



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102012902095411
Data Deposito	24/10/2012
Data Pubblicazione	24/04/2014

Classifiche IPC

Titolo

COMPOSIZIONE A BASE DI ESTRATTI VEGETALI PER IL CONTROLLO DELL'ALTERATA GLICEMIA A DIGIUNO E/O DEI LIPIDI EMATICI E SUO IMPIEGO COME INTEGRATORE ALIMENTARE O COME MEDICINALE.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Composizione a base di estratti vegetali per il controllo dell'alterata glicemia a digiuno e/o dei lipidi ematici e suo impiego come integratore alimentare o come medicinale"

Di: ROTTAPHARM S.p.A., nazionalità italiana, Galleria Unione, 5, 20122 MILANO

Inventori designati: Ivo SETNIKAR, Lucio Claudio ROVATI

Depositata il: 24 Ottobre 2012

DESCRIZIONE

La presente invenzione concerne una composizione a base di berberina, banaba e cromo, adatta per il controllo di un'alterata glicemia a digiuno e per la riduzione del rischio di diabete. L'invenzione riguarda l'uso della composizione come integratore alimentare o come medicinale.

L'alterata glicemia a digiuno (AGD) è definita da una glicemia a digiuno maggiore di 100 mg/dl e inferiore a 126 mg/dl. Essa è un frequente reperto di laboratorio, ma non è considerata una malattia perché non si accompagna a sintomi patologici e non richiede interventi terapeutici immediati, tranne generiche raccomandazioni sul regime alimentare e

sullo stile di vita. In realtà è invece una condizione da prendere molto seriamente perché in assenza di idonei provvedimenti l'AGD può progredire in diabete di tipo 2, malattia cronica associata ad alto rischio di patologia e di mortalità.

La prevalenza del diabete è molto elevata. In Europa 30 milioni di cittadini sono affetti da diabete. Altri 30 milioni sono affetti da disglycemia e corrono quindi un elevato rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari. Se non verranno presi drastici provvedimenti, nel 2030 in Europa ci saranno 50 milioni di diabetici con oneri insostenibili per le strutture sanitarie e per la spesa pubblica.

In considerazione di questa situazione il Parlamento Europeo ha approvato il 14 marzo 2012 a larghissima maggioranza una risoluzione in cui chiede alle autorità nazionali una strategia continentale con un forte impegno per prevenire e contrastare l'epidemia del diabete. Il problema preoccupa molto anche in Italia dove abbiamo già attualmente 3 milioni di diabetici, a cui si sommano i casi di diabete misconosciuto stimati in 1,5 milioni.

Sono quindi necessari interventi urgenti per

prevenire la progressione in diabete nei soggetti a rischio e in primo luogo in quelli che presentano una AGD. La prevenzione è facile perché si ottiene con semplici correzioni dell'alimentazione e dello stile di vita e cioè:

- adottare un'alimentazione sana, che eviti un eccesso calorico rispetto a quello necessario per le condizioni del singolo soggetto, che contenga meno del 7% delle calorie totali di grassi saturi, che sia povera di carboidrati ad elevato indice glicemico, che apporti meno di 200 mg/die di colesterolo e che sia ricca di frutta e di verdura;
- esercitare un'attività fisica per almeno 6 ore la settimana, per esempio camminare a passo sostenuto, andare in bicicletta o nuotare;
- astenersi assolutamente dal fumo ed evitare il fumo passivo;
- limitare l'assunzione di alcolici.

Le suddette sono regole semplici ed efficaci, ma impongono una perenne autodisciplina che molti soggetti non riescono ad ottemperare. In questi soggetti potrebbe essere utile integrare le misure dietetiche e di stile di vita con alimenti o con sostanze naturali che equilibrino il metabolismo glicolipidico e che siano di facile uso e reperibi-

lità. Si tratta di particolari sostanze nutraceutiche che, affiancate alle opportune regole dietetiche, siano in grado di riportare alla norma il metabolismo glucidico e lipidico e di ridurre quindi il rischio di diabete nei soggetti a rischio e contribuendo così a contenere il futuro preoccupante dilagare dell'incidenza del diabete.

La presente invenzione è il risultato di una ricerca finalizzata a selezionare, nell'ambito di sostanze individualmente note ed idonee all'impiego come integratore alimentare e/o come medicinale, specifiche sostanze naturali, la cui somministrazione in associazione fosse in grado di esercitare un effetto sinergico e/o di potenziamento delle rispettive attività nel trattamento terapeutico o salutistico di un'alterata glicemia (iperglicemia) e/o nella profilassi del rischio di sviluppo di diabete da parte di soggetti a rischio.

Uno specifico scopo dell'invenzione è quello di fornire una composizione di sostanze che, grazie all'effetto sinergico e/o di potenziamento di attività ipoglicemica, consenta una sostanziale riduzione dei dosaggi richiesti per l'ottenimento dell'effetto terapeutico salutistico desiderato, consentendo altresì di ottenere un'efficacia tera-

peutica e/o di profilassi nell'ambito di dosaggi che permettono l'utilizzo della composizione oggetto dell'invenzione nell'ambito degli integratori alimentari.

In vista degli scopi sopra citati, costituisce oggetto dell'invenzione una composizione per somministrazione orale avente le caratteristiche definite nelle rivendicazioni che seguono.

Un altro oggetto dell'invenzione è costituito dalla composizione per somministrazione orale sopra identificata in funzione del suo impiego terapeutico e/o di prevenzione del sovrappeso, dell'iperglicemia, della dislipidemia e della sindrome metabolica, in particolare per la preparazione di medicinali o di integratori alimentari destinati ai trattamenti sopra citati.

Le indagini descritte nel seguito nella sezione "Parte sperimentale" hanno evidenziato che la somministrazione di berberina (o di un estratto che la contiene) in associazione con i principi attivi contenuti nell'estratto di banaba, opzionalmente e preferibilmente in ulteriore associazione con un sale farmaceuticamente accettabile di cromo, normalizza l'iperglicemia sperimentale, con risultati quantitativi significativamente superiori a quelli

prevedibili dalla semplice associazione dell'attività delle singole sostanze e con un sorprendente, imprevedibile e molto vantaggioso potenziamento e sinergismo di effetti.

La somministrazione della composizione oggetto dell'invenzione è pertanto particolarmente indicata per la somministrazione nei soggetti a rischio di diabete, per la prevenzione dello sviluppo di tale malattia.

Caratteristiche delle sostanze impiegate

Berberina

La berberina è un prodotto vegetale naturale contenuto in diverse piante. La berberina utilizzata nella presente domanda di brevetto è estratta dalla corteccia di *Berberis aristata*, un arbusto spinoso appartenente alla famiglia delle *berberidaceae*, originario dell'Himalaya e del Nepal.

Chimica

La berberina è il 5,6-diidro-9,10-dimetossibenzo[g] -1,3-benzodiossolo [5,6-a]-chinolizinio, con una formula bruta $C_{20}H_{18}NO_4^+$ e peso molecolare 336,37. Essa è ottenuta mediante estrazione idroalcolica e successivi processi idonei alla sua concentrazione e cristallizzazione. Questi processi lasciano inalterata la struttura chimica naturale

della molecola, portano la sua purezza ad oltre il 95%, riducendone le impurezze e la contaminazione microbica nei limiti prescritti per un uso farmaceutico dalla Farmacopea Europea.

Azioni metaboliche della berberina

La berberina stimola la captazione cellulare del glucosio e ne permette l'utilizzo ai fini energetici e metabolici. Con questo meccanismo la berberina abbassa l'iperglicemia postprandiale o da resistenza all'insulina.

La berberina aumenta l'espressione di mRNA dell'insulina attraverso l'attivazione del suo promotore Protein Chinasi C dipendente e risensibilizza all'insulina animali spontaneamente diabetici come i topi del ceppo C57BLKS/J-*Lepr^{db}/Lepr^{db}*, o ratti resi diabetici da un mangime iperlipidico o con streptozotocina.

La berberina reverte la fosforilazione della 1KKbeta (1 K beta kinase) e di IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1) e incrementa il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina. La berberina reverte anche la resistenza all'insulina indotta dagli acidi grassi liberi.

In ratti resi diabetici con streptozotocina la berberina provoca un aumento nel plasma e nell'in-

testino del GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1), incretina prodotta dalle cellule L dell'intestino che regola gli effetti dell'insulina prodotta da situazioni iperglicemiche. In questo studio si è anche osservato un aumento delle cellule beta del pancreas.

In ratti diabetici la berberina incrementa la secrezione di insulina stimolata dal glucosio, aumentando l'espressione di mRNA di HNF-4- α (Hepatic Nuclear Factor 4- α) e l'attività glicochinasica.

La berberina inibisce l'attività delle disaccaridasi, delle sucralasi e delle alfa-glucosidasi causando una diminuzione del trasporto di glucosio attraverso l'epitelio intestinale.

In topi C57BLKS/J-*Lepr^{db}/Lepr^{db}* che diventano spontaneamente diabetici ed obesi, la berberina riduce il peso corporeo e la massa grassa bianca, con un rimpicciolimento degli adipociti.

Studi in vitro e sperimentali

In colture di cellule preadipose 3T3L1 la berberina riduce l'espressione dei geni coinvolti nella lipogenesi nel tessuto adiposo come il FAS (fatty acid synthetase), l'ADD1/SRBP1c (adipocyte determination and differentiation-dependent factor

1/sterol regulatory element-binding protein 1c), il PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), l'11 β -HSD1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1) e la proteina α P2. Nel muscolo scheletrico si è osservato un aumento dell'espressione di mRNA UCP2 (uncoupling protein 2).

In criceti alimentati con mangime arricchito di colesterolo e di grasso che provoca un forte aumento nel sangue del colesterolo totale, delle LDL e dei trigliceridi, la berberina ha ridotto significativamente l'aumento del colesterolo totale e delle LDL.

Studi clinici

In soggetti con blanda ipercolesterolemia e con resistenza all'insulina la berberina alla dose di 500 mg ha sensibilizzato all'insulina e ha ridotto l'iperglicemia e l'insulinemia postprandiale.

In donne con ovaio policistico e resistenza all'insulina la berberina associata a citoproterone ha provocato una riduzione significativa della glicemia e dell'insulinemia e ha ridotto la circonferenza addominale.

La berberina somministrata a soggetti con sindrome metabolica ha provocato una riduzione significativa dell'Indice di massa corporea (BMI), della

circonferenza addominale, del colesterolo totale, delle LDL, dei trigliceridi, della glicemia, dell'insulinemia e della leptinemia.

In pazienti con diabete tipo 2 e dislipidemia la berberina alla dose di 1000 mg/die ha provocato una diminuzione significativa della glicemia a digiuno e postprandiale, dell'emoglobina glicata, della trigliceridemia, del colesterolo totale e delle LDL.

Meccanismo dell'azione ipocolesterolemizzante e ipotrigliceridemizzante della berberina

L'azione ipocolesterolemizzante della berberina è spiegata dagli effetti stimolanti che essa esercita sul recettore delle LDL (LDLR) a livello delle cellule epatiche. Il LDLR è il principale responsabile del catabolismo delle LDL ed esercita un ruolo fondamentale nell'omeostasi del colesterolo. La berberina stimola nelle cellule epatiche il mRNA per il LDLR e provoca un aumento della proteina del LDLR. Nell'aumento del mRNA e LDLR è coinvolta una chinasi segnale-regolata extracellulare (ERK). La berberina, inoltre, stabilizza il LDLR e ne prolunga la semivita, aumentandone la durata della sua azione LDL-captante.

La riduzione dei trigliceridi si basa invece su

un altro meccanismo d'azione biochimico. La biosintesi dei trigliceridi dagli acidi grassi avviene tramite l'effetto catalizzante del malonil-CoA (m-CoA) che si forma dall'acetil-CoA per opera dell'acetil-CoA carbossilasi (ACC). La berberina provoca la fosforilazione dell'ACC che in questa forma è inattiva e non promuove la formazione di m-CoA. La mancanza di m-CoA azzerava la biosintesi dei trigliceridi dagli acidi grassi, avviando gli acidi grassi inutilizzati all'eliminazione per ossidazione.

Banaba

Indichiamo per brevità con "banaba" l'estratto secco dalle foglie di *Lagerstroemia speciosa* L., un arbusto che cresce spontaneo in India, nel Sud-Est asiatico, nelle Filippine e in Malesia, denominato "banaba" in lingua tagalog.

I principi attivi contenuti nel banaba includono l'acido corosolico (acido (2-alfa,3-beta)-2,3-diidrossi-urs-12-en-28-oico, un composto triterpenico pentaciclico, con formula bruta $C_{30}H_{48}O_4$ e p.m. 472,69) e gli ellagitannini lagerstroemina, flosina B e reginina A.

Il banaba è stato oggetto di interessanti ricerche cliniche che ne hanno dimostrato gli effetti ipoglicemizzanti nell'uomo. Il controllo della gli-

cemia da parte del banaba è ritenuto simile a quello effettuato dall'insulina, ossia la facilitazione del trasporto di glucosio dal sangue alle cellule.

Il banaba, a differenza dell'insulina, non induce però la differenziazione degli adipociti, anzi ne inibisce la differenziazione in modo dose-dipendente. Il banaba è quindi in grado di prevenire la formazione di tessuto adiposo in seguito ad un apporto eccessivo di glucidi, esercitando così un effetto antingrassante.

Studi in vitro su cellule di ascite tumorale di Ehrlich dimostrano un'attivazione della captazione cellulare di glucosio esercitata dall'acido corosolico. Nei ratti geneticamente obesi l'acido corosolico inibisce la lipoprotein-lipasi del tessuto adiposo e potrebbe avere un effetto antiobesità.

Nell'uomo, in soggetti con diabete o con intolleranza al glucosio, il banaba aumenta la tollerabilità al carico acuto di glucosio. Ci sono anche brevetti che rivendicano le proprietà ipoglicemicizzanti degli estratti di foglie di *Lagostroemia* [brevetti US 6 716 459 e 6 485 760] e il loro uso per il calo di peso corporeo [brevetto US 6 784 206].

Per concludere, il banaba controlla il tasso

glicemico nei soggetti con predisposizione al diabete o con diabete tipo II di moderata entità, senza esercitare un effetto di accumulo di grassi negli adipociti. Questo ruolo di fitoinsulina si rivela utile anche nel trattamento degli stati di obesità e di sovrappeso, soprattutto in soggetti con difficoltà di controllo del metabolismo degli zuccheri. Il banaba è utile anche per controllare la fame nervosa correlata a fluttuazioni di glicemia.

Negli studi farmacologici e clinici con banaba somministrato per via orale alle dosi farmacologicamente attive non sono mai stati descritti effetti avversi o crisi ipoglicemiche. Il banaba è quindi dotato di una buona sicurezza d'impiego.

La posologia usata negli studi clinici è stata di 32 - 48 mg/die di estratto.

Cromo

Il cromo è un oligoelemento essenziale, cioè indispensabile per la vita, coinvolto nel metabolismo dei glucidi, dei lipidi e delle proteine. Il fabbisogno giornaliero raccomandato di cromo è di 40 µg, ma la nostra alimentazione attuale spesso non fornisce questa quantità minima e in molti soggetti si osserva perciò una deficienza relativa di cromo, anche perché la biodisponibilità del cromo

dagli alimenti è scarsa, inferiore al 2%.

Il cromo è un necessario cofattore per molte funzioni dell'insulina in quanto favorisce il legame dell'insulina ai suoi recettori nelle miocellule striate, negli adipociti e negli epatociti e favorisce anche la fosforilazione dei recettori. Questi meccanismi migliorano il trasporto del glucosio nel fegato, nei muscoli e nel tessuto adiposo per essere utilizzato ai fini energetici, migliorando così la tolleranza al glucosio. Il cromo favorisce anche la combustione dei grassi e contribuisce a ridurre la massa grassa a favore di quella magra.

Diversi sono i sali di cromo disponibili per somministrare il cromo. Uno dei più utilizzati è il cromo picolinato (formula chimica: $\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_3$ p.m. 418,33 Cr 12,43%), composto di coordinazione di Cr III, bene tollerato e ottimamente biodisponibile.

L'efficacia del cromo picolinato di migliorare la sensibilità all'insulina e il controllo sulla glicemia è stata dimostrata clinicamente in uno studio controllato contro placebo in soggetti con diabete tipo 2. In questo studio il cromo picolinato ha anche attenuato l'aumento di peso corporeo e l'accumulo di grasso addominale sottocutaneo e viscerale. Il cromo, infine, aiuta a ridurre l'appe-

tito.

Una recente meta-analisi su 15 studi clinici controllati e su un totale di 1690 pazienti ha messo in evidenza gli effetti benefici dell'integrazione con cromo nel diabete. Gli studi analizzati documentano che il cromo riduce l'iperglicemia, corregge l'insulinemia, riduce il fabbisogno di ipoglicemizzanti orali, riduce la colesterolemia e la trigliceridemia e permette un migliore controllo del peso corporeo e della massa grassa.

In conclusione, il cromo favorisce l'utilizzazione energetica del glucosio attraverso una sensibilizzazione all'insulina e può essere utile per il controllo del peso corporeo e della massa grassa. Esso è particolarmente utile nelle condizioni pre-diabetiche o diabetiche.

Nella normativa italiana il cromo è incluso come "ipoglicemizzante" nella lista dei minerali che fanno parte degli integratori alimentari.

Nella normativa europea la dose giornaliera raccomandata (RDA) di cromo è di 40 mcg.

Per il cromo EFSA autorizza le seguenti indicazioni:

- il cromo contribuisce al normale metabolismo dei macronutrienti;

- il cromo contribuisce al mantenimento di normali livelli di glucosio ematico.

Parte sperimentale: materiali e metodi

Tutti gli esperimenti sono stati condotti in accordo con la Direttiva Consiglio della Comunità Europea 2010/10/63 UE del 22 settembre 2010 sulla protezione degli animali utilizzati per scopi scientifici.

Animali

Sono stati utilizzati ratti Sprague-Dawley maschi di 7 - 8 settimane e 200 - 250 g di peso. Dopo un periodo di acclimatazione di 3 giorni a $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidità 55-65%, gli animali sono stati sottoposti a digiuno per 12 ore e quindi a una somministrazione intraperitoneale di 65 mg/kg di streptozotocina sciolta in tampone citrato pH 4,5.

Questo trattamento produce entro 3 giorni una grave e progressiva iperglicemia dovuta a un danno delle cellule beta del pancreas che perdono la capacità di reagire con una aumentata secrezione di insulina allo stimolo glicemico. Sotto molti aspetti questa situazione riproduce le condizioni patologiche in cui si trovano i soggetti affetti da diabete tipo 2.

Con questi ratti "diabetici" si sono formati i

seguenti gruppi, ciascuno di 10 ratti, alloggiati in gabbie singole, alimentati con acqua e mangime ad libitum.

Modalità di somministrazione e dosi

A partire dal secondo giorno dall'iniezione di streptozotocina, si sono effettuate somministrazioni giornaliere con sonda gastrica delle sostanze sospese in 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

La scelta delle dosi è stata fatta tenendo conto del rapporto che si può attribuire tra le dosi umane e quelle per gli animali che dipende in gran parte dalle attività metaboliche le quali sono indicizzate dalla superficie corporea. Nella Guidance for Industry 2002, la FDA indica che per estrapolare la dose umana alla dose nel ratto espressa in mg/kg si deve moltiplicare la dose umana per il fattore 6,2.

Gruppi di trattamento

1. Controllo. Somministrazione giornaliera di 5 ml/kg di 1% metilcellulosa in acqua.
2. Streptozocina. Somministrazione intraperitoneale di 65 mg/kg di streptozotocina sciolta in tampone citrato pH 4,5 e quindi, a partire dal secondo giorno dopo la somministrazione di streptozocina, di 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

3. Cromo 0,040. Somministrazione giornaliera a partire dal giorno seguente alla iniezione di streptozotocina, di 0,029 mg/kg di cromo picolinato (corrispondente a 3,5 mcg/kg di cromo) sospeso in 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

4. Berberina 1500. Somministrazione giornaliera a partire dal giorno seguente alla iniezione di streptozotocina, di 133 mg/kg di berberina cloruro con 0,029 mg/kg di cromo picolinato, sospesi in 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

5. Berberina 500. Somministrazione giornaliera a partire dal giorno seguente alla iniezione di streptozotocina, di 44 mg/kg di berberina cloruro con 0,029 mg/kg di cromo picolinato, sospesi in 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

6. Banaba 180. Somministrazione giornaliera a partire dal giorno seguente alla iniezione di streptozotocina, di 16 mg/kg di banaba estratto secco con 0,029 mg/kg di cromo picolinato, sospesi in 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

7. Banaba 40. Somministrazione giornaliera a partire dal giorno seguente alla iniezione di streptozotocina, di 3,54 mg/kg di banaba estratto secco con 0,029 mg/kg di cromo picolinato, sospesi in 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

8. Berb Ban. Somministrazione giornaliera a partire dal giorno seguente alla iniezione di streptozotocina, di 44 mg/kg di berberina cloruro associati a 3,54 mg/kg di banaba e 0,029 mg/kg di cromo picolinato, sospesi in 5 ml/kg di 1% metilcellulosa.

Note

I numeri che affiancano le sostanze si riferiscono alle dosi presumibilmente corrispondenti nell'uomo.

Dopo due settimane di trattamento si è prelevato un campione di sangue da una vena caudale per la misura della glicemia e si sono sacrificati gli animali con anestesia di etere.

Risultati

Peso corporeo

Gli effetti dei trattamenti sul peso corporeo sono riportati nella tabella 1.

Il peso dei ratti di controllo è aumentato di 120 g (55%).

La somministrazione di streptozotocina ha provocato gravi difetti del metabolismo che si sono tradotti tra l'altro con un arresto della crescita e una perdita di peso di 36 g (-71% rispetto ai controlli).

La somministrazione giornaliera di 0,0035 mg/kg

di cromo non ha contrastato la perdita di peso, che è stata di 33 g (-70% rispetto ai controlli).

Parzialmente efficaci in modo dose-dipendente sono state le somministrazioni giornaliere di berberina 44 mg/kg e di 133 mg/kg. Esse però non sono state in grado di riportare alla norma la crescita degli animali.

Risultati simili si sono ottenuti con la somministrazione di banaba alle dosi giornaliere di 3,5, 16 e 44 mg/kg.

La somministrazione di berberina 44 mg/kg associata a banaba 3,5 mg/kg ha invece indotto una crescita degli animali di 70 g (32%). Questo risultato era del tutto inaspettato perché le due sostanze somministrate singolarmente alle dosi indicate non avevano esercitato effetti di aumento di peso, c'era stata anzi una lieve diminuzione. In associazione berberina e banaba hanno quindi esercitato un sorprendente effetto sinergico e di potenziamento che ha conferito all'associazione la capacità di contrastare in modo significativo la perdita di peso indotto dalla streptozocina.

Tabella 1. Pesi corporei g. Medie e ES. 10 ratti per gruppo

	Età settimane	8	12	Δ peso	Δ vs Stp
Gruppo 1	Controlli	220±2	340±5,0	120	
Gruppo 2	Stp 65 mg/kg i.p.	218±2,3	182±2,8	-36	0,0
Gruppo 3	Stp+Cr 0,0035	215±2,1	182±2,9	-33	1,2 ^(a)
Gruppo 4	Stp+Ber133	224±2,2	232±3,5	8	20,1 ^(b)
Gruppo 5	Stp+Ber44	219±2	215±3,2	-4	14,7 ^(b)
Gruppo 6	Stp+Ban16	217±2,3	211±3,3	-6	13,7 ^(b)
Gruppo 7	Stp+Ban3,5	223±2,1	219±3,4	-4	14,7 ^(b)
Gruppo 8	Stp+Ber+Ban	222±2	292±3,3	70	48,0 ^(b)

^(a)NS vs Stp ^(b)p <0,000 vs Stp

Glicemia

Gli effetti dei trattamenti sulla glicemia sono riportati nella tabella 2.

Tabella 2. Glicemia mg/dl. Medie e ES. 10 ratti per gruppo

		8	12	Δ Glic	Δ vs Stp
Gruppo 1	Controlli	98 ±0,4	102±0,5	4	
Gruppo 2	Stp 65 mg/kg i.p.	99 ±0,5	540±2,7	441	0
Gruppo 3	Stp+Cr 0,0035	97±0,5	535±2,8	438	6 ^(a)
Gruppo 4	Stp+Ber133	100±0,6	350±1,8	250	-195 ^(b)
Gruppo 5	Stp+Ber44	96±0,6	420±2,1	324	-108 ^(b)
Gruppo 6	Stp+Ban16	98±0,5	390±1,9	292	-147 ^(b)
Gruppo 7	Stp+Ban5,3	96±0,6	480±2,4	384	-45 ^(b)
Gruppo 8	Stp+Ban3,5	100±0,5	510±2,6	410	-35 ^(c)
Gruppo 9	Stp+Ber+Ban	98±0,6	126±0,7	28	-417 ^(b,d)

^(a)NS vs Stp ^(b)p <0,000 vs Stp ^(c)p <0,001 vs Stp

^(d)NS vs Controlli

La streptozotocina ha provocato un drammatico

aumento della glicemia, che alla fine della dodicesima settimana ha raggiunto i 540 mg/dl e cioè un aumento di 441% rispetto ai controlli.

La somministrazione giornaliera di 0,0035 mg/kg di cromo non ha contrastato la reazione iperglicemica. Alla fine della dodicesima settimana la glicemia ha raggiunto 535 mg/dl con un aumento di 447% rispetto ai controlli.

La somministrazione giornaliera di 44 mg/kg e di 133 mg/kg di berberina hanno contrastato in modo dose-dipendente l'iperglicemia da streptozotocina. La glicemia è rimasta comunque a valori del 333% e, rispettivamente, del 246% superiore di quella dei controlli, ben lontano da valori normali.

Anche le somministrazioni giornaliere di 3,5, 5,3 e 16 mg/kg di banaba hanno contrastato in modo dose-dipendente l'iperglicemia da streptozotocina, che tuttavia è rimasta a valori di 406%, 396% e, rispettivamente, 294% superiore a quella dei controlli.

Sorprendentemente, invece, la somministrazione di berberina 44 mg/kg associata a banaba 3,5 mg/kg, è stata in grado di contenere la glicemia a valori di 126 mg/dl e cioè a valori quasi normali, superiori a quelli dei controlli soltanto del 24% con

una differenza non significativa rispetto ai controlli. Si tratta di un importante effetto sinergico che ha aumentato di 2,91 volte l'effetto atteso dalla semplice somma degli effetti ipoglicemizzanti di berberina 44 mg/kg e di banaba 3,5 mg/kg (cfr. Tabella 2 bis).

Si noti anche che in associazione berberina e banaba hanno esercitato effetti antiperglicemizzanti superiori a quelli delle sostanze singole a dosi 3 e, rispettivamente, 4,6 volte superiori.

Tabella 2 bis. Associazione Berberina e Banaba (con Cromo) *

Effetti sull'iperglicemia da streptozotocina

Somma di effetti	Effetto trovato	Aumento
-143	-417	2,91

* Berberina 44 mg/kg con Banaba 5,3 mg/kg e Cromo 0,0035 mg/kg

Conclusioni

Berberina e banaba si oppongono in modo sinergico alla riduzione del peso corporeo e alla reazione iperglicemica sviluppate nel ratto in seguito alla somministrazione intraperitoneale di streptozotocina. In particolare la somministrazione giornaliera orale di berberina 44 mg/kg e banaba 3,5 mg/kg, associate anche a cromo 0,0035 mg/kg, ha

contrastato in modo rilevante e statisticamente molto significativo la perdita di peso dei ratti e ha quasi normalizzato la grave iperglicemia indotta da streptozotocina.

Le dosi utilizzate nei ratti, estrapolate all'uomo equivalgono a dosi giornaliere di 500 mg di berberina cloruro, 40 mg di banaba e 40 mcg di cromo.

L'associazione di berberina con estratto di banaba e con un sale di cromo può quindi risultare utile nelle condizioni fisiopatologiche in cui sia opportuno o necessario esercitare un controllo sul peso corporeo, sulla glicemia, sulla colesterolemia, sulla trigliceridemia o sulla sindrome metabolica, coadiuvando provvedimenti dietetici e modificazioni di stile di vita adeguati a tal fine.

Esempi

Le formulazioni qui di seguito riportate illustrano possibili applicazioni pratiche della presente invenzione e come tali non devono essere ritenute, in alcun modo, limitative dell'invenzione stessa.

In particolare la composizione dell'invenzione può contenere, in dosi giornaliere per somministrazione orale, quantità efficaci di berberina da 150

mg a 1500 mg, di banaba da 10 a 120 mg acido corosolico da 0,40 mg a 12 mg, di ellagitannini da 3 mg a 90 mg e di sali di cromo da 0,01 mg a 0,4 mg come cromo elementare.

Per quanto riguarda gli eccipienti possono essere utilizzati altri eccipienti in alternativa a quelli esplicitamente menzionati nella presente invenzione, in dipendenza dalle esigenze formulativo-tecnologiche e che comunque possono essere scelti fra una larghissima serie di prodotti presenti sul mercato e ben noti agli esperti di tecnica farmaceutica e pertanto di nessuna originalità inventiva.

Esempio 1: Compresse per uso orale

Le formulazioni qui di seguito riportate, riguardano principi attivi ed eccipienti (con descrizione della corrispondente funzione tecnologica) che possono essere impiegati nella preparazione di compresse da utilizzarsi per la somministrazione orale dell'oggetto della presente invenzione.

La preparazione delle compresse richiede solo normali operazioni ben note a qualsiasi tecnico del settore e cioè:

- pesata dei singoli componenti la formulazione;
- preparazione della miscela di compressione in

un opportuno miscelatore;

- compressione della risultante miscela in un'opportuna comprimitrice automatica con ottenimento finale di compresse aventi forma e dimensioni compatibili con la via di somministrazione.

Compresse per uso orale. Formulazione 1

Principi Attivi	Quantità/compressa
Berberina e.s. ⁽¹⁾	278 mg
<i>Corrispondente a berberina</i>	<i>250 mg</i>
Banaba e.s. ⁽²⁾	20 mg
Cromo picolinato	0,16 mg
<i>Corrispondenti a cromo</i>	<i>0,020 mg</i>

⁽¹⁾ Titolo: 90% berberina

⁽²⁾ Contenente acido corosolico 1% con ellagitannini.

Eccipienti (*)	Funzione
Carbossimetilcellulosa sodica	Legante
Cellulosa microcristallina	Diluente/Disintegrante
Crosspovidone	Disintegrante
Magnesio stearato	Lubrificante/Antiaderente
Biossido di silicio	Adsorbente/Antiaderente
Talco	Lubrificante/Antiaderente

(*) Il tipo e le quantità assolute e relative degli eccipienti dipendono dalle dimensioni e forma del punzone di compressione, dal tipo di comprimitrice e dal sistema di caricamento delle polveri nella camera di compressione in essa installato.

Rivestimento

Per migliorare le qualità organolettiche e la stabilità delle compresse può essere utile il loro rivestimento che può essere ottenuto con uno dei tanti metodi ben noti ai tecnici del settore e pertanto di nessuna originalità inventiva. Per esempio si può utilizzare una miscela in acqua di idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, acido stearico, biossido di titanio e ossidi di ferro spruzzata in bassina sulle compresse scaldate a 40°C con flusso di aria calda.

Compresse per uso orale. Formulazione 2

Principi Attivi	Quantità/compressa
Berberina e.s. ⁽¹⁾	556 mg
<i>Corrispondente a berberina</i>	<i>500 mg</i>
Banaba e.s. ⁽²⁾	40 mg
Cromo picolinato	0,32 mg
<i>Corrispondenti a cromo</i>	<i>0,040 mg</i>

(1) Titolo: 90% berberina

(2) Contenente acido corosolico 1% e ellagitannini.

Eccipienti

Come per la Formulazione 1

Rivestimento

Come per la Formulazione 1

Esempio 2: Capsule dure per uso orale

Le formulazioni qui di seguito riportate concernono principi attivi ed eccipienti (con descrizione della corrispondente funzione tecnologica) che possono essere impiegati nella preparazione di capsule da utilizzarsi per la somministrazione orale dell'oggetto della presente invenzione.

La preparazione delle capsule richiede solo normali operazioni ben note a qualsiasi tecnico del settore e cioè:

- pesata dei singoli componenti la formulazione;
- setacciatura dei vari componenti della formulazione e preparazione della miscela da incapsulare in un opportuno miscelatore;
- riempimento finale in un'opercolatrice automatica in capsule dure di gelatina o di origine vegetale di dimensioni opportune e del colore desidera-

to.

Capsule dure per uso orale. Formulazione 1

Principi Attivi	Quantità/compressa
Berberina estratto secco ⁽¹⁾	278 mg
<i>(corrispondente a berberina)</i>	<i>(250 mg)</i>
Banaba ⁽²⁾	20 mg
Cromo picolinato	0,80 mg
<i>(corrispondenti a cromo)</i>	<i>(0,10 mg)</i>

⁽¹⁾ Titolo: 90% berberina

⁽²⁾ Con 1% acido corosolico e ellagitannini

Eccipienti*	Funzione
Cellulosa microcristallina	Diluente/Disintegrante
Talco	Lubrificante/Antiaderente

(*) Le quantità assolute e relative degli eccipienti dipendono dalla dimensione delle capsule utilizzate come veicolo di somministrazione e dal tipo/sistema di dosaggio installato sull'opercolatrice impiegata nella ripartizione in capsule della formulazione.

Esempio 3: Polvere per somministrazione orale

La formulazione qui di seguito riportata concerne principi attivi ed eccipienti (con descrizione della corrispondente funzione tecnologica) che possono essere impiegati nella formulazione di una

polvere per la preparazione di sospensioni estemporanee da assumere per via orale. La dose è incorporata in un'unica porzione di polvere racchiusa in una bustina termosaldata e costituita da uno strato esterno di carta, un'interfaccia di alluminio ed uno strato interno di polietilene.

Le operazioni di preparazione della forma farmaceutica in oggetto, ben note ed applicabili da qualsiasi staff tecnico del settore, sono essenzialmente le seguenti:

- pesata dei singoli componenti la formulazione;
- setacciatura dei vari componenti della formulazione e preparazione della miscela da incapsulare in un opportuno miscelatore;
- termoformatura delle bustine in un'opportuna linea automatica;
- riempimento e sigillatura delle bustine sulla stessa linea automatica, con ottenimento finale di bustine aventi la forma e le dimensioni desiderate e contenenti la polvere monodose per uso estemporaneo.

Polvere orale per sospensione estemporanea

Principi Attivi	Quantità/compressa
Berberina estratto secco ⁽¹⁾	556 mg

<i>(corrispondente a berberina)</i>	<i>(500 mg)</i>
Banaba ⁽²⁾	40 mg
Cromo picolinato	0,32 mg
<i>(corrispondenti a cromo)</i>	<i>(0,040 mg)</i>

⁽¹⁾ Titolo: 90% berberina

⁽²⁾ Con 1% acido corosolico e ellagitannini

Eccipienti (*)	Funzione
Sorbitolo	Diluente/Dolcificante
Acido citrico ¹	Esaltazione sapori
Polietilenglicole 4000	Lubrificante/Plastificante

(*) Le quantità assolute e relative degli eccipienti dipendono dal tipo di imbustinatrice impiegata e dalle dimensioni delle bustine.

Agenti aromatizzanti e dolcificanti possono essere aggiunti liberamente, a seconda delle preferenze.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione per somministrazione orale, comprendente berberina o un estratto vegetale contenente berberina in associazione con un estratto vegetale contenente acido corosolico ed ellagitannini.
2. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che comprende un'associazione di un estratto vegetale di berberina e di un estratto di *Lagerstroemia speciosa*.
3. Composizione secondo le rivendicazioni 1 o 2, caratterizzata dal fatto che comprende inoltre almeno un sale farmaceuticamente accettabile di cromo.
4. Composizione secondo la rivendicazione 3, caratterizzata dal fatto che detto almeno un sale di cromo è costituito da cromo picolinato.
5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, caratterizzata dal fatto che comprende inoltre almeno un sale di vanadio farmaceuticamente accettabile, preferibilmente vanadil solfato.
6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, in funzione del suo impiego per il trattamento terapeutico o di prevenzione dell'iper-

glicemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e/o della sindrome metabolica.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, in funzione del suo impiego per la prevenzione dello sviluppo di diabete in soggetti a rischio.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, in funzione del suo impiego per il controllo del peso corporeo e/o per il trattamento del sovrappeso.

9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6, 7 o 8, in cui il trattamento terapeutico, di controllo o prevenzione comprende la somministrazione di una quantità efficace di berberina in dosi da 150 mg a 2000 mg/die.

10. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6 a 9, in cui detto trattamento terapeutico, di controllo o prevenzione comprende la somministrazione di una quantità efficace di acido corosolico, in dosi da 0,4 mg a 20 mg/die.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6 a 10, in cui detto trattamento terapeutico, di controllo o prevenzione comprende la somministrazione di una quantità efficace di ellagitannini, in dosi da 3 mg a 90 mg/die.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6 a 11, contenente una quantità efficace per somministrazione orale di almeno un sale farmaceuticamente accettabile di cromo, ove detto trattamento terapeutico, di controllo o prevenzione comprende la somministrazione di detto sale di cromo in dosi equivalenti a da 0,01 mg a 0,40 mg/die di cromo elementare.

13. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in forma di compresse semplici o rivestite, capsule rigide o molli, polvere, granulato o liquida.

14. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, per la preparazione di un medicinale o di un integratore alimentare per il trattamento terapeutico, di controllo o prevenzione di condizioni di iperglicemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e/o della sindrome metabolica o per il controllo del peso corporeo.

15. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, per la preparazione di un medicinale o di un integratore alimentare per la prevenzione del diabete in soggetti a rischio.