad elevato contenuto energetico. L'AMPK è inoltre coinvolto nella stimolazione del trasporto di glucosio e nella ossidazione di acidi grassi prodotti da queste vie metaboliche. Nel fegato l'attivazione di AMPK determina un'aumentata ossidazione degli acidi grassi ed una riduzione nella produzione di glucosio, colesterolo e trigliceridi.

E' stato osservato che la prunetina determina una riduzione della glicemia plasmatica principalmente attivando la pathway AMPK, in particolare nelle cellule pancreatiche. La prunetina svolge pertanto un effetto diretto sul pancreas e su alcune sue funzioni in particolare quelle connesse con la produzione e rilascio di insulina a seguito dell'innalzamento della glicemia.

Nella composizione dell'invenzione la prunetina può essere presente tal quale oppure contenuta in una porzione vegetale o estratto da una pianta che la contiene.

Preferibilmente la composizione qui descritta contiene prunetina di origine vegetale. Ad esempio, la prunetina può essere estratta o contenuta in una porzione o matrice vegetale di pianta quale *Trifolium pratense* nivale, *Prunus*, *Sophora Japonica*, melograno, eucalipto (*Punica granatum*, L., 1753) o nella soia. Secondo alcune forme di realizzazione la prunetina è contenuta in una porzione delle piante sopra descritte e, ad esempio, è ottenuto mediante essiccamento e frantumazione o macinazione di una parte/porzione della pianta, in particolare le sue foglie.

In alternativa la prunetina è contenuta in un estratto di una delle piante qui descritte.

Estratti liquidi contenenti prunetina possono essere ottenuti utilizzando come mezzo di estrazione un solvente fisiologicamente accettabile, ad esempio acqua.

Un solvente idoneo per ottenere l'estratto vegetale è un liquido fisiologicamente accettabile in cui le componenti biologicamente attive sono solubili ed in cui non subiscono una alterazione che le privi di attività.

In alcune forme di realizzazione il solvente è idrofilo ed è scelto tra acqua, etanolo, o loro miscele.

Ulteriori metodi per ottenere l'estratto vegetale di prunetina includono tecniche di estrazione mediante digestione, infusione, spremitura, decozione, percolazione, estrazione controcorrente, soxhlet, estrazione con gas supercritici o ultrasuoni.

In alternativa l'estrazione di prunetina avviene per macerazione di una porzione o matrice vegetale di una porzione di pianta, preferibilmente le foglie in idoneo solvente, ad esempio acqua o una miscela idroalcolica.

In certe forme di realizzazione l'estratto vegetale contenente prunetina è presente nella composizione in un quantitativo dallo 0,0001 al 10% in peso, da 0,001 a 5%, dallo 0,1 al 3% in peso rispetto il peso totale.

Secondo alcune forme di realizzazione la composizione dell'invenzione contiene prunetina in quantitativo da 0,1 a 200mg, preferibilmente da 1 a 200mg, più preferibilmente da 2 a 80mg, ad esempio 20mg per unità di dosaggio.

Preferibilmente nella composizione qui descritta la prunetina è formulata in combinazione con una sostanza ad attività ipoglicemizzante scelta tra acido alfa lipoico, cromo picolinato, spirulina, opzionalmente astaxantina e loro miscele. Questa combinazione determina un effetto ipoglicemizzante sinergico.

In accordo ad un aspetto l'invenzione riguarda una composizione comprendente prunetina suoi sali o esteri in combinazione con una sostanza ad attività ipoglicemizzante scelta tra acido alfa lipoico, cromo picolinato, spirulina e loro miscele ed un veicolo fisiologicamente accettabile o edibile, per l'uso nella prevenzione e/o trattamento del diabete e/o per ridurre o mantenere la glicemia ematica ad un valore uguale o inferiore a 100 mg/dL.

In una forma di realizzazione della composizione ipoglicemizzante qui descritta la prunetina è combinata con cromo picolinato, composto identificato dal numero Cas 14639-25-9. Si è osservato che il cromo picolinato agisce sul segnale insulinico e la sua combinazione con prunetina determina un effetto ipoglicemizzante sinergico.

In alcune forme di realizzazione, il cromo picolinato può essere presente nella composizione ipoglicemizzante in un quantitativo compreso da 1 g a 0,01 g, da 0,5 a 0,02 g ad esempio 0,10 g.

In certe forme di realizzazione la composizione ipoglicemizzante contiene acido alfa lipoico o acido (*R*)-5-(1,2-ditiolano-3-il)pentanoico.

La presenza di acido alfa lipoico in combinazione con prunetina nella composizione ipoglicemizzante migliora la sensibilità insulinica ed inoltre stimola il recettore dell'insulina e le relative proteine di segnalazione indipendenti dall'insulina.

In alcune forme di realizzazione, l'acido alfa lipoico è presente nella composizione ipoglicemizzante in un quantitativo compreso da 2 g a 0,01 g, da 0,5 a 0,05 g ad esempio 0,233 g.

In certe forme di realizzazione la composizione ipoglicemizzante contiene spirulina, una biomassa di cianobatteri da alghe verdi-blu. Specie idonee ai fini dell'invenzione sono *Arthrospira platensis*, *A. fusiformis*, e *A. maxima*.

In alcune forme di realizzazione, la spirulina è presente nella composizione ipoglicemizzante in un quantitativo compreso da 2 g a 0,01 g, da 0,5 a 0,05 g ad

esempio 0,233 g.

Secondo ulteriori forme di realizzazione la composizione ipoglicemizzante può contenere astaxantina, carotenoide rosso violaceo di formula 3,3'-diidrossi- β -carotene-4,4'-dione provvisto di proprietà antiossidanti. L'astaxantina può essere in forma di estere.

In alcune forme di realizzazione, l'astaxantina è presente nella composizione ipoglicemizzante in un quantitativo compreso da 10 a 0,01 g, da 5 a 0,05 g ad esempio 1 g.

In accordo ad alcune forme di realizzazione la prunetina è combinata con alfa lipoico, cromo picolinato, astaxantina e spirulina per dare un effetto ipoglicemizzante sinergico.

Secondo certe forme di realizzazione la composizione ipoglicemizzante viene utilizzata per ridurre la glicemia a digiuno a un valore $\leq 150\text{mg/dl}$, preferibilmente $\leq 120\text{mg/dl}$, più preferibilmente $\leq 110\text{mg/dl}$.

La composizione dell'invenzione può comprendere ulteriori ingredienti biologicamente attivi come vitamine e micronutrienti.

Idonee vitamine comprendono le vitamine del gruppo B, niacina, vitamina A, vitamina C, vitamina PP; idonei micronutrienti o minerali comprendono Mg, K, Na, Zn, Fe, Cr, Se, Mn e loro sali.

Qualsiasi veicolo e/o eccipiente adatto per la forma di preparazione desiderata per la somministrazione ad essere umani è contemplato per l'uso con i composti descritti nella presente invenzione.

Le composizioni della presente invenzione comprendono qualsiasi composizione realizzata somministrando la combinazione di principi attivi della presente invenzione e un veicolo fisiologicamente o farmaceuticamente accettabile. Tali composizioni sono adatte per uso alimentare, nutrizionale, farmaceutico o dietetico nei mammiferi, in particolare negli esseri umani.

In accordo ad alcune forme di realizzazione la composizione dell'invenzione è contenuta in un integratore alimentare.

La composizione dell'invenzione può assumere un'ampia varietà di forme di preparazione, a seconda della via di somministrazione desiderata.

Ad esempio, per la somministrazione orale la composizione può essere in forma

solida ad esempio di capsula, compressa, polvere, granulare, o di formulazioni a rilascio prolungato dei principi attivi. Le composizioni in forma solida, in particolare in forma di capsula contenente una miscela con gli ingredienti secondo una qualsiasi delle realizzazioni sopra descritte, sono particolarmente idonee.

Le preparazioni in forma solida possono comprendere uno o più veicolanti come ad esempio amidi, zuccheri, cellulosa microcristallina, ed opzionalmente diluenti, agenti di granulazione, lubrificanti, leganti, agenti di disintegrazione.

Le compresse, pillole, capsule, granulati possono anche contenere un legante quale gomma adragante, acacia, amido di mais o gelatina; eccipienti quali dicalcio fosfato; un agente di disintegrazione quale amido di mais, amido di patate, acido alginico; un lubrificante quale magnesio stearato; un agente dolcificante quale saccarosio, lattosio o saccarina. Se si desidera, le compresse possono essere rivestite mediante tecniche tradizionali.

Quando la forma unitaria è una capsula, essa può contenere in aggiunta ai materiali del suddetto tipo un veicolo liquido quale un olio grasso.

Nel caso di preparazioni in forma liquida per la somministrazione orale, come ad esempio nel caso di sospensioni, emulsioni, soluzioni un idoneo veicolo può essere scelto tra acqua, glicoli, oli, alcol e loro miscele.

Nella composizione possono essere altresì presenti agenti aromatizzanti, conservanti, agenti coloranti e simili.

In alcune forme di realizzazione, gli estratti vegetali o principi attivi contenuti nella composizione della presente invenzione possono essere combinati o miscelati come principi attivi in miscela intima con un veicolo commestibile adatto e/o un eccipiente secondo le tecniche farmaceutiche e dell'industria alimentare o nutrizionale tradizionale.

Le composizioni ad uso nutrizionale possono essere adeguatamente presentate in singola forma e preparate ad esempio mescolando gli ingredienti della formulazione, mediante uno qualsiasi dei metodi noti della tecnica farmaceutica o alimentare.

In alcune forme di realizzazione, la composizione dell'invenzione comprende inoltre uno o più componenti aggiuntivi quali additivi, riempitivi, stabilizzanti, emulsionanti, testurizzati, filmogeni, plastificanti, agenti umettanti e addensanti.

Vari altri materiali possono essere presenti come rivestimenti o per modificare la forma fisica dell'unità farmaceutica. Ad esempio, le compresse possono essere rivestite con gommalacca, zucchero o entrambi. Per impedire la disgregazione durante il transito attraverso la parte superiore del tratto gastrointestinale, la composizione può essere una formulazione con rivestimento enterico.

Uno sciroppo o elisir può contenere in aggiunta al principio attivo, saccarosio come agente dolcificante, metile e propilparabeni come conservanti, un colorante e un aromatizzante, quale aroma di ciliegia o di arancia.

Le composizioni dell'invenzione sono preparate in accordo alle tecniche di produzione farmaceutiche o nutraceutiche convenzionali, ad esempio miscelando gli ingredienti attivi con idonei eccipienti e/o veicoli fisiologicamente accettabili per ottenere la forma desiderata.

Vantaggiosamente la composizione ipoglicemizzante qui descritta è in forma di integratore o è contenuta in un integratore alimentare.

In alcune forme di realizzazione, nella composizione o integratore della presente invenzione, i principi attivi sono normalmente formulati in unità di dosaggio.

L'unità di dosaggio può contenere da 0,1 a 1.000 mg di principio attivo o di matrice vegetale contenente il principio attivo per unità di dosaggio per la somministrazione quotidiana.

In certe forme di realizzazione la composizione è contenuta in un integratore alimentare preferibilmente in forma di capsula in cui l'unità di dosaggio può contenere da 0,2 g a 1 g di composizione.

In accordo ad alcune forme di realizzazione, la formulazione conterrà quantitativi di principi attivi che dipenderanno dalla gravità del diabete e della sintomatologia correlata, della condizione, delle ulteriori terapie in corso, dallo stato di salute individuale e dalla risposta all'associazione dei principi attivi.

Terminologia utilizzata

Il termine "fisiologicamente accettabile" si riferisce a sostanze comunemente usate nella formulazione di prodotti nutrizionali, alimentari o farmaceutici. Un veicolo "fisiologicamente accettabile" può essere un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Il termine "veicolo" come usato nel presente documento indica un mezzo,

eccipiente, diluente con cui è somministrata la combinazione di principi terapeutici o attivi. Qualsiasi veicolo e/o eccipiente idoneo alla forma desiderata di preparazione per una somministrazione agli esseri umani è contemplato per l'uso con i composti descritti nella presente invenzione.

Come usato nel presente documento, il termine combinazione significa che uno o più dei principi attivi sono aggiunti o miscelati con uno o altri ingredienti.

Il termine combinazione non intende significare che i principi attivi sono associati tra loro con la formazione di legami chimici o di altro tipo.

Con il termine di glicemia s'intende la quantità di glucosio presente nel sangue espresso come mg/dl.

Nella presente domanda, con il termine "sinergismo o attività sinergica" si intende un'attività che è maggiore della somma delle attività del singolo principio attivo. In particolare, il sinergismo si verifica quando almeno due sostanze o principi biologicamente attivi interagiscono in un modo che potenzia o aumenta uno o più dei loro effetti. Pertanto, due sostanze o principi attivi che producono effetti evidentemente simili talvolta produrranno effetti esagerati o ridotti quando utilizzati contemporaneamente e una valutazione quantitativa è necessaria per distinguere questi casi da una semplice azione additiva (Tallarida RJ. Drug Synergism: its detection and applications. J Pharmacol ExpTher. 2001 Sep;298(3):865-72).

I seguenti esempi sono forniti principalmente per illustrare la presente invenzione.

ESEMPIO 1

Integratore alimentare in forma di capsula avente la seguente formulazione.

Prunetina 0,002 g

Cromo picolinato 0,100 g

Spirulina 0,233 g

Astaxantina da 0,100 g

Acido alfalipoico 0,233 g

L'integratore contiene eccipienti fisiologicamente accettabili

ESEMPIO 2

È stato realizzato un test clinico somministrando l'integratore dell'Esempio 1 ad un

soggetto con glicemia a digiuno superiore a 200 mg/dL e variazioni iniziali tra 200 – 250mg/dL.

I valori di glicemia a digiuno riscontrati, nei 64 giorni trascorsi dall'inizio alla fine del Test, sono indicati nel Grafico della acclusa Figura 1.

Le prime tre settimane precedenti il trattamento sono state utilizzate per stabilizzare la glicemia a digiuno, attraverso un blando regime dietetico. Dopo questo primo periodo la glicemia era stabilizzata nel range 180-190mg/dL. È quindi iniziato il trattamento terapeutico. Il test clinico prevedeva l'assunzione di una capsula al giorno dell'integratore alimentare dell'esempio 1, lontano dai pasti.

Sono stati registrati i seguenti livelli di glicemia:

giorno 0 - glicemia 191 -> 1 capsula.

giorno 1 - glicemia 172 -> 1 capsula.

giorno 2 - glicemia 167 -> 1 capsula.

giorno 3 - glicemia 157 -> 1 capsula.

giorno 4 - glicemia 159 -> 1 capsula

giorno 5 - glicemia 153 -> 1 capsula

ecc. ecc. (vedi Tabella a lato)

Il test evidenziava una riduzione di glicemia pari a ca. il 20% dopo 5 giorni di trattamento.

Nelle sei settimane di Test, la Glicemia è scesa fino al valore di 115.

Nella Tabella dell'acclusa figura 1 sono evidenziati in verde i "traguardi" raggiunti durante il trattamento.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione ipoglicemizzante per la somministrazione orale comprendente prunetina o una porzione di pianta che la contiene ed un veicolo fisiologicamente accettabile per l'uso nel ridurre la glicemia e/o nel trattamento di un'alterata glicemia a digiuno o del diabete.
2. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1 in cui il diabete è di tipo 2.
3. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui la glicemia a digiuno è superiore a 95mg/dl e preferibilmente è compresa da 100 a 190 mg/dl.
4. Composizione secondo per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 in cui la prunetina è di origine vegetale e preferibilmente è contenuta o estratta da *Trifolium pratense nivale*, *Prunus*, *Sophora Japonica*, melograno, *Punica granatum*, o è contenuta nella soia.
5. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 4 in cui la prunetina è contenuta in foglie essiccate di *Trifolium pratense nivale*.
6. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 in cui la prunetina è in combinazione sinergica con cromo picolinato.
7. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 in cui detta prunetina è in combinazione con una sostanza ipoglicemizzante scelta tra acido alfa lipoico, cromo picolinato, spirulina, astaxantina e loro miscele.
8. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 7 comprendente prunetina in combinazione con acido alfa lipoico, cromo picolinato, spirulina e opzionalmente astaxantina.
9. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8 comprendente prunetina 0,002 g, cromo picolinato 0,1 g, spirulina 0,233, acido alfa lipoico 0,233 ed opzionalmente astaxantina 1 g.
10. Integratore alimentare comprendente una composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9 ed un veicolo fisiologicamente accettabile.

Figura 1

