

LamiriDOSIN

Complemento alimenticio



1 NOMBRE DEL PRODUCTO

Lamiridosin Complemento Alimenticio.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1. Descripción general

Los principios activos contenidos en este complemento alimenticio son Flavonoides, Catequinas y Lamiridosin. Los flavonoides son polifenoles de origen vegetal que han mostrado múltiples efectos beneficiosos debido a sus propiedades como antioxidantes, quelando los radicales libres. Los flavonoides a su vez han dado respuestas positivas sobre su capacidad antialérgica, e inmunomoduladora, así como antiproliferativa. Las Catequinas son flavonoides entre cuyas propiedades principales destacan la de actuar como antiinflamatorio, inmuno regulador y hepatoprotector. El Lamiridosin es un aglicano de iridoide, que ha mostrado en estudios in vitro e in vivo cierta capacidad hepatoprotectora y antiviral contra el virus de la hepatitis C.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula contiene 120mg Caléndula (0,48-1,2 mg en Flavonoides), 70 mg Agrimonia (0,7mg en Catequinas) y 70 mg Ortiga (0,7 mg en Lamiridosin).

3 FORMA FARMACEUTICA

Cápsulas de gelatina blanda.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Favorece la eliminación de toxinas, refuerza las defensas naturales y ayuda a depurar el organismo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Adultos: 1 cápsula cada doce horas.

Forma de administración:

Administración vía oral

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los Flavonoides, Catequinas o Lamiridosin o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

No hay información disponible acerca del efecto de este complemento alimenticio en población pediátrica.

4.5. Interacciones con medicamentos y otras forma de interacción

Puede disminuir el efecto los sustrato del citocromo P450 1A2, como son la Clorzapina (Clorazil), Ciclobenzaprinas (Flexexil), Haloperidol (Haldol).

Puede potenciar la acción de la UDP-glucuroniltransferasa 1A1, por lo que puede aumentar la acción de medicamentos dependientes de esta enzima, como el Acetaminofen (Tyenol), Estrógenos y Anticonceptivos Orales.

Puede inhibir el metabolismo de la Aromatasa, potenciando los efectos de los medicamentos que metaboliza como son Aminoglutamida, (Cytroden), Anastrozole (Arimidex), Exemestano (Aromasin), Letrozol (Femara).

Ciclosporina, prolonga sus niveles plasmáticos y prolonga su vida media.

Inhibe el citocromo P450 2C8, aumentando los niveles séricos de sus metabolitos como el Placlitaxel.

Inhibe el citocromo P450 2D6, aumentando los niveles séricos de sus metabolitos y por lo tanto incrementado sus efectos estos sustratos son Codeína, flecainida o Haroperidol.

Advertencia sobre excipientes

No debe superarse la dosis recomendada diaria (2 cápsulas).

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No existen evidencias que ninguno de los ingredientes puedan producir daño fetal, pese a esto el complemento debe utilizarse durante el embarazo solo si es necesario.

Los componentes pueden pasar a la leche materna, debe administrarse con precaución durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas

No se han descrito evidencias de que Lamiridosin complemento alimenticio pueda influir negativamente sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

4.8. Reacciones adversas

No se han descrito en bibliografía.

5 PROPIEDADES

5.1. Lamiridosin

Bajo la denominación de iridoides se agrupan una serie de monoterpenos bicíclicos (C₁₀) derivados biosintéticamente del monoterpeno geraniol, que presentan como estructura básica común un ciclopentapirano denominado iridano, por haberse detectado la primera vez en unas hormigas pertenecientes al género *Iridomirmex*. Estos compuestos pueden encontrarse como estructuras abiertas (secoiridoides) o cerradas (iridoides) generalmente en forma heterosídica, mayoritariamente como glucósidos.

Existen una serie de plantas que se emplean por sus propiedades farmacológicas precisamente porque algunos de sus principios activos son de naturaleza iridoídica. Entre las más importantes destacan harpagofito, valeriana y genciana, de las cuales se utilizan los órganos subterráneos y, las hojas de olivo.

La denominación Lamiridosin se refiere a la forma activa del iridoide Lamiridoside, un aglicano del Lamiridoside, que se obtiene a partir de éste, bien mediante métodos naturales bien de forma sintética.

Los iridoides representan un grupo de compuestos monoterpenos que se encuentran de forma habitual en la naturaleza como Glicósidos, cuando son sometidos a una hidrólisis enzimática, siendo las enzimas utilizadas del tipo azúcar hidrolasa como la β -glucosidasa. En este caso se pierde una molécula de glucosa y se obtiene el aglicano como producto de la hidrólisis. Estos compuestos parecen mostrar una mayor actividad biológica que los glicósidos originales.

El Lamiridosin se obtiene a partir del extracto acuoso de *Lamium album*, más concretamente de las sumidades floridas. El extracto se obtiene por la maceración de la planta seca durante 24 horas en agua deionizada. Este proceso lleva al aislamiento de dos epímeros inseparables incluso por técnicas de cromatografía como HPLC (High Performance Liquid Chromatography), que se encuentran en un ratio 1:1. Estos compuestos no han sido previamente referenciados como compuestos aislados, entidades preparadas química o enzimáticamente, por lo que son considerados compuestos nuevos.

Se ha observado que si se realiza la extracción alcohólica el compuesto que se obtiene es Lamalbid que no se obtiene cuando la extracción se realiza en agua. Este fenómeno puede deberse a que cuando la extracción es llevada a cabo en agua, se produce la hidrólisis del glucósido por las enzimas presentes en la matriz de la planta, mientras que el metanol inactiva estas enzimas.

5.2. Flavonoides y Catequinas

Los flavonoides son compuestos fenólicos constituyentes de la parte no energética de la dieta humana, son pigmentos naturales presentes en los vegetales, semillas, frutas y bebidas como vino y cerveza. En un principio fueron consideradas sustancias sin acción beneficiosa para la salud humana,

pero más tarde se demostró que presentan múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres.

Fueron descubiertos en 1930, por el premio Nobel Szent-György. En un principio se les asimiló a vitaminas hidrosolubles, sin embargo este hecho no pudo ser confirmado y en la década de 1950 se abandonó esta denominación.

Los Flavonoides contienen en su estructura un número variable de grupos hidroxilo fenólicos y presentan excelentes propiedades de quelación de hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una elevada capacidad antioxidante, que va dirigida de forma fundamental a los radicales hidroxilo y superóxido, especies altamente reactivas implicadas en el inicio de la peroxidación lipídica.

Son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común difenil-pirano (C₆-C₃-C₆), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico). Esta estructura básica permite una multitud de patrones de sustitución y variaciones en el anillo C. En función de sus características estructurales se pueden clasificar en:

- Flavanos, como la catequina, con un grupo –OH en posición 3 del anillo C
- Flavonoles, representados por la quercetina, que posee un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y un grupo hidroxilo en posición C3.
- Flavonas, como la diosmetina, que poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición 3.
- Antocianidinas, poseen el grupo hidroxilo en posición 3 pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C.

Las tres características más importantes para su función son la presencia en el anillo B de la estructura catecol u O-dihidroxi, la presencia de un doble enlace en posición 2,3 y por último la presencia de grupos hidroxilo en posición 3 y 5. Pueden presentar todas ellas como la quercetina o bien solo una de ellas como la catequina. Por regla general se encuentran unidos a ellos un glucido presentándose como un O-glicosido, mientras que la parte no glucídica se denomina aglicona. Los Glicósidos son más solubles en agua y menos reactivos frente a radicales libres que las agliconas o los flavonoides respectivos.

Los flavonoides pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas, y ADN; quelar iones metálicos de la zona de transición tales como el Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, catalizar el transporte de electrones, depurar radicales libres. Debido a esto se han descrito efectos protectores en diversas patologías tales como Diabetes mellitus, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal, e inflamaciones. Entre otras propiedades destacables son su capacidad para actuar como antiviral, y antialérgicas, así como sus propiedades, inmunomoduladores, antitrombóticas y antiinflamatoria.

Se han llevado a cabo estudios para determinar su capacidad para aliviar los procesos alérgicos, determinando que la quercetina y la catequina son capaces de prevenir las reacciones alérgicas inducidas por histamina, inhibiendo la liberación de esta a los basófilos y mastocitos, también presenta la capacidad de incrementar el tiempo de circulación e los corticoides en sangre.

Los extractos de caléndula han mostrado capacidades inmunomoduladora, en el sentido, de favorecer el equilibrio regulatorio y la respuesta final integrada del sistema inmune para prevenir o ayudar una disfunción del mismo.

Sobre los flavonoides se han llevado a cabo estudios sobre su capacidad antiproliferativa de células tumorales en estudios *in vitro* durante mucho tiempo atrás, en este sentido la apigenina resultó ser activa en líneas celulares de colon, ovario y mama; otros flavonoides han demostrado inhibir el crecimiento de células promielocíticas HL60 (Middleton et al, 1994)

6 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han llevado a cabo estudios sobre la capacidad antiviral de los aglicanos de los iridoides, observándose que estos poseen una actividad antiviral que no muestran los glicósidos de los que provienen. Así como numerosos estudios sobre las diferentes actividades de diferentes flavonoides.

6.1. ESTUDIOS *IN VITRO*

Estudios *in vitro* realizados en células hepáticas HUG-7, demostraron que Lamiridosin es capaz de llevar a cabo una fuerte actividad antiviral específica para el virus de la hepatitis C, dependiente de dosis (IC₅₀ concentración de ca. 2.0 µg/ml).

En cuanto a su toxicidad, se evaluó en células Hep G2 2.2.15, encontrándose que, a concentraciones de 50 µg/ml no existía respuesta citotóxica, lo que indica que Lamiridosin no induce toxicidad a las dosis de concentración efectiva.

Respecto a los flavonoides se han llevado a cabo numerosos estudios *in vitro* demostrando capacidad antiviral sobre el virus Influenza A, Virus Herpes simple, Arenovirus. La hesperidina fue evaluada en células Madin-Darby canine kidney (MDCK), en su actividad antiviral contra el virus A de la Influenza humana. El estudio se llevó a cabo tratando las células antes, después y a la vez que se inoculaban con viriones de Influenza. El tratamiento anterior a la inoculación no produjo resultados antivirales, mientras que los que fueron tratados a la vez y después de la inoculación indujo una reducción en la replicación viral, siendo más efectivo en la reducción de replicación el tratamiento posterior a la inoculación. Además resultó que la hesperidina no mostró citotoxicidad en un rango de dosis de 0-25 mM.

En otro estudio in vitro la epigalocatequina demostró ejercer actividad antiviral, contra el virus herpes simple.

Así mismo la (-)-epigalocatequina 3-galato, presenta efectos antiproliferativos en distintas líneas celulares humanas de queratinocitos, lo cual implicaría cierta capacidad quimioterápicas en la piel por daño producido por radiaciones (Barthelman et al, 1998).

Friedman et col (2002), estudiaron la capacidad antifúngica y bactericida de la caléndula, demostrando ser eficaz contra *Campilobacter jejuni*.

La actividad inmunomoduladora ha quedado puesta de manifiesto en diferentes estudios in vitro, como son los llevados a cabo por Wagner et col (1985) y Amirghofan (2000), en ambos muestran la actividad proliferativa de Pals.

Respecto a su capacidad antiproliferativa de células tumorales, en extractos de caléndula ha mostrado actividad citotóxica en tres líneas celulares tumorales (MRC5, Hep2 y Ehrlich), donde el extracto de caléndula se mostró eficaz en la inhibición de la proliferación de las células en comparación con el control.

La respuesta inmuno moduladora del extracto de caléndula se ha estudiado en in vitro en linfocitos humanos, obteniéndose un incremento en la proliferación de PBLs (Periferal Blood Lymphocytes) humanos de dos a cinco veces superior al control. También se vio una disminución en la proliferación de células tumorales respecto al control.

6.2. ESTUDIOS *IN VIVO*

En un estudio llevado a cabo sobre 14 humanos a los que se les administro el producto durante 45 días y en los que se valoraron aspectos clínicos, biológicos y virológicos, se encontró que el 100% de los pacientes mejoraron las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad. Respecto a las manifestaciones bioquímicas en el 85% de los pacientes se observó una disminución de los niveles de transaminasa de transaminasas y en el 15% disminuyeron los niveles de AST. En cuanto a los niveles de ALT, no se encontraron variaciones. Cuando se estudió el efecto del producto sobre la carga viral, se encontró que en el 31% de los pacientes este parámetro disminuyó.

Respecto a los flavonoides, estudios llevados a cabo in vivo con modelos animales, en ratones, cerdos, etc, han demostrando su capacidad antiviral frente al virus herpes simple y arenovirus.

Se ha tratado de ver la capacidad antibacteriana del los polifenoles, en este sentido se ha llevado a cabo un estudio con ratones, a los cuales se les inoculo trofozoitos de *G Lamblia* (protozoitos), y se evaluó la capacidad de dos extractos de planta ricos en flavonoides (entre ellos la (-)-epicatequina. Se inició el tratamiento seis días después de la infección, y ambos extractos resultaron efectivos contra la bacteria con IC_{50} de 0.125 mg/ Kg y 0,506 mg / Kg.

Se ha realizado distintos estudios clínicos para ver la influencia de los flavonoides en el colesterol, dando como resultado en todos los casos que son capaces de disminuir el LDL, en situaciones de hipercolesteremia.

Otro estudio llevado a cabo por odontólogos, se estudio la capacidad de las catequinas, contenidas en el te verde, contra la actividad de las bacterias orales. Para este fin recolectaron la saliva de 32 individuos, usando como control agua, y como producto un colutorio a base de te verde, valorado en catequinas. El colutorio se mostró eficaz en la disminución del número de bacterias, y en especial contra el estreptococo mutans, principal causante de la caries dental.

Se realizo un ensayo en ratones, donde se midió la capacidad de un extracto de caléndula a fin de estudiar la capacidad inmunoestimuladora y antiproliferativa tumoral, el estudio se llevo a cabo en ratones macho de entre 6-8 semanas, se midió la ascitis y la supervivencia a las dos semanas de inocular carcinoma murino Ehrlich (10^6 células) y se administró 25 mg / Kg de extracto de caléndula a diferentes concentraciones, administrado de forma oral o parenteral, el estudio demostró que existía una mayor tasa de supervivencia en los ratones que recibían el extracto, y de estos, la efectividad era mayor cuando el extracto era administrado de forma oral.

La capacidad inmunoestimulante se llevo a cabo en ratones macho, en estos se estudio las diferentes subpoblaciones linfocitaras, los ratones que recibieron el extracto de caléndula aumentaron las células CD 23, CD 24, PANNK y PANKT, en relación al grupo control de manera significativa, el incremento de estas células indican una proliferación linfocitaria, en concreto de linfocitos B, linfocitos T CD4⁺, y las células NKT.

7 DATOS FARMACEÚTICOS

7.1. Lista de excipientes

Maltodextrina

Estearato Magnésico.

Dióxido de Silicio

7.2. Incompatibilidades

No procede

8 BIBLIOGRAFÍA

1. H. Zhang, K. Rothwangl, A.D. Mesecar, A. Sabahi, L. Rong, H.S. Fong. Lamiridosins, Hepatitis C Virus Entry Inhibitors from *Lamium album*. *J Nat. Prod.* 2009, 72: 2158-2162.
2. R. Plutarco. Treatment with hepacition on patients with Hepatitis C non responders to Pegylated Interferon and Rivabirin. Centro Gastrodiagnostico y especialidades Santo Domingo.
3. Suresh D. Sharma. Hepatitis C virus: Molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res* 2010; 131: 17-34
4. Leticia J. El-Naggar, Jack L. Beal. Iridoids. A Review. *J. Nat. Prod.*, 1980, 43 (6): 649-707
5. Carta de Dr. Harry HS Fong a F. Javier Benedi García. 14 Oct 2007.
6. S. Martínez-Flores, J. González-Gallego, J.M. Culebras, M.J. Tuñón. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr. Hosp.* 2002; 17 (6): 271-278.
7. Vrisjsen R, Everaert L, Boeté. Antiviral activity of flavonoids and potentiation by ascorbate. *J Gen Virol*, 1998; 9: 221-251.
8. Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoides. *Biochem. Pharmacol*, 1987; 36: 455-463.
9. Saskia ABE, van Accker, Bast AALT. Structural aspect of Antioxidant Activity of Flavonoids: Flavonoids in health and disease. Ed Marcel Deckker, INC. New York, 1998, 9:212-251.
10. Alcázar MJ, Jimenéz MJ. Flavonoids as antiinflammatory agents. *Fitoterapia*, 1998; 59: 25-38
11. Naturaldatabase, monografías:
[http://www.naturaldatabase.com/\(S\(mxhuatfl5uv2rf3ggcznurb5\)\)/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=9&Product=flavonoids](http://www.naturaldatabase.com/(S(mxhuatfl5uv2rf3ggcznurb5))/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=9&Product=flavonoids)
12. Zhu H, Zhang Y, Ye G, Li Z, Zhou P, Huang C. In vivo and in vitro antiviral activities of calycosin-7-O-beta-D-glucopyranoside against coxsackie virus B3. *Biol Pharm Bull.* 2009; 32(1): 68-73.
13. Isaacs CE, Wen GY, Xu W, Jia JH, Rohan L, Corbo C, Di Maggio V, Jenkins EC Jr, Hillier S. Epigallocatechin gallate inactivates clinical isolates of herpes simplex virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(3): 962-70.
14. A. Andres, S. M. Donovan, TB. Kuhlenschmidt and M.S.. Kuhlenschmidt. Isoflavones at Concentrations Present in Soy Infant Formula Inhibit Rotavirus Infection in Vitro. *American Society for Nutrition J. Nutr.* 2007;. 137:2068-2073.

15. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr;85(4):1148-56
16. Evaluación in vivo de la actividad anti-giardia y biotransformación in vitro de tres flavonoides de origen natural: Camperol, (-)-Epicatequina y Tilirosido. Instituto Politecnico Nacional. Escuela Superior de Medicina. Tesis doctoral R.E.Barbosa Cabrera.
17. F. A. Tenorio, * L. del Valle Mondragón, * G. Pastelón. Los flavonoides y el sistema cardiovascular: ¿Pueden ser una alternativa terapéutica?. *Arch. Cardiol. Méx.* 76(4) México
18. H. Moromi Nakata, E Martínez Cadillo, M. Gutiérrez, D. Ramos Perfecto, M. E. Núñez Lizarraga, J. Burga Sánchez, J. Tello, I. Trebejo. Efecto antimicrobiano in vivo de la infusión de *Camellia sinensis* sobre bacterias orales. *Odontol. Sanmarquina* 2007; 10(2): 12-14
19. Ulloa J., Sülsen V., Frank F., Cazorla C, Redko F., Coussio J., Malchiodi E., Muschietti L., Martino V. ACTIVIDAD TRIPANOCIDA DE FLAVONOIDES AISLADOS DE PLANTAS MEDICINALES ARGENTINAS *Produtos Naturais Bioativos e suas Aplicações / 9.Saúde*
20. Mowrey D.B. Next generation herbal medicine. Keats Publishing Inc. New Canaan. Connecticut, USA, 1990
21. Mittman P. Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Panta med*, 1990; 56: 44-47)
22. Middleton E, Kandaswami CH. (1994). The impact of plant flavonoides on mammalian biology: implications for immunity inflammation and cancer. *The flavonoides Advances research since 1986.* Harbone, J.B. Chapman and Hall, London. 619-52.
23. Barthelman M, W.B. Blair, K. Kramer Stickland, W. Chew, B.N. Timmerman, S.Valeria, Z.Dong, G.T. Bowden. *Carcinogenesis*, 1998; 19: 2201-4.
24. Amirghofran Z, Azadbach H, Karimi M. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants *J. Of Ethnopharmacol*, 2000; 72: 167-172.
25. Boucaud-Maitre Y, Algermon O, Raynaud J (1998). Cytotoxic and antitumoral activity of *Calendula officinalis* extract, 1988; 43: 220-221.
26. Friedman JS, Lowe SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene*, 2003; 22:9030-9040.
27. Wagner H, Proksch A, Riess-Mauer I. Immunostimulant action of polysaccharide from Higher plants. *Arzneimittelforschung*, 34:659-661.
28. E.M. Jimenez. Estudio de las actividades antitumorales de un extracto de caléndula: Propiedades inmunomoduladoras y citotóxicas. 2006.

29. E. Jiménez-Medina, A. Garcia-Lora, L. Paco, I Algarra, A Collado and F Garrido. A new extract of the plant calendula officinalis produces a dual in vitro effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. BMC Cancer, 2006; 6: 119
30. E. Jimenez-Medina, m Llamas, L. Paco, I. Algarra, A.M. García-Lorca, F. Garrido Torres-Puchol-Puchol. A new immunomodulatory acting on Lymphocyte cell proliferation. Genes and Immunity, 2004; Supplement 1-p, s70
31. Profesor F. Garrido. Resultados preclínicos de las propiedades inmunomoduladoras y citostáticas llevadas a cabo por el equipo dirigido por el Dr. Federico Garrido Torres-Puchol, presidente de la sociedad europea de inmunogenética y catedrático de inmunología de la universidad de Granada-España. Memoria correspondiente al proyecto de investigación de un extracto de caléndula en relación con sus propiedades inmunomoduladoras y citostáticas periodo 2004