

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102009901773008A1

Publication Date

20110412

Applicant

AXIOMA S.R.L.

Title

COMPOSIZIONE AD ATTIVITA' TERMOGENETICA POTENZIATA E SUO
IMPIEGO NELLA PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL'OBESITA'

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"Composizione ad attività termogenetica potenziata
e suo impiego nella prevenzione e trattamento
dell'obesità"

Di: AXIOMA S.r.l., nazionalità italiana, Strada del
Morozzo, 14/72, 10131 TORINO

Inventore designato: Mariana Gabriela ALVAREZ
FAVELA

Depositata il: 12 Ottobre 2009

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una composizione contenente principi attivi ad attività termogenetica finalizzata alla prevenzione e al trattamento del sovrappeso e dell'obesità ed inoltre utile nel trattamento dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia, del diabete, dell'ipertensione e della sindrome metabolica.

Stato dell'arte

L'obesità, ma anche il semplice sovrappeso corporeo, è attualmente una delle problematiche sanitarie più importanti nei Paesi socio-economicamente sviluppati. Tali eccessi hanno, infatti, un risvolto negativo sia da un punto di vista medico (determinano l'aumento dell'incidenza di infarto,

ictus, aterosclerosi e di tutte quelle altre patologie cronico-degenerative che affliggono gran parte delle società moderne come l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia, il diabete, l'ipertensione e la sindrome metabolica) che da un punto di vista estetico. Non va infatti dimenticato che gli eccessi di peso influenzano comportamento e autostima con conseguenze negative sul piano psicologico. Appare quindi evidente che un dimagrimento finalizzato alla perdita del peso superfluo, oltre che costituire un guadagno per la comunità, sia determinante per il benessere psico-fisico di ogni individuo.

Secondo la farmacologia classica, la terapia finalizzata al dimagrimento si basa essenzialmente sull'impiego dei cosiddetti "anoressizzanti". Com'è ben noto questi, appartenenti alla categoria delle amfetamine, devono essere impiegati con estrema cautela in quanto possono aggravare, anche in maniera considerevole, disturbi cardiovascolari e respiratori pre-esistenti.

Anche nei casi in cui l'uso delle amfetamine è consentito, il loro impiego deve essere estremamente limitato nel tempo. Questi farmaci provocano, infatti, effetti collaterali di una certa gravità

(insonnia, irritabilità, disturbi gastrointestinali) ma, soprattutto, assuefazione e dipendenza.

Altra categoria di composti da evitare è quella dei diuretici. Questi, altrimenti utili nel trattamento dell'ipertensione, hanno un senso solo nel trattamento dell'obesità grave (sovrappeso superiore al 35-40%) in cui sia accertata la presenza di ritenzione idrica. In tutti gli altri regimi dimagranti, i rischi legati all'assunzione di diuretici (deficit elettrolitici) superano di gran lunga i vantaggi che ne derivano (perdita di peso legata all'aumento dell'escrezione di liquidi).

Altra terapia errata è quella che ricorre ad un uso improprio di potenti lassativi. Questi, riducendo drasticamente l'assorbimento dei nutrienti, determinano un parziale effetto dimagrante ma sono fonte di perenne infiammazione intestinale e di deficit vitaminici e/o nutrizionali. Infine se si considerano i rischi legati all'insorgenza di fenomeni come l'assuefazione e la dipendenza, si comprende facilmente come tali rimedi non possano essere considerati delle valide alternative.

E' comunque opportuno soffermarsi anche su un altro tipo di considerazione: la riduzione del peso corporeo deve essere legata ad una riduzione della

massa grassa e non ad una specifica riduzione della massa corporea che, involontariamente ma inevitabilmente, conduce anche ad una riduzione delle masse muscolari.

Tramite un'adeguata, sensibile riduzione dell'apporto calorico che stabilizzi un bilancio di circa 1200-1700 calorie/die (a seconda che si tratti di soggetto femminile o maschile), è possibile ottenere una riduzione di circa 1 Kg ogni, approssimativamente, 8-10 giorni (a seconda dell'individuo, dell'età, del sesso, ecc.). Tale riduzione è però legata ad una perdita tanto della massa grassa quanto di quella muscolare, magra. L'organismo umano, infatti, terminate le scorte di zuccheri (nel fegato e nel muscolo), nel tentativo di ottenere l'energia necessaria al proprio sostentamento comincia ad utilizzare, ovviamente, i grassi corporei ma, purtroppo, anche le proteine (queste ultime contenute nella massa magra).

Grazie alle proteine e ad una loro precisa trasformazione biochimica, infatti, l'organismo ottiene quegli zuccheri che, a meno di un totale digiuno protratto nel tempo, non è possibile ottenere a partire dal grasso corporeo e che invece sono fondamentali per la sopravvivenza del cervello. E'

possibile, infatti, affermare che "per colpa del cervello" una riduzione troppo drastica dell'apporto calorico quotidiano (come un regime dietetico sbagliato o una terapia dimagrante nociva) conduce ad una riduzione del peso corporeo che coinvolge anche la massa muscolare. Tutto questo non è vantaggioso. E', infatti, sempre importante che il corpo conservi il proprio tessuto muscolare. Al di là di ogni considerazione estetica, la massa magra è, infatti, fondamentale per la salute del corpo in quanto il metabolismo basale è direttamente proporzionale alla sua massa residua.

Da tutto questo si evince che un dimagrimento corretto si dovrebbe ottenere associando, ad un bilanciato apporto dietetico, una terapia a base di quei principi attivi che efficacemente possono: ridurre specificamente la quota di tessuto adiposo presente; contrastare specificamente la formazione di nuovi accumuli di tessuto adiposo; esercitare un'azione termogenica; velocizzare il metabolismo basale modificando il quoziente respiratorio.

Recentemente alcune indagini farmacologiche hanno messo in luce come alcuni composti, opportunamente formulati, inducano fenomeni termogenetici (distruzione dei grassi), apoptotici (morte cellu-

lare programmata) e/o di sdifferenziamento preadipocitario (il preadipocita può "sgonfiare") che possono essere "sfruttati" con fine anti-obesità. Composti di questo tipo, tutti di origine alimentare, sono essenzialmente i capsacinoidi (derivati dal *Capsicum annum*; peperoncino), l'ajoene (derivato da *Allium sativum*, aglio), l'EGCG (derivato da *Camellia sinensis*, tè nella forma non fermentata).

Fatta eccezione però per i derivati del tè non fermentato, per i quali a partire dal 2000 diversi Autori si sono pronunciati in merito al suo ruolo anti-obesità e anti-colesterolo, le evidenze che fanno ipotizzare proprietà termogenetiche per capsacinoidi e derivati dell'aglio sono estremamente recenti e fino ad un paio di anni fa le uniche evidenze farmacologiche risultavano essere quelle relative ad attività "ant-iartritiche/anti-artrosiche" per i derivati del capsicum (impiegato topicamente) e "ipocolesterolemizzanti/ipotensive" per i derivati dell'aglio.

Capsaicina e capsacinoidi sono alcaloidi molto stabili: restano inalterati per lungo tempo, anche dopo cottura e congelamento. Come tutti i capsacinoidi, la capsaicina è irritante e produce una sensazione di bruciore nelle mucose, dove passa in so-

luzione e stimola i recettori VR1 (vanilloid receptor type 1), i quali a loro volta attivano la proteina VRL-1 (vanilloid receptor-like 1), che si attiva, in condizioni "normali", alle temperature comprese tra 43°C e 52°C. Nonostante la capsaicina sia piuttosto irritante per via orale, se somministrata per via topica e a bassissimo dosaggio risulta efficace nella riduzione della sintomatologia dolorosa grazie alla sua attività analgesico-locale ma senza alcun effetto sulla componente infiammatoria della patologia.

Vari studi controllati, eseguiti sia in modellistica sperimentale (topo e ratto geneticamente obesi) che in clinica, hanno però recentemente dimostrato per i capsacinoidi la capacità di ridurre del 10-20% la massa di tessuto adiposo nel ratto e un calo del peso corporeo di circa il 2-2.5% su base mensile in soggetti obesi.

Appartenente alla famiglia delle Liliaceae, l'aglio, *Allium sativum*, trova nei bulbi la parte interessante da un punto di vista farmacologico e clinico. Dopo procedura estrattiva sono infatti concentrabili alcuni principi attivi, tutti composti solforati, come l'allicina, il diallil-sulfuro, la S-allicisteina, la Y-glutamil-cisteina, l'alliina

e, soprattutto, l'ajoene (monomero dell'alliina). Nel loro complesso tali composti giocano evidenti attività cliniche: ipocolesterolemizzante, antiaggregante piastrinica, fibrinolitica, antiipertensiva e antisettica (l'allicina è attiva in diluizione di 1/100.000 contro numerosi batteri gram positivi e gram negativi: stafilococco, streptococco, pneumococco, batteri intestinali).

Anche l'attività ipolipidemizzante e antiaterogena è stata dimostrata da numerosi studi. Derivati estrattivi da bulbo di aglio riducono ad esempio l'iperlipidemia e rallentano lo sviluppo delle placche aterosclerotiche indotte sperimentalmente nel coniglio con una dieta aterogena (ipercolesterolemica).

Anche in questo caso, soltanto recentemente è stato messo in luce che i derivati dell'aglio hanno anche la capacità di potenziare gli effetti sulla massa magra ottenuti somministrando CLA ad alto dosaggio (non meno di 600 mg/kg/die per 120 giorni) in animali geneticamente obesi.

Come invece descritto sopra da alcuni anni è stato osservato che l'impiego nell'uomo di derivati catechinici, soprattutto nella forma gallata, ottenuti per via estrattiva a partire dalle parti aeree

non fermentate di *Camellia sinensis* (tè verde) determina un aumento del dispendio energetico basale del 4%, a fronte di una somministrazione quotidiana di estratto contenente almeno 270 mg di epigallocatechingallato (EGCG). Questo fenomeno termogenetico è stato ad oggi investigato da molti Autori, che concordano nel rivendicare un evidente effetto clinico di riduzione del peso. I costituenti attivi reperibili nelle foglie non fermentate della *Camellia sinensis* corrispondono a strutture polifenoliche appartenenti alla classe dei flavanoli.

Facilmente identificabili attraverso metodiche HPLC-MS, chimicamente corrispondono a epigallocatechina, catechina, epicatechina, epigallocatechina-3-O-gallato, gallocatechina-3-O-gallato, epigallo-3-O-metilgallato ed epicatechina-3-O-gallato. Per ragioni di semplicità molto spesso tali frazioni vengono comunemente indicate come 'catechine del tè verde'. Delle sette frazioni sopracitate, la più interessante dal punto di vista farmacologico è senza dubbio l'EGCG, tanto che molto spesso si collega l'intera attività del prodotto al contenuto in tale principio.

Nel capitolo Bibliografia che segue, sono riportati riferimenti bibliografici concernenti l'at-

tività di tè verde, ajoene e capsaicinoidi nel trattamento dell'obesità.

Oggetto dell'invenzione

La presente invenzione si fonda sul riconoscimento del fatto che, sorprendentemente, a) il mentolo o gli oli essenziali di menta che lo contengono, esercitano una significativa azione di potenziamento dell'attività farmacologica e clinica di b1) capsaicina o capsacinoidi o estratti del genere capsicum che li contengono, b2) dei principi attivi solforati derivati dal genere Allium o di estratti di Allium che li contengono e b3) di principi attivi catechinici derivati dal genere Camellia o di estratti di Camellia che li contengono, sia singolarmente sia in associazione tra loro, ove detto potenziamento si esplica sia in termini di azione anti-obesità, sia in termini di durata (brevità) del trattamento necessario per l'ottenimento del risultato atteso.

Costituisce perciò oggetto dell'invenzione una composizione utile per uso farmaceutico, oppure come integratore alimentare o come dispositivo medicale, avente le caratteristiche definite nelle rivendicazioni che seguono.

Costituisce un altro oggetto dell'invenzione

l'impiego di una composizione come precedentemente definita per la preparazione di un medicamento, di un integratore alimentare o di un dispositivo medicale utile per il trattamento e la prevenzione dell'obesità e/o del sovrappeso, nonché per il trattamento e la prevenzione di sindrome metabolica, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, del diabete e dell'ipertensione.

L'azione sinergica determinata dall'uso di olio essenziale di menta nel potenziamento dell'attività dei componenti sopra citati è totalmente inattesa. Da alcuni anni è nota, piuttosto, l'azione anti-SII (Sindrome Intestino Irritabile, in inglese definita IBS), posseduta dall'olio essenziale di menta, utilizzato con grado di purezza del 100% e caratterizzato da un valore non inferiore al 50% in mentolo. Ad oggi, infatti, sono stati pubblicati non meno di sedici studi clinici (in doppio cieco contro placebo), descrittivi l'uso dell'olio essenziale di menta nella terapia del colon irritabile e della dispepsia.

Tali studi hanno raccolto ovviamente migliaia di pazienti adulti. In alcuni di questi studi è stata anche valutata l'azione del prodotto nella SII, che colpisce l'infanzia. Tutti questi studi

hanno evidenziato la grande validità del prodotto che è risultato efficace nel ridurre i sintomi irritativi e dolorosi (in presenza o meno di diarrea con risoluzione di quest'ultima) in percentuale che vanno dal 73 al 95% dei casi già dopo poche settimane di trattamento.

Il meccanismo di azione del mentolo e dell'olio essenziale che lo contiene è sotto continua indagine. Ad oggi, appare certa la loro azione a livello dei canali di calcio (Ca^{++}) delle cellule intestinali. In effetti, l'antagonismo dei canali del calcio può spiegare l'azione rilassante sulla muscolatura liscia che si evidenzia in clinica in soggetti trattati con olio essenziale di menta.

Il blocco della pompa del calcio bloccherebbe la contrazione intestinale provocando la decontrazione e la ripresa di un movimento di contrazione più ritmiche non spasmodiche. L'antagonismo sui canali del calcio non esclude comunque altri possibili meccanismi di azione che in qualche modo potrebbero contribuire all'efficacia anti-SII del prodotto.

L'azione anti-obesità è quindi fortemente inattesa e non si hanno ad oggi elementi che consentano di spiegarla in termini di meccanismo di azione.

Nell'ambito della presente invenzione, per olio essenziale di menta si intendono tutti gli oli essenziali ottenibili dal genere *Mentha*, preferibilmente *Mentha Piperita*, galenicamente formulati in preparati previsti per un rilascio non controllato, ovvero formulati per ottenere un rilascio controllato tempo-dipendente e/o pH-dipendente (forme-protette o colon-specifiche). Nell'ambito dell'invenzione è preferibile l'impiego di oli essenziali di menta aventi un titolo in mentolo maggiore del 30-35%; è tuttavia altresì contemplato l'impiego di oli essenziali con un titolo in mentolo maggiore del 50% fino all'impiego di mentolo sostanzialmente puro.

Tipicamente, gli oli essenziali di menta, per uso farmaceutico, utilizzabili nell'ambito dell'invenzione comprendono:

mentolo 35-45% in peso

mentone 15-32% in peso

acetato di mentile 4-10% in peso

quantità inferiori di mentofurano, isomentone, pulegone, neomentolo, piperitone e cineolo.

Nelle composizioni secondo l'invenzione, l'olio essenziale di menta è tipicamente impiegato in quantità tra 0,1 e 1000 mg/dose/die, preferibil-

mente tra 1 e 100 mg/dose/die.

I capsacinoidi, utilizzabili nell'ambito dell'invenzione, sono alcaloidi naturali, presenti nell'oleoresina estratta dai frutti delle piante del genere Capsicum; compreso nell'ambito dell'invenzione è l'utilizzo di capsacinoidi naturali o di sintesi, ad esempio, è contemplato nell'ambito dell'invenzione l'utilizzo di capsaicina, di idro-capsaicina, omodiidrocapsaicina, nor-dididrocapsaicina, omocapsaicina, capsainoidi sintetici come la vanillamite dell'acido nonanoico e loro miscele.

E' preferito l'impiego di un estratto naturale del genere Capsicum. Tipicamente, tale estratto, titolato in capsacinoidi con un titolo compreso tra 1 e 10%.

Estratti del genere Capsicum sono disponibili commercialmente.

Detti capsacinoidi, che possono essere utilizzati singolarmente o in miscela tra loro, anche con grado di purezza del 100%, sono impiegati nelle composizioni secondo l'invenzione con dosaggi orali di capsacinoidi compresi tra 0,01 mg/dose/die e 1000 mg/dose/die, preferibilmente tra 0,1 e 10 mg/dose/die. Le stesse quantità di dosaggio si ap-

plicano agli estratti del genere *Capsicum* sopra citati.

I principi attivi solforati derivati del genere *Allium*, comprendono, come precedentemente indicato, ajoene, alliina, allicina, diallil-solfuro, S-allilcisteina e Y-glutamyl-cisteina e loro miscele. Preferito è l'impiego di estratti di *Allium sativum*, disponibile commercialmente con un titolo di ajoene compreso tra 0,1-10%. Nella composizione secondo l'invenzione in relazione ai principi attivi del genere *Allium* ed inclusi gli estratti sopra citati, si contemplan dosaggi compresi tra 0,1 e 1000 mg/dose/die dei composti solforati sopra citati, preferibilmente tra 1 e 100 mg/dose/die.

I principi attivi catechinici derivati dal genere *Camellia*, comprendono, in particolare, epigallo catechina, catechina, epicatechina, epigallo-catechina-3-O-gallato, gallocatechina-3-O-gallato, epigallo-3-O-metilgallato e epicatechina-3-O-gallato; tali principi attivi possono essere utilizzati singolarmente o in combinazione tra loro; preferito è l'impiego di epigallocatechingallato o di estratti del genere *Camellia*, in particolare *Camellia sinensis*, che lo contengono. Tali estratti, disponibili commercialmente, contengono tipicamente

un titolo di epigallocatechingallato compreso tra 20 e 99%.

Nelle composizioni secondo l'invenzione, per i principi attivi del genere Camellia, si contemplanos dosaggi compresi tra 0,1 e 3000 mg/dose/die di derivati catechinici, preferibilmente tra 20 e 500 mg/dose/die.

Come precedentemente indicato, l'invenzione comprende nel suo ambito l'impiego di tutte le possibili combinazioni tra olio essenziale di menta o mentolo e ciascuno dei tre componenti b1), b2) e b3), considerati sia singolarmente, sia in associazioni due a due, sia tutti e tre assieme.

Le composizioni secondo l'invenzione possono altresì comprendere oltre alle associazioni precedentemente descritte, ulteriori componenti e/o ingredienti potenzialmente idonei all'ottimizzazione della resa clinica. In particolare scelte tra uno o più dei seguenti:

- antiossidanti, quali vitamina A, C ed E; SOD; CoQ10; GSH; cisteina;
- composti ed estratti derivati della vite, del melograno del mirtillo, della G. biloba, della sili-marina;
- sedanti/ipnotici, antidepressivi, adattogeni, so-

prattutto se di origine naturale, quali in particolare DMG, betaina, donatori di meteonina; KAWA-KAWA, composti derivati da Iperico, Valeriana, Passiflora, Camomilla, Escolzia, Rodiola, Ginseng, Euleterococco;

- donatori di NO, quali in particolare le L-arginina, L-citrullina, L-ornitina;

- principi attivi sul metabolismo energetico e/o dei grassi, come carnitina e policosanoli.

Tutte le associazioni derivanti sono formulabili, secondo i classici principi di biochimica e di galenica, come compresse semplici, compresse filmate, compresse multi-strato e a rilascio programmato, compresse gastroprotette e colon-specifiche; compresse sublinguali; compresse effervescenti; capsule; bustine idrodispersibili e oro-solubili; discoidi gommosi; spray per uso orale.

Tutte le associazioni sono anche formulabili per un uso topico in forma di gel, crema, unguento, sapone e detergente medicato. In questo caso per ogni attivo è previsto un impiego tra lo 0.001 e il 10%.

Prove sperimentali

L'attività dell'olio essenziale di menta e del mentolo, nel potenziamento dell'azione farmacolo-

gica dei componenti sopra citati e delle loro associazioni, è stata verificata tramite prove sperimentali i cui risultati sono riportati nelle tabelle 1 e 2 che seguono.

La tabella 1 riporta i valori riscontrati, concernenti la riduzione di incremento ponderale in g ($M \pm DS$) a 90 giorni dell'olio essenziale di timo (X mg/kg/die) e dell'olio di menta (5 mg/kg/die) nel topo knock-out per il genere Ob.

TABELLA 1

GRUPPI	n.	peso (t=0)	Peso (t=90)	t_{90}/t_0 %
1. Non trattato	12	650±85	818±102	+25,8%
2. Olio di timo	12	628±79	779±82	+24,0%
3. Olio di menta	12	632±81	733±85*	+16,0%

* $p < 0,05$ rispetto a olio di timo e a non trattati

La tabella 2 riporta i dati riscontrati concernenti il calo ponderale in kg a 90 giorni osservato in soggetti sovrappeso [BMI tra 27 e 30] sottoposti a dieta ipocalorica (1800 kcal/die) e normoproteica trattati con estratti purificati di *Cap-
sicum* [6 mg/dose/die] di *Allium*, [10 mg/dose/die] e di *Camellia*, [300 mg/dose/die] con o senza l'aggiunta di Olio essenziale di Menta a 5

mg/dose/die.

TABELLA 2

GRUPPI	n. •	Peso (t=0)	Peso (t=90)	Δ Kg	Δ%
1. Gruppo Non trattato (solo dieta)	10	95±11	92±10	3	3,15
2. Capsicum	8	97±10	92±9°	5	5,15
3. Menta/Capsicum	9	98±12	89±10*	9	9,20
4. Capsicum+Allium+Camellia	7	94±12	84±11°	10	10,6
5. Menta+Capsicum+Allium+Camellia	9	96±13	80±8*	16	16,6

- Drop out: 2 nel gruppo 2
3 nel gruppo 4
1 nei gruppi 3 e 5

° p < 0,01 vs non trattato

* p < 0,05 vs rispettivo controllo senza menta

Dai dati ottenuti si evince che l'uso dell'olio essenziale di menta sul topo geneticamente obeso riduce del 33% l'incremento di tessuto adiposo rispetto al controllo, mentre il gruppo trattato con olio essenziale di timo non ha mostrato alcuna riduzione dell'incremento di peso. Controlli eseguiti con altri oli essenziali, come olio di camomilla, di valeriana e di malva hanno dato luogo a risultati del tutto analoghi a quelli riscontrati con l'impiego di olio di timo come controllo.

Dai dati della tabella 2, si evince che l'associazione dell'olio essenziale di menta con estratti di Capsicum, o con capsaicinoidi purificati, incrementa nell'uomo il calo ponderale su base mensile, ottenuto con solo Capsicum o capsacinoidi titolati, in misura quasi dell'1,4%, calcolato sul peso corporeo iniziale di soggetti in sovrappeso.

Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti associando l'olio essenziale di menta ai derivati estrattivi da bulbo d'aglio o ad ajoene purificato.

Inoltre, un incremento della riduzione ponderale su base mensile in misura del 2% calcolato sul peso iniziale è stato osservato misurando il calo ponderale ottenuto, associando l'olio essenziale di menta (5 mg/die) ad una miscela costituita da derivati catechinici del tè verde (impiegati in forma ad elevata biodisponibilità orale, "fitosomi", in quantità di 300 mg/die), da estratto di Capsicum (6 mg/die) e da estratti di Allium (10 mg/die).

Esempi formulativi

Negli esempi formulativi sotto riportati, verranno usati i termini di Capsicum, Allium e Camellia intendendo tutte le loro possibili forme estrattive fino all'impiego del derivato puro, in questo caso rispettivamente capsaicina, ajoene e

EGCG; negli esempi formulativi riportati, il valore numerico riportato per ciascun ingrediente è indicativo del dosaggio in mg/dose/die).

1) Compresse filmate

Olio essenziale di menta:	5
Capsicum extract:	6
Allium extract:	10
Camellia extract:	300
Microcel	200
Dicafos	200
Magnesio stearato vegetale	40
PVP CL	40
Biossido di silicio	20
Schellac	50

2) Compresse filmate

Olio essenziale di menta:	10
Capsicum extract:	6
Allium extract:	10
Camellia extract:	300
Carnitina	200
Microcel	200
Dicafos	200
Magnesio stearato vegetale	40
PVP CL	40
Biossido di silicio	20

Schellac	50
----------	----

3) Capsule fomato "0"

Olio essenziale di menta:	5
Capsicum extract:	6
Allium extract:	10
Camellia extract:	300
Microcel 101	50

4) Bustine

Olio essenziale di menta:	5
Capsicum extract:	6
Allium extract:	10
Camellia extract:	300
Fruttosio	1000
Methocel E5	20
Aerosol	50
Edulcorante Acesulfame K	10
E110	2
Aroma agrumi	150

5) bustine

Olio essenziale di menta:	5
Capsicum extract:	6
Allium extract:	10

Camellia extract:	300
Saccarosio	2265
Acido citrico	50
Biossido di silicio	20
Aroma	150
Acesulfame K	15

6) compresse bistrato a rilascio programmato

STRATO NORMAL-RELEASE

Allium extract:	10
Camellia extract:	100
Dicaphos	304
Aerosil	3
Magnesio stearato vegetale	6
Colorante	1

STRATO SLOW-RELEASE

Olio essenziale di menta:	5
Capsicum extract:	6
Metholose	80
Aerosil	2
Magnesio stearato vegetale	3
Microcel	80
Dicaphos	164

7) formulato oro-dispersibile

Olio essenziale di menta:	1
Capsicum extract:	3

Allium extract:	10
Camellia extract:	150
Sorbitolo	160
Aroma arancia	20
Aroma mandarino	5
Acesulfame k	2
Aerosil	5
Fruttosio	1566
<u>8) discoide gommoso</u>	
Olio essenziale di menta:	5
Capsicum extract:	6
Allium extract:	5
Camellia extract:	100
Gomma base	800
Aspartame	2
Acesulfame	1
Levilite	20
Talco F.U.	20
Magnesio stearato vegetale	18
Gomma lacca	12
Xilitolo	250
Gomma arabica	6
Biossido di titanio	6
Cera carnauba	0,2

BIBLIOGRAFIA

TE' VERDE:

Effects of Catechin Enriched Green Tea on Body Composition

Wang H, Wen Y, Du Y, Yan X, Guo H, Rycroft JA, Boon N, Kovacs EM, Mela DJ.

Obesity (Silver Spring). 13 agosto 2009.

Greenselect Phytosome as an adjunct to a low-calorie diet for treatment of obesity: a clinical trial

Di Pierro F, Menghi AB, Barreca A, Lucarelli M, Candrelli A.

Altern Med Rev. giugno 2009; 14(2):154-60.

AJOENE:

Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle

Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA.

J Nutr Biochem. 19 novembre 2008 (11):717-26.

Molecular mechanisms of apoptosis induced by ajoene in 3T3-L1 adipocytes

Yang JY, Della-Fera MA, Nelson-Dooley C, Baile CA.

Obesity (Silver Spring). 14 marzo 2006 (3):388-97.

Novel treatments for obesity and osteoporosis: targeting apoptotic pathways in adipocytes

Nelson-Dooley C, Della-Fera MA, Hamrick M, Baile CA.

Curr Med Chem. 2005; 12(19):2215-25.

CAPSACINOIDI:

Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications

Snitker S, Fujishima Y, Shen H, Ott S, Pi-Sunyer X, Furuhata Y, Sato H, Takahashi M.

Am J Clin Nutr. gennaio 2009; 89(1):45-50.

Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese-mouse adipose tissues and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory responses of adipose tissue macrophages

Kang JH, Kim CS, Han IS, Kawada T, Yu R.

FEBS Lett. 18 settembre 2007; 581(23):4389-96.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione comprendente:

a) mentolo o un olio essenziale di menta includente mentolo,

in associazione con uno o più componenti ad attività termogenetica, scelti tra:

b1) capsaicina o un capsacinoide derivato dal genere *Capsicum* o un estratto di *Capsicum* contenente capsaicina e/o capsacinoidi;

b2) un principio attivo solforato derivato dal genere *Allium* o un estratto di *Allium* che lo contiene;

b3) un principio attivo catechinico derivato dal genere *Camellia*, o un estratto di *Camellia* che lo contiene.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui, indipendentemente l'uno dall'altro:

- il componente a) è olio essenziale di *Mentha Piperita*;

- il componente b1) è un capsacinoide purificato, inclusa capsaicina, o un estratto di capsico;

- il componente b2) è un estratto di *Allium*, contenente ajoene;

- il componente b3) è un estratto di *Camellia* (tè verde).

3. Composizione secondo la rivendicazione 2, in cui l'estratto di Camellia è presente in forma di complesso con distearoil fosfatidilcolina di soia.

4. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 3, comprendente le seguenti quantità dei componenti, espresse come mg/unità di dosaggio/die:

a) olio essenziale di menta da 0,1 a 1000 mg;

b1) estratto di capsico, in quantità atta a fornire un dosaggio orale di capsacinoidi compreso tra 0,01 e 1000 mg;

b2) estratto di aglio, in quantità atta a fornire un dosaggio di composti solforati da 0,1 a 1000 mg;

b3) estratto di Camellia, in quantità atta a fornire un dosaggio di derivati catechinici da 0,1 a 3000 mg.

5. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 4, comprendente le seguenti quantità dei componenti, espresse con mg/unità di dosaggio/die:

a) olio essenziale di menta, in quantità da 1 mg a 100 mg;

b1) estratto di capsico, in quantità atta a fornire un dosaggio orale di capsacinoidi compreso tra 0,1 mg e 10 mg;

b2) estratto di aglio, in quantità atta a fornire un dosaggio di composti solforati da 1 mg a 100 mg;

b3) estratto di Camellia, in quantità atta a fornire un dosaggio di derivati catechinici da 20 mg a 500 mg.

6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre uno o più componenti addizionali ad azione complementare scelti tra:

- antiossidanti, in particolare scelti tra vitamina A, C ed E, SOD, CoQ10, GSH, cisteina e composti derivati da vite, mirtillo, melograno, g. biloba e/o silimarina;

- sedanti/ipnotici/antidepressivi/adattogeni, preferibilmente di origine naturale, particolarmente scelti tra DMG, betaina, donatori di meteonina, Kawa-Kawa, Iperico, Valeriana, Passiflora, Camomilla, Escolzia, Rodiola, Ginseng, Euleterococco e loro miscele;

- donatori di NO, in particolare scelti tra L-arginina, L-citrullina, L-ornitina;

- principi attivi sul metabolismo energetico e/o dei grassi, preferibilmente scelti tra carnitina e policosanoli.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 6, in forma idonea alla somministrazione orale o sublinguale.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in forma di capsule di gelatina dura o molle, compresse, compresse o forme solide a rilascio controllato mono- o multi-strato, compresse effervescenti o masticabili, granulari o polveri in bustina, gomme da masticare, spray orali.

9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in forma di unità di dosaggio per integratore alimentare, dispositivo medicale o farmaco.

10. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, per la preparazione di un medicamento, di un integratore alimentare o di un dispositivo medicale per il trattamento e la prevenzione del sovrappeso e dell'obesità.

11. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, per la preparazione di un medicamento, di un integratore alimentare o di un dispositivo medicale per il trattamento e la prevenzione della sindrome metabolica.

12. Impiego di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, per la preparazione di un medicamento, di un integratore alimentare o di un dispositivo medicale per il trattamento

dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia,
del diabete o dell'ipertensione.

CLAIMS

1. A composition comprising:

a) menthol or a peppermint essential oil comprising menthol,

in association with one or more components having a thermogenetic activity, selected from the group consisting of:

b1) capsaicin or a capsacinoid derived from Capsicum genus or a Capsicum extract containing capsaicin and/or capsacinoids;

b2) a sulphur containing active principle derived from the Allium genus or an Allium extract containing it;

b3) a catechin active principle derived from the genus Camellia, or a Camellia extract containing it.

2. A composition according to claim 1, wherein independently one from the other:

- component a) is an essential oil of *Mentha piperita*;

- component b1) is a purified capsacinoid, capsaicin included, or a Capsicum extract;

- component b2) is an Allium extract containing ajoene;

- component b3) is a Camellia extract (green

tea).

3. A composition according to claim 2, wherein the Camellia extract is present as a complex with soya distearoyl phosphatidylcholine.

4. A composition according to any of claims 1 to 3, comprising the following amounts of components expressed as mg/dosage unit/die:

a) peppermint essential oil from 0.1 mg to 1000 mg;

b1) Capsicum extract, in an amount which is adapted to provide an oral dosage of capsacinoids, comprised between 0.01 mg and 1000 mg;

b2) an Allium extract, in an amount adapted to provide a dosage of sulphur containing compounds of from 0.1 mg to 1000 mg;

b3) a Camellia extract, in an amount adapted to provide a dosage of catechin derivatives of from 0.1 mg to 3000 mg.

5. A composition according to any of claims 1 to 4, comprising the following amounts of the components, expressed as mg/dosage unit/die:

a) peppermint essential oil, in the amount of from 1 mg to 100 mg;

b1) Capsicum extract, in an amount adapted to provide an oral dosage of capsacinoids, comprised be-

tween 0.1 mg and 10 mg;

b2) an Allium extract, in an amount adapted to provide a dosage of sulphur containing compounds of from 1 mg to 100 mg;

b3) a Camellia extract, in an amount adapted to provide a dosage of catechin derivatives of 20 mg to 500 mg.

6. A composition according to any of the preceding claims, further comprising one or more additional components having a complementary action selected from the group consisting of:

- antioxidants, particularly selected from vitamins A, C and E, SOD, CoQ10, GSH, cysteine and compounds derived from grape, blackberry, pomegranate, G. biloba and/or silimarine;

- soothing agents/hypnotics/antidepressants/adaptogens, preferably of a natural origin, particularly selected from DMG, betaine, meteonine donors, Kawa-kawa, hypericus, Valerian, Passiflora, Camomile, Escolthia, Rhodiola, Ginseng, Euleterococcus and mixtures thereof;

- NO donors, particularly selected from L-arginine, L-citrulline, L-ornitine;

- active principles on the energetic and/or fat metabolism, preferably selected from carnitine and

polycosanols.

7. A composition according to any of claim 1 to 6, in a form suitable for oral or sublingual administration.

8. A composition according to any of the preceding claims, in the form of hard or soft gelatine capsules, tablets, tablets or solid forms with a sustained release, with mono- or multi-layers, chewable or effervescent tablets, granular or powdery sachet, chewing-gum, oral sprays.

9. A composition according to any of the preceding claims, in the form of a unit dosage for food supplement, medical device or drug.

10. Use of a composition according to any of claims 1 to 9, for preparing a medicament, a food supplement or a medical device for treating and preventing overweight and obesity.

11. Use of a composition according to any of claims 1 to 9, for preparing a medicament, a food supplement or a medical device for treating and preventing the metabolic syndrome.

12. Use of a composition according to any of claims 1 to 9, for preparing a medicament, a food supplement or a medical device for treating hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, diabetes or hyper-

tension.