

Luprenol™

La natura a sostegno della donna

Oggi le donne si avvicinano alla mezza età in modo più consapevole rispetto alle generazioni precedenti, anche perché la società suggerisce nuovi codici di invecchiamento: il benessere olistico e una migliore informazione suggeriscono molteplici soluzioni grazie alle quali le donne affrontano la menopausa in modo più sereno. Già dai 45 anni la donna può entrare in premenopausa, periodo che può durare dai 7 ai 10 anni. A causa delle fluttuazioni degli estrogeni, durante questa fase i sintomi sono più intensi. Entrando pienamente in menopausa, i livelli di estrogeni diminuiscono evidenziando i segni dell'invecchiamento, come ad esempio il calo del collagene a livello epidermico e i cambiamenti nel ciclo del capello. Per ridurre i fastidiosi sintomi legati alla menopausa la medicina tradizionale propone la terapia ormonale, ma moltissime donne cercano aiuto nella fitoterapia. **Luprenol™** è un prodotto naturale, sicuro ed efficace a base di luppolo, che contiene fitoestrogeni (1): a differenza degli isoflavoni della soia, alternativa usata contro le vampate di calore, l'8-Prenylnaringenine (8-PN) in cui è titolato Luprenol™ ha un'attività estrogenica 100 volte maggiore, agisce più velocemente e viene assorbita direttamente senza coinvolgere il microbiota intestinale. Luprenol™ è prodotto da *Biosearch Life* e distribuito in Italia da *Bregaglio Nutra Specialties Division*.

COMPOSIZIONE E SPECIFICHE TECNICHE

Il luppolo (*Humulus lupulus* L.) è una pianta rampicante appartenente alla famiglia delle Cannabaceae, di cui ven-

gono coltivate solo le piante femminili. L'infiorescenza del luppolo è chiamata strobilo e per la produzione di Luprenol™, estratto standardizzato allo 0,03% di 8-Prenylnaringenine (8-PN), sono utilizzate le infiorescenze femminili fresche.

Il luppolo usato per la produzione di Luprenol™ è di provenienza europea; la sua lavorazione invece avviene nei siti produttivi di Biosearch Life in Spagna, assicurando così l'origine europea del prodotto.

Le caratteristiche tecniche di Luprenol™ sono riportate in *Tabella 1*.

MECCANISMO D'AZIONE

I meccanismi alla base delle vampate di calore in menopausa sono poco conosciuti; si presume derivino da disturbi dei centri di termoregolazione dell'ipotalamo, aggravati dal calo degli estrogeni che inducono il cervello a pensare di avere troppo caldo: in risposta l'ipotalamo cerca di raffreddare il corpo aprendo i vasi sanguigni e le ghiandole sudoripare.

L'attività estrogenica della 8-PN è stata confermata da diversi studi: viene spesso paragonata al 17β estradiolo (ormone importantissimo per la donna perché interviene nelle funzioni sessuali sia primarie che secondarie) per il legame con entrambi i recettori di estrogeni ERα ed ERβ.

L'azione della 8-PN sulle vampate di calore è stata studiata su un modello di ratto dove la temperatura cutanea della coda (TST) è aumentata dopo la sospensione degli estrogeni indotta da ovariectomia (2).

BREGAGLIO NUTRA SPECIALTIES DIVISION - BIOSEARCH LIFE

Andrea Poli

tel 039 492133

nutra.bregaglio@outlook.it

www.bregaglio.eu



Bregaglio Nutra Specialties Division *in a nutshell*

Da oltre trent'anni il mondo di Bregaglio incontra l'industria cosmetica e farmaceutica con la propria sensibilità ed esperienza nella distribuzione di materie prime.

Nutra Specialties Division è l'area aziendale che si occupa di benessere con una linea di selezionate materie prime per la produzione di integratori alimentari.

Biosearch Life *in a nutshell*

Biosearch Life, società spagnola esperta in biotecnologie e focalizzata sulla fornitura di soluzioni innovative in tutto il mondo, è presente in tutti i principali mercati internazionali nei settori farmaceutico e nutraceutico, e fornisce un'ampia gamma di prodotti e servizi di alta qualità che ruotano intorno al concetto di vita sana.

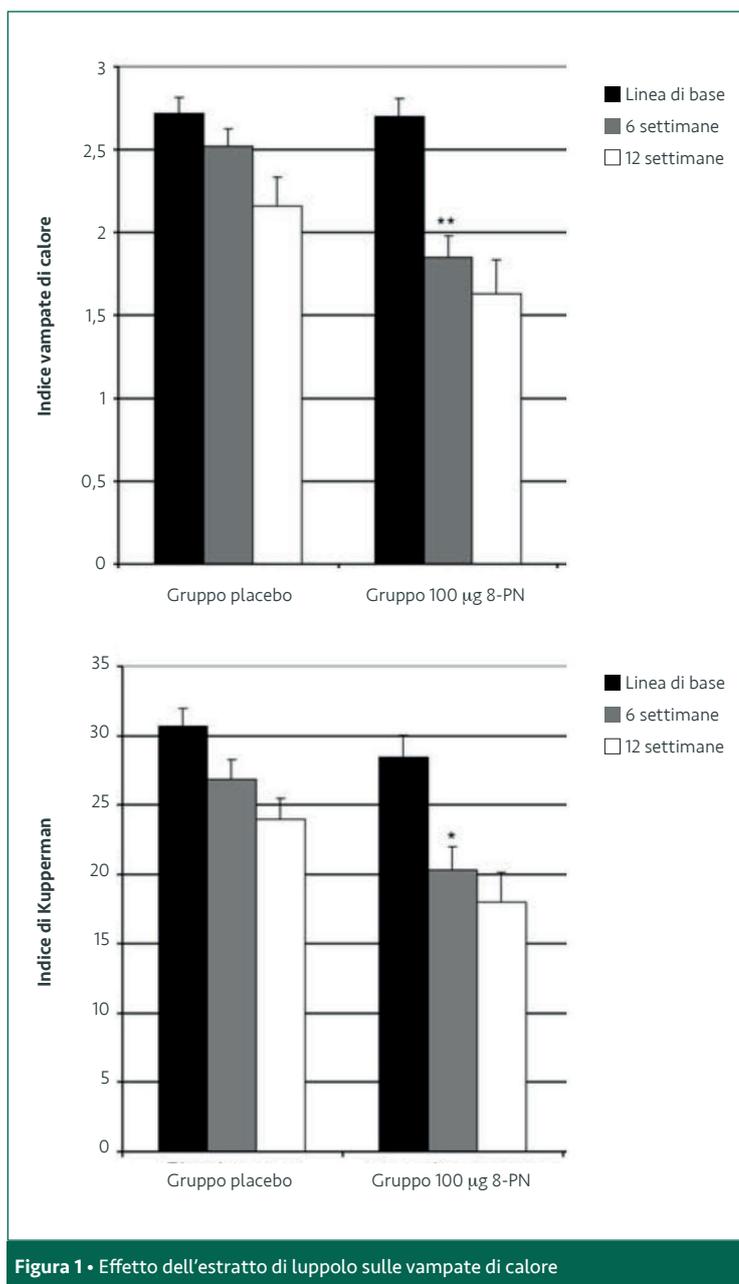
Gli agonisti specifici per ERα ed ERβ, rispettivamente PPT (100 μg/kg) e DPN (60 μg/kg), hanno invertito significativamente l'aumento della TST nei ratti ovariectomizzati.

La somministrazione sottocutanea giornaliera di 17β-estradiolo (E2; 4 μg/kg) o di 8-PN (400 μg/kg) ha ridotto significativamente la TST elevata dopo 2 giorni di trattamento.

La co-somministrazione sottocute di E2 o 8-PN con l'antagonista del recettore degli estrogeni ICI 162,780 (200 μg/kg), che si pensa non attraversi la barriera ematoencefalica, ha com-

Caratteristiche Organolettiche	
Aspetto	Polvere
Colore	Verde
Odore	Caratteristico
Contaminanti	
<i>Solventi (ppm)</i>	
Esano	≤290
Etanolo	≤5000
Metanolo	≤3000
Acetone	≤5000
Acetato di etile	≤5000
<i>Metalli pesanti (mg/kg)</i>	
Arsenico	≤2
Piombo	≤3
Cadmio	≤1
Mercurio	≤0,1
Caratteristiche Microbiologiche	
Microrganismi aerobici totali (UFC/g)	Da 0 a 10.000
Lieviti e muffe (UFC/g)	Da 0 a 500
Batteri Gram-negativi bile-resistenti	Da 0 a 100
<i>Escherichia coli</i> (UFC/g)	Assente in 1 g
<i>Salmonella</i> (UFC/g)	Assente in 25 g
<i>Aflatossine (µg/kg)</i>	
Aflatossine B1	≤2
Aflatossine B1+B2+G1+G2	≤4
Stabilità e Conservazione	
Conservare tra 10°C e 25°C al riparo da luce e umidità	
<i>Shelf-life</i> : 6 mesi dalla data di produzione	

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di Luprenol™



pletamente bloccato l'effetto di E2 e 8-PN sulla TST. Queste osservazioni suggeriscono che la regolazione della risposta vasomotoria da estrogeni e fitoestrogeni sia mediata in parte da meccanismi periferici che coinvolgono sia ER α che ER β .

Lo studio citato mostra la capacità dell'8-PN di invertire i disturbi della termoregolazione nei ratti ovariectomizzati (menopausa chirurgica), confermando i rapporti clinici esistenti secondo cui la 8-PN è efficace nell'alleviare i sintomi della menopausa.

EFFICACIA

Diversi sono gli studi clinici sull'efficacia del lippolo a contrasto della sindrome climaterica. Ne citiamo due particolarmente significativi.

È dimostrato (3) che un estratto di lippolo standardizzato in 8-PN (100 o 250 µg) abbia avuto effetti favorevoli sui sintomi vasomotori e altri disturbi della menopausa. Lo studio controllato con placebo è stato condotto per 12 settimane su 67 donne in menopausa che hanno assunto rispettivamente

estratto di lippolo o placebo.

Le risposte sono state valutate con un indice di Kupperman modificato (KI) e un questionario per i soggetti. Entrambi i gruppi hanno mostrato una significativa riduzione del KI sia dopo 6 che dopo 12 settimane (Fig.1). L'estratto di lippolo a 100 µg 8-PN presentava valori superiori al placebo dopo 6 settimane ($p=0,023$) ma non dopo 12 settimane ($p=0,086$). Non è stato possibile stabilire relazioni dose-risposta, poiché la dose più alta (250 µg) era meno attiva della dose più bassa sia dopo 6 che

dopo 12 settimane. Tuttavia, c'è stata una diminuzione più rapida del KI per entrambi i gruppi attivi rispetto al placebo. In particolare, la diminuzione del punteggio delle vampate di calore (isolato dal KI) è risultata significativa per entrambi i gruppi di trattamento dopo 6 settimane ($p < 0,01$) rispetto al placebo. I risultati del questionario delle pazienti erano coerenti con quelli del KI, con gli effetti più pronunciati osservati per il trattamento con 100 µg.

Un secondo studio clinico (4) di 16 settimane su 36 donne in menopausa ha valutato l'efficacia di un estratto di luppolo standardizzato a 100 µg di 8-PN/die sui disagi della menopausa. Le partecipanti sono state assegnate casualmente al placebo o all'estratto per un periodo di otto settimane, dopodiché i trattamenti sono stati scambiati per altre otto settimane. Il *Kupperman Index* (KI), la *Menopause Rating Scale* (MRS) e la *Visual Analogue Scale* (VAS) multifattoriale sono stati valutati al basale a 8 e a 16 settimane.

Dopo 8 settimane, sia l'estratto che il placebo hanno migliorato significativamente tutti i valori rispetto al basale, con riduzioni medie poco più elevate per il placebo rispetto all'estratto. Dopo 16 settimane, solo l'estratto assunto dopo il placebo ha ulteriormente ridotto tutti i valori, mentre il placebo assunto dopo l'estratto ha determinato un aumento di tutti i valori (Tab.2). In conclusione, il primo periodo di trattamento ha portato a riduzioni simili dei disturbi in entrambi i gruppi, mentre i risultati del secondo

Risultati	Estratto → Placebo		Placebo → Estratto	
	8 settimane	16 settimane	8 settimane	16 settimane
KI	19,9±10,1	22,4±7,5	18,2±8,5	15,9±10,3
MRS	20,6±4,6	21,4±4,9	18,3±4,3	17,9±4,9
VAS	135,1±87,4	146,6±76	115,8±77,7	95,2±68,9

Tabella 2 • La combinazione placebo/estratto ha portato alla riduzione di tutti i valori considerati

periodo di trattamento evidenziano la superiorità dell'estratto di luppolo standardizzato rispetto al placebo. Pertanto, i preparati di fitoestrogeni contenenti estratto di luppolo standardizzato possono fornire un'ottima alternativa alle donne che cercano sollievo dai sintomi vasomotori lievi.

SICUREZZA

Il luppolo è sicuro e non tossico, e non presenta effetti negativi significativi. Il suo profilo di sicurezza è confermato nel Rapporto di Valutazione dell'EMA (5).

Studi clinici e di farmacocinetica umana mostrano una buona tollerabilità anche a dosi elevate di 8-PN, non registrando alcun effetto avverso (3,4).

APPLICAZIONI E MODALITÀ D'USO

La 8-PN non presenta periodi di latenza, agendo così più velocemente degli isoflavoni nella rapidità di azione.

La dose di 8-PN approvata e raccomandata dall'EMA è di 100 µg/die; l'as-

sunzione raccomandata di Luprenol™ standardizzato allo 0,03% in 8-PN è di 335 mg/die.

Bibliografia

- Ososki AL, Kennelly EJ (2003) Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res* 17(8):845-869
- Bowe J, Feng Li X, Kinsey-Jones J et al (2006) The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J Endocrinol* 191(2):399-405
- Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H et al (2005) A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 54(2):164-175
- Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S et al (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine* 17(6):389-396
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) (2014) Assessment report on *Humulus lupulus* L., flos - Articles 16d (1), 16f and 16h of Directive 2001/83/EC