



# Innovación en el área de los nutracéuticos botánicos: ASPECTOS CIENTIFICOS; REGULATORIOS Y PRODUCTIVOS

*Paolo Morazzoni*

Scientific Advisor

Indena S.p.A.  
Milano



# Indena S.p.A.

**Un siglo** (próximo año)

de I+D en el área botánica

# UNA COMPAÑÍA BASADA EN LA INVESTIGACION - ubicada en SETTALA

***Investigación de procesos:*** diseño, optimización y escalamiento de los procesos de manufactura industrial avanzados.

***Investigación Analítica:*** diseño, optimización y validación de métodos para mezclas complejas.



# UNA COMAÑIA BASADA EN LA INVESTIGACIÓN - MILANO

***Investigación de fórmulas:*** diseño, optimización y escalamiento de las formulaciones de ingredientes botánicos.

***Investigación de Productos:*** descubrimiento y desarrollo de nuevos productos activos derivados de plantas para la **salud & nutrición (S&N)**, fármacos y cosméticos.



*Mas de 120 familias de patentes y 700 artículos de investigación*

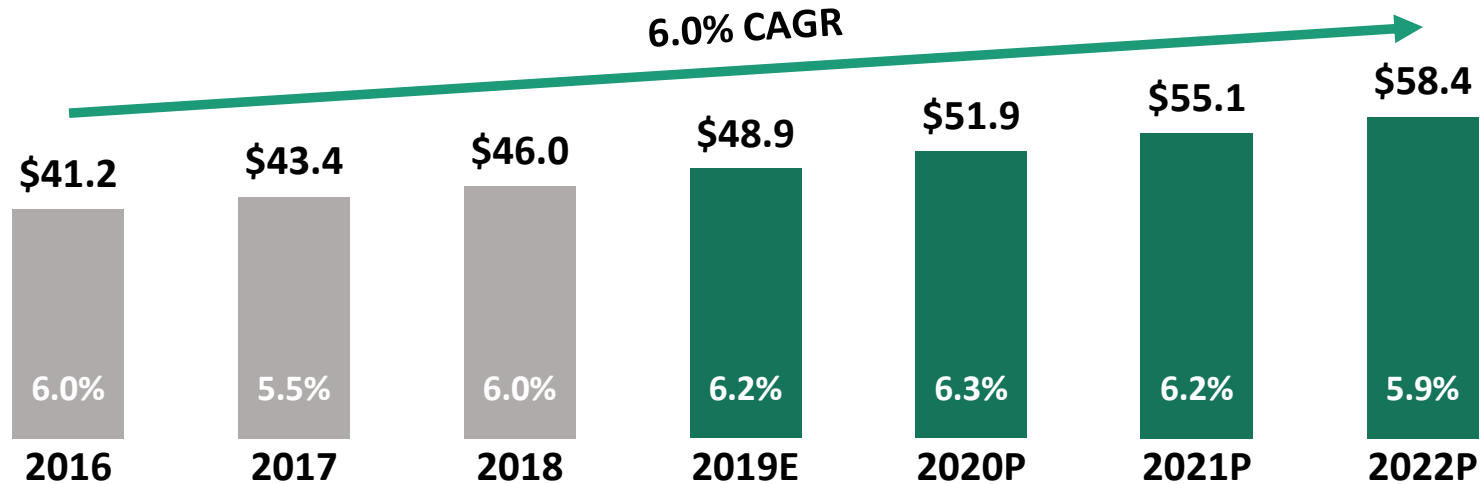
# INDENA: MISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN S&N



El foco es identificar **fitonutrientes** basados en un **sólido soporte científico** y el desarrollo de estos ingredientes **optimizando** sus beneficios biológicos para mejorar la **calidad de vida**

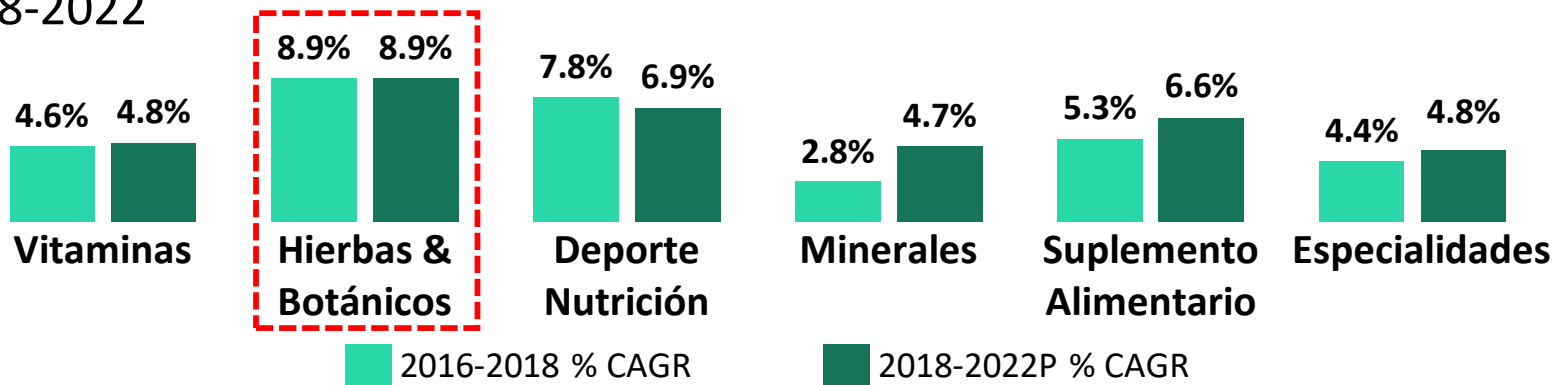
# Ventas de Suplementos en EE.UU.

(\$ en billones, % crecimiento)



## Crecimiento en Mercado Final – EE.UU.

Las hierbas & botánicos es la categoría con un crecimiento más significativo y que proyecta mantener su trayectoria de crecimiento a un 8.9% CAGR entre 2018-2022



# ENFOQUE DE INVESTIGACION DE INDENA EN S&N



EXTRACTOS COMESTIBLES O  
DE PLANTAS MEDICINALES

MOLÉCULAS COMESTIBLES  
O DE PLANTAS  
MEDICINALES

FORMULACIÓN  
DESARROLLO

MoA, FARMACOLOGIA,  
PK, PoC EN HUMANOS

# FOCO DE DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN DE INDENA EN S&N



Foco en plantas que:


- Son tradicionalmente usadas como alimento (plantas comestibles)
- Pueden beneficiarse del uso de tecnologías de extracción y de formulación patentables



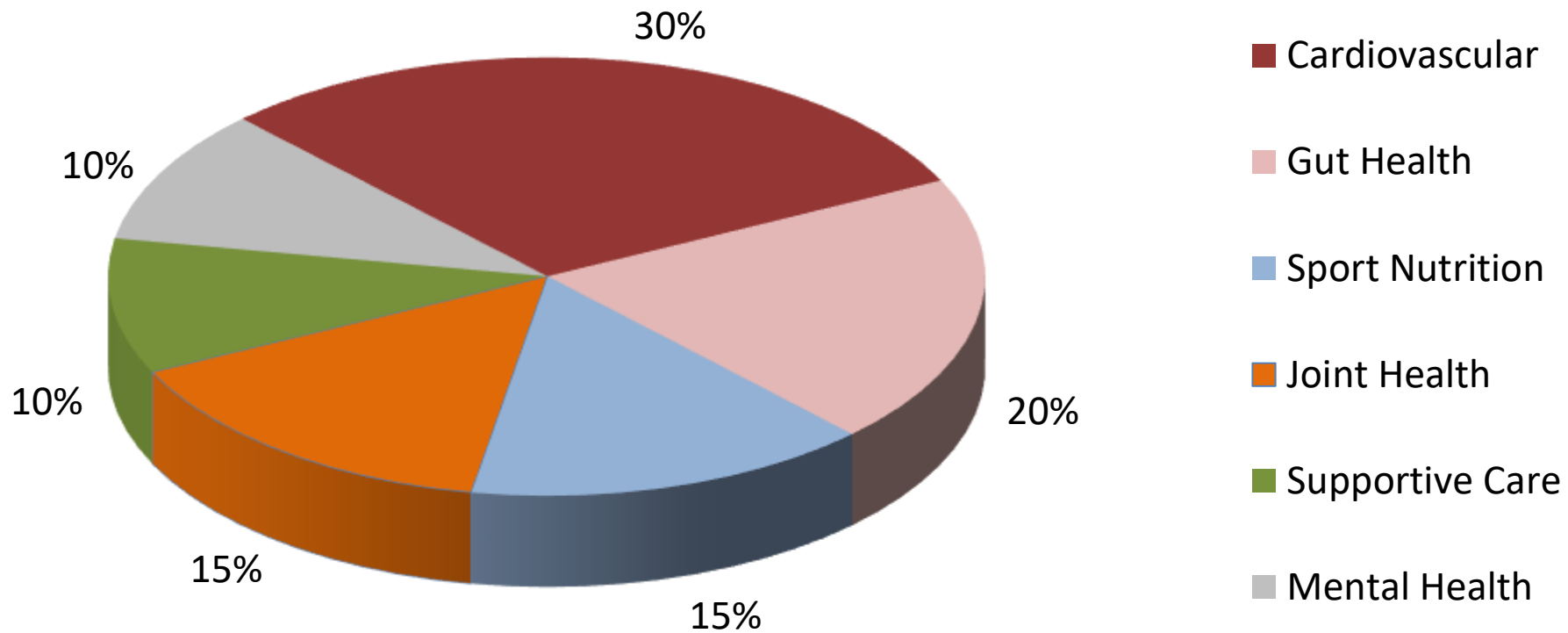
# RECIENTE DESARROLLO E INVESTIGACION DE INDENA EN H&N

Principales razones para focalizarse en plantas comestibles



- **Seguridad en su uso:** tradición, redescubrimiento de variedades ancestrales
- **Datos Epidemiológicos** asociados al consumo de un alimento
- **Evidencia biomédica básica** para constituyentes específicos 

# INVESTIGACIÓN DE INDENA EN S&N: ÁREAS



# INDENA: INVESTIGACIÓN EN S&N: RESULTADOS

<b>CARDIOVASCULAR</b>	Glucosa sanguínea Colesterol Presión arterial
<b>SALUD DIGESTIVA</b>	Dispepsia funcional IBS/IBD Microbiota
<b>SALUD MENTAL</b>	Deterioro cognitivo
<b>NUTRICION DEPORTIVA</b>	Inflamación saludable Performance Recuperación
<b>SALUD ARTICULAR</b>	Inflamación Dolor Cartílagos
<b>CUIDADOS PALIATIVOS (ONCOLOGIA)</b>	Soporte paliativo Prevención quimioterapia

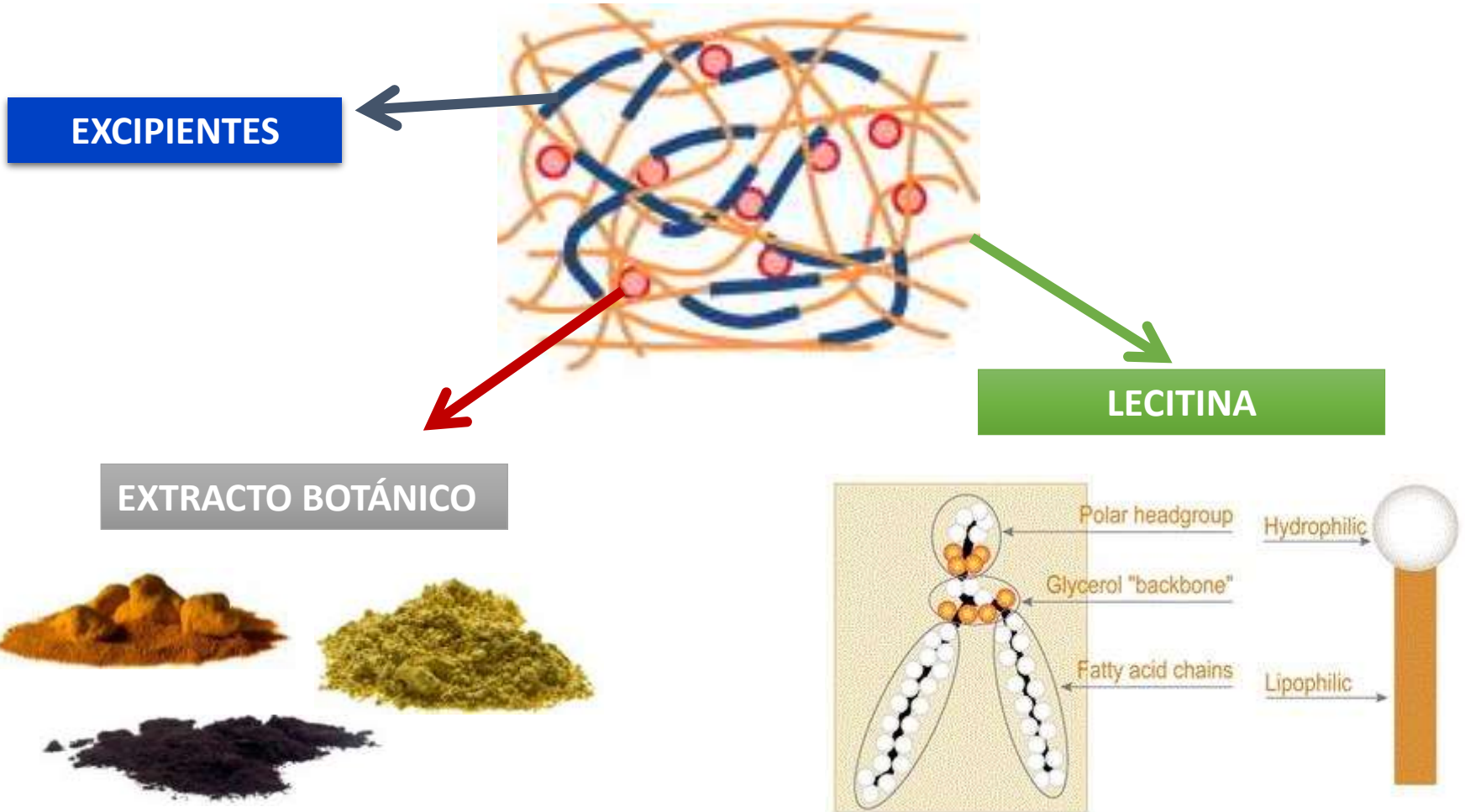
# INDENA INVESTIGACIÓN EN S&N: EJEMPLOS DE NUEVOS INGREDIENTES LANZADOS GLOBALMENTE

CARDIOVASCULAR	Vazguard™ (Bergamot phytosome®)
SALUD DIGESTIVA	Casperome® (Boswellia phytosome®)
NUTRICIÓN DEPORTIVA	Quercefit™ (Quercetin phytosome®)
SALUD ARTICULACIONES (INFLAMACIÓN)	Meriva® (Turmeric phytosome®)

# Phytosome® Tecnología

# QUE ES UN PHYTOSOME®?

Phytosome® nace como una dispersión de botánicos en lecitina,  
un surfactante dietario en un ratio de BNs/lecitina de 1:1 a 1:3



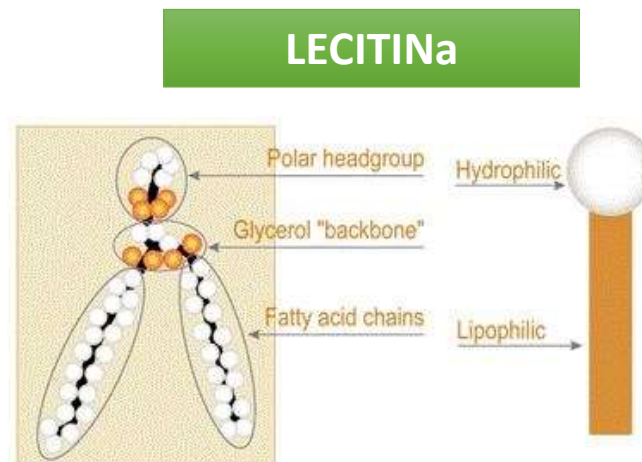
# CÓMO FUNCIONA UN PHYTOSOME®



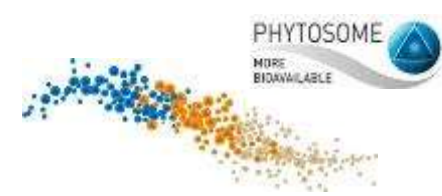
La lecitina es una molécula anfipática que consiste de un grupo cargado positivamente y de restos de acilo de cola neutrales

La presencia de moieties «ultra-interactivas» hace que la lecitina sea un *inhibidor de la autoagregación*, dispersando con moderación los compuestos solubles en una especie de estado sólido de emulsión

La lecitina es poco soluble en agua, pero es fácilmente absorbible (ej. A nivel intestinal), dejando los fitoquímicos en un estado disperso que se absorben más fácilmente



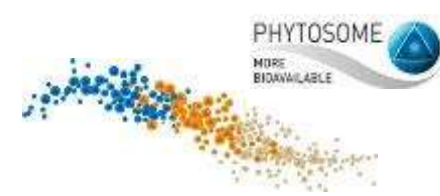
# PHYTOSOME®: ALGUNOS EJEMPLOS DE HISTORIAS EXITOSAS (1)



NOMBRE	ORIGEN BOTÁNICO	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
CASPEROME® BOSWELLIA PHYTOSOME®	<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr. - Resin	Respuesta inflamatoria saludable
GREENSELECT® PHYTOSOME GREEN TEA PHYTOSOME®	<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze - Young leaf	Actividad antioxidante, agente para pérdida de peso
LEUCOSELECT® PHYTOSOME® GRAPE SEED PHYTOSOME®	<i>Vitis vinifera</i> L. - Seed	Función cardiovascular saludable, protector UV, actividad antioxidante
SILYMARIN PHYTOSOME®	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. - Fruit	Hígado saludable, actividad antioxidante, Protector UV
SILIPHOS® SILYBIN PHYTOSOME®	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. - Fruit	Hígado saludable
QUERCEFIT™ QUERCETIN PHYTOSOME®	<i>Sophora Japonica</i> - Flower buds	Nutrición deportiva
VAZGUARD™ BERGAMOT PHYTOSOME®	<i>Citrus Bergamia</i> Risso & Poiteau - Juice	Cardiovascular



# PHYTOSOME®: SOME EXAMPLES OF A SUCCESSFUL STORY (2)



NOMBRE	ORIGEN BOTÁNICO	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
UBIQSOME® COENZYME Q10 PHYTOSOME®		Nutrición Deportiva
REXATROL® RESVERATROL PHYTOSOME®	<i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc. - Rhizome	Actividad antioxidante, Anti envejecimiento, Modulador Sirt 1
CENTELLA ASIÁTICA SELECTED TRITERPENES PHYTOSOME®	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban - Leaf	Reestructurante de colágeno agente antiarrugas
GINKGOSELECT® PHYTOSOME® GINKGO BILOBA PHYTOSOME®	<i>Ginkgo biloba</i> L. - Leaf	Potenciador de la cognición y la circulación, Actividad antioxidante, Vasocinética
VIRTIVA® - GINKGO BILOBA PHOSPHATIDYLSERINE PHYTOSOME®	<i>Ginkgo biloba</i> L. - Leaf	Potenciador cognitive
GINSELECT® PHYTOSOME® GINSENG IDB PHYTOSOME®	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer - Root	Adaptógeno, Tónico, Mejora la elasticidad de la piel
MERIVA® TURMERIC PHYTOSOME®	<i>Curcuma longa</i> L. - Rhizome	Salud de articulaciones, respuesta inflamatoria saludable, calmante

# **Curcuminoides: Temas Farmacocinéticos**



# LA CURCUMINA TIENE UNA FARMACOCINÉTICA CRÍTICA EN ANIMALES EXPERIMENTALES Y EN HUMANOS

- ➔ **Absorción extremadamente baja por vía oral**
- ➔ **Una alta conjugación metabólica (sulfatación y glucuronidación) y reducción**
- ➔ **Rápida eliminación del organismo**

# MERIVA® COMPOSICIÓN



Componente	Cantidad (%)
<b><i>Curcuma longa</i> extracto (&gt;95%)</b>	<b>20.0</b>
<b>Lecitina (de soya o girasol)</b>	<b>40.0</b>
<b>Celulosa microcristalina</b>	<b>40.0</b>

**MERIVA<sup>®</sup>:**

**Farmacocinética, toxicología y  
actualización clínica**

# Comparative Absorption of a Standardized Curcuminoid Mixture and Its Lecithin Formulation

John Cuomo,<sup>\*,†</sup> Giovanni Appendino,<sup>\*,‡</sup> Adam S. Dern,<sup>†</sup> Erik Schneider,<sup>†</sup> Toni P. McKinnon,<sup>†</sup>  
Mark J. Brown,<sup>†</sup> Stefano Togni,<sup>§</sup> and Brian M. Dixon<sup>†</sup>

<sup>†</sup>USANA Health Sciences, Inc., 3838 West Parkway Boulevard, Salt Lake City, Utah 84120, United States

<sup>‡</sup>Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Via Bovio 6, 28100, Novara, Italy

<sup>§</sup>Indena S.p.A., Viale Ortles 12, 20139 Milano, Italy

# DISEÑO DEL ESTUDIO

## Naturaleza del estudio

Randomizado, doble-ciego, cross-over

## Dosis

1800 mg curcumina no conjugada vs 209 and 376 mg curcumina as MERIVA®  
(ca 1 g y 1.75 g MERIVA®)

## Participantes

9 adultos sanos

## Objetivo Principal

Niveles plasmáticos de los 3 principales conjugados de curcuminoides

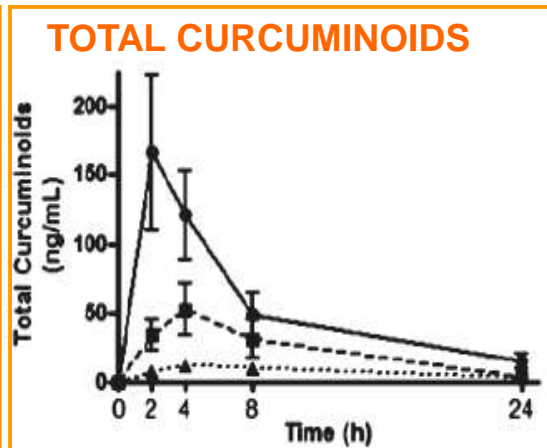
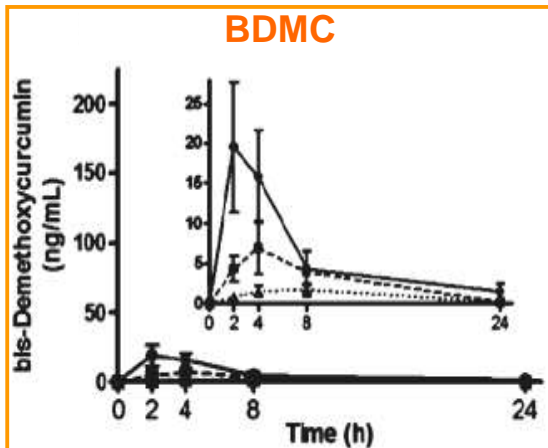
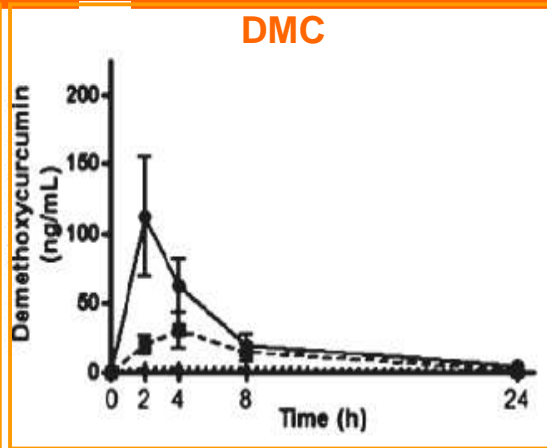
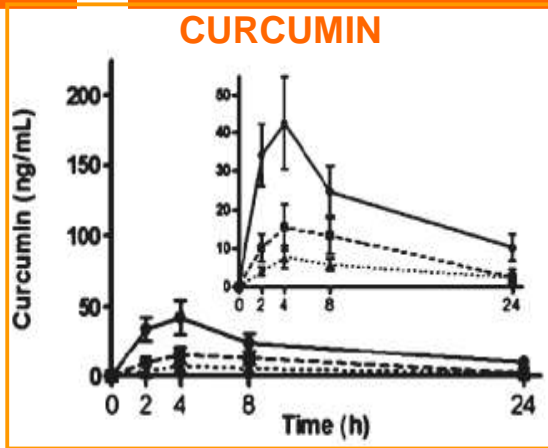
## Método analítico

HPLC-MS

## Esquema

- Ayuno nocturno y toma de sangre como línea basal
- Administración de un desayuno liviano
- Toma de sangre y análisis

# Niveles promedio de curcumina, demetoxicurcumina (DMC), bisdemetoxicurcumina (BDMC) y curcuminoides totales en 9 voluntarios sanos después de la ingesta oral de MERIVA® vs curcumina



- MERIVA® 376 mg total curcumidoids
- MERIVA® 209 mg total curcumidoids
- ▲ UNFORMULATED CURCUMIN 1800 mg total curcumidoids



# LA FORMULACIÓN CON LECITINA AUMENTA LA ABSORCIÓN DE CURCUMINOIDES, PERO EN DIFERENTE MEDIDA



Producto	Ref.	Dosis baja MERIVA® (relative absorption)	Dosis alta MERIVA® (relative absorption)
Curcumina	1	17.5	19.2
<b>DMC</b>	1	55.5	<b>68.3</b>
BDMC	1	51.3	56.8
Curcuminoides totales	1	27.2	31.5

**INDEPENDIENTE DE LA DOSIS, DMC ES EL MAYOR CURCUMINOIDE EN MERIVA®.**

# TOXICOLOGIA DE MERIVA®



## 3-meses Toxicidad Oral (Dosis repetida)

**NOAEL en ratas es mayor a 3000 mg/kg/día**

**Ingesta diaria aceptable en humanos, asumiendo 70 kg peso/persona,  
es mayor a 2.1 g/día (Margen Seguridad = 100)**

**De acuerdo a la EFSA la ADI es  
3 mg/kg/día ~ 210 mg/día (70 kg humano)**



Data from Research Toxicology Centre S.p.A.  
Pomezia, Roma, Italy

# 35 ESTUDIO CLÍNICOS POSITIVOS



AREA TERAPEUTICA	Nº DE ESTUDIOS
SALUD DE ARTICULACIONES Y HUESOS	4
ENVEJECIMIENTO SALUDABLE (SARCOPENIA)	1
TRASTORNOS OCULARES	5
TRASTORNOS DE LA PIEL (PSORIASIS)	1
DIABETES	3
SALUD DE HIGADO (NAFLD)	2
SALUD CARDIOVASCULAR	1
SALUD GASTROINTESTINAL	1
SALUD RESPIRATORIA (pediatrica)	1
SALUD DE PROSTATA (BPH)	1
MANEJO DOLOR	1
SALUD DE RIÑÓN	3
NUTRICION DEPORTIVA	2
AGENTE DIAGNOSTICO (AD)	1
SOPORTE PALIATIVO	7
INTERACCIÓN CON DROGAS	1
<i>+ 1 Human pharmacokinetic ; + 2 reviews</i>	<b>TOTAL</b> <b>35</b>

# MERIVA®

## INTERACCIONES POTENCIALES CON DROGAS DE PRESCRIPCIÓN

**A pesar de que MERIVA® ha mostrado una tolerabilidad clínica óptima en varios estudios, un estudio clínico dirigido y transversal es considerado clave para elucidar las potenciales interacciones con drogas de prescripción.**

# MERIVA® E INTERACCIÓN CON DROGAS

## Interaction study between antiplatelet agents, anticoagulants, thyroid replacement therapy and a bioavailable formulation of curcumin (Meriva®)

S. HU<sup>1,2</sup>, G. BELCARO<sup>1,2</sup>, M. DUGALL<sup>1,2</sup>, P. PETERZAN<sup>1,2</sup>, M. HOSOI<sup>1,2</sup>, A. LEDDA<sup>1,2</sup>, A. RIVA<sup>3</sup>, L. GIACOMELLI<sup>4</sup>, S. TOGNI<sup>3</sup>, R. EGGENHOFFNER<sup>4</sup>, R. COTELLESE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine and Biotechnological Sciences Biomedical Science, Irvine 3 Labs, Circulation Sciences, Chieti-Pescara University, Chieti-Pescara, Italy

<sup>2</sup>The International Agency For Pharma Standard Supplements (IAPSS)

<sup>3</sup>Indena S.p.A, Milan, Italy

<sup>4</sup>Department of Surgical Science and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Genoa, Italy



[Eur Rev Med Pharmacol Sci.](https://doi.org/10.26355/eurrev_201808_15647) 2018 Aug;22(15):5042-5046. doi: 10.26355/eurrev\_201808\_15647

# MERIVA® E INTERACCIONES CON DROGAS

## CONCLUSIONES

Resultados de estudios clínicos de no interacción sugieren que MERIVA® no interfiere con la actividad antiplaquetaria de los agentes antiplaquetarios más comunes y tampoco altera los valores INR en pacientes estables, asumiendo warfarina o dabigatran.

Del mismo modo, las dosis de LT4 no necesitan ser ajustadas en caso de tratamiento complementario con MERIVA®.



[Eur Rev Med Pharmacol Sci](https://doi.org/10.26355/eurrev_201808_15647). 2018 Aug;22(15):5042-5046. doi: 10.26355/eurrev\_201808\_15647

# COMENTARIOS CONCLUYENTES

- 1. S&N es un área competitiva y con un crecimiento rápido a nivel global**
- 2. En este escenario, los productos herbarios representan una parte importante del mercado**
- 3. El respeto de las directrices internacionales, tanto para el abastecimiento botánico (cGAP) como para el desarrollo industrial (GMP), constituye la base para "jugar el juego" correctamente.**
- 4. La innovación juega un rol clave y estratégico para las compañías en su desarrollo y supervivencia**
- 5. La documentación preclínica y clínica de seguridad y eficacia serán cada vez más y más necesarias.**



**INDENA  
TODAY**

Follow us on:

