



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	101998900723795
Data Deposito	11/12/1998
Data Pubblicazione	11/06/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA, IN PARTICOLARE DI TIPO DIETETICO AD AZIONE METABOLICA E TERMOGENICA UTILIZZABILE NEL TRATTAMENTO DEL SOVRAPPESO CORPOREO.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Composizione farmaceutica, in particolare di tipo dietetico, ad azione metabolica e termogenica utilizzabile nel trattamento del sovrappeso corporeo"

di: ROEDER 1956 FARMACEUTICI S.r.l., nazionalità italiana, Via Madama Cristina, 90 - 10126 TORINO

Inventore designato: VILLA Claudio

Depositata il: 11 dicembre 1998

70 98A 001037

* * *

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una composizione farmaceutica, in particolare per impiego dietetico, comprendente almeno un derivato dell'acido piruvico, in particolare un piruvato o un prodotto di reazione dell'acido piruvico con un amminoacido, ed estratto di arancio amaro immaturo (*Citrus aurantium*).

Tale composizione ha azione metabolica e termogenica, essendo attiva in relazione alla regolazione delle funzioni metaboliche cellulari, ed è utilizzabile in particolare nel trattamento del sovrappeso corporeo.

I piruvati rappresentano l'anello di congiunzione tra i più importanti cicli metabolici preposti alla produzione di energia cellulare. Essi de-

MACUBAGGI & PERANI S.p.A.

rivano dal metabolismo dei carboidrati, costituendo infatti il prodotto finale della glicolisi, il processo metabolico che prevede l'impiego del glucosio per la produzione di energia ed ha luogo nel citoplasma cellulare. I piruvati, mediante decarbossilazione ossidativa, vengono successivamente trasformati dal complesso enzimatico della piruvato-deidrogenasi in AcetilCoA che entra nel ciclo di Krebs.

Quest'ultimo, che si attua all'interno di particolari compartimenti cellulari, i mitocondri, svolge un ruolo chiave nel metabolismo. Da esso si origina la maggior parte dell'energia chimica, sotto forma di ATP, che viene utilizzata dalla cellula per svolgere il proprio lavoro. Il ciclo di Krebs, attraverso una serie di reazioni complesse, consente la biosintesi di composti ad alta energia e di coenzimi ridotti che vengono riossidati nella catena di trasporto elettronico alla quale è associata la fosforilazione ossidativa responsabile della sintesi di ATP. Il ciclo di Krebs a sua volta condiziona un altro processo metabolico, la beta-ossidazione, che prevede la combustione dei grassi a scopo energetico. Appare dunque chiaro come il ciclo di Krebs rappresenti il punto di incontro di

diverse vie metaboliche e sia in grado di influenzare i processi sopra menzionati quali catena respiratoria, fosforilazione ossidativa e beta-ossidazione, che si svolgono tutti all'interno dei mitocondri (Medicamenta, settima edizione, vol. II, pag. 535-549, Cooperativa Farmaceutica, 1992-93).

L'aumentata disponibilità di piruvati incrementa la produzione di AcetilCoA e di conseguenza l'attività del ciclo di Krebs e della catena respiratoria con un maggior utilizzo dei substrati di natura lipidica per la produzione di energia cellulare. La combustione preferenziale dei grassi all'interno dei mitocondri si verifica anche in presenza di glucosio. La funzione dei piruvati consiste quindi nello stimolare la respirazione mitocondriale promuovendo l'ossidazione dei grassi, anziché il loro accumulo. (Stanko R.T. and Arch J.E. International Journal of Obesity, 1996, 20:925-930).

Inoltre è probabile che la presenza di questi composti a 3 atomi di carbonio attivi o incrementi l'attività di cicli cellulari alternativi quali quello del piruvatofosfoenolpiruvato, la cui esecuzione richiede un elevato costo energetico (Stanko R.T. and Arch J.E. International Journal of Obesity, 1996, 20:925-930).

Anche l'estratto di arancio amaro immaturo svolge un'importante funzione nel metabolismo lipidico. L'estratto ottenuto dal frutto ancora immaturo risulta infatti particolarmente ricco di ammine biogene: sinefrina, tiramina, n-metiltiramina, ottopamina e ordenina. Le ammine biogene sono sostanze di derivazione amminoacida in grado di esplicare effetti fisiologici differenti in relazione alla struttura recettoriale con cui interagiscono.

L'estratto di arancio amaro immaturo contiene di norma non meno del 4% di sinefrina e non meno del 6% delle cinque ammine sopra citate. Gli studi effettuati hanno dimostrato la capacità dell'estratto di arancio amaro immaturo di stimolare in maniera naturale la lipolisi e la termogenesi a livello del tessuto adiposo. L'azione mirata dell'estratto è attribuita all'interazione specifica delle ammine in esso contenute con i recettori beta3 localizzati prevalentemente nel tessuto adiposo. I recettori beta3 rappresentano infatti le strutture cellulari responsabili della regolazione della lipolisi e della termogenesi. (Astrup A. et al., Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55: 246S-8S).

L'estratto di arancio amaro immaturo interviene, perciò, in maniera esclusiva sugli accumuli di

grasso localizzati promuovendone la combustione con la conseguente produzione di energia sotto forma di calore.

La composizione della presente invenzione, grazie alla sinergia dei suoi due componenti entrambi implicati nel metabolismo energetico cellulare, è in grado di incentivare la combustione dei grassi e sfavorire il loro accumulo sia in maniera generalizzata nell'organismo che in modo localizzato a livello del tessuto adiposo.

Infatti i derivati dell'acido piruvico stimolano in tutte le cellule dell'organismo l'impiego preferenziale dei grassi, anziché degli zuccheri, per la produzione di energia cellulare, mentre l'estratto di arancio amaro immaturo promuove il metabolismo e in particolare la termogenesi solo a livello del tessuto adiposo. La composizione dell'invenzione favorisce quindi la perdita di peso corporeo in tutti i distretti dell'organismo ed, in particolare, a livello degli accumuli di grasso localizzati nel tessuto adiposo.

Il derivato dell'acido piruvico della composizione dell'invenzione è un piruvato o un prodotto della reazione dell'acido piruvico con un amminoacido.

Quale amminoacido si può ad esempio utilizzare la glicina, ottenendo come prodotto di reazione la piruvilglicina.

Per quanto concerne i piruvati, essi sono preferibilmente scelti dal gruppo consistente dei piruvati di magnesio, calcio, sodio e potassio e loro miscele. Il piruvato di magnesio è il piruvato maggiormente preferito.

Vantaggiosamente il derivato dell'acido piruvico e l'estratto di arancio amaro immaturo sono presenti nella composizione dell'invenzione in quantità corrispondenti ad un rapporto in peso compreso nel campo fra 1:1 e 500:1 e più preferibilmente fra 1:1 e 20:1. Il rapporto di 4:1 è risultato quello maggiormente preferito.

Sempre preferibilmente, ai fini dell'efficacia di impiego risulta opportuno utilizzare per l'estratto di arancio amaro immaturo una dose minima giornaliera di 40 mg riferita ad un individuo medio di 60 kg e per i derivati dell'acido piruvico una dose minima giornaliera di 1 g sempre con riferimento ad un individuo medio di 60 kg.

La composizione dell'invenzione può inoltre comprendere un qualunque eccipiente farmaceuticamente e dieteticamente accettabile ed eventuali ul-

teriori principi attivi.

Tale composizione può essere somministrata in un qualunque modo convenzionale, ad esempio per via orale, topica o transdermica, ed a dosaggi dell'ordine preferibilmente di 450 mg/die di estratto di arancio amaro immaturo e 2 g/die di derivati dell'acido piruvico in riferimento ad un individuo medio di 60 kg.

PROVE TOSSICOLOGICHE

Le molteplici sperimentazioni cliniche condotte sui piruvati, anche a dosaggi giornalieri elevati dell'ordine di 15-20 g, non hanno evidenziato effetti collaterali. In particolare non si è riscontrata nessuna anormalità a carico del bilancio azotato, delle urine e del profilo biochimico di ogni singolo individuo. (Stanko R.T. et al., Am. J. Clin. Nutr.. 1992, 56 : 630-5).

Per quanto riguarda l'estratto di arancio amaro immaturo, uno studio di tossicità acuta condotto sui ratti ha dimostrato che, a seguito di assunzione per via orale, il valore LD50 è superiore a 10 g di materia prima per kg di peso corporeo dell'animale. (Douds D.A., M.S., Springborn Laboratories, Inc. (SLI), Health and Environmental Sciences 640 North Elisabeth Street Spencerville, Ohio 45887,

1997).

L'estratto, nei dosaggi consigliati secondo la presente invenzione e per il suo contenuto in ammine biogene, rappresenta un prodotto sicuro, privo di effetti collaterali e controindicazioni ed incapace di stimolare altre strutture recettoriali come α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , coinvolte nella regolazione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Inoltre le ammine presenti nell'estratto di arancio amaro immaturo non sono in grado di superare - sempre in relazione ai dosaggi consigliati - la barriera ematoencefalica e di determinare quindi ripercussioni negative sull'attività del sistema nervoso centrale.

STUDI CLINICI SULL'ASSOCIAZIONE PIRUVATI-ARANCIO AMARO

E' stato eseguito uno studio con lo scopo di accreditare l'efficacia dell'associazione derivato dell'acido piruvico - estratto di arancio amaro immaturo e della loro sinergia d'azione. Sono stati considerati 4 gruppi di soggetti in evidente sovrappeso: al primo è stata fatta assumere una composizione dell'invenzione, al secondo la medesima composizione privata della frazione di estratto di arancio amaro immaturo, al terzo la medesima compo-

sizione privata della frazione di piruvato, al quarto una composizione in cui entrambi i principi attivi sono stati sostituiti con eccipienti metabolicamente inerti.

Nella tabella I è riportata la costituzione dei vari tipi di compresse fatte assumere ai pazienti facenti parte dei vari gruppi. Il placebo contiene, oltre ad eccipienti inerti, alcune vitamine e un minerale a dosaggi dietetici del tutto ininfluenti sulle proprietà della composizione dell'invenzione. La posologia seguita prevedeva l'assunzione di 3 compresse al giorno per soggetti di peso fino a 60 kg, 4 compresse al giorno per soggetti di peso fino a 80 kg e 5 compresse al giorno per soggetti di peso oltre ad 80 kg.

TABELLA I

1° gruppo

estratto di arancio amaro immaturo	150	mg
piruvato di Mg	667	mg
vitamina B1	0,7	mg
vitamina B6	0,6	mg
vitamina C naturale	20	mg
cromo	16,6	µg

2° gruppo

piruvato di Mg	667	mg
----------------	-----	----

vitamina B1	0,7 mg
vitamina B6	0,6 mg
vitamina C naturale	20 mg
cromo	16,6 µg

3° gruppo

estratto di arancio amaro immaturo	150 mg
vitamina B1	0,7 mg
vitamina B6	0,6 mg
vitamina C naturale	20 mg
cromo	16,6 µg

4° gruppo (placebo)

vitamina B1	0,7 mg
vitamina B6	0,6 mg
vitamina C naturale	20 mg
cromo	16,6 µg

La sperimentazione è durata sei settimane: nelle prime tre i pazienti hanno anche seguito un regime alimentare controllato, mentre nelle ultime tre tale regime non è più stato sottoposto a controlli. Dopo sei settimane si è rilevata in tutti i gruppi una riduzione di peso corporeo, ma la diminuzione più significativa si è riscontrata nei soggetti del gruppo che ha assunto la composizione dell'invenzione, nei quali il dimagrimento ha interessato solo la massa grassa.

L'esame ematologico ha evidenziato una diminuzione più significativa del colesterolo totale e dei trigliceridi solo nel gruppo che ha assunto la composizione dell'invenzione. Altri parametri considerati - quali glicemia, azotemia, creatinemia, elettroliti, bilirubinemia, transaminasi SGOT e SGPT, fosfatasi alcalina, albumina, proteine totali, transferrina, tiroxina, indice di tiroxina libera, triiodiotironina e indice di captazione - non hanno invece presentato differenze di rilievo tra i 4 gruppi in esame.

Nelle ultime tre settimane il gruppo trattato con la composizione dell'invenzione ha presentato una minor tendenza a recuperare il peso perso in precedenza.

In definitiva quindi l'associazione derivato dell'acido piruvico - estratto di arancio amaro immaturo si è dimostrata efficace nel ridurre il peso corporeo coinvolgendo solo la massa grassa.

La composizione dell'invenzione è stata anche in grado di inibire il rallentamento del metabolismo e il recupero dei chili persi, che solitamente si manifestano dopo avere seguito un regime calorico controllato.

L'esame ematologico e l'analisi delle urine

non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i quattro gruppi, attestando l'assoluta tollerabilità e sicurezza della composizione dell'invenzione.

La composizione dell'invenzione, grazie all'azione sinergica dei suoi costituenti, incrementa così la perdita di peso, riducendo esclusivamente la massa grassa, contribuisce a prevenire il rallentamento del metabolismo che si accompagna al trattamento dimagrante ed ostacola la comparsa dell'effetto "yo-yo" (fenomeno che si manifesta attraverso una risalita del peso corporeo alla cessazione di un regime alimentare restrittivo).

Quest'ultima proprietà è stata evidenziata nelle ultime tre settimane dello studio, durante le quali nei soggetti del primo gruppo si è rilevata una tendenza decisamente minore rispetto a quella degli altri gruppi al recupero di peso corporeo.

Naturalmente, fermo restando il principio dell'invenzione, i particolari di realizzazione e le forme di attuazione potranno ampiamente variare rispetto a quanto descritto a puro titolo esemplificativo, senza per questo uscire dal suo ambito. In particolare tali forme di attuazione possono comprendere applicazioni della composizione dell'in-

venzione in settori terapeutici differenti da quello dietetico.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica, in particolare per uso dietetico, comprendente almeno un derivato dell'acido piruvico ed estratto di arancio amaro immaturo.
2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui detto derivato dell'acido piruvico è un piruvato o un prodotto della reazione dell'acido piruvico con un amminoacido.
3. Composizione secondo la rivendicazione 2, in cui detto piruvato è scelto dal gruppo consistente dei piruvati di magnesio, calcio, sodio e potassio e loro miscele.
4. Composizione secondo la rivendicazione 2, in cui detto derivato dell'acido piruvico è la piruvilglicina.
5. Composizione secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, in cui detto almeno un derivato dell'acido piruvico e l'estratto di arancio amaro immaturo sono presenti in quantità corrispondenti ad un rapporto in peso compreso nel campo fra 1:1 e 500:1, preferibilmente fra 1:1 e 20:1 ed ancor più preferibilmente pari a 4:1.
6. Composizione secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, comprendente inoltre ecci-

pienti farmaceuticamente e dieteticamente accettabili e/o altri principi attivi.

7. Composizione secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, in forma somministrabile per via orale, topica o transdermica.

PER INCARICO

Angelo GERBINO
N. Iscrizione ALBO 448
(lo proprio e per gli altri)



SACUBACCI & PERANI S.p.A.