

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902100664A1

Publication Date

20140513

Applicant

BEVILACQUA MATTEO

Title

COMPOSTO IN PARTICOLARE PER LA CURA DELLA DEPRESSIONE E
DELL'ANSIA

COMPOSTO IN PARTICOLARE PER LA CURA DELLA
DEPRESSIONE E DELL'ANSIA

DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto un composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia.

Presentazione delle problematiche, degli studi e dello stato della tecnica.

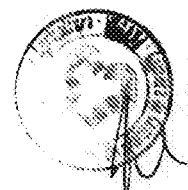
Depressione e ansia: definizioni e prevalenze.

Gli stati depressivi sono tra le diagnosi più frequentemente misconosciute nella pratica clinica.

La depressione causa, probabilmente, molte più sofferenze di qualunque altra malattia cui può andare soggetta l'umanità⁽¹⁾.

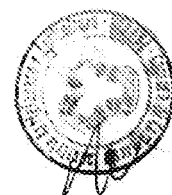
Le diverse forme di depressione, prese nel loro insieme, sono le malattie psichiatriche più frequenti (50% dei consulti psichiatrici, 12% di tutti i ricoveri).

Il termine depressione non indica soltanto un senso di tristezza o di infelicità. Esso denota un complesso di stati d'animo alterati (definiti



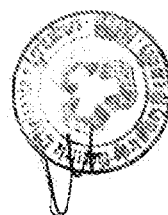
disturbi dell'umore o dell'affetto) che può includere disperazione, senso di inutilità, pensieri autolesionistici associati a diminuzione di energia e libido, perdita di interesse per la vita, attenuazione della concentrazione, varie alterazioni del pensiero e del comportamento e chiari disturbi fisici, i più importanti dei quali sono l'insonnia, l'anoressia o la bulimia, la cefalea e altre varietà di dolori localizzati.

A un estremo vi sono le manifestazioni depressive a carattere psicotico (comprendenti la paranoia e i deliri somatici), che creano scompiglio nella vita del paziente e in quella di chi gli è vicino; all'altro estremo vi sono sensazioni di infelicità, anedonia (assenza di piacere nel compiere atti che di solito lo procurano), di abbattimento e di rancore che si manifestano in quasi tutti i soggetti come reazione alle delusioni della vita quotidiana, come per esempio la perdita di lavoro, il non venir apprezzati, una vita sessuale o sociale insoddisfacente, tutte strettamente collegate alla persistenza di fattori scatenanti⁽²⁾.



Insieme alla depressione, l'ansia è tra i sintomi di più frequente riscontro nella pratica ambulatoriale e ospedaliera. Uno studio condotto in Gran Bretagna ha evidenziato che più del 40% della popolazione presenta gravi sintomi legati all'ansia in un periodo di vita e che circa il 5% soffre di stati d'ansia che durano tutta la vita. Gli enormi quantitativi di farmaci ansiolitici e di alcol che vengono consumati nella nostra società tendono ad avvalorare questi dati⁽³⁾.

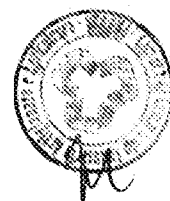
L'ansia è definita come uno stato emotivo intermittente o protratto caratterizzato da un senso soggettivo di nervosismo, irritabilità, anticipazione spiacevole e apprensione, generalmente con un preciso contenuto topico (cioè l'idea, la persona o l'oggetto nei confronti dei quali la persona è ansiosa) associato a fenomeni di accompagnamento fisiologici di forte emozione (dispnea, senso di oppressione toracica, senso di soffocamento, palpitazioni, aumentata tensione muscolare, senso di costrizione toracica, stordimento, tremori, sudorazione e vampate di calore)³.



La stretta associazione della depressione con l'ansia è stata riconosciuta da molto tempo sia dai clinici che dai ricercatori e ha innescato l'accesa e persistente disputa tra i "separatori" e gli "unificatori", cioè tra coloro che ritengono la depressione e l'ansia due entità categoriali separate e coloro che sostengono l'ipotesi unitaria, considerandoli entrambi come dimensioni di un unico disturbo sottostante.

Il forte legame tra ansia e depressione si riflette alla perfezione nella sovrapposizione degli items riguardanti l'ansia e la depressione nelle scale più largamente utilizzate per la valutazione della gravità dei due disturbi.

Allo stato attuale delle ricerche, non pare si possa nutrire alcun dubbio sul fatto che l'insorgenza contemporanea della depressione e dell'ansia costituisca la regola piuttosto che l'eccezione, e ciò soprattutto negli ambienti di medicina di base⁽⁴⁾.



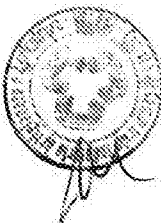
Aspetti clinici particolari della depressione

1. Anoressia nervosa e bulimia.

La perdita di peso, la mancanza di autostima e di interesse per il proprio aspetto e un comportamento autodistruttivo -caratteristiche tipiche dell'anoressia nervosa- sono certamente anche sintomo di depressione, ma la maggior parte delle pazienti non sembra abbattuta né riferisce di essere depressa. Alcuni psichiatri hanno registrato una percentuale di successi quando si aggiunge, alla psicoterapia e alla alimentazione per via naso-gastrica, la somministrazione di imipramina o fluoxetina; altri hanno riscontrato che questi farmaci sono efficaci solo nelle pazienti con marcati sintomi di depressione.

I pochi adolescenti maschi in cui questa sindrome è stata osservata sono guariti con un trattamento antidepressivo.

La bulimia è caratterizzata da massiva ingestione di cibo seguita da induzione del vomito e dall'uso smodato di lassativi. Essa è considerata una variante dell'anoressia. Pope e coll.⁽⁵⁾ hanno ottenuto un considerevole successo in 19 su 20 pazienti con bulimia trattate con imipramina e

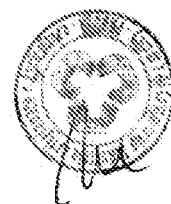


seguite per 2 anni.

Gli antidepressivi dell'ultima generazione sono ugualmente efficaci: in genere questi farmaci sono più efficaci nei casi di bulimia rispetto a quelli di anoressia nervosa⁽²⁾.

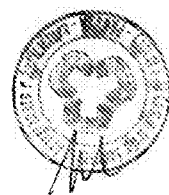
2. Sindromi da fatica cronica, o da stanchezza cronica, o neurastenia, o astenia neurocircolatoria.

I criteri attualmente utilizzati per la diagnosi di tale sindrome consistono nella presenza di fatica persistente e invalidante per almeno 6 mesi, associata a sintomi somatici e neuropsicologici persistenti o ricorrenti, tra cui febbre, linfadenopatia cervicale o ascellare, mialgie, artralgie migranti (è nota l'associazione con un'entità egualmente oscura, la fibromialgia dolorosa), mal di gola, difficoltà di concentrazione, smemoratezza, cefalea, vertigini, irritabilità, ansia, depressione, disturbi del sonno, ridotto desiderio sessuale e perdita (o talvolta aumento) dell'appetito.



In uno studio, all'85% dei pazienti visitati da uno psichiatra per fatica cronica è stata diagnosticata una sindrome ansioso-depressiva o una nevrosi ansiosa. Analogamente, in uno studio più recente Wessely e Powell⁽⁶⁾ hanno riscontrato che il 72% dei pazienti visitati in un centro neurologico per un inspiegabile "stato di affaticamento cronico" era affetto da un disturbo psichiatrico, più spesso di tipo depressivo.

Il senso di affaticamento interferisce sia con le attività mentali sia con quelle fisiche: il paziente si preoccupa facilmente, è mentalmente poco attivo, è "pieno di fastidi" e trova difficile concentrarsi per risolvere un problema, leggere un libro o seguire una conversazione. Inoltre, anche il sonno è disturbato, con una tendenza al risveglio al mattino presto, fatto che spiega perché queste persone stiano peggio al mattino, sia come umore che come energia; esse tendono a migliorare con il trascorrere della giornata e alla sera possono anche sentirsi bene. E' difficile valutare se l'affaticamento sia la manifestazione primitiva della malattia o se invece sia secondaria



alla perdita di interesse.

Nonostante questi sintomi, il paziente appare riposato e in buona salute e l'obiettività neurologica è negativa. Tali pazienti lamentano frequentemente anche debolezza muscolare ma con attività neuromuscolare normale.

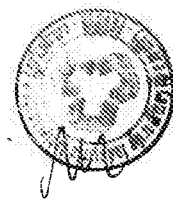
E' degna di nota la frequenza con cui una sindrome analoga sia diventata negli Stati Uniti la base di procedimenti legali contro i datori di lavoro (sindrome "dell'edificio malato") o contro lo stato⁽³⁾.

3. Depressione e sessualità.

a) depressione nell'uomo

- *Iposessualità.*

L'ipossessualità, ossia la perdita della libido è dovuta più spesso a depressione. Nondimeno, alcuni farmaci possono provocare anch'essi una riduzione della libido, in particolare gli antipertensivi, gli antiepilettici, gli antidepressivi serotoninergici e i neurolettici.

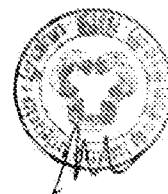


- *Impotenza.*

L'impotenza, ovvero l'incapacità di mantenere un'erezione sufficiente per il rapporto sessuale viene più propriamente definita disfunzione erettile.

Negli Stati Uniti, nella popolazione generale, circa la metà di uomini peraltro sani di età compresa fra 40 e 70 anni presenta una disfunzione erettile. Essa non ha né una singola causa "organica" né una singola causa "funzionale", ma è solitamente causata da una combinazione di fattori, tra cui l'abuso di alcool, l'abitudine al fumo, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'assunzione di farmaci antipertensivi o psicotropi, i problemi di coppia, l'ansia da prestazione, i problemi di autostima e i disturbi psichiatrici, in particolare la depressione.

Sebbene un paziente depresso provi desiderio sessuale, vi è un blocco generale dei neurotrasmettitori centrali e periferici, con conseguente incapacità all'eccitamento. Il rilascio della muscolatura liscia è l'elemento chiave per ottenere un'erezione. Anche la

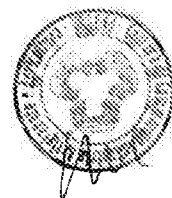


somministrazione di prostaglandine può rilasciare la muscolatura peninea e produrre erezione.

b) depressione nella donna.

Vi è un aumento del rischio di ricaduta di un episodio depressivo più grave tutte le volte in cui, nel corso della propria vita, una donna si trovi in un periodo di variazione dei livelli degli estrogeni, un fenomeno che alcuni esperti hanno definito "kindling".

Una donna che abbia un episodio depressivo scatenato da una qualsiasi modificazione endocrina è molto più vulnerabile alla ricaduta di una depressione dopo un altro "evento" riproduttivo successivo, come pubertà, interruzione di gravidanza (spontanea o volontaria), postpartum, perimenopausa, assunzione di contraccettivi orali e di terapia ormonale sostitutiva, specie se progestinica.



- *Infertilità e depressione.*

Stress e ansia possono ridurre la fertilità nelle donne. L'infertilità può essere vissuta nella donna

come una esperienza frustrante che porta con sé un elevato livello di ansia e depressione paragonabile a quello indotto da malattie croniche gravi.

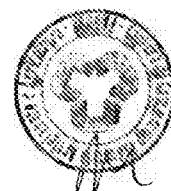
- *Depressione post-partum.*

Dopo il parto, oltre il 70% delle donne soffre di una lieve forma di depressione, mentre il 10% soffre di vera e propria depressione.

- *Depressione perimenopausale.*

La perimenopausa rappresenta un rischio veramente elevato di depressione (umore depresso, anedonia, senso di colpa e di inutilità, agitazione, rallentamento, idee di suicidio) a causa della irregolarità dei cicli estrogenici, che può durare fino a 6 anni prima della menopausa.

Il livello ormonale può essere per molti anni caotico e imprevedibile e queste fluttuazioni sono vissute come fattori di stress sia fisiologici che psicologici. I fenomeni vasomotori possono essere precursori di comparsa o di recidiva di depressione e il legame fra loro è spiegato dal fatto che entrambi sono regolati dal sistema di neurotrasmissione trimonoaminergico. In effetti, gli estrogeni modulano il sistema di trasmissione



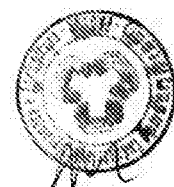
trimonoaminico regolando l'espressione genica per numerosi recettori di neurotrasmettitori, sintetizzando o metabolizzando enzimi.

Un deficit di neurotrasmettitori innesca la depressione; una sregolazione dei neurotrasmettitori innesca sintomi vasomotori. Ciò giustifica l'uso di antidepressivi per curare sia la depressione che i sintomi vasomotori in menopausa.

E' possibile che alcune malattie mentali, tra cui la depressione ricorrente, siano potenzialmente dannose per il cervello a causa del danno cerebrale eccitotossico. Forse le modificazioni dei livelli degli estrogeni nel corso della vita sono causa di eccitotossicità, proprio come sembrano fare ad ogni ciclo mestruale⁽⁷⁾.

4. Depressione e malattie neurologiche

La depressione insorge frequentemente nei pazienti con disturbi neurologici, specialmente in quelli con disturbi cerebrovascolari che coinvolgono la corteccia dorsale fronto-laterale; con malattie



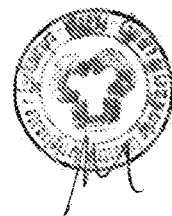
degenerative del sistema nervoso, come la malattia di Alzheimer, corea di Huntington, malattia di Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica; con malattie demielinizzanti, come la sclerosi multipla; con distrofie muscolari, traumi cranici, neoplasie, schizofrenia.

Spesso la depressione è la manifestazione principale di una malattia che mette in pericolo la vita e l'autonomia del malato. In particolare:

4.1 Malattia di Parkinson.

La depressione è un disturbo molto frequente e si stima che occorra in circa il 40% dei pazienti.

I sintomi depressivi o gli attacchi di panico possono precedere l'esordio della sintomatologia motoria in almeno il 30% dei casi. I sintomi più comuni sono la perdita di iniziativa, dell'autostima. Il coinvolgimento cognitivo, le difficoltà mnesiche, di concentrazione e di giudizio sono spesso comuni sia alla malattia di Parkinson che alla depressione: è evidente quindi la difficoltà di una diagnosi differenziale.



La presenza di depressione è stata recentemente considerata un fattore di rischio per una più rapida progressione della malattia. Un altro fattore di rischio è la tendenza della stessa L-dopa a produrre in un limitato numero di pazienti depressione, tendenze suicide, ideazione paranoide ed episodi psicotici⁽²⁾.

4.2 Sclerosi multipla.

La depressione è per lo più una reazione alla malattia e alla disabilità piuttosto che un sintomo di malattia.

Surrige (1969) riscontra una moderata depressione nel 17% dei pazienti, depressione moderatamente severa nel 7% e severa nel 4%. Un 4% era euforico e il 7% mostrava una marcata altalena di umore. Rimane aperto il dubbio se la depressione sia o no la diretta conseguenza delle placche cerebrali⁽⁸⁾.



4.3 Malattia di Alzheimer.

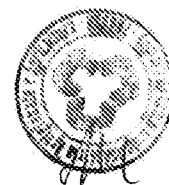
Anche la malattia di Alzheimer può essere

accompagnata da sintomi depressivi, nel qual caso diventa difficile o persino impossibile valutare il contributo relativo del disturbo dell'umore e della demenza nelle fasi iniziali della malattia⁽²⁾.

5. Depressione e malattie internistiche croniche invalidanti

La sindrome depressiva influenza l'eziologia, il decorso e l'esito finale di patologie croniche, quali quelle cardiovascolari, renali, delle ossa e delle articolazioni, neuromuscolari, l'obesità: l'associazione sembra dipendere da una reciproca azione di potenziamento con un'aumentata prevalenza di queste malattie croniche.

E' verosimile che l'insorgenza della depressione dopo un ictus, o dopo un infarto miocardico, sia una reazione all'invalidità, cioè una depressione reattiva. Ad esempio, la depressione favorisce la comparsa di patologie cardiovascolari (il depresso tende a fumare di più e ad essere più sedentario) e riduce la probabilità che dopo un infarto o un ictus la persona cambi il proprio stile di vita ed



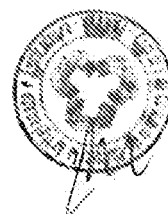
aderisca al trattamento.

E' vero però anche il contrario: per diverse settimane o mesi dopo infarto miocardico, alcuni pazienti accusano un affaticamento assolutamente sproporzionato rispetto allo sforzo; circa 1/6 degli ex infartuati soffre di depressione maggiore e almeno il doppio manifesta sintomi depressivi. In molti pazienti si riscontra anche ansia. Più difficile da comprendere è l'affaticamento che può precedere un infarto miocardico.

Quasi il 50% delle persone affette da tumori soffre di depressione che influenza direttamente la durata della sopravvivenza e la qualità di vita; per di più, solo una minoranza riceve un trattamento farmacologico o psicoterapeutico mirato. Tutto ciò ha importanti implicazioni per la presa in carico e il trattamento del soggetto depresso.

Nel diabete mellito è riportata una prevalenza di depressione variabile dall'8,5% al 27,3%; la gravità della depressione dell'umore è correlata ai sintomi fisici della patologia e al livello della iperglicemia.

L'ipotiroidismo clinico si associa spesso a sintomi



depressivi, più frequentemente umore depresso e deficit della memoria. Anche gli stati ipertiroidici si possono manifestare con modalità analoghe, in special modo negli anziani⁽⁹⁾.

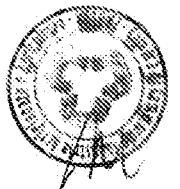
Il 50-65% degli asmatici ha rilevanti sintomi depressivi, in parte attribuiti allo stress provocato dalla malattia, soprattutto in presenza di sintomi come insonnia e dispnea notturna⁽¹⁰⁾.

I broncopneumopatici cronici (BPCO) hanno una incidenza di depressione stimata dal 25%⁽¹¹⁾ al 42% e la depressione influenza il decorso della malattia e la loro qualità di vita⁽¹⁰⁾.

6. Depressione e sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS)

Nell'OSAS sostenuta in gran parte da russamento, la depressione è un sintomo molto frequente.

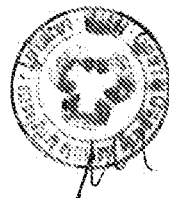
La neurobiologia dello stato di veglia è legato a un sistema di eccitamento che utilizza i cinque neurotrasmettitori istamina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina e serotonina come



componenti del sistema attivante reticolare ascendente.

Sonno e veglia sono altresì regolati da uno switch ipotalamico sonno/veglia con neuroni veglia-promoter nel nucleo tuberomammillare che utilizza l'istamina come neurotrasmettitore e con neuroni sonno-promoter nel nucleo preottico ventrolaterale che utilizza GABA come neurotrasmettitore.

I centri regolatori del sonno del tronco encefalico, in particolare attraverso i recettori postsinaptici 5-HT_{2A}, regolano il sonno, soprattutto il sonno a onde lente; i neuroni serotoninergici che hanno le proprie diramazioni nel midollo spinale potrebbero essere implicati nel controllo dei riflessi spinali che fanno parte della risposta sessuale, come l'orgasmo e l'eiaculazione; un basso desiderio sessuale è ritenuto dovuto a ipoattività dei neuroni dopaminergici mesolimbici⁽⁷⁾.

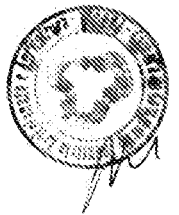


Conseguenze fisiopatologiche notturne più immediate dell'OSAS sono: frammentazione del sonno, ipossia e ipercapnia intermittenti, reflusso gastro esofageo. Queste alterazioni possono provocare una grave

compromissione della qualità di vita con ipertensione arteriosa polmonare e sistemica, aritmie cardiache, aumento di incidenza della patologia cardiovascolare e cerebrovascolare, eccessiva sonnolenza diurna, disturbi del tono dell'umore (depressione, apatia, ansia, irritabilità), deficit cognitivi, stanchezza cronica, riduzione della libido e disfunzione erettile.

Vi sono varie ipotesi per spiegare i disturbi della sfera sessuale nell'OSAS:

- 1) - le apnee inducono un calo dell'ormone sessuale maschile, il testosterone, e una delle più evidenti conseguenze è la disfunzione erettile;
- 2) - i pazienti con apnee nel sonno raramente raggiungono e mantengono il sonno profondo (la cosiddetta fase REM) che è quella fase del sonno in cui gli uomini hanno erezioni: le erezioni durante il sonno sono fondamentali per la salute e l'ossigenazione del pene e in loro assenza la disfunzione erettile è quasi una certezza;
- 3) - il ritmico calo di ossigeno conseguente alle apnee porta ad un alterato metabolismo degli ormoni



sessuali;

4) - il sonno interrotto ritmicamente dalle apnee subisce un deterioramento e ciò porta ad affaticamento, stanchezza e calo della libido. Più grave è la sindrome delle apnee, più grave è la disfunzione erettile.

7. Depressione iatrogena

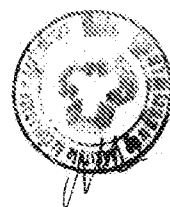
Possono evocare una reazione depressiva l'alcolismo, farmaci sedativi, antitubercolari, agenti β -bloccanti, interferone β , fenotiazine, contraccettivi orali.

I corticosteroidi possono indurre un peculiare stato psichiatrico nel quale si associano confusione, insonnia ed elevazione del tono dell'umore, depressione, o stato ipomaniacale.

Aspetti clinici particolari dell'ansia

1. Ansia persistente e depressione ansiosa

L'ansia episodica protratta, priva di un disturbo dell'umore (cioè senza depressione), viene classificata disturbo d'ansia o nevrosi d'ansia.



I sintomi dell'ansia possono tuttavia far parte di molti altri disturbi psichiatrici, quali l'isteria e la nevrosi fobica.

L'ansia inspiegabile o gli attacchi di panico possono talvolta anticipare l'insorgenza di un disturbo schizofrenico.

Un'ansia persistente con insonnia, stanchezza e affaticamento, indipendentemente dall'umore, deve sempre indurre a sospettare la presenza di una malattia depressiva, specialmente quando inizia nell'età media o più tardi.

Così come nell'astenia, l'ansia e la depressione sono preminenti nell'instabilità nervosa post-traumatica (sindrome post-commotiva) e nel disturbo da stress post-traumatico⁽³⁾.

2. Nevrosi

Le nevrosi sono le meno conosciute, anche se sono considerati i disturbi mentali più frequenti. Esse sono state definite come entità cliniche alla fine del diciannovesimo secolo, ma vi sono ancora problemi importanti e non risolti circa la loro



natura, classificazione ed eziologia.

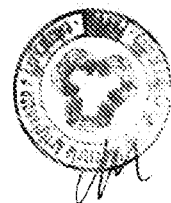
In termini descrittivi le nevrosi comprendono le seguenti sindromi cliniche:

- 1) - nevrosi d'ansia;
- 2) - nevrosi fobica, che include la fobia delle malattie, la fobia sociale, l'agarofobia ecc.;
- 3) - nevrosi ossessivo-compulsiva;
- 4) - isteria;
- 5) - ipocondria.

Nelle classificazioni più recenti, tutte le nevrosi sono state di nuovo sostituite da tre ampie categorie di disturbi:

- 1) disturbi d'ansia (che comprendono gli stati di panico, con o senza agarofobia, e le nevrosi fobiche e ossessivo-compulsive);
- 2) disturbi di somatizzazione (che includono le nevrosi isteriche, o disturbi di conversione, e l'ipocondria);
- 3) disturbi dissociativi.

Se esiste una caratteristica fondamentale delle nevrosi, si ritiene debba essere l'ansia che si



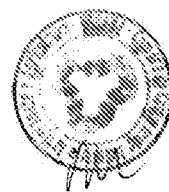
presenta come motivo ricorrente in tutte le forme. Anche nella nevrosi isterica, in cui il malato sembra indifferente al proprio disturbo funzionale, vi è una forte componente nascosta di ansia⁽²⁾.

3. Nevrosi d'ansia e attacchi di panico

Il termine di nevrosi d'ansia venne introdotto da Freud alla fine del diciannovesimo secolo per descrivere una sindrome caratterizzata da irritabilità, attesa ansiosa, attacchi d'ansia, equivalenti somatici d'ansia e incubi. Nelle nevrosi d'ansia l'intera malattia è costituita da questo insieme di sintomi; tuttavia, come sopra indicato, alcuni elementi di questa sindrome possono far parte di diverse altre malattie psichiatriche: psicosi maniaco-depressiva, schizofrenia, isteria e nevrosi fobica.

I suoi legami più stretti sono con la depressione, che le assomiglia anche per un altro aspetto, cioè per importanti fattori ereditari.

La definizione utilizzata dal DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) è



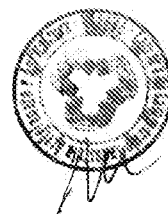
disturbi d'ansia, dei quali costituiscono importanti suddivisioni le fobie, le malattie ossessivo-compulsive, gli attacchi di panico e i cosiddetti disturbi da stress post-traumatico.

I sintomi di depressione frequentemente si aggiungono a quelli della nevrosi d'ansia e la maggior parte dei pazienti con depressione ha sintomi d'ansia.

Di fatto, molti psichiatri ritengono che la nevrosi d'ansia sia solo una variante della depressione e uno stato d'ansia che compare per la prima volta dopo i 40 anni di solito è una depressione.

Il riscontro di sintomi quali una ridotta stima di sé, eccessivo affaticamento, sentimenti di disperazione e idee di autodistruzione in un paziente ansioso devono sempre far pensare alla depressione.

Anche la schizofrenia può iniziare con turbe d'ansia, come pure l'isteria e la nevrosi fobica ossessivo-compulsiva, ma ognuna di queste condizioni ha altre caratteristiche distintive.



Gli attacchi di panico sono un disturbo diffuso (colpiscono dall'1 al 2% della popolazione almeno una volta nella vita).

I sintomi dell'ansia possono manifestarsi con episodi acuti, ognuno dei quali dura alcuni minuti, oppure con uno stato protratto che può durare settimane, mesi o anni.

Negli attacchi acuti (attacchi di panico) i pazienti vengono improvvisamente sopraffatti da una sensazione di apprensione, di paura di svenire o di morire, di avere un infarto o un ictus, di perdita della ragione e del controllo di sé, dal timore di diventare matti o di commettere qualche orribile crimine.

Tali esperienze sono accompagnate da una serie di reazioni fisiologiche, soprattutto da iperattività di tipo simpatico-surrenale, che ricordano la reazione "attacco o fuga".

Dispnea, sensazione di soffocamento, stordimento, sudorazione, tremori, parestesie, palpitazioni, disagio gastrico o precordialgie sono i sintomi somatici di accompagnamento più tipici, anche se non sempre si manifestano.



Nei casi meno gravi e più persistenti il paziente accusa gradi fluttuanti di nervosismo, palpitazioni o senso di aumento di intensità dei battiti cardiaci, mancanza di respiro, senso di "testa leggera" o di imminente svenimento, debolezza, affaticabilità e intolleranza allo sforzo fisico.

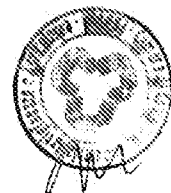
Generalmente, apprensione e sintomi somatici aumentano di intensità nell'arco di alcuni minuti e successivamente si riducono nel giro di 20-30 minuti.

Spesso si ha la sovrapposizione di crisi di panico e di uno stato di ansia permanente.

Il timore di ulteriori attacchi di panico induce in molti pazienti, soprattutto donne, la comparsa di agorafobia (cioè paura degli spazi pubblici), specialmente quando si trovano da soli.

La sintomatologia tende a presentarsi periodicamente ed esordisce fra i 20 e i 30 anni; una comparsa più tardiva è associata a una maggiore probabilità di depressione.

In alcune casistiche questa condizione patologica è due volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini e l'incidenza familiare è elevata.



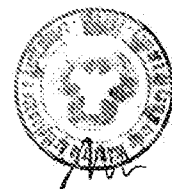
In una indagine condotta da Wheeler e coll.⁽¹²⁾ vi era una prevalenza del 49% nei figli di pazienti con nevrosi d'ansia, contro una prevalenza del 5% nella popolazione generale.

La nevrosi d'ansia cronica insorge prevalentemente nell'anziano, solitamente nell'ambito di una "depressione ansiosa" che può instaurarsi su una base di lieve ansia e ossessività presenti da tutta la vita.

Il trattamento della depressione con uno dei molti antidepressivi disponibili (solitamente si procede per tentativi ed errori) e l'uso oculato degli ansiolitici sono relativamente efficaci nel controllo del disturbo da attacchi di panico⁽³⁾.

4. Nevrosi ossessivo-compulsiva

Questi pazienti presentano spesso attacchi d'ansia; quando tale condizione persiste da lungo tempo, possono cadere in depressione. L'affaticabilità, l'anoressia e la mancanza globale di interessi, spesso presenti, sono probabilmente fenomeno secondari all'ansia e alla depressione.



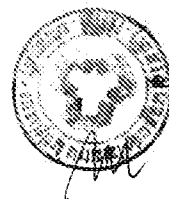
Sono state riscontrate lesioni nella corteccia cingolata, frontale e temporale, nei gangli della base, nel putamen posteriore.

I farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina, come la fluoxetina, hanno mostrato una certa efficacia terapeutica.

5. Nevrosi fobica

In questa condizione i pazienti sono sopraffatti dalla paura, intensa e irrazionale, di qualche animale, oggetto, situazione sociale o malattia, di trovarsi chiusi in ambienti ristretti (claustrofobia) o in luoghi aperti in mezzo alla gente sentendosi indifesi (agorafobia) o in altezze elevate (in montagna o in aereo).

In diversi pazienti una nevrosi fobica (od ossessivo-compulsiva) si è scompensata sotto l'influsso di una depressione endogena; la guarigione dall'episodio depressivo li ha riportati alla condizione di lieve allarme fobico. Ciò suggerisce un legame fra queste nevrosi e la depressione.



6. Stress e sindromi da stress

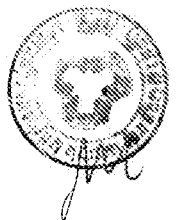
Il fenomeno psicologico dello stress è strettamente legato al nervosismo, all'affaticamento e all'ansia, tutti eventi emotivi che pervadono la vita moderna.

Lo stress è stato definito come un senso di insicurezza personale circa la propria capacità di sostenere una situazione per un certo periodo di tempo.

L'espressione sindrome da stress si riferisce a disturbi del comportamento e alterazioni vegetative ascrivibili a sfide lanciate dall'ambiente circostante, di intensità e durata tali da sopraffare le capacità adattative dell'individuo.

Gli esseri umani costretti a lavorare in ambienti angusti o in condizioni di pericolo costante perdono la capacità di sopportazione e diventano ansiosi e depressi.

In essi si verifica presumibilmente un maggior rilascio di "ormoni dello stress" (cortisolo e adrenalina) ⁽³⁾.



Teorie eziopatogenetiche biochimiche

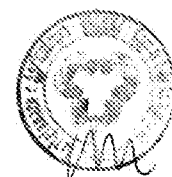
a) Depressione

Da diversi anni è noto che le monoamine biogene (noradrenalina, serotonina, dopamina) sono in qualche modo coinvolte nella biologia della depressione.

Tuttavia, la maggior parte delle teorie neurochimiche della depressione ha il limite di essere il risultato di un ragionamento a ritroso, che dagli effetti biochimici degli antidepressivi su diversi neurotrasmettitori arriva ai presunti meccanismi patogenetici della malattia.

Da tempo è stato ipotizzato che una deficienza del sistema monoaminico cerebrale (serotonina, dopamina, e/o noradrenalina) sia implicata nella patogenesi della depressione e sono stati provati farmaci che aumentino la neurotrasmissione di queste monoamine⁽¹³⁾.

Degno di nota è anche il riscontro di concentrazioni ridotte di 3-metossi-4-idrossifenilglicolo (un metabolita della



noradrenalina) nel liquor di pazienti con depressione endogena e di valori elevati in alcuni pazienti con psicosi maniacale.

Anche l'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), un metabolita deaminato della serotonina, è presente in quantità inferiori al normale nel liquor di pazienti depressi⁽¹⁴⁾.

Probabilmente, anche la sostanza P riveste un ruolo importante nel causare la depressione⁽¹⁵⁾ poiché il blocco dei recettori per la sostanza P ha effetti antidepressivi.

Inoltre è stato osservato che i pazienti depressi e i loro parenti di primo grado, così come gli individui sani, sviluppano un umore notevolmente depresso a seguito della privazione dietetica di triptofano, precursore delle monoamine.

I farmaci antidepressivi modificano in maniere differenti l'attività dei neuroni, incrementando i livelli monoaminici e modulando i canali ionici. I canali sodio sono i target molecolari per farmaci antiepilettici, che possono anche stabilizzare l'umore⁽¹⁶⁾.



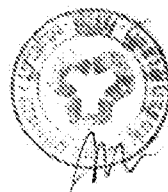
Alcuni degli antidepressivi più recenti agiscono come inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e apparentemente esplicano i loro effetti benefici incrementando la quantità di serotonina funzionalmente attiva nelle sinapsi (essi fanno aumentare anche le concentrazioni di noradrenalina).

Per queste ragioni, anche la serotonina e i suoi circuiti neurali sono attualmente ritenuti implicati nella genesi della depressione. Tuttavia va ricordato che solo poco più di un decennio fa si riteneva diffusamente che la deplezione di adrenalina svolgesse questo ruolo.

Peraltro, la ragione per cui vi è un ritardo di diverse settimane nel miglioramento della depressione legato all'assunzione di vari antidepressivi non viene spiegato da nessuno dei modelli neurochimici⁽¹⁾.

Suggestive le osservazioni che la presenza di un disturbo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene possa peggiorare lo stato depressivo⁽¹⁷⁾.

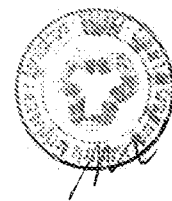
Da molti decenni è noto che la somministrazione



parenterale di 1-2 mg di desametasone non è in grado di sopprimere la secrezione di cortisolo quando il paziente è affetto da depressione endogena, mentre la soppressione si verifica in fase di remissione.

Il fallimento della soppressione con desametasone è stato attribuito a una iperattività neuronica lungo l'asse ipotalamo-ipofisario e di conseguenza a un incremento della secrezione dell'ormone di rilascio della corticotropina (corticotropin releasing hormone, CRH), dell'ACTH e dei glucocorticoidi e induzione di ansia; in più, è stato ipotizzato che elevati livelli di glucocorticoidi impediscano la neurogenesi a livello del lobo temporale mesiale e che potrebbero forse determinare o favorire la perdita di neuroni ippocampali dimostrata in alcuni studi sul cervello di pazienti depressi deceduti.

L'idea che la terapia elettroconvulsivante agisca innalzando i livelli dei fattori neurotrofici è per lo meno in accordo con questa visione e con l'ipotesi che una componente della remissione della depressione sia in qualche modo associata alla ricostituzione della normale architettura neuronale



nelle regioni ippocampali e ipotalamica⁽¹⁸⁾.

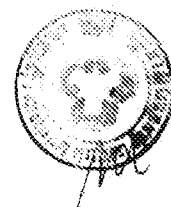
Sebbene si tratti di una tesi altamente speculativa, forse alcuni di questi cambiamenti potrebbero spiegare il ritardo nel miglioramento clinico che si può osservare dopo la somministrazione degli antidepressivi⁽²⁾.

Vi è una forte evidenza che la depressione coinvolge alterazioni in molteplici aspetti della immunità che contribuiscono allo sviluppo o alla esacerbazione di un numero di disordini medici e possono giocare anche un ruolo nella fisiopatologia di sintomi depressivi.

Questa ipotesi immuno-mediata è supportata da evidenze indirette di studi sperimentali e clinici dell'effetto di citochine sul comportamento, che hanno mostrato che citochine sia periferiche che centrali possono causare sintomi depressivi⁽¹⁹⁾.

b) Ansia

Studi su animali hanno messo in relazione l'ansia acuta con alterazioni funzionali del locus



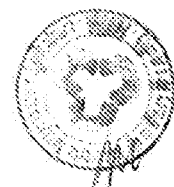
coeruleus e delle aree settali e ippocampali, ovvero i principali nuclei noradrenergici, oltre al ruolo dell'amigdala e ai nuclei della regione superiore del tronco encefalico.

Presumibilmente, anche alcune parti del sistema limbico sono coinvolte casualmente nella produzione e nella perpetuazione dell'ansia e degli stati ad essa correlati.

E' da notare che il locus coeruleus è coinvolto nel sonno REM e che i farmaci che sopprimono il sonno REM, come gli antidepressivi triciclici e gli inibitori delle monoamino-ossidasi, riducono l'ansia.

Altri studi hanno messo in relazione con l'ansia recettori serotoninergici cerebrali, diversi da quelli implicati nella depressione.

Esami condotti utilizzando la tomografia a emissione di positroni (PET, positron emission tomography) su soggetti in attesa di ricevere una scossa elettrica, hanno riscontrato un incremento di attività a livello dei lobi temporali e dell'insula, a dimostrazione che tali regioni sono coinvolte nell'esperienza dell'ansia acuta.

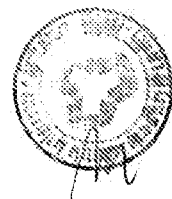


Altre indagini hanno dimostrato un ruolo della parte anteriore del cingolo nell'evocare molte delle caratteristiche vegetative (in particolare un aumento della frequenza cardiaca), stato di vigilanza eccessiva e ansia. La scoperta che una parte, seppur piccola, delle caratteristiche ereditarie della personalità può essere legata a un polimorfismo del gene del trasportatore della serotonina è molto interessante⁽²⁰⁾.

Un'altra alterazione interessante è che i livelli di acido lattico risultano eccessivamente elevati sia a riposo che dopo esercizio fisico e che l'infusione di acido lattico può scatenare attacchi di panico.

L'iperattività dei neuroni noradrenergici (NE) e l'eccessivo rilascio di NE dai terminali nervosi che si verificano nell'ansia, producono anche una serie di eventi a livello dei recettori NE post-sinaptici.

Ciò si traduce in eccessivi segnali a livello dei recettori beta-adrenergici postsimpatici sia nei secondi che nei successivi messaggeri che mediano i sintomi autonomici associati all'ansia, tra cui



tachicardia, dilatazione pupillare, tremore e sudorazione.

In effetti, la reattività del sistema nervoso vegetativo in questi pazienti rimane elevata e alcuni stimoli (freddo dolore, sforzo muscolare) possono determinare risposte sproporzionate della frequenza cardiaca, della respirazione, del consumo di ossigeno e della prestazione fisica⁽²¹⁾.

In alcuni pazienti l'escrezione urinaria di adrenalina è elevata; in altri si ha un aumento dell'escrezione di noradrenalina e dei suoi metaboliti. Durante i periodi di ansia intensa, l'escrezione di aldosterone è aumentata di due-tre volte rispetto alla norma.

Come già detto, un incremento di attività nelle vie nervose che utilizzano il corticotropin releasing hormone, CRH, (dall'amigdala all'ipotalamo, ai nuclei del rafe, al locus coeruleus e ad altre regioni del tronco cerebrale) induce ansia; il blocco di tale attività, sia farmacologico sia mediante distruzione dell'amigdala, elimina l'ansia e fa scomparire il comportamento legato alla paura.

[Il CRH è ampiamente diffuso nell'encefalo. Esiste



un feedback sul CRH e l'ACTH per mezzo di recettori per i glucocorticoidi nell'ipotalamo e nel lobo anteriore dell'ipofisi]. La serotonina e l'acetilcolina stimolano la secrezione di ACTH, mentre le catecolamine la inibiscono⁽²²⁾.

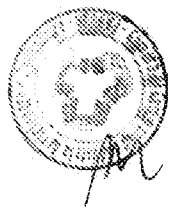
L'acido gamma-aminobutirrico (GABA) è il maggiore neurotrasmettitore inibitorio del SNC dei mammiferi. E' stato infatti calcolato che più del 30% di tutte le sinapsi centrali sono di tipo gabaergico.

Esistono tre tipi maggiori di recettori post-sinaptici del GABA: GABA-A, GABA-B, GABA-C.

GABA-A è una proteina composta da 5 subunità, ogni subunità possiede poi diversi sottotipi. La subunità α contiene il sito di legame per le benzodiazepine e la subunità β quello per il GABA.

Il sito delle benzodiazepine regola positivamente (azione agonista) o negativamente (azione agonista inversa) l'azione del GABA sul recettore e richiede la presenza della subunità γ per esercitare i suoi effetti.

Le benzodiazepine potenziano l'attività del GABA

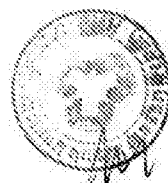


agendo come modificatori allosterici positivi, provocando una variazione conformazionale del complesso proteico GABA-A, aumentando l'affinità recettoriale per il GABA. Il GABA a sua volta determina un aumento selettivo della permeabilità della membrana cellulare agli ioni cloro, inducendo inibizione post-sinaptica, o presinaptica.

Terapia

A causa dell'elevato grado di comorbilità della depressione e dell'ansia generalizzata, come pure dei sottotipi del disturbo d'ansia, la "massima aspirazione" per un farmaco psicotropo è quella di combinare l'azione antidepressiva con quella ansiolitica.

In caso contrario, i pazienti trattati con un antidepressivo inefficace per gli stati concomitanti di ansia, vedranno migliorare i propri sintomi di depressione ma continueranno a soffrire per i sintomi dell'ansia. In alternativa, andranno somministrati contemporaneamente due agenti, uno efficace per la depressione e l'altro efficace per



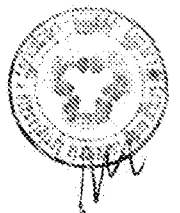
il disturbo d'ansia (21).

Va sottolineato che metanalisi di numerosi ampi studi sugli effetti terapeutici degli antidepressivi hanno indicato che il miglioramento clinico attribuibile ai farmaci stessi avviene solo in circa la metà dei pazienti; è degno di nota il fatto che in un ulteriore 25% dei casi il miglioramento è ascrivibile all'effetto placebo o al decorso naturale della malattia.

I restanti pazienti non migliorano o presentano recidive mentre sono in terapia.

Gli antidepressivi triciclici comprendono l'amitriptilina, l'imipramina, la doxepina, la clomipramina e farmaci strettamente correlati quali la desipramina, nortriptilina, e la protriptilina.

L'effetto terapeutico dei farmaci triciclici generalmente non si manifesta prima di 2-4 settimane dall'inizio del trattamento. Effetti collaterali comuni: ipotensione ortostatica, bocca secca, stipsi, tachicardia, ritardo o incapacità a iniziare la minzione, tremore, sonnolenza, rischio di scompenso di glaucoma ad angolo acuto.

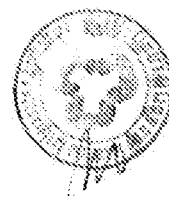


Attualmente la maggior parte degli psichiatri preferisce iniziare il trattamento con uno degli agonisti funzionali della serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citralopram, ecc) o con uno dei farmaci correlati (per es. venlafaxina e nefazodone). Tali farmaci hanno un minore effetto sedativo e anticolinergico rispetto agli antidepressivi triciclici e non sono cardi tossici.

Tuttavia, nei pazienti con anoressia, insonnia e intensa ansia è più utile un farmaco maggiormente sedativo come l'amitriptilina.

Se uno dei farmaci citati sopra somministrati a dosi piene per 4-6 settimane non produce l'effetto desiderato, si deve effettuare un tentativo con farmaci appartenenti ad altri gruppi, per esempio gli IMAO (fenelzina, isocarboxazide, tranilcipromina). L'effetto collaterale più grave degli IMAO è l'insorgenza di crisi ipertensive.

E' diventata una pratica comune aggiungere all'antidepressivo convenzionale un anticonvulsivante, in particolare il valproato o il gabapentin, ma anche la carbamazepina o la fenitoina.



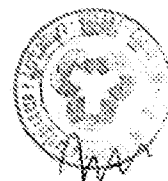
Pochi studi credibili hanno valutato il valore di questa strategia, ma questi farmaci possono fornire alcuni benefici aggiuntivi come "stabilizzanti dell'umore".

Il trattamento dovrebbe essere continuato per 4-6 mesi, in associazione con una forma di psicoterapia. Il dosaggio dovrebbe essere ridotto lentamente in un periodo di alcune settimane in quanto una rapida riduzione può provocare sintomi di astinenza (nausea, vomito, malessere e dolori muscolari).

Se i sintomi depressivi ricompaiono dopo la sospensione, il trattamento va ripreso generalmente fino a raggiungere la dose dimostratasi efficace⁽²⁾.

La depressione e i sottotipi del disturbo d'ansia sono trattati simultaneamente con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), e questo approccio spesso richiede un solo farmaco.

Tuttavia ciò non è sempre vero per i pazienti con disturbo depressivo maggiore e concomitante

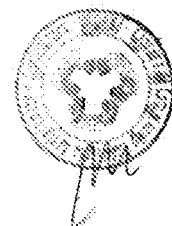


disturbo di ansia generalizzato (GAD). In tali casi la depressione è spesso considerata prioritaria nella gerarchia dei sintomi, con il risultato che alcuni pazienti possono rispondere con una riduzione dei propri sintomi globali di depressione, ma continuano ad avere sintomi generalizzati di ansia anziché guarire completamente fino a uno stato di benessere asintomatico.

Comunque, considerata la tendenza che mostra come alcuni antidepressivi siano anche ansiolitici, oggi più di prima può essere possibile, nella situazione comune in cui i pazienti hanno un disturbo depressivo maggiore e un GAD, eliminare sia i sintomi dell'umore depresso sia i sintomi dell'ansia.

Tale risultato terapeutico porterebbe i pazienti con depressione e concomitante ansia generalizzata a uno stato di benessere senza sintomi residuali di depressione o di ansia⁽²¹⁾.

Per quanto riguarda la terapia degli attacchi di panico, alcuni farmaci, in particolare le benzodiazepine risultano talvolta molto efficaci



nel sopprimerli e nell'indurre un senso di benessere, ma questi farmaci, soprattutto se assunti per la prima volta causano comunemente affaticamento; con l'uso prolungato possono causare dipendenza; non proteggono da recidive quando viene interrotto il trattamento, anche dopo una somministrazione prolungata (da 6 a 12 mesi).

Il buspirone, un agonista serotoninergico 5HT₂ specifico, è stato proposto per il trattamento dell'ansia e in sostituzione delle benzodiazepine, ma la sua efficacia è limitata.

E' importante sottolineare che durante le settimane iniziali di somministrazione degli antidepressivi i sintomi di ansia sottostanti possono peggiorare e solitamente è necessario un ansiolitico fino a quando gli antidepressivi iniziano il loro effetto.

Il propranololo, oppure un bloccante adrenergico a rilascio prolungato, riduce molti dei sintomi di accompagnamento dell'ansia ed è utile a molti pazienti, ma i suoi effetti sugli altri sintomi sono incerti⁽²⁾.

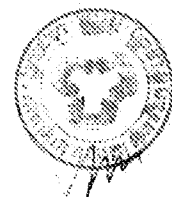
Anche gli antidepressivi triciclici e i farmaci

SSRI, che ipoteticamente incrementano le concentrazioni di serotonina a livello del sistema nervoso, sono efficaci in qualche misura nella prevenzione degli attacchi di panico e dell'agorafobia, ma l'inizio del loro effetto è ritardato di settimane: sono utili per i sintomi di ansia che persistono per diversi mesi. I dosaggi sono simili a quelli utilizzati per la depressione.

Sebbene gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) producano effetti terapeutici clinici su depressione e ansietà aumentando la neurotrasmissione serotoninergica, si conosce poco circa il potenziale contributo del recettore 5-HT(6) nel trattamento dei disordini dell'umore.

I dati a disposizione suggeriscono che il recettore agonista 5-HT(6) può rappresentare una nuova classe di potenziali composti antidepressivi e ansiolitici e potrebbero rappresentare un vantaggio rispetto ai trattamenti attualmente a disposizione, come un rapido inizio dell'azione ansiolitica⁽²³⁾.

Le benzodiazepine aumentano l'effetto del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico



(GABA), accrescendo quindi le sue proprietà sedative, ipnotiche, ansiolitiche, anticonvulsive, anestetiche e miorilassanti.

Sono solitamente sicure ed efficaci nei trattamenti a breve termine, mentre più problematico risulta l'uso a lungo termine, per lo sviluppo della tolleranza, il rischio di dipendenza fisica e psichica con conseguente sindrome di astinenza.

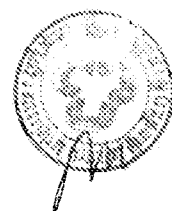
L'interruzione brusca del trattamento può comportare insonnia, tremore, ansia e attacchi di panico, anoressia, tachicardia, ipertensione, disforia, depressione ed ideazioni suicidarie.

Scopo della presente invenzione

Alla luce di questi dati di fisiopatologia e biochimica dell'ansia e della depressione, scopo della presente invenzione è quello di mettere a punto un composto efficace sui vari quadri clinici sindromici sopra prospettati.

Un secondo scopo è di mettere a punto un composto che abbia caratteristiche di innocuità.

Un terzo scopo è di mettere a punto un composto che



abbia rapidità di azione.

Un quarto scopo è di mettere a punto un composto privo di effetti collaterali.

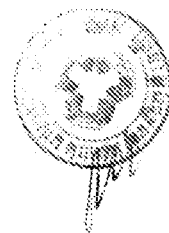
Un quinto scopo è di mettere a punto un composto che non presenti fenomeni di assuefazione, di tolleranza e di dipendenza, e quindi senza problemi di insorgenza di sindromi astinenziali e di effetto rebound alla sospensione del trattamento.

Un sesto scopo è di mettere a punto un composto che sia efficace sia sull'ansia che sulla depressione.

Un settimo scopo è di mettere a punto un composto ad ampio spettro, con un meccanismo d'azione multifattoriale, sulle componenti biochimiche delle sindromi ansiose e depressive.

Un ulteriore scopo è di mettere a punto un composto efficace sui vari quadri clinici sindromici sopra prospettati.

Gli scopi proposti, che potranno essere dedotti dalla descrizione e dalle cinque figure allegate, sono raggiunti da un composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di almeno



acidi boswellici 11-keto-beta-boswellico (KBA) e acetil-11-keto-beta-boswellico (AKBA).

Ulteriormente a tali acidi possono essere associati il limonene e l' 1,8-cineolo.

DESCRIZIONE DEI COMPONENTI E LORO AZIONE.

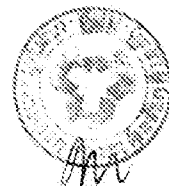
A. Azioni degli acidi boswellici: [acido 11-keto-beta-boswellico (KBA) e acido acetil-11-keto-beta-boswellico (AKBA)].

Il frankincense o olibanum è resina prodotta da piante *Boswellia*, della famiglia delle Burseracee, ed è conosciuto fin dalla antichità per le sue proprietà curative.

Il genere *Boswellia* della famiglia delle Burseracee, è diviso in una quindicina di specie. È originaria del Golfo Persico nell'Oceano Indiano ed è coltivata in numerosi paesi come Sud dell'Arabia, Somalia, Etiopia, Eritrea, Sudan e Kenia.

La *Boswellia serrata* è coltivata in India.

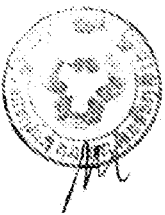
La migliore resina è raccolta in autunno, a seguito di incisioni praticate in estate e produce ciò che



viene chiamato incenso bianco per opposizione all'incenso rosso, raccolto in primavera dopo incisioni nel corso dell'inverno.

È da questa gomma oleoresinosa, fragrante, trasparente e giallo-brunastra, che si estrae con varie tecniche l'olio essenziale d'incenso, composto principalmente da triterpeni pentaciclici derivati dall'acido boswellico. Sono riportate:

- azioni supportate da trial clinici:
antinfiammatoria, antiartritica, analgesica,
antitumorale, antiasmatica e aromatica;
- azioni supportate da ricerche su animali e in vitro:
antinfiammatoria, analgesica,
immunomodulatoria, anticarcinogenetica,
antiiperilipidemica, antifungina, antipiretica,
aromatica;
- azioni storiche o teoriche che mancano di evidenza appropriata: anticatarrale, mucolitica, espettorante; stimolante uterina, emmenagoga, diuretica, antidepressiva, emulgente, emolliente, lassativa, nell'amenorrea, contro la sifilide, contro le infezioni urinarie, anticanaro.



Recentemente è stato estratto l'incensolo acetato (vedi figura 1), un diterpene componente dell'incenso che esplica psicoattività antiansia e antidepressione, con meccanismo di attivazione dei canali TRP3 nel cervello⁽²⁴⁾.

Nella figura 2 sono rappresentate le formule di struttura dei due acidi boswellici maggiormente oggetto della presente invenzione.

Dati della letteratura

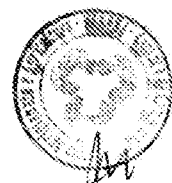
Studi in vivo dimostrano che gli acidi boswellici sono abbastanza sicuri e che non mostrano genotossicità fino a una dose di 1000 mg/Kg nel ratto⁽²⁵⁾ né lesioni organiche oltre 5000 mg/Kg⁽²⁶⁾.

Il contenuto degli acidi boswellici nella Boswellia serrata è notevolmente differente⁽²⁷⁾:

Alpha-beta-boswellic acid 8.68-16.1 mg/g

Beta-boswellic acid 53.5-246.9 mg/g

3-acetyl-beta-boswellic acid 38.4-192.9mg/g



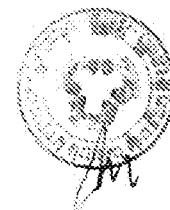
11-keto-beta-boswellic acid 4.48-5.81 mg/g

11-keto-beta-acetyl-boswellic acid 32.7-44.2 mg/g

Metabolismo degli acidi boswellici in vitro e in vivo

Dopo somministrazione, in giovani volontari, di 333 mg per os di estratto di *Boswellia serrata*, l'emivita di eliminazione è di circa 6 ore e ciò suggerisce che la droga dev'essere somministrata con tale frequenza. Lo stady state di concentrazione plasmatica è raggiunto dopo circa 30 ore. A questa dose il preparato è ben tollerato, privo di effetti collaterali⁽²⁸⁾.

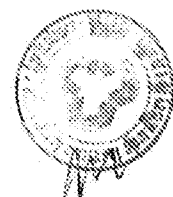
Studi di farmacocinetica hanno dimostrato la scarsa biodisponibilità degli acidi boswellici, in particolare dei due più potenti: l'acido 11-keto-beta-boswellico e il 3-acetil-11-keto-beta-boswellico e ciò è dovuto essenzialmente sia al modesto assorbimento per os⁽²⁹⁾, sia allo sbarramento nel passaggio attraverso la barriera emato-encefalica: per l'acido 11-keto-beta-



boswellico (KBA) e l'acido acetil-11-keto-beta-boswellico (AKBA) il rapporto cervello/plasma è, rispettivamente, all'incirca 0,51 e 0,81, nonostante la loro lipofilicità. Si ritiene che ciò sia dovuto alla loro interazione con transporters, in particolare con P-glicoproteine (Pgp) sia a livello intestinale che cerebrale⁽³⁰⁾ o, piuttosto, perché KBA e AKBA modulano l'attività di OATP1B3 (organic anion transporter protein 1B3) e di MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2)⁽³¹⁾. Per aumentare l'assorbimento per os si è ricorso alla loro complessazione con la fosfatidilcolina⁽³²⁾. L'assorbimento per os è notevolmente aumentato da una dieta ricca di grassi⁽³³⁾.

Pertanto, la via di somministrazione privilegiata dei terpeni, e degli acidi boswellici in particolare, è inalatoria, o più precisamente "la via olfattiva dei terpeni".

La "via olfattiva dei terpeni" al sistema nervoso

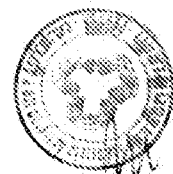


centrale

E' stata individuata una glicoproteina, specifica per i tessuti nasali, detta appunto "proteina legante olfattiva", capace di veicolare piccole molecole liofile, quali i terpeni, che è riconosciuta specificamente da recettori espressi sulla superficie delle cellule olfattive.

E' ragionevole ipotizzare che, durante l'inalazione di terpeni, le proteine leganti olfattive, saturati i recettori delle cellule olfattive, trasportino i terpeni e passino rapidamente nel sangue in proporzione maggiore dei terpeni legati alle Pgp, e quindi in pochi secondi raggiungano il cuore dx e, dopo la circolazione polmonare, vengano immessi nella circolazione generale cosicché in meno di un minuto raggiungono direttamente il cervello e il midollo spinale con il sangue arterioso cerebrale e spinale, senza subire il metabolismo epatico al primo passaggio in circolo. I terpeni oltrepassano la barriera emato-encefalica e con la filtrazione corioidea passano nel liquor cerebrospinale (LCS).

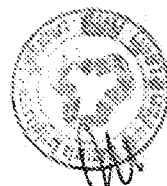
L'LCS può essere considerato un ottimo veicolo per i terpeni: in effetti, poiché in esso hanno una



concentrazione maggiore rispetto al liquido del compartimento extracellulare, si instaura un movimento inverso di terpeni fra LCS, liquido extracellulare e cellule cerebrali.

Nell'animale da esperimento l'eliminazione di LCS avviene prevalentemente tramite il nervo olfattorio (sono state dimostrate connessioni aperte fra spazio perineurale delle fibre del nervo olfattivo e vasi iniziali linfatici nella mucosa nasale) (33,34); in misura molto minore: attraverso gli spazi perineurali del nervo ottico, che drena dietro il bulbo ottico nel tessuto orbitario; attraverso il nervo vestibolo-cocleare, che drena negli spazi perilinfatici dell'orecchio interno; attraverso la membrana della finestra ovale nei vasi linfatici dell'orecchio medio. E' perciò logico dedurre che l'eliminazione di LCS e quindi dei terpeni possa avvenire anche attraverso gli spazi perineurali degli altri nervi cranici.

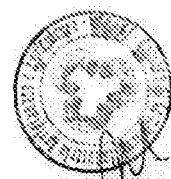
In conclusione, la via olfattiva assicura il traffico dei terpeni dal naso al sistema nervoso centrale e viceversa, con un modo assolutamente



semplice, vale a dire la via inalatoria. Tutto ciò apre nuove prospettive nella cura di malattie del cervello e dei nervi cranici:

- delle meningi, quali infezioni microbiche, batteriche e virali;
- dell'orecchio interno, quali la malattia di Ménière, neuronite vestibolare, herpes zoster oticus, vertigini, ototossicità indotta da farmaci;
- dell'orecchio medio, come otiti e mastoiditi;
- del nervo ottico e dell'orbita oculare, come neurite retrobulbare, ambliopia tossica, atrofia ottica, cellulite orbitaria, trombosi del seno cavernoso;
- del nervo olfattorio e dell'etmoide, come nei disturbi dell'olfatto e nelle etmoiditi;
- probabilmente anche degli altri nervi cranici, come nella paralisi del nervo faciale, nella nevralgia del trigemino, nei disturbi della deglutizione.

Gli acidi boswellici costituiscono i maggiori principi farmacologici dell'incenso, ma i loro targets e le sottostanti modalità di azione



molecolare non sono ancora chiare, quelle finora note sono qui sotto riassunte.

Antinfiammatoria

Gli acidi boswellici inibiscono: l'attivazione di NF-kB⁽³⁵⁾ e STAT proteine⁽³⁶⁾ con down regulation di TNF- α e riduzione di citochine proinfiammatorie IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 e di IFN- γ ; della 5-lipossigenasi con conseguente ridotta produzione di leucotrieni; selettivamente la cicloossigenasi 1 (COX-1)⁽³⁷⁾, ritenuta la base molecolare dell'attività antinfiammatoria degli acidi boswellici⁽³⁸⁾; la formazione di radicali di ossigeno e di proteasi, quali catepsina G ed elastasi⁽³⁹⁾; l'espressione di TNF- α indotta da metalloproteinasi di matrice (MMPs) e l'attività di MMP-3, MMP-10 e MMP-12⁽⁴⁰⁾ l'attività lipopolisaccaridica⁽⁴¹⁾; l'angiogenesi infiammatoria⁽⁴²⁾

Non sorprendono perciò i positivi effetti degli



acidi boswellici in alcune malattie croniche infiammatorie, quali l'artrite reumatoide, l'asma bronchiale, l'osteoartrite, la colite ulcerosa, la malattia di Crohn⁽⁴³⁾ e malattie su base immunitaria come la psoriasi⁽⁴⁴⁾ e la fibrosi polmonare indotta da bleomicina⁽⁴⁵⁾; nella encefalomyelite autoimmune sperimentale⁽⁴⁶⁾.

Antimicrobica

Gli acidi boswellici agiscono su ceppi di *Staphylococcus mutans* e *Actinomyces viscosus*, *Enterococcus faecalis* e *faecium*, *Streptococcus sanguis*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*⁽⁴⁷⁾ e *Staphylococcus aureus* ed *epidermidis* probabilmente per distruzione della struttura della membrana microbica⁽⁴⁸⁾.

Antitumorale

Recenti studi preclinici hanno dimostrato che gli acidi boswellici hanno un potenziale anticancro



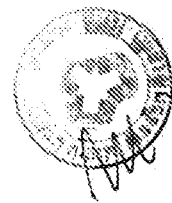
contro vari tumori. Inibiscono l'espressione di: fattori di trascrizione di specifiche proteine (Sp) e di numerosi geni regolati da pro-oncogeni Sp in multiple linee cellulari cancerose⁽⁴⁹⁾; l'espressione di fattori di trascrizione quali Nf-kB e STAT3⁽⁵⁰⁾; di COX-2, MMP-9, CXCR4, VEGF⁽⁵¹⁾ e delle topoisomerasi I e II⁽⁵²⁾.

Risultati incoraggianti sono stati riscontrati nel tumore della prostata⁽⁵³⁾, nel carcinoma cervicale⁽⁵⁴⁾, nel cancro colonrettale⁽⁵⁵⁾, nel tumore sperimentale solido di Ehrlich⁽⁵⁶⁾.

Gli acidi boswellici inibiscono la crescita del glioma⁽⁵⁷⁾ riducendo l'edema peritumorale⁽⁵⁸⁾, e hanno azione citotossica sulle cellule del meningioma⁽⁵⁹⁾ cosicché gli estratti di Boswellia serrata sono stati designati nel 2002 dalla European Medicines Agency come farmaci orfani.

Neurotrofica e neuroprotettiva.

Gli acidi boswellici proteggono le cellule nervose



dagli insulti eccitotossici derivanti da danni ossidativi e da eccessiva stimolazione di recettori glutammatergici⁽⁶⁰⁾ impedendo il danneggiamento della integrità assonale e hanno la capacità di produrre escrescenze e ramificazioni assoniche e di influire sulle dinamiche di polimerizzazione della tubulina: ciò spiega pure l'uso nella medicina tradizionale ayurvedica degli acidi boswellici per prevenire l'amnesia⁽⁶¹⁾.

Antinocicettiva.

Gli acidi boswellici potenziano l'azione di farmaci NSAID per l'inibizione della lipossigenasi⁽⁶²⁾. Si ritiene che gli acidi boswellici abbiano lo stesso meccanismo d'azione antinocicettivo, per es. sul dolore viscerale e pelvico, di altri triterpeni, quale l'acido oleanolico, che coinvolge recettori oppioidi endogeni, ossido nitrico e apertura dei canali K(ATP)⁽⁶³⁾ e recettori vanilloidi (TRPV1), come per i triterpeni alfa- e beta-amirina⁽⁶⁴⁾.



Antidepressiva

E' probabile che gli acidi boswellici abbiano azione antidepressiva con lo stesso meccanismo d'azione di altri triterpeni che inducono, nel cervello di ratto, una significativa riduzione del livello del corticosterone serico e un incremento di 5-HT, NE, DA e dei loro metaboliti 5-HIAA, MHPG (65).

B. Azioni del limonene

Il limonene è uno dei più comuni terpeni in natura, con un odore dolce simil-limone, il maggiore costituente di molti oli di agrumi come arancia, limone, mandarino, pompelmo. Grazie alla sua piacevole fragranza di agrumi, d-limonene è largamente usato come additivo in profumi, saponi, cibi, bevande e chewing gum.

D-limonene può essere anche usato come ingrediente inerte nei pesticidi e come naturale sostituto dei solventi petroleum-based nelle vernici e nei prodotti per la pulizia.



In soggetti volontari sani, esposti alla inalazione di d-limonene per 2 ore durante un carico di lavoro di 50 W, il relativo uptake polmonare era il 70% della quantità somministrata. D-limonene è metabolizzato prontamente. Un lungo t_{1/2} ematico è stato osservato nella fase lenta di eliminazione e ciò indica accumulo nel tessuto adiposo. Un decremento della capacità vitale è stata osservata dopo esposizione a d-limonene ad alte concentrazioni. Non sintomi irritativi o sintomi correlati con il SNC⁽⁶⁷⁾.



L' R-(+)-limonene ha effetti irritanti sull'apparato respiratorio a una concentrazione inferiore a 1599 ppm e l' S-(-)- limonene, inferiore a 2421 ppm. Entrambi gli enantiomeri inducono una lieve broncocostrizione sotto 1000

ppm⁽⁶⁸⁾.

D-limonene: dati della letteratura

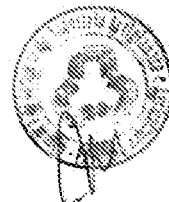
Al D-limonene sono attribuite le seguenti attività:

- skin penetration enhancer

Impiegato a differenti concentrazioni come permeation promoter di farmaci somministrati per via transdermica⁽⁶⁹⁾.

- lipofilica tessutale

Tende ad accumularsi nelle cellule a ricco contenuto di grassi come il tessuto adiposo sottocutaneo, la ghiandola mammaria, gli pneumociti di tipo II produttori di surfattante polmonare, le cellule nervose; è un eccellente solvente del colesterolo e ha effetti antiiperlipidemici⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾.



- antinfiammatoria

Inibisce nei macrofagi la produzione, indotta da lipopolisaccaride (LPS), di NO e prostagladina E₂ e

riduce in maniera dose-dipendente l'espressione di iNOS, COX-2, TNF- α , IL- β , e IL-6⁽⁷⁵⁾.

- antiproliferativa e chemopreventiva

Induce apoptosi e chemoprevenzione attraverso l'inibizione dell'infiammazione, dello stress ossidativo e del Ras-segnale⁽⁷⁶⁾. Non è genotossico né carcinogenetico ma ha attività chemopreventiva contro molti tipi di tumore, capace di proteggere il DNA contro i radicali liberi e di inibire la crescita di cellule tumorali, cosicché il succo d'arancia può essere un candidato come nutraceutical⁽⁷⁷⁾.

- gastroprotettiva

Aumenta la produzione di muco gastrico e mantiene livelli basali di PGE₂ dopo challenge con agenti dannosi⁽⁷⁸⁾.

- vasomotoria



Inalato da volontari sani, ha indotto aumento della pressione sanguigna⁷⁹; viceversa, in soggetti ipertesi il d-limonene è efficace per diminuire la pressione sistolica (non la diastolica) e l'attività del sistema nervoso simpatico (minore variabilità della frequenza cardiaca)⁸⁰. L'inalazione di (-)-limonene causa aumento della pressione sistolica sanguigna ma non ha effetti sui parametri psicologici⁷⁹; non ha peraltro azione rilassante la muscolatura liscia dell'ileo nella cavia^{81,82}.

- anticolinesterasica che può avere prospettive nella cura della malattia di Alzheimer⁸³⁻⁸⁵.

- antinocicettiva, analgesica nel dolore viscerale, aspecifica, da inibizione di sintesi o di rilascio di mediatori di infiammazione, non in relazione con la stimolazione di recettori oppioidi⁸⁶.

- sulla attenzione, ansiolitica e antistress

Inalato da volontari sani, ha indotto maggiore attenzione ma anche irrequietezza, mentre

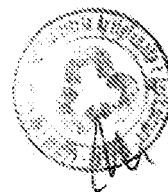


l'inalazione di (-)-limonene non ha effetti sui parametri psicologici⁷⁹.

Ha attività antiansia⁸⁷ e antistress perché:

- induce un aumento del contenuto di GABA nel cervello. GABA, uno dei neurotrasmettitori più diffusi nel cervello e neurotrasmettitore dominante nell'ipotalamo, gioca un ruolo vitale nel processo antistress: induce iperpolarizzazione aprendo i canali del Cl^- ; regola le attività di neuroni GABAergici e di altri tipi di neuroni; per esempio, è riportato che neuroni GABAergici regolano l'attività di neuroni 5-HTergici nel nucleo dorsale del rafe (DR) che è proiettato a molte regioni cerebrali, quali ipotalamo, ippocampo e amigdala. Si spiega così perché la somministrazione di limonene diminuisce la concentrazione di 5-HT e di glutammato nell'encefalo (che ne è il principale neurotrasmettitore eccitatorio), mentre ne aumenta il contenuto di GABA⁸⁸.

- regola l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA). Infatti, i maggiori componenti del sistema stress



sono il loop ipotalamo-ipofisi-surrene, e il percorso locus coeruleus-noradrenalina-sistema autonomo. In condizioni di stress acuto, i fattori di stress provocano un rilascio di CRH (corticotrophin-releasing factor) dai neuroni paraventricolari nell'ipotalamo, e quindi attivano il rilascio di ACTH dall'ipofisi. Il rilascio di corticosterone è controllato dall'ACTH. La somministrazione di agonisti di alcuni recettori GABA inibisce la produzione di corticosterone in risposta allo stress, mentre l'aumento di rilascio di CRH ne aumenta la produzione. Pertanto, il limonene, che induce una riduzione di 5-HT, uno dei fattori facilitanti l'attivazione dell'asse HPA, può contribuire ad attenuare la risposta dell'asse HPA allo stress⁸⁸.

- antidepressiva

Il limonene accelera significativamente il turnover metabolico di DA nell'ippocampo e di 5-HT nella corteccia prefrontale e nello striato e ciò fa supporre che esso possieda effetti simil-antidepressivi via soppressione dell'attività DA connessi a maggiore attività dei neuroni 5-



HTergici⁸⁹.

L'inalazione di limonene riduce significativamente il tempo di immobilità e potenzia l'effetto della imipramina, antidepressivo triciclico, nei ratti con lo swimming test, probabilmente influenzando sulla risposta GABA_A recettore-mediata⁹⁰.

L'inalazione di limonene può essere uno stimolante del SNC dato che prolunga il tempo di latenza del sonno e accorcia il sonno⁹¹.

- anticonvulsivante

E' probabilmente legata a un meccanismo di inibizione dell'uptake del GABA e del legame con GABA in maniera dose dipendente⁹².

Verosimilmente, i due enantiomeri, d-limonene ed s-limonene, hanno lo stesso meccanismo d'azione poiché anche s-limonene attenua l'effetto di un antagonista del sito recettoriale della benzodiazepina sul GABA_A, il flumazenil.

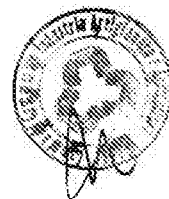
C. Azioni di 1,8-cineolo



L'eucaliptolo, o 1,8-cineolo, è una sostanza naturale che si presenta a temperatura ambiente come liquido oleoso incolore con odore di canfora e sapore pungente. Chimicamente è un monoterpene etere-ciclico.

Si prepara sinteticamente o si estrae per distillazione frazionata dell'olio essenziale ricavato dalle foglie di eucalipto. Si usa in profumeria o in medicina come antisettico, balsamico, anticatarrale. Tossicità acuta nel topo: dose orale 2480 mg/kg.

L'1,8-cineolo è rapidamente assorbito con la respirazione e può essere rilevato nel sangue 5 minuti dopo la inalazione. L'eliminazione è leggermente differente nei due sessi, da 2,5 a 10 volte più lenta nelle femmine verosimilmente dovuta al più alto rapporto fra grasso corporeo e peso corporeo⁹³.



Diffonde più rapidamente dopo inalazione che dopo somministrazione orale e attraverso la pelle. La sua presenza nel sangue è rilevata dopo 5 minuti dalla inalazione con un massimo di concentrazione

entro 18 minuti⁹⁴⁻⁹⁶.

All'1,8-cineolo sono attribuite le seguenti attività:

- antiinfiammatoria

Inibisce la produzione di $\text{TNF}\alpha$, citochine (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8) e prostaglandine^{97,98}.

Riduce, nei monociti umani stimolati da LPS, l'espressione di Egr-1 (early growth response factor-1), fattore di trascrizione di molti importanti geni per l'infiammazione, ma non ha effetti sulla espressione di NF-kB, fattore di trascrizione chiave dei geni della infiammazione⁹⁹.

Inibisce la produzione di NO LPS-indotta¹⁰⁰.

Riduce l'attività mieloperossidasi e ripristina il glutatione¹⁰¹.



Pertanto è utile nel trattamento di riniti, sinusiti, bronchiti, COPD, asma e tosse sia per l'attività antinfiammatoria che per la sua azione secretolitica, miorilassante bronchiale e di miglioramento della clearance muco-ciliare¹⁰²⁻¹⁰⁵.

- gastroprotettiva

Risulta gastroprotettivo nei confronti del danno indotto da etanolo nel ratto, con ridotta produzione di succo gastrico e dell'acidità totale, attribuita all'attività antiossidante e di inibizione lipossigenasica¹⁰⁶.

- cardiovascolare

Aumenta la circolazione sanguigna con iperemia cutanea dopo applicazione locale e aumento del flusso ematico cerebrale dopo prolungata inalazione o dopo somministrazione orale^{107,108}.

Riduce la frequenza cardiaca per azione parasimpatico-dipendente ed effetti ipotensivi per azione diretta sulla muscolatura liscia vascolare piuttosto che a una caduta del tono simpatico¹⁰⁹.

Deprime la contrazione isometrica cardiaca per blocco dei canali del calcio¹¹⁰.



- anti acetilcolinesterasica e anti butirrilcolinesterasica

Con queste caratteristiche presenta prospettive

favorevoli per la cura della malattia di Alzheimer¹¹¹⁻¹¹³.

- Skin penetration enhancer

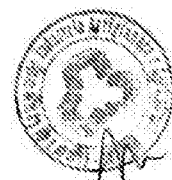
L'eucaliptolo, come il limonene, aumenta la penetrazione percutanea di farmaci, per es. di farmaci antipsicotici^{114,115}.

- analgesica e antinocicettiva

Presenta una manifesta azione analgesica viscerale per applicazione topica cutanea¹¹⁶ e una modesta azione anestetica locale¹¹⁷.

L'azione antinocicettiva è paragonabile alla morfina, nel ratto¹¹⁸, ma con meccanismo non oppioide¹¹⁹, poiché a una dose orale con range fra 100 e 400 mg/Kg, non è annullata dal pretrattamento con naloxone, un antagonista dei recettori μ -oppioidi.

L'attività antinocicettiva si esplica verosimilmente con la desensibilizzazione di TRPV3 (transient receptor potential vanilloid-3), che è un canale ionico termo-sensibile espresso nei

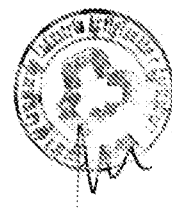


cheratociti cutanei e in una varietà di cellule nervose, attivato dal calore e da monoterpeni, quale l'1,8-cineolo. In effetti, l'esposizione prolungata all'1,8-cineolo induce desensibilizzazione agonista-specifica di TRPV3 endogeni con meccanismo allosterico¹²⁰.

- antiansia e antidepressione

L'attività antiansia e antidepressione di 1,4-cineolo è stata dimostrata da Gomes PB e coll.¹²¹ con vari test, quali, elevated plus maze (EPM), hole board, open field, pentobarbital sleeping time, forced swimming, tail suspension e rota rod tests. 1,8-cineolo è stato somministrato per os al topo alla dose di 100, 200 e 400 mg/kg mentre diazepam (1 o 2 mg/kg) e imipramina (10 o 30 mg/kg) sono stati usati come farmaci di riferimento. 1,8-cineolo a 200 e 400 mg/kg ha indotto un significativo aumento del tempo di immobilità e una ridotta latenza del sonno da pentobarbital. Il cineolo non ha mostrato effetti sulla coordinazione motoria nel rota rod test.

I risultati suggeriscono che l'1,8-cineolo ha



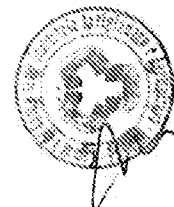
azione ansiolitica con possibile depressione generale del SNC^{119, 121}.

L'azione antiansia è confermata da altri Autori¹²² anche se non è unanime (non significativo effetto anticonflitto nel Geller test)¹²³, ma l'olio essenziale di rosmarino, che ha fra i principali costituenti l'1,8-cineolo, ha un effetto antidepressivo probabilmente mediato da interazione con il sistema monoaminergico¹²⁴ e l'olio essenziale di lavanda, che contiene 1,8-cineolo alla concentrazione di 3-5% possiede attività ansiolitica, anticonvulsivante e sedativa per potenziamento della risposta GABA_A-recettore¹²⁵.

Riassumendo:

1.- Azioni degli acidi boswellici (KBA e AKBA)

L'attività antidepressiva e antiansia degli acidi boswellici non è conosciuta ed è dimostrata per la prima volta con questa invenzione. Il meccanismo d'azione può essere solo ipotizzato e sarà oggetto



di ricerche successive.

E' verosimile peraltro che concorrano alcune attività degli acidi boswellici, in particolare:

- antinfiammatoria e antidolorifica poiché inibiscono:
- l'attivazione di NF-kB e delle STAT proteine e conseguente down regulation di TNF- α e riduzione di citochine proinfiammatorie IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 e di IFN- γ ;
- la 5-lipossigenasi, con conseguente ridotta produzione di leucotrieni;
- selettivamente COX-1, con downregulation dell'espressione di COX-2;
- la formazione di radicali di ossigeno.

Poiché gli acidi boswellici sono potenti inibitori della infiammazione e immunomodulatori e tenuto conto che studi sperimentali mostrano con evidenza gli effetti di citochine sul comportamento se ne ricava che gli acidi boswellici hanno una influenza non secondaria nell'azione antidepressiva.

- Neurotrofica e neuroprotettiva proprio contro i danni eccitotossici indotti dalla depressione, o da

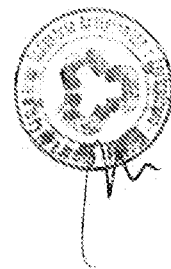


farmaci, o da disturbi cerebrovascolari, o da malattie neurologiche, o da scompensi ormonali (vedi depressione nella donna) che possono provocare depressione come in un circolo vizioso.

L'idea che gli acidi boswellici agiscano innalzando i livelli dei fattori neurotrofici con ricostituzione della normale architettura neuronale specie nelle regioni ippocampali e ipotalamica (come ipotizzato da Chen per la terapia elettroconvulsivante¹²⁹) è in accordo con la osservazione della remissione duratura della depressione dopo terapia con il preparato oggetto di questa invenzione.

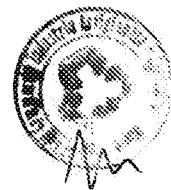
In più, si può ipotizzare che gli acidi boswellici, per la loro affinità strutturale con i cortisonici, possano contrastare l'azione tossica di elevati livelli di glucocorticoidi che, come riportato sopra, in alcuni studi su pazienti depressi deceduti hanno dimostrato di inibire la neurogenesi e, al contrario, determinare o favorire la perdita di neuroni ippocampali.

- Antinocicettiva, potenziante l'azione di farmaci NSAID per l'inibizione della lipossigenasi.



E' probabile che gli acidi boswellici abbiano lo stesso meccanismo d'azione antinocicettivo, per es. sul dolore viscerale e pelvico, di altri triterpeni, quale l'acido oleanolico, che coinvolge recettori oppioidi endogeni, ossido nitrico e apertura dei canali K(ATP) e recettori vanilloidi (TRPV1), come per i triterpeni alfa- e beta-amirina.

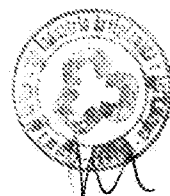
L'analisi comparata delle proprietà di limonene, 1,8-cineolo e acidi boswellici induce a ritenere che essi possano avere un sinergismo d'azione antiansia e antidepressione considerato che il limonene agisce specificamente sulla trasmissione GABAergica e sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; che l'1,8-cineolo interagisce sui sistemi monoaminergico e antinocicettivo e sulla perfusione cerebrale; che gli acidi boswellici posseggono anche una spiccata attività antinfiammatoria, neurotrofica e neuroprotettiva.



2. Azioni del limonene

Il limonene ha attività ansiolitica e antidepressiva perché:

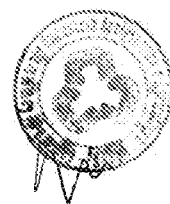
- induce un aumento del contenuto del GABA, che può contribuire a ridurre la depressione e a regolarizzare il ritmo sonno veglia nell' OSAS riducendone la depressione;
- diminuisce la concentrazione di 5-HT e di glutammato nell'encefalo;
- accelera significativamente il turnover metabolico di DA nell'ippocampo e di 5-HT nella corteccia prefrontale e nello striato;
- influisce nel regolare l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene inibendo la produzione di corticosterone in risposta allo stress;
- ha azione antinfiammatoria (inibisce la produzione di NO e prostaglandina E₂, riduce l'espressione di iNOS, COX-2, TNF- α , IL- β , e IL-6);
- ha attività antinocicettiva con la stessa azione antinfiammatoria.



3. Azioni di 1,8-cineolo

L'eucaliptolo ha attività antiansia e antidepressione perché:

- interagisce con il sistema monoaminergico;
- riduce la latenza del sonno indotto da pentobarbital, senza effetti sulla coordinazione motoria;
- ha attività analgesica e antinocicettiva, per meccanismo allosterico, con desensibilizzazione agonista-specifico di TRPV3;
- ha attività antinfiammatoria:
- inibisce la produzione di $\text{TNF}\alpha$, citochine (IL- 1β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8), ed NO LPS-indotta;
- inibisce la lipossigenasica e la produzione di prostaglandine;
- riduce l'attività mieloperossidasi e ripristina il glutathione;
- riduce l'espressione di Egr-1 (early growth response factor-1), fattore di trascrizione di molti importanti geni per l'infiammazione.
- aumenta il flusso ematico cerebrale per azione diretta sulla muscolatura liscia vascolare piuttosto che per caduta del tono simpatico.



A. STUDIO SPERIMENTALE SUI TOPI DELL'AZIONE
ANTIDEPRESSIVA DEI TERPENI OGGETTO DELL'INDAGINE,
SINGOLARMENTE E IN ASSOCIAZIONE

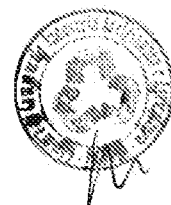
Materiale e metodo

E' stato utilizzato il seguente materiale:

1. Boswellia serrata AKBAMAX lotto BSAK-170/1109/B-25 in polvere, titolato in acidi boswellici totali 43,1%; 3-O-acetil-11-keto boswellico 10,2%; Acidi acetil beta-boswellici 25,4%, acidi acetil-alfa-boswellici 7,5%. Estrazione da parte della Ditta MEG e analisi HPLC-MS dell'estratto idroalcolico, utilizzato nelle sperimentazioni, contenente acido 11- β -keto-boswellico mg 2,9/ml e acido acetil-11- β -keto-boswellico 14,6 mg/ml; totale acidi boswellici 17,5 mg/ml.

2. Eucalyptol Ph. Eur. -N.F. CAS n° 470-82-6; EINECS/ELINCS N° 207-431-5 [fornito dalla Ditta ACEF S.P.A. (29017 Fiorenzuola D'Arda (PC), Via Umbria 8/14] soluzione contenente 2,00 g in 10 ml di etanolo 96%.

3. (R)-(+)-Limonene 97% 183164-5ml Sigma Aldrich, Lot 1447241V Pcode 101079356 601-029-00-7 CAS 5989-27-5 C₁₀H₁₆.



4. Sono stati utilizzati per ogni test Topi CD-1® (ICR) Specific Pathogen Free NAF maschi (g 16/18 all'arrivo) provenienti dallo "Stabilimento fornitore" Charles River Laboratories, Calco, Italy: 5 topi per il gruppo controllo, 5 topi per il test di riferimento con imipramina, 5 topi per la sostanza in esame nei primi 4 test e poi 10 topi per tutti gli altri test. La scelta dei topi CD1 è determinata dal fatto che è considerato il modello animale idoneo all'esecuzione dello Swimming test per la valutazione di sostanze ad azione antidepressiva.

5. Per la vaporizzazione dei terpeni sono stati impiegati elettroemanatori "Elettromatt Turispharma" (PCT/EP 97/01897, inventori Bevilacqua M, Zaccagna CA) scaldati a temperatura costante di 90°C.

I prodotti sono stati formulati con 80% alcol etilico, acqua Q.B. e sono riportati nella Tabella 1 di Fig. 3.

Gli animali sono stati sottoposti a un periodo di acclimatamento di 7 giorni prima dell'inizio delle procedure sperimentali.



Dr. Ing. ALBERTO SACCHETTI
Ordine Nazionale dei Chimici
di Firenze
1988

Ogni animale è stato identificato attraverso il taglio di punta delle falangi della zampa anteriore e posteriore destra, in conformità con le Procedure Operative Standard.

Gli animali sono stati stabulati secondo le indicazioni previste dalle Procedure Operative Standard vigenti.

La dieta è stata di tipo standard per topi in mantenimento. L'acqua potabile è stata filtrata e sterilizzata con opportuni filtri. L'accesso al cibo e l'abbeveraggio sono stati ad libitum. Le analisi dell'alimentazione somministrata sono state prodotte dal fornitore. L'acqua di abbeveraggio è stata analizzata secondo le Procedure Operative Standard vigenti per evitare che eventuali contaminanti possano essere presenti ad interferire con lo studio in atto.

I tre gruppi di topi sono stati messi in tre box di plastica trasparente di dimensione 150 cm x 75 cm e volume di 843.750 ml³, a temperatura controllata (19,0-21,0 °C), in aria prefiltrata con "filtro assoluto" HEPA, priva di flussi, umidità (40-50%) e ciclo buio/luce (12 ore/12 ore).



E' stato adoperato sempre lo stesso contagocce: 1 ml= 42 gtt.

La sostanza di riferimento è stata l'imipramina cloruro idrato (Sigma I7379-5G; lotto 011M0094V; 99% cristallini; solubilità 50mg/ml), iniettata per via intraperitoneale (ip).

Il gruppo controllo ha ricevuto il veicolo (soluzione fisiologica) per via ip.

Le sperimentazioni con le sostanze in esame (acidi boswellici, 1,8-cineolo, limonene), da sole, in associazione e a varie concentrazioni, sono state eseguite in cieco (con denominazioni di fantasia), randomizzate (in ordine di esecuzione, rispetto alla Tabella 1) in modo che i risultati fossero scollegati fra loro e del tutto imprevedibili:

test eseguito n°1 = n°8 della tabella 1

test eseguito n°2 = n°9 della tabella 1

test eseguito n°3 = n°1 della tabella 1

test eseguito n°4 = n°6 della tabella 1

test eseguito n°5 = n°3 della tabella 1

test eseguito n°6 = n°7 della tabella 1



test eseguito n°7 = n°1 della tabella 1

test eseguito n°8 = n°5 della tabella 1

test eseguito n°9 = n°4 della tabella 1

La tabella 1 è la Fig.3

Vie di somministrazione

La via di somministrazione delle sostanze in esame è stata l'intraperitoneale per l'imipramina, e la via polmonare per le sostanze terpeniche in esame, vaporizzate sempre con gli stessi elettroemanatori.

Calcolo delle dosi vaporizzate.

La prima sperimentazione (test n°8, vedi composizione nella Tabella 1) è stata eseguita supponendo di vaporizzare una dose terpenica equivalente a quella di imipramina iniettata.

Specificamente:

Reference test substance: imipramina 30 mg/Kg/ip = 30.000 mcg/Kg/ip pari a 0,6 mg per animale, somministrata 30 minuti prima del test.

Valutazioni di fisiologia respiratoria per topi CD1



del peso medio corporeo di 20 grammi e un Tidal volume (V_t) di 0,2 ml con una frequenza respiratoria (Fr) di 163 atti/min:

- Dose totale da iniettare nei 5 topi: $30 \text{ mcg} \times 20 \times 5 = 3000 \text{ mcg} = 3 \text{ mg}$.

- Dose di principio attivo da far inalare: $3 \text{ mg} = 3000 \text{ mcg}$.

- Ventilazione/minuto ($= V_T \times Fr$) dei 5 topi: $0,20 \text{ ml} \times 163 \times 5 = 163 \text{ ml/min}$. Ventilazione/24h $= 163 \times 60 \times 24 = 234.720 \text{ ml}$.

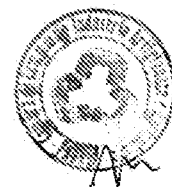
- Volume del box: $150 \text{ cm} \times 75 \text{ cm} \times 75 \text{ cm} = 843.750 \text{ ml}^3$.

- Volume del box eccedente il volume di ventilazione/24h della batteria topi: $843.750 - 234.720 = 609.030 \text{ ml}$.

- Dose teorica da vaporizzare nel volume di box eccedente la ventilazione dei topi nelle 24h: $3000 : 234.720 = x : 609.030$; $x = 7784 \text{ mcg}$.

- Dose teorica totale da vaporizzare nel box: $3000 + 7784 = 10784 \text{ mcg}$.

- Dose reale totale vaporizzata calcolando che



l'assorbimento per via inalatoria è circa il 60% della dose vaporizzata¹²⁶: $10784 \text{ mg} \times 1,4 = 15.097 \text{ mcg} = 15 \text{ mg}$.

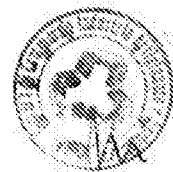
- Contenuto di principio attivo nel preparato in esame: $18 \text{ mg/ml} = 18.000 \text{ mcg/ml}$.

- Dose da somministrare: $15.000/18.000 = 0,83 \text{ ml}$.

- 1 ml del preparato in esame con il contagocce fornito = 40 gtt.

- Dose da mettere nel pozzetto dell'elettroematore: $40 \times 0,83 = 33 \text{ gtt}$.

Poiché non è noto in letteratura il tasso di decadimento dei terpeni in aria ambiente, né lo abbiamo valutato con il nostro dispositivo, abbiamo stabilito arbitrariamente un tempo di caduta al suolo pari a circa 12 ore e perciò la dose è stata ripetuta dopo 12 ore con l'utilizzo di un secondo elettroematore. Di conseguenza, anche se non si è potuto valutare in valore assoluto l'attività antidepressiva dei terpeni impiegati, tuttavia è stato possibile mettere in relazione l'efficacia dei terpeni inalati (testati singolarmente, in associazione e a varie concentrazioni note) nei



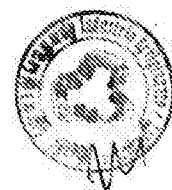
confronti dell'imipramina, essendo state rispettate le stesse condizioni sperimentali durante tutte le prove.

La seconda sperimentazione (test n° 9 della Tabella 1 (Fig 3) è stata eseguita raddoppiando la dose.

Le sperimentazioni successive sono state fatte con i singoli componenti (mg 35 ripetuti dopo 12 ore), a coppie (mg 35 + mg 35. Ripetuti dopo 12 ore) e poi tutti e tre insieme (mg 35 + 35 + 35 ripetuti dopo 12 ore).

Le dosi successive sono state preparate per osservare se vi è sinergismo fra le tre sostanze e se vi è agonismo pieno o parziale, in modo da osservare se si verifica una curva dose-effetto di tipo logaritmico (al raddoppio della dose, un aumento dell'effetto del 10%).

Il trattamento è stato eseguito 30 min prima del test per il gruppo controllo e per il gruppo imipramina per via intraperitoneale. Il terzo gruppo è stato sottoposto, dopo la prova a T_0 , a vaporizzazione per 24 h (12 + 12h) della sostanza anonima in esame.



Sono state registrate tutte le manifestazioni previste dal protocollo ed eventuali manifestazioni avverse che si fossero presentate nelle 72 ore successive al test.

Durante il periodo di sperimentazione sono state compiute osservazioni cliniche per controllare l'insorgenza di eventuali reazioni avverse.

Risultati e discussione

Nelle Figure 6, 7 e 8, sono evidenziati gli istogrammi delle prove eseguite.

I risultati ottenuti sono sintetizzati nella tabella 2 (Fig. 4).

Questi risultati diventano più significativi se i tempi di immobilità dei singoli test vengono proporzionati con il tempo medio totale di immobilità della imipramina ($41,11 \pm 16,12$), riferito cioè alla media di tutti i test eseguiti (= 45 topi) e al tempo medio totale dei test controllo.



Questi dati consentono le seguenti affermazioni:

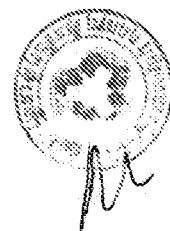
1. I tempi d'immobilità del gruppo topi-controllo e del gruppo topi trattati con imipramina (n° 9 test

e totale 45 topi utilizzati per ciascun gruppo) sono omogenei con deviazioni standard molto contenute.

2. La differenza fra tempi d'immobilità del gruppo controllo ($158,06 \pm 15,20$) e gruppo di imipramina ($41,11 \pm 16,12$) è di circa 4:1 a conferma della validità dello swimming test.

3. Gli acidi boswellici da noi sperimentati [11-keto- β -boswellico (KBA) e acetil-11-keto- β -boswellico (AKBA)], l'eucaliptolo e il limonene hanno mostrato un'evidente attività antidepressiva, apparentemente uguale fra loro come da tabella 2 - fig 4.

4. La dose isoeffetto con imipramina nello swimming test, cioè la dose alla quale l'inalazione singola di KBA + AKBA, di limonene e di 1,8-cineolo ha dato pressappoco lo stesso tempo di immobilità rispetto alla imipramina è stata di 70 mg con un rapporto nei riguardi della imipramina di circa 23,3:1 ($70:3$) = 700 mg/Kg di peso corporeo di terpeni versus 30 mg/Kg di imipramina; più precisamente di $700 \times 0,6 = 420$ mg/Kg tenendo conto del fattore di assorbimento medio dei terpeni (60%) quando



somministrati per inalazione¹²⁶, valore lievemente superiore a quanto riscontrato in letteratura per l'1,8-cineolo (200-400 mg/kg nel topo)¹²¹.

5. La dose ottimale per inalazione ai fini dell'effetto antidepressivo sembra essere quella sopraindicata, cioè di complessivi 70 mg, corrispondenti a 14 mg/Kg di peso corporeo dei topi: tabella 2 - Fig. 4.

6. una dose maggiore, come quella somministrata di 105 mg corrispondenti a 21 mg/Kg di peso corporeo, non ne aumenta significativamente l'efficacia.

7. Il confronto dose-effetto con imipramina, sia di KBA+AKBA, 1,8-cineolo e limonene singolarmente, sia associati fra loro a coppie, sia tutti e tre insieme, con rapporto fra loro di 1:1:1, dimostra un agonismo pieno, con attività intrinseca uguale a 1. In effetti, si dimostra non solo una curva dose-effetto di tipo logaritmico (al raddoppio della dose, un aumento dell'effetto del 10%) ma addirittura con potenziamento sinergico, con tempi d'immobilità minori rispetto ai valori teorici, sia pure in maniera non rilevante.



8. Il synergismo con potenziamento si osserva anche con una formulazione diversa, sperimentata con rapporto acidi boswellici. eucaliptolo, limonene, rispettivamente di 1:1:0,2. In effetti, secondo l'esperienza personale, la presenza di limonene può essere ridotta fino a circa 1/5 senza alterare le proprietà antidepressive del preparato. Ciò è verosimilmente dovuto al differente meccanismo d'azione dei terpeni che non solo si somma, ma si potenzia (vedi istogrammi delle figure 6, 7 e 8).

9. Lo stesso dicasi per la componente 1,8-cineolo, cosicché la composizione del preparato può variare da 1:1:1 a 1:0,20:0,20.

10. Anche il rapporto KBA/AKBA 1:5 dell'estratto idroalcolico, utilizzato nelle sperimentazioni, (contenente acido 11- β -keto-boswellico mg 2,9/ml e acido acetil-11- β -keto-boswellico 14,6 mg/ml; totale acidi boswellici 17,5 mg/ml) è adatto per esplicare azione antidepressiva.



11. Il rapporto KBA/AKBA può variare da 0,2:1 fino a 1:1.

12. E' verosimile che anche gli altri triterpeni boswellici abbiano azione antidepressiva, che si

rivendica.

B.STUDIO CLINICO DELL'AZIONE ANTIANZIA DEGLI ACIDI BOSWELlici

Gli acidi boswellici hanno anche un'azione antiansia. A tale scopo KBA e AKBA sono stati somministrati a 5 soggetti volontari sani, affetti da nevrosi d'ansia, con sintomi somatici [sensazione di ansia, paura senza motivo, stanchezza e astenia, tachicardia, difficoltà ad addormentarsi, incubi, a volte sensazione di difficoltà respiratoria, sudorazioni alle mani] senza storia di attacchi di panico, mai in cura con psicofarmaci, con percentuale di ansia superiore al 50% ma con percentuale di depressione nei limiti della normalità, cioè inferiore al 35%, secondo le scale di valutazione di WWK Zung loro somministrate¹³²⁻¹³⁴.



Materiale e metodo

E' stato utilizzato il preparato di cui al test n°1

(contenente acidi boswellici mg 17,5/ml).

Per la vaporizzazione dei terpeni sono stati impiegati elettroemanatori Elettromatt Turispharma. Per non disperdere la maggior parte del farmaco nell'ambiente, lo strumento veniva appoggiato al labbro superiore e respirato col naso, a bocca chiusa.

La dose abitualmente somministrata con la vaporizzazione è stata di 2 ml = 35 mg, una volta al giorno, per due settimane.

Si tratta di una posologia sicuramente innocua, notevolmente inferiore a quella comunemente impiegata nell'uomo sia per os che per inalazione. In effetti, la dose effettivamente assunta è stata, rispettivamente di circa 13 mg dei 35 mg vaporizzati; tenendo conto che l'uptake polmonare è di circa il 70% e che quasi la metà di quella vaporizzata non viene inalata durante la espirazione e si disperde nell'ambiente. La posologia degli acidi boswellici comunemente impiegata per os varia da 125 a 250 mg 2-3 volte al giorno (300-750 mg/die)¹³⁵, cioè 23-58 volte maggiore).



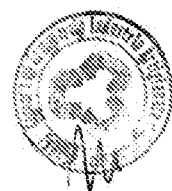
Dr. Ing. ALBERTO BACCANI
Ondice Generale del Farmaco
in Farmaci Indagati
--- 111. 4 ---

La notevole differenza di posologia fra via orale e via polmonare dimostra che per i terpeni, in particolare per gli acidi boswellici:

- la via inalatoria è quella elettiva perché evita al primo passaggio il metabolismo epatico, oltre all'azione topica sulle vie respiratorie ;
- non coinvolge il trasporto tramite le glicoproteine Pgp che inibiscono l'assorbimento intestinale e il passaggio dal torrente circolatorio al liquor cerebrospinale;
- verosimilmente l'assorbimento ematico è invece facilitato dalle proteine leganti olfattive;
- di conseguenza, la somministrazione per via nasale (come ad es. per aerosol, spray, unguento, polvere) è la più efficace.

Per un consenso informato, ogni soggetto è stato dettagliatamente informato sul contenuto del preparato, sui dati della letteratura specifica, sui risultati previsti, su eventuali effetti collaterali, ottenendone sempre l'assenso.

I controlli clinici durante e dopo trattamento sono stati eseguiti dal sottoscritto, con relazione al



medico curante.

Risultati

- in tutti i casi vi è stato un miglioramento sintomatologico rapido, già dopo alcuni giorni con sensazione di benessere;
- la stabilizzazione clinica si è ottenuta già dopo una settimana;
- la remissione sintomatologica è stata completa e non parziale, che è persistita per tutto il periodo di osservazione per i successivi due mesi;
- la riduzione del punteggio e percentuale di ansia secondo la scala di valutazione di Zung è risultata in tutti sotto il 40%;
- nessun effetto collaterale.

C. STUDIO CLINICO DELL'AZIONE ANTIANZIA E
ANTIDEPRESSIONE DEL PREPARATO TERPENICO



Materiale, metodo e casistica personale

E' stato utilizzato un preparato di cui al test n°8

della Tabella 2 (contenente per ml: acidi boswellici mg 9 + 1,8-cineolo mg 9 + limonene mg 2; totale terpeni mg 20).

Per la vaporizzazione dei terpeni sono stati impiegati elettroemanatori Elettromatt Turispharma. Per non disperdere la maggior parte del farmaco nell'ambiente, lo strumento veniva appoggiato al labbro superiore e respirato col naso, a bocca chiusa.

La dose abitualmente somministrata con la vaporizzazione è stata di 2 ml = 40 mg, una volta al giorno, generalmente a cicli di due settimane sì e una no per due mesi (totale: 6 settimane di terapia con due intervalli di una settimana ciascuno). In alcuni casi la dose è stata prescritta due volte al giorno (= 80 mg/die) con la stessa frequenza; in casi particolari la terapia è stata proseguita a cicli per molti mesi.

Per un consenso informato, ogni paziente è stato dettagliatamente informato sul contenuto del preparato, sui risultati previsti, su eventuali effetti collaterali. Prima di iniziare il trattamento, si è provveduto a informare con



lettera il medico curante generalista, e/o specialista, fornendo loro spiegazioni sulla opportunità del trattamento, informazioni sul contenuto del preparato e sui dati della letteratura specifica, ottenendone sempre l'assenso.

Il trattamento terpenico è stato sempre complementare a quello in atto, a paziente in stady state clinico e in trattamento farmacologico continuo e invariato da mesi o da anni; in molti casi i pazienti non avevano iniziato alcuna cura e le condizioni cliniche di ansia e/o depressione erano state solo diagnosticate e non erano gravi, tali da permettere di iniziare senza alcun rischio con il trattamento terpenico.

I controlli clinici durante e dopo trattamento sono stati effettuati dal sottoscritto, con relazione al medico curante. Una eventuale riduzione della posologia di psicofarmaci è stata sempre prescritta dal medico curante o dallo specialista.

Prima del trattamento sono stati somministrati ai pazienti questionari per la valutazione della depressione e dell'ansia. In particolare:



- scala di valutazione della depressione di Zung e sono stati inclusi nello studio solo quelli che avevano un punteggio superiore a 55/80 corrispondente a una percentuale di depressione superiore al 70%;
- scala di valutazione dell'ansia di Zung e sono stati inclusi nello studio solo quelli che avevano un punteggio superiore a 55/80 con una percentuale di ansia superiore al 70%;
- questionario di Nijmegen¹³⁶ e sono stati inclusi solo quei soggetti che presentavano un punteggio superiore a 30/64;
- per la diagnosi di attacco di panico si è utilizzato il questionario dell' l'American Psychiatric Association per la quale è necessaria la presenza di almeno quattro dei seguenti sintomi caratteristici: 1. oppressione respiratoria e iperventilazione; 2. palpitazioni; 3. dolori toracici; 4. senso di soffocamento e asfissia; 5. vertigine; 6. senso di irrealtà; 7. parestesie; 8. sensazioni di freddo e di caldo; 9. sudorazione; 10. lipotimia; 11. tremori e convulsioni; 12. timore di morire o di impazzire.



La casistica ha compreso 64 casi, così ripartiti:

sclerosi a placche: 1 caso

malattia di Alzheimer: 2 casi

malattia di Parkinson: 2 casi

schizofrenia: 1 caso

BPCO: 20 casi

reflusso gastro esofageo: 13 casi

OSAS: 6 casi

ansia e depressione (ansia ricorrente, ansia cronica): 12 casi

ansia con attacchi di panico: 5 casi

L'esiguità del campione impedisce di fare una analisi statistica attendibile tuttavia consente alcune conclusioni:

1. in tutti i casi vi è stato un miglioramento sintomatologico rapido, già dopo alcuni giorni;
2. la stabilizzazione clinica si è ottenuta già dopo una settimana;
3. la remissione sintomatologica è stata completa e non parziale (pazienti con risposta apatica, o risposta ansiosa, o preoccupati, insonni o con



sintomi somatici);

4. la terapia terpenica è stata efficace anche nel ridurre le ricadute, assenti per tutto il periodo di osservazione di oltre un anno; nei pochi casi di ripresa della sintomatologia, la ripetizione della terapia terpenica ristabiliva in breve le condizioni quo ante.

5. in numerosi casi, la riduzione del punteggio e percentuale di ansia e di depressione secondo la scala di valutazione di Zung è risultata sotto il 40%;

6. nelle 5 persone con attacchi di panico, non in trattamento farmacologico, si è avuta una remissione che è persistita per tutto il periodo di osservazione (oltre un anno);

7. è risultata benefica sulla sessualità in due soggetti di sesso maschile (di anni 61 e 70) affetti da OSAS.

Sono molto interessanti pure i seguenti riscontri.

1. frequenza di depressione in soggetti con reflusso gastro esofageo: ciò fa ipotizzare che la patogenesi del reflusso gastro esofageo coinvolga



anche disfunzioni nervose centrali che possano indurre depressione e che il preparato in oggetto interrompa questi circuiti. Di questo si rivendica la scoperta;

2. la costante frequenza del reflusso gastroesofageo nell'OSAS può essere spiegata proprio ipotizzando che vi siano, in entrambe le condizioni fisiopatologiche, comuni disfunzioni a livello del sistema nervoso centrale. Il preparato in oggetto è in grado di indurre un resetting funzionale neuronale e di questo si rivendica la scoperta;

3. per le stesse motivazioni, il preparato terpenico in oggetto è pure in grado di influire beneficamente sulle disfunzioni sessuali nell'OSAS e di questo si rivendica la scoperta;

4. stabilizzazione dell'umore, cosa che non fanno i farmaci finora disponibili: di questo si rivendica la scoperta;

5. potenziamento dell'attenzione, della concentrazione, del comportamento, insieme alla depressione e all'ansia: di questo si rivendica la scoperta;

6. stabilizzazione della memoria, insieme alla



depressione e all'ansia: di questo si rivendica la scoperta;

7. è stata ben tollerata anche da soggetti con asma grave persistente (1 caso), con intolleranza all'aspirina (4 casi), con sindrome di Churg-Strauss (1 caso);

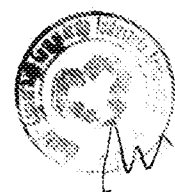
8. non ha indotto aumento di peso;

9. è risultata priva di effetti collaterali, tanto meno di abitudine e di dipendenza;

10. Tutto ciò fa supporre un meccanismo d'azione differente dagli antidepressivi triciclici e dagli stessi sedativi benzodiazepinici;

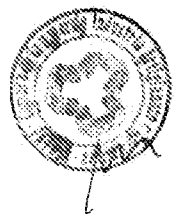
11. Interessante il dato riguardante la composizione del preparato: il potenziamento sinergico dei terpeni componenti si esplica con un rapporto 1:1:1 (nell'ordine: acidi boswellici : 1,8-cineolo : limonene) ma anche con un rapporto 1:1:0,2.

12. Da quanto descritto si deduce come si siano raggiunti gli scopi proposti mettendo a punto un composto particolarmente adatto alla cura della depressione e dell'ansia.



BIBLIOGRAFIA

1. Kline NS. The practical management of depression. JAMA. 1964; 190: 732-740.
2. Adams e Victor. Principi di Neurologia. Mc Graw-Hill Ed. VIII Ed. italiana. 2005; 1394-1417.
3. Ibidem n°1, p. 472-6.
4. May M, Sartorius N. Disturbi depressivi. CIC Ed. Intern. Roma, II Ed. 2005: 20-1.
5. Pope HG, Hudson JI, Jonas JM, Yurgelun-Todd D. Bulimia treated with imipramine: a placebo-controlled double-blind study. Am J Psychiatry. 1983; 140:554-8.
6. Wessely S, Powell R. Fatigue syndromes: A comparison of chronic "postviral" fatigue with neuromuscular and effective disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989; 52: 940-8.
7. Stahl S. Psicofarmacologia essenziale. Basi neuroscientifiche e applicazioni pratiche. CEI Ed. italiana. 2002; p.563.
8. McAlpine's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone Elsevier, Fourth Edition. 2005; p.



320.

9. Harrison. Principi di Medicina Interna. McGraw-Hill XIV Ed. 1998; p. 2832-4.

10. Asnaashari AM, Talaei A, Haghigh B. Evaluation of psychological status in patients with asthma and COPD. Iran J Allergy Immunol. 2012; 11: 65-71.

11. Pommer AM, Pouwer F, Denollet J and Pop VJM. Managing co-morbid depression and anxiety in primary care patients with asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2012; 13: 6-12.

12. Wheeler EO, White PD, Reed EW, Cohen ME. Neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome, neurasthenia). JAMA. 1950; 142:878-889.

13. Bourin M. Augmentatio effect of combination therapy of aripiprazole and antidepressants on forced swimming test in mice. Psychopharmacology. 2009; 206: 97-107.

14. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E. A. Arch Gen Psychiatry. 1981; 38:15-22.



15. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998; 281: 1640-5.
16. Bourin M. The role of sodium channels in the mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. *Curr Drug Targets*. 2009; 10: 1052-60.
17. Schlessner MA, Winokur G, Sherman BM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37: 737-743.
18. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psych*. 2001; 50:260-5.
19. Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2006; 24: 507-511.
20. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin



transporter gene regulatory region. Science. 1996; 274: 1527-31.

21. Ibidem n°7, p. 305-310.

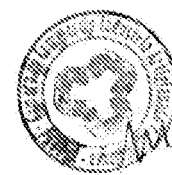
22. Ibidem n°2, p. 522.

23. Carr GV, Schechter LE. Antidepressant and anxiolytic effects of selective 5-HT₆ receptor agonists in rats. Psychopharmacology 2011; 213: 499-507.

24. Moussaieff A, Rimmerman N, Bregman T, Straiker A, Felder CC, Shoham S, Kashman Y, Huang SM, Lee H, Shohami E, Mackie K, Caterina MJ, Walker JM, Fride E, and Mechoulam R. Incensole acetate, an incense component, elicits psychoactivity by activating TRP3 channels in the brain. FASEB J. 2008; 22: 3024-34.

25. Sharma R, Singh S, Singh GD, Khajuria A, Sidiq T, Singh SK, Chashoo G, Pagoch SS, Kaul A, Saxena AK, Johri RK, Taneja Sc. In vivo genotoxicity evaluation of a plant based antiarthritic and anticancer therapeutic agent Boswellic acids in rodents. Phytomedicine. 2009; 16(12): 1112-8.

26. Lalithakumari K, Krishnaraju AV, Sengupta K, Subbaraju GV, Chatterjee A. Safety and



31. Krüger P, Kanzer J, Hummel J, Fricker G, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Permeation of Boswellia extract in the Caco-2 model and possible



interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2. Eur J Pharm Sci. 2009; 36 (2-3): 275-84.

32. Sharma A, Gupta NK, Dixit VK. Complexation with phosphatidyl choline as a strategy for absorption enhancement of boswellic acid. Drug Deliv. 2010; 17(8): 587-95.

33. Sterk V, Büchele B, Simmet T. Effect of food intake on the bioavailability of boswellic acids from a herbal preparation in healthy volunteers. Planta Med. 2004; 70(12): 1155-60.

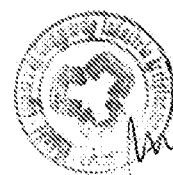
34. Johnston M, Zakharov A, Armstrong D. Subarachnoid injection of Microfil reveals connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatics in the non-human primate. Neuropathol Appl Neurobiol. 2005; 31(6): 632-40.

35. Ammon HP. Modulation of the immune system by Boswellia serrata extracts and boswellic acids. Phytomedicine. 2010; 17(11): 862-7.

36. Kumar A, Shah BA, Singh S, Hamid A, Singh SK, Sethi VK, Saxena AK, Singh J, Taneja SC. Acyl derivatives of boswellic acid as inhibitors of NF- κ B and STATs. Bioorg Med Chem Lett. 2012; 22(1): 431-5.



37. Cao H, Yu R, Choi Y, Ma ZZ, Zhang H, Xiang W, Lee DYW, Berman BM, Moudgil KD, Fong HHS, and van Breemen RB. Discovery of cyclooxygenase inhibitors from medicinal plants used to treat inflammation. *Pharmacol Res.* 2010; 61(6): 519-24.
38. Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, Dehm F, Verhoff M, Reckel S, Majer TJ, Jauch J, Northoff H, Bernhard F, Doetsch V, Sautebin L and Werz O. Inhibition of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense. *British Journal of Pharmacology.* 2011; 162: 147-162.
39. Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, Poeckel D, Kather N, Franke L, Hofmann B, Schneider G, Angioni C, Geisslinger G, Skarke C, Holtmeier W, Beckhaus T, Karas M, Jauch J, Werz O. Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense. *J Immunol.* 2009; 183(5): 3433-42.
40. Roy S, Khanna S, Krishanaraju AV, Subbaraju GV, Yasmin T, Bagchi D, Sen CK. Regulation of vascular responses to inflammation: inducible matrix



metalloproteinase-3 expression in human microvascular endothelial cells is sensitive to antiinflammatory Boswellia. *Antioxid Redox Signal*. 2006; 8(3-4): 653-60.

41. Henkel A, Kather N, Mönch B, Northoff H, Jauch J, Werz O. Boswellic acids from frankincense inhibit lipopolysaccharide functionality through direct molecular interference. *Biochem Pharmacol*. 2012 83(1): 115-21.

42. Saraswati S, Pandey M, Mathur R, Agrawal SS. Boswellic acid inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model. *Microvasc Res*. 2011 82(3): 263-8.

43. Ammon HP. Modulation of the immune system by Boswellia serrata extracts and boswellic acids. *Phytomedicine*. 2010; 17(11): 862-7.

44. Wang H, Syrovets T, Kess D, Büchele B, Hainzl H, Lunov O, Weiss JM, Scharffetter-Kochanek K, and Simmet T. Targeting NF- κ B with a natural triterpenoid alleviates skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *J Immunol*. 2009; 183(7): 4755-63.

45. Ali EN and Mansour SZ. Boswellic acids extract attenuates pulmonary fibrosis induced by bleomycin



and oxidative stress from gamma irradiation in rats. Chinese Medicine. 2011; 6: 36-50.

46. Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, Metzger G, Wehrmann M, Vogel U, Ammon HP. Effects of boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. Arzneimittelforschung. 1998; 48(6): 668-74.

47. Raja AF, Ali F, Khan IA, Shawl AS and Arora DS. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA); targeting oral cavity pathogens. BMC Research Notes. 2011, 4: 406.

48. Raja AF, Ali F, Khan IA, Shawl A, Arora DS, hah BA, Taneja SC. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- β -boswellic acid from *Boswellia serrata*. BMC Microbiology. 2011; 11: 54-62.

49. Safe SH, Prather PL, Brents LK, Chadalapaka G, Jutooru I. Unifying mechanism of action of the anticancer activities of triterpenoids and synthetic analogs. Anticancer Agents Med Chem. 2012; May 2.

50. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Kanappan R, and Ahggarwal BB. Targeting inflammatory pathwais by



triterpenoids for prevention and treatment of cancer. *Toxins (Basel)*. 2010; 2(10): 2428-66.

51. Park B, Prasad S, Yadav V, Sung B, Aggarwal BB. Boswellic acid suppresses growth and metastasis of human pancreatic tumors in an orthotopic nude mouse model through modulation of multiple targets. *PLOS one*. 2011; 6(10): e26943.

52. Chashoo G, Singh SK, Sharma PR, Mondhe DM, Hamid A, Saxena A, Andotra SS, Shah BA, Qazi NA, Taneja SC, Saxena AK. A propylloxy derivative of 11-keto- β -boswellic acid induces apoptosis in HL-60 cells mediated through topoisomerase I & II inhibition. *Chem Biol Interact*. 2011; 189(1-2): 60-71.

53. Sankpal UT, Goodison S, Abdelrahim M, Basha R. Targeting Sp1 transcription factors in prostate cancer therapy. *Med Chem*. 2011; 7(5): 518-25.

54. Bhushan S, Malik F, Kumar A, Isher HK, Kaur IP, Taneja SC, Singh J. Activation of p53/p21/PUMA alliance and disruption of PI-3/Akt in multimodal targeting of apoptotic signaling cascades in cervical cancer cells by a pentacyclic triterpenediol from *Boswellia serrata*. *Mol Carcinog*. 2009; 48(12): 1093-108.



55. Shen Y, Takahashi M, Byun HM, Link A, Shama N, Balaguer F, Leung HC, Boland R, Goel A. Boswellic acid induces epigenetic alterations by modulating DNA methylation in colorectal cancer cells. *Cancer Biol Ther.* 2012; 13(7): 542-52.
56. Agrawal SS, Saraswati S, Mathur R, Pandey M. Antitumor properties of boswellic acid against Ehrlich ascites cells bearing mouse. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(9): 1924-34.
57. Winking M, Sarikaya S, Rahmanian A, Jödicke A, Böker DK. Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option? *J Neurooncol.* 2000; 46(2): 97-103.
58. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K, Hug MJ, Lubrich B, Grosu AL, Momm F. Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer.* 2011; 117(16): 3788-95.
58. Park YS, Lee JH, Bondar J, Harwalkar JA, Safayhi H, Golubic M. Cytotoxic action of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) on meningioma cells. *Planta Med.* 2002; 68(5): 397-401.



59. Karima O, Riazi G, Yousefi R, Moyahedi AA. The enhancement effect of beta-boswellic acid on hippocampal neurites outgrowth and branching (an in vitro study). *Neurol Sci.* 2010; 31(3): 315-20.
60. Bishnoi M, Patil CS, Kumar A, Kulkarni SK. Co-administration of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid, a specific 5-lipoxygenase inhibitor, potentiates the protective effect of COX-2 inhibitors in kainic acid-induced neurotoxicity in mice. *Pharmacology.* 2007; 79(1): 34-41.
62. Bishnoi M, Patil CS, Kumar A, Kulkarni SK. Potentiation of antinociceptive effect of NSAIDs by specific lipoxygenase inhibitor, acetyl 11-keto-beta boswellic acid. *Indian J Exp Biol.* 2006; 44(2): 128-32.
63. Maia JL, Lima-Júnior RC, Melo CM, David JP, David JM, Campos AR, Santos FA, Rao VS. Oleanolic acid, a pentacyclic triterpene attenuates capsaicin-induced nociception in mice: possible mechanisms. *Pharmacol Res.* 2006; 54(4): 282-6.
64. Lima-Júnior RC, Oliveira FA, Gungel LA, Cavalcante IJ, Santos KA, Campos DA, Vale CA, Silva RM, Chaves MH, Rao VS, Santos FA. Attenuation of visceral nociception by alpha- and beta-amyrin, a



triterpenoid mixture isolated from the resin of *Proium heptaphyllum*, in mice. *Planta Med.* 2006; 72(1): 34-9.

65. Chen Y, Han T, Rui Y, Yin M, Qin L, Zheng H. Effects of total triterpenes of *Centella asiatica* on the corticosterone levels in serum and contents of monoamine in depression rat brain. *Zhong Yao Cai.* 2005; 28(6): 492-6.

66. Chen H, Chan KK, Budd T. Pharmacocinetcs of d-limonene in the rats by GC-MS assay. *J Pharm Biomed Anal.* 1998; 17(4-5): 631-40.

67. Falk-Filipsson A, Löf A, Hagberg M, Hjelm EW, Wang z. D-limonene exposure to humans by inhalation: uptake, distribution, elimination, and effects on the pulmonary function. *J Toxicol Environ Health.* 1993; 38(1): 77-88.

68. Larsen St, Hougaard KS, Hammer M, Alarie Y, Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Nielsen GD. Effects of R-(+)- and S-(-)-limonene on the respiratory tract in mice. *Hum Exp Toxicol.* 2000; 19(8): 457-66.

69. Abdullah GZ e coll. In vitro permeation and in vivo anti-inflammatory and analgesic prpperties of nanoscaled emulsions containing ibuprofen for



Dr. Ing. ALBERTO MAGGIORE
Direttore Generale del Consorzio
di Ricerca e Sviluppo
Farmaceutici

topical delivery. International Journal of Nanomedicine. 2011;6 387-396.

70. Miller JA e coll. Determination of d-limonene in adipose tissue by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci. 2008; 870 (1): 68-73.

71. Hamada M, Uezu K, Matsushita J. Distribution and immune responses resulting from oral administration of d-limonene in rats. J Nutr Sci Vitaminol (Tokio). 2002; 48(2): 155-160.

72. Crowel PL, Lin s, Vedejs E, Gould MN. Identification of metabolites of the antitumor agent d-limonene capable of inhibiting protein isoprenylation and cell growth. Cancer Chemother Pharmacol. 1992; 31: 205-212.

73. Kim JH, Lee HJ, Jeong SJ, Lee MH, Kim SH. Essential oil of Pinus koraiensis leaves exerts antihyperlipidemic effects via up-regulation of low-density lipoprotein receptor and inhibition of acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase.. Phytother Res. 2012; doi: 10.1002/ptr.3734.

74. Sun J. D-limonene: safety and clinical applications. Alternative Medicine Review. 2007; 12 (3): 259-264.



75. Yoon WJ, Lee NH and Hyun C-G. Limonene suppresses lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E₂, and pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. *J Oleo Sci.* 2010; 59 415-421.
76. Chaudhary SC, Siddiqui M, Athar M, Alam MS. D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis. *Hum Exp Toxicol.* 2012;. 31(8): 798-811.
77. Fernandez-Bedmar Z, Anter J, de La Cruz-Ares S, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga A, Pérez-Guisado J. Role of citrus juices and distinctive components in the modulation of degenerative processes: genotoxicity, antigenotoxicity, cytotoxicity, and longevity in *Drosophila*. *J Toxicol Environ Health.* 2011; 74(15-16): 1052-66.
78. Moraes TM, Kushima H, Moleiro FC, Santos Rc, Rocha LR, Marques MO, Vilegas W, Hiruma-Lima CA. Effects of limonene and essential oil from *Citrus aurantium* on gastric mucosa: role of prostaglandins and gastric mucus secretion. *Chem Biol Interact.* 2009; 180(3): 499-505.



79. Heuberger E, Hongratanaworakit T, Böhm C, Weber R, Buchbauer G. Effects of chiral fragrances on human autonomic nervous system parameters and self evaluation. *Chem Senses*. 2001, 26(3): 281-92.
80. Cha JH, Lee SH, Yoo YS. Effects of aromatherapy on changes in the autonomic nervous system, aortic pulse wave velocity and aortic augmentation index in patients with essential hypertension. *J Korean Acad Nurs*. 2010; 40(5): 705-713.
81. Lu M, Battinelli L, danielle C, Melchioni C, Salvatore G, Mazzanti G. Muscle relaxing activity of *Hysoopus officinalis* essential oil on isolated intestinal preparations. *Planta Med*. 2002; 68(3): 213-6.
82. De Sousa DP e coll. Structure and spasmolytic activity relationships of monoterpene analogues found in many aromatic plants. *Z Naturforsch C*. 2008; 63(11-12): 808-12.
83. Menichini F, Tundis R, Liozzo MR, Bonesi M, Marrelli M, Statti GA, Menichini F, Conforti F. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition of ethanolic extract and monoterpenes from *Pimpinella anisoides* V Brig. (Apiaceae). *Fitoterapia*. 2009; 80(5): 297-300.



84. Zhou W e coll. Components of lemon essential oil attenuate dementia induced by scopolamine. *Nutr Neurosci*. 2009; 12(2): 57-64.
85. Tundis R, Liozzo MR, Bonesi M, Menichini F, Mastellone V, Colica C, Menichini F. Comparative study on the antioxidant capacity and cholinesterase inhibitory activity of *Citrus aurantifolia* Swingle, *C. aurantium* L., and *C. bergamia* Risso and Poit. Peel essential oils. *J Food Sci*. 2012; 77(1): H40-6.
86. Golshani S, Karamkhani F, Monsef-Esfehani HR, Abdollahi M. Antinociceptive effects of the essential oil of *Dracocephalum kotschyi* in the mouse writhing test. *Jharm Sci* 2004; 7(1): 76-79
87. Faturi CB e coll. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34(4): 605-9.
88. Zhou W, Miyuki Y and Yokogoshi H. Sub-chronic effects of s-limonene on brain neurotransmitter levels and behavior of rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2009; 55, 367-373.
89. Komiya M. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in



mice. Behav Brain Res. 2006; 172(2): 240-9.

90. Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J. Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. Eur Psychopharmacol. 1995; 5: 477-80.

91. Komori T, Matsumoto T, Motomura E and Shiroyama T. The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation. Chem. Senses. 2006; 31: 731-7.

92. Neto AC e coll. The role of polar phytochemicals on anticonvulsant effects of leaf of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes. J Pharm Pharmacol. 2009; 61(7): 933-9.

93. Jäger W, Nasel B, Nasel C, Binder R, Stimpfl T, Vycudilik W and Buchbauer G. Pharmacokinetics studies of the fragrance compound 1,8-cineol in humans during inhalation. Chem. Senses. 1996; 21: 477-480.

94. Kovar KA, Gropper B, Friess D & Ammon HPT. Blood levels of 1,8-cineol and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. Planta Medica. 1987; 53: 315-8.

95. Tisserand R & Balacs T. Essential oil safety. Churchill Livingstone, UK. 1995; 2-16.

96. Jäger W, Nasel B, Nasel C, Binder R, Stimpfl T,



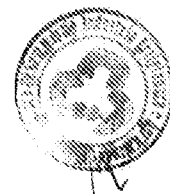
, Vycudilik W and Buchbauer G. Pharmacokinetic studies of the fragrance compound 1,8-cineol in humans during inhalation. Chemical Senses. 1996; 21: 477-480.

97. Juergens UR, Stöber M & Vetter H Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes in vitro. Eur J Med Res. 1998; 3:508-510.

98. Juergens UR, Engelen T, Racké K, Stöber M, Gillissen A, Vetter H. Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. Pulm Pharmacol Ther. 2004; 17(5): 281-7.

99. Zhou J-y, Wang X-f, Tang F-d, Zhou J-y, Lu G-h, Wang Y, Bian R-l. Inhibitory effect of 1,8 cineol (eucaliuptol) on Egr-1 expression in lipolysaccharide THP-1 cells. Acta Pharmacol Sin. 2007; 28(6): 908-12.

100. Loizzo MR, Menichini F, Tundis R, Bonesi M, Conforti F, Nadjafi F, Statti GA, Frega NG and Menichini F. In vitro Biological activity of Salvia Leriifolia Benth essential oil relevant to the treatment of Alzheimer's Disease. J Oleo Sci. 2009; 58(8): 443-6.



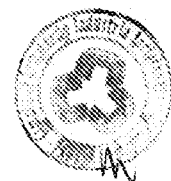
101. Santos FA, Silva RM, Campos AR, De Araújo RP, Lima Júnior RC, Rao VS. 1,8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic damage in rats on acute TNBS-colitis. Food Chem Toxicol. 2004; 42(4): 579-84.

102. Bastos VP, Gomes AS, Lima FJ, Brito TS, Soares PM, Pinho JP, Silva CS, Santos AA, Souza MH, Magalhães PJ. Inhaled 1,8-cineole reduces inflammatory parameters in airways of ovalbumin-challenged Guinea pigs. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011; 108(1): 34-9.

103. Juergens UR, Stöber M, Schmidt-Schilling L, Kleuver T & Vetter H. Antiinflammatory effects of eucalyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. Eur J Med Res. 1998; 3: 407-412.

104. Nascimento NR, Refosco RM, Vasconcelos EC, Kemtopf MR, Santos CF, Batista FJ, De Sousa CM, Fonteles MC. 1,8-cineole induces relaxation in rat and guinea-pig airway smooth muscle. J Pharm Pharmacol. 2009; 61(3): 361-3.

105. Laude EA, Morice AH & Grattan TJ. The antitussive effects of menthol, camphor and cineole



in conscious guinea-pigs. Pulmonary Pharmacology. 1994; 7: 170-184.

106. Santos FA, Rao VS. 1,8-Cineol, a food flavoring agent, prevents ethanol-induced gastric injury in rats. Dig Dis Sci. 2001; 46: 331-7.

107. Kovar KA, Gropper B, Friess D & Ammon HPT. Blood levels of 1,8-cineol and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. Planta Medica. 1987; 53: 315-8.

108. Stimpfl T, Nasel B, Nasel C, Binder R, Vycudilik W, Buchbauer G. Concentration of 1,8-cineole in blood during prolonged inhalation. Chemical Senses. 1995; 20: 349-350.

109. Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhães PJ, Leal-Cardoso JH. Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. Can J Physiol Pharmacol. 2002; 80(12): 1125-1131.

110. Soares MCMS, Damiani CEN, Moreira CM, Stefanon I and Vassallo DV. Eucalyptol, an essential oil, reduces contractile activity in rat cardiac muscle. Braz J Med Biol Res. 2005; 38(3): 453-461.

111. Loizzo MR, Menichini F, Tundis R, Bonesi M, Conforti F, Nadjafi F, Statti GA, Frega NG and



Menichini F. In vitro Biological activity of Salvia Leriifolia Benth essential oil relevant to the treatment of Alzheimer's Disease. I Oleo Sci. 2009; 58(8): 443-6.

112. Kaufmann D, Dogra AK, Wink M. Myrtenal inhibits acetylcholinesterase, a known Alzheimer target. J Pharm Pharmacol. 2011; 63(10): 1368-71.

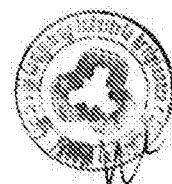
113. Aazza S, Lyoussi B, Miguel MG. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of some commercial essential oils and their major compounds. Molecules. 2011; 16(9): 7672-90.

114. Weyers W& Brodbeck R. Skin absorption of volatile oils. Éarmacokinects Pharmazie in unserer Zeit. 1989; 18: 82-6.

115. Lim PF, Liu XY, Kang L, Ho PC, Chan YW, Chan SY. Limonene GP1/PG organogel as vehicle in transdermal delivery of haloperidol. Int J Pharm. 2006; 311(1-2): 154-64.

116. Ou MC, Hsu TE, Lai AC, Lin YT, Lin Cc. Pain relief assessment by aromatic essential oil massage on outpatients with primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. J Obstet Gynecol Res. 2012; 38(5): 817-22.

117. Zalachoras I, Kagiava A, Vokou D, Theophilidis



G. Assessing the local anesthetic effect of five essential oil constituents. *Planta Med.* 2010; 76(15): 1647-53.

118. Liapi C, Anifandis G, Chinou I, Kourounakis AP, Theodosopoulos S, Galanopoulou P. Antinociceptive properties of 1,8-Cineole and beta-pinene, from the essential oil of *Eucalyptus camaldulensis* leaves, in rodents. *Planta Med.* 2007; 73(12): 1247-54.

119. Santos FA, Rao VS. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytother Res.* 2000; 14(4): 240-4.

120. Sherkheli MA, Benecke H, Doerner JF, Kletke O, Vogt-Eisele AK, Gisselmann G and Hatt H. Monoterpenoids induce agonist-specific desensitization of transient Receptor Potential Vanilloid-3 ion channels. *J Pharm Pharmacol Sci.* 2009; 12(1): 116-126.

121. Gomes PB, Feitosa ML, Silva MI, Noronha EC, Moura BA, Venâncio ET, Rios ER, de Sousa DP, de Vasconcelos SM, Fonteles MM, de Sousa FC. Anxiolytic-like effect of the monoterpene 1,4-cineole in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;



96(3): 287-93.

122. Satou T, Murakami S, Matsuura M, Hayashi S, Koike K. Anxiolytic effect and tissue distribution of inhaled *Alpinia zerumbet* essential oil in mice. *Nat Prod Commun* 2010; 5(1): 143-6.

123. Umezu T, Nagano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, Morita M. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006; 85(4): 713-21.

124. Machado DG, Bettio LE, Cunha MP, Capra JC, Dalmarco JB, Pizzolatti MG, Rodrigues AL. Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: involvement of the monoaminergic system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(4): 642-50.

125. Aoshima H and Hamamoto K. Potentiation of GABA_A receptors expressed in *Xenopus* Oocytes by perfume and phytoncid. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 1999; 63(4): 743-48.

126. The German Working Group on Indoor Air Guidelines of the Federal Environment Agency and the States' Health Authorities. Indoor air guide values for monocyclic monoterpenes (limonene).



Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung

Gesundheitsschutz 2010; 53(11): 1206-15.

127. Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*. 1971; 12(6):371-9.

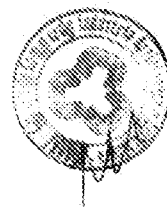
128. Zung WWK. The measurement of effects: depression and anxiety. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1974; 7(0): 170-88.

129. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; 12: 63-70

130. Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011; 73(3): 255-261.

131. Chaitow L, Bradley D, Gilbert G. *Multidisciplinary approaches to breathing pattern disorders*. London: Churchill Livingstone, 2002:176.

Dr. Ing. ALBERTO BACCINI
Ordinario di Fisiologia e Presidente
del Dipartimento di Fisiologia
--- 2004 ---



RIVENDICAZIONI

- 1) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di almeno acidi boswellici 11.keto-beta-boswellico (KBA) e acetil-11-keto-beta- boswellico (AKBA).
- 2) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, come alla rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la proporzione fra gli acidi boswellici KBA e AKBA è compresa da 1:1 a 1:5.
- 3) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di KBA con almeno un altro acido boswellico triterpene in rapporto compreso fra $1 \pm 0,8$: $1 \pm 0,8$.
- 4) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di AKBA con almeno un altro acido boswellico triterpene in rapporto compreso fra $1 \pm 0,8$: $1 \pm 0,8$.
- 5) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, come alla rivendicazione

1 caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di almeno acidi boswellici KBA e AKBA con D-Limonene in proporzione, nell'ordine 1 unità di KBA, $(1\pm 0,8)$ unità di AKBA ed $(1\pm 0,8)$ unità di D-Limonene.

6) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, come alla rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di almeno acidi boswellici KBA e AKBA con S-Limonene in proporzione, nell'ordine 1 unità di KBA, $(1\pm 0,8)$ unità di AKBA ed $(1\pm 0,8)$ unità di S-Limonene.

7) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, come alla rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di almeno acidi boswellici KBA e AKBA con S-Limonene in proporzione, nell'ordine 1 unità di KBA + AKBA ed $(1\pm 0,8)$ unità di 1,8-cineolo.

8) Composto in particolare per la cura della depressione e dell'ansia, come alla rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto di comprendere la combinazione di almeno acidi boswellici KBA e AKBA con D-Limonene, S-Limonene e 1,8-cineolo, in

proporzione, nell'ordine $(1\pm 0,8)$ unità di KBA, $(1\pm 0,8)$ unità di AKBA ed $(1\pm 0,8)$ unità di D-Limonene + S-Limonene + 1,8-cineolo.

9) Somministrazione di uno di uno dei composti di cui alle rivendicazioni precedenti per via nasale, o con qualunque mezzo realizzata (es. aerosol, spray, unguento, gocce).

10) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni precedenti, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario ad azione antidepressiva come terapia complementare e per la profilassi di ricadute e recidive della depressione maggiore e in tutte le manifestazioni cliniche particolari della depressione, come nella anoressia nervosa e nella bulimia, nella sindrome da fatica cronica, nella depressione sessuale dell'uomo e della donna, nelle altre malattie neurologiche e psichiatriche, nelle malattie internistiche croniche invalidanti, nella sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS), nella depressione iatrogena, nella malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD), nella sindrome mista ansioso-depressiva.

11) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni

precedenti, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi di ricadute e recidive del disturbo d'ansia generalizzato (GAD) e in tutte le manifestazioni cliniche particolari come nell'ansia subclinica ricorrente, nell'ansia subclinica cronica, nell'ansia persistente e depressione ansiosa, nei disturbi di attacco di panico, in tutte le varietà di nevrosi, nello stress e nelle sindromi da stress.

12) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni 1 o 6 o 7 od 8, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi terapeutica per la stabilizzazione dell'umore, per il potenziamento dell'attenzione, della concentrazione, del comportamento e per la stabilizzazione della memoria, oltre all'azione antiansia e antidepressione, utile soprattutto nelle malattie psichiatriche quale la schizofrenia.

13) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni 1 o 6 o 7 od 8, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi terapeutica nei disturbi sessuali come la riduzione della libido e impotenza nell'uomo, la depressione post-partum, la

depressione perimenopausale nella donna, infertilità nell'uomo e nella donna sia da depressione che da disfunzioni dell'ipotalamo per la loro azione riequilibrante sulla neurotrasmissione.

14) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni 1 o 6 o 7 od 8, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi terapeutica per l'azione neurotrofica, neuroprotettiva, migliorante la perfusione cerebrale e insieme all'azione antiansia e depressione nelle malattie degenerative (quali la malattia di Alzheimer, corea di Huntington, malattia di Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica) e nelle malattie demielinizzanti del sistema nervoso (quale la sclerosi multipla) insieme all'ansia e alla depressione.

15) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni 1 o 6 o 7 od 8, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi terapeutica nella neurologia dell'invecchiamento sia contro gli effetti dell'invecchiamento sulla memoria, sulle altre funzioni cognitive e sulle modificazioni

della personalità nell'anziano, sia sulle malattie neurologiche correlate all'età (aterosclerosi cerebrale, reazioni avverse ai farmaci) insieme all'azione contro ansia e depressione.

16) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni 1 o 6 o 7 od 8, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi terapeutica nella fisiopatologia del reflusso gastro esofageo interrompendo circuiti neurologici che possano indurre depressione.

17) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni 1 o 6 o 8 od 9, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi terapeutica nella fisiopatologia dell'OSAS non solo sulla depressione e ansia ma anche inducendo un resetting funzionale neuronale con riduzione delle apnee sia centrali che ostruttive.

18) Uso di un composto di cui alle rivendicazioni 1 o 6 o 7 od 8, per la preparazione di un prodotto medico-sanitario per la profilassi terapeutica nella fisiopatologia dell'OSAS non solo su ansia e depressione, ma anche per indurre un miglioramento delle funzioni sessuali con un resetting funzionale

della neurotrasmissione neuronale e liberazione
ormonale.

CLAIMS

1. A compound particularly for treating depression and anxiety, characterized in that it comprises the combination of at least 11-keto-beta-boswellic acid (KBA) and acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA).

2. A compound particularly for treating depression and anxiety, according to claim 1, characterized in that the proportion between the KBA and AKBA boswellic acids is comprised between 1:1 and 1:5.

3. The compound particularly for treating depression and anxiety, characterized in that it comprises the combination of KBA with at least one other triterpene boswellic acid in a ratio comprised between 1 ± 0.8 : 1 ± 0.8 .

4. The compound particularly for treating depression and anxiety, characterized in that it comprises the combination of AKBA with at least one other triterpene boswellic acid in a ratio comprised between 1 ± 0.8 : 1 ± 0.8 .

5. The compound particularly for treating depression and anxiety according to claim 1, characterized in that it comprises the combination

of at least KBA and AKBA boswellic acids with D-limonene in proportion, in the order 1 unit of KBA, (1 ± 0.8) unit of AKBA and (1 ± 0.8) units of D-limonene.

6. The compound particularly for treating depression and anxiety, according to claim 1, characterized in that it comprises the combination of at least KBA and AKBA boswellic acids with S-limonene in proportion, in the order 1 unit of KBA, (1 ± 0.8) unit of AKBA and (1 ± 0.8) units of S-limonene.

7. The compound particularly for treating depression and anxiety according to claim 1, characterized in that it comprises the combination of at least KBA and AKBA boswellic acids with S-limonene in proportion, in the order 1 unit of KBA + AKBA and (1 ± 0.8) units of 1,8-cineol.

8. The compound particularly for treating depression and anxiety according to claim 1, characterized in that it comprises the combination of at least KBA and AKBA boswellic acids with D-limonene, S-limonene and 1,8-cineol, in proportion, in the order (1 ± 0.8) units of KBA, (1 ± 0.8) units of AKBA and (1 ± 0.8) units of D-

limonene + S-limonene + 1,8-cineol.

9. Administration of one of the compounds according to the preceding claims nasally or by any means (e.g., aerosol, spray, ointment, drops).

10. Use of a compound according to the preceding claims for the manufacture of a medical-sanitary product with antidepressant action as complementary therapy and for prophylaxis of recurrences and relapses of major depression and in all particular clinical manifestations of depression, as in anorexia nervosa and bulimia, in chronic fatigue syndrome, in sexual depression in men and women, in other neurologic and psychiatric disorders, in invalidating chronic internistic disorders, in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), in iatrogenic depression, in gastroesophageal reflux disease (GERD), in mixed anxiety-depressive syndrome.

11. The use of a compound according to the preceding claims for the manufacture of a medical-sanitary product for prophylaxis of relapses and recurrences of generalized anxiety disorder (GAD) and in all particular clinical manifestations such as in recurring subclinical anxiety, chronic

subclinical anxiety, persistent anxiety and anxious depression, in panic attack disorders, in all varieties of neurosis, in stress and in stress-related syndromes.

12. The use of a compound according to claims 1 or 6 or 7 or 8 for the manufacture of a medical-sanitary product for therapeutic prophylaxis for mood stabilization, for enhancement of attention, concentration, behavior and for memory stabilization, in addition to the anti-anxiety and antidepressant action, useful especially in psychiatric diseases such as schizophrenia.

13. The use of a compound according to claims 1 or 6 or 7 or 8 for the manufacture of a medical-sanitary product for therapeutic prophylaxis in sexual disorders such as libido reduction and male impotence, postpartum depression, female perimenopausal depression, male and female infertility both due to depression and due to dysfunctions of the hypothalamus for their rebalancing action on neurotransmission.

14. The use of a compound according to claims 1 or 6 or 7 or 8 for the manufacture of a medical-sanitary product for therapeutic prophylaxis for

neurotrophic, neuroprotective action improving cerebral perfusion and together with the anti-anxiety and antidepressive action in degenerative diseases (such as Alzheimer's disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis) and in demyelinating diseases of the nervous system (such as multiple sclerosis) together with anxiety and depression.

15. The use of a compound according to claims 1 or 6 or 7 or 8 for the manufacture of a medical-sanitary product for therapeutic prophylaxis in aging neurology, both against the effects of aging on memory, on other cognitive functions and on modifications of personality in the elderly, and against neurologic diseases correlated to age (cerebral atherosclerosis, adverse reactions to drugs) together with the action against anxiety and depression.

16. The use of a compound according to claims 1 or 6 or 7 or 8 for the manufacture of a medical-sanitary product for therapeutic prophylaxis in the physiopathology of gastroesophageal reflux, interrupting neurologic circuits that can induce

depression.

17. The use of a compound according to claims 1 or 6 or 8 or 9 for the manufacture of a medical-sanitary product for therapeutic prophylaxis in the physiopathology of OSAS not only on depression and anxiety but also by inducing a neuronal functional reset with reduction of central and obstructive apneas.

18. The use of a compound according to claims 1 or 6 or 7 or 8 for the manufacture of a medical-sanitary product for therapeutic prophylaxis in the physiopathology of OSAS not only on anxiety and depression but also to induce an improvement in sexual functions with a functional reset of neuron neurotransmission and hormone release.

Imipr. Vs. Contr. P 0.0001

Bosw. ac. Vs Contr. P = 0.0006

Bosw. sc. Vs Imipr. P = 0.26

Eucal. Vs Contr. P = 0.0006

Eucal. Vs Imipr. P = 0.26

Limon. Vs Contr. P = 0.0006

Limon. Vs Imipr. P = 0.26

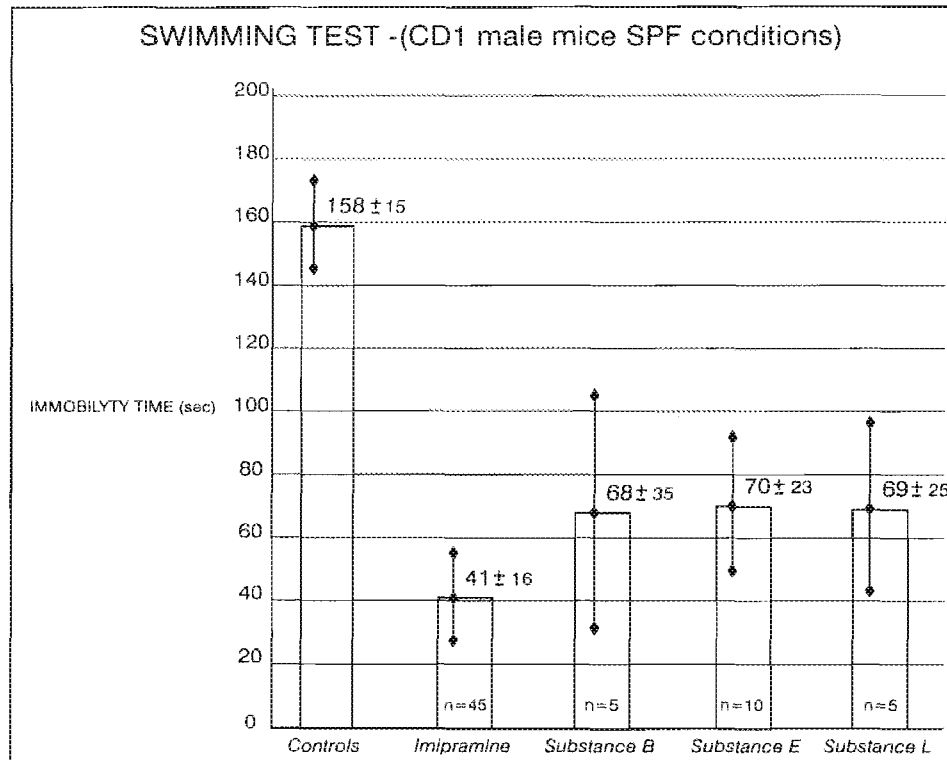


Fig. 6

Tempi di immobilità con i singoli terpeni, isodose, rispetto a imipramina
(rapporto dose terpeni:imipramina 11,6:1)

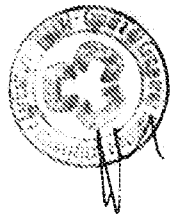
Legend: P = p - value. Means and Standard Deviations n:n° treated mice

-Imipramine: 30 mg/kg/ip (intraperitoneum) 3 mg/5 mice

-Substance B = Boswellic acids = mg 35 x 2 (repeated after 12 hours) by inhalation

-Substance E = Eucalyptol = 35 x 2 (repeated after 12 hours) by inhalation

-Substance L = Limonene = mg 35 x 2



Imipr. Vs. Contr. P 0.0001

Bosw. ac. Vs Contr. P = 0.0001

Bosw. ac. Vs Imipr. P = 0.79

Eucal. Vs Contr. P = 0.0001

Eucal. Vs Imipr. P = 0.97

Limon. Vs Contr. P = 0.0001

Limon. Vs Imipr. P = 0.86

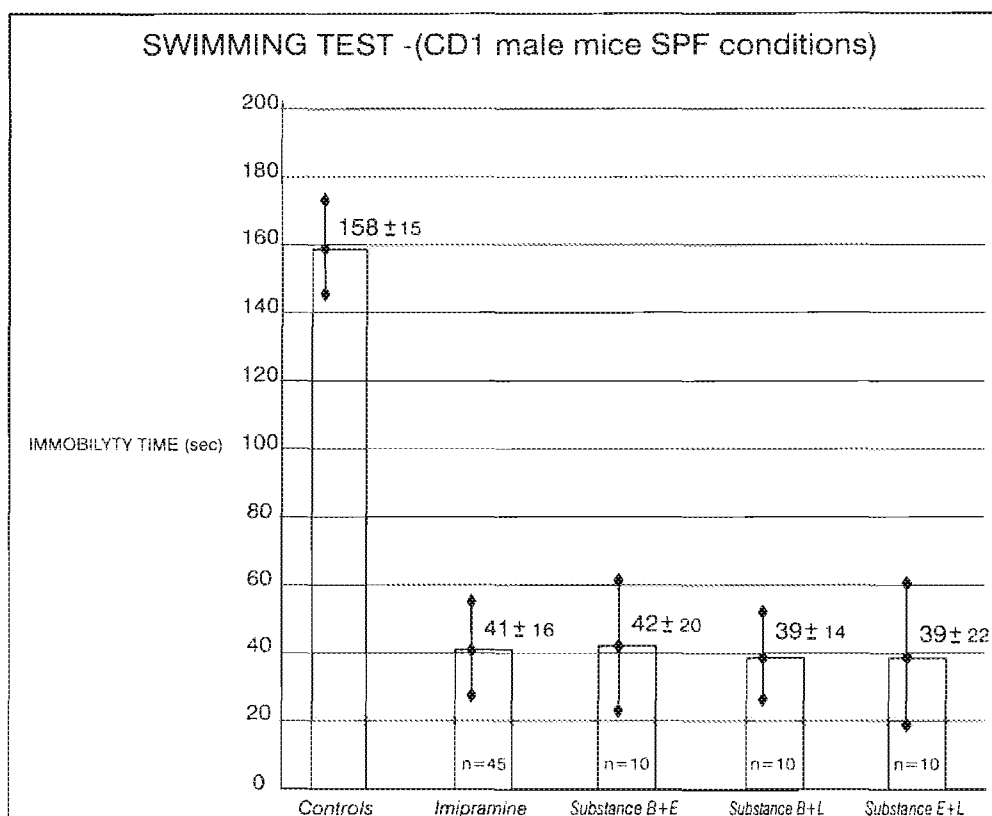


Fig. 7

Tempi di immobilità con i tre terpeni a coppia, isodose, rispetto a imipramina (rapporto dose terpeni:imipramina 23,3:1)

Legend: P = p - value. Means and Standard Deviations n:n° treated mice

-Imipramine: 30 mg/kg/ip (intraperitoneum) 3 mg/5 mice

-Substance B + E = Boswellic acids = mg 35 x 2 + Eucalyptol = mg 35 x 2

-Substance B + L = Boswellic acids = mg 35 x 2 + Limonene = mg 35 x 2

-Substance E + L = Eucalyptol + Limonene = mg 35 x 2

(repeated after 12 hours) by inhalation



Dr. Ing. ALBERTO BAIARDI
 Odont. (Chimico del Farmaco)
 in Farmacia Italiana
 - 2012 -

Handwritten signature

Imipr. Vs. Contr. P 0.0001 Bosw. ac. + Eucal. + Limon.= mg 40 Bosw. ac. + Eucal. + Limon.= mg 20
 Bosw. ac. + Eucal. + Limon.= mg 105 Vs Contr. P = 0.0001 Vs Contr. P = 0.076
 Vs Contr. P = 0.0000 Vs Imipr. P = 0.18 Vs Imipr. P = 0.33
 Vs Imipr. P = 0.60

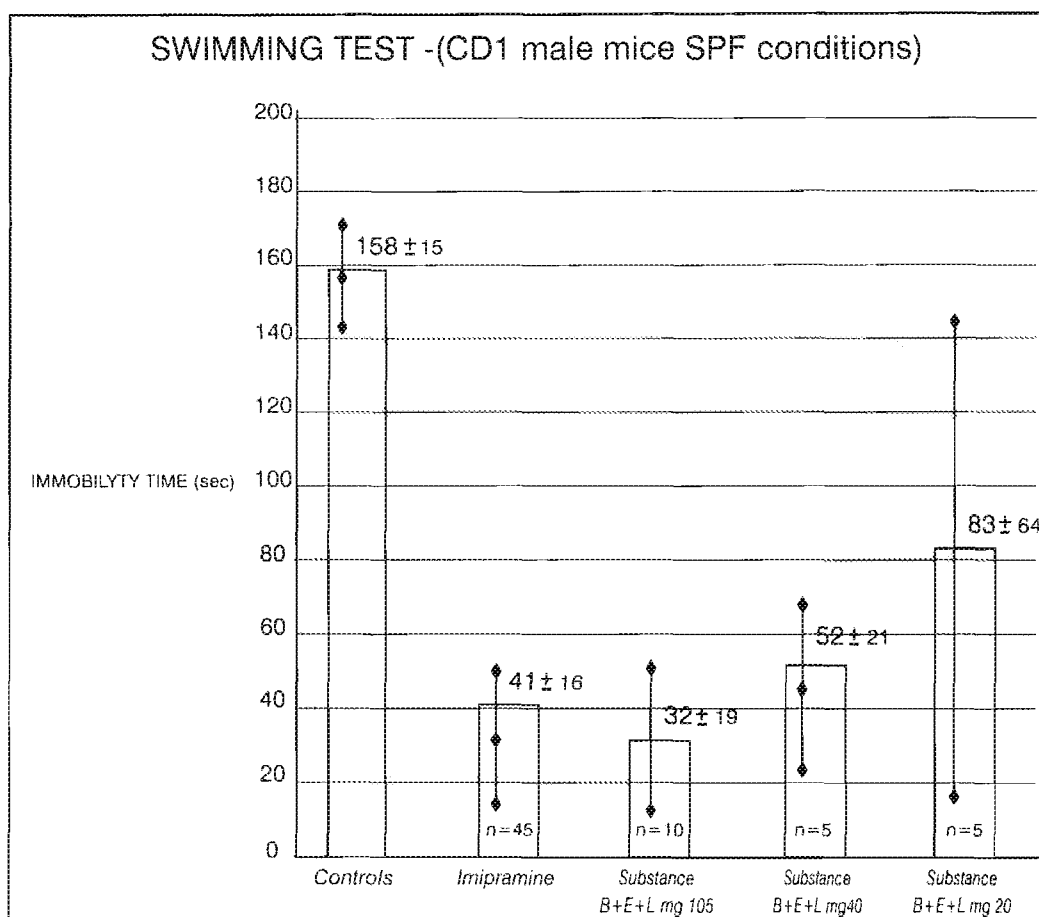


Fig. 8

Potenziamento sinergico dei terpeni, insieme, di tipo logaritmico.

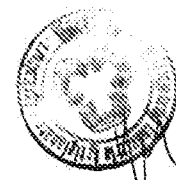
Legend: P = p - value. Means and Standard Deviations n:n° treated mice

-Imipramine: 30 mg/kg/ip (intraperitoneum) 3 mg/5 mice

-Substance B + E + L = Boswellic acids = mg 35 x 2 + Eucalyptol = mg 35 x 2
 + Limonene = mg 35 x 2 = mg 105 x 2 (repeated after 12 hours) by inhalation

-Substance B + E + L = Boswellic acids = mg 18 x 2 + Eucalyptol = mg 18 x 2
 + Limonene = mg 4 x 2 = mg 40 x 2

-Substance B + E + L = Boswellic acids = mg 9 x 2 + Eucalyptol = mg 9 x 2
 + Limonene = mg 4 x 2 = mg 20 x 2



Dr. Ing. ALBERTO RACCONI
 Ordine Nazionale dei Chimici
 in Proprietà Industriale
 n° 111. 92

Handwritten signature