



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101999900794480
Data Deposito	20/10/1999
Data Pubblicazione	20/04/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI CONTENENTI SOSTANZE AD ATTIVITA' ADRENERGICA ED ESTRATTI
VEGETALI PER IL TRATTAMENTO DEL SOVRAPPESO E OBESITA'

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Composizioni contenenti sostanze ad attività adrenergica ed estratti vegetali per il trattamento del sovrappeso e obesità"

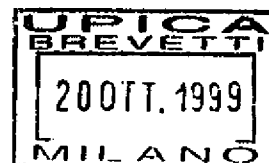
a nome di: AMBROS PHARMA S.r.l.

con sede in: MILANO

Inventore designato: Stankov Bojidar M.

depositata il

con il n.



TECNICA NOTA

MI 9 9 A 0 0 2 2 0 1

Il controllo del peso corporeo è un fenomeno complesso, che dipende generalmente dal bilancio energetico dell'organismo. La quantità di energia introdotta con l'alimentazione e quella spesa dall'organismo per il mantenimento delle funzioni vitali (metabolismo, respirazione, termoregolazione, movimento etc.) determina il bilancio energetico che, se positivo per periodi di tempi prolungati, porta inevitabilmente ad aumentato peso corporeo ed obesità.

Negli ultimi anni è stato chiaramente dimostrato che le diete dimagranti non sono efficaci da sole, mentre l'utilizzo di farmaci mirati a contrastare l'obesità mostra notevoli effetti collaterali. I problemi fondamentali collegati al controllo del peso corporeo sono i seguenti:

A) La perdita di peso, ottenuta tramite le diete a basso contenuto calorico, scatena come meccanismo di difesa un'esacerbata attrazione per il cibo, specialmente per i carboidrati, che vengono trasformati nell'organismo in grassi. In seguito, la temporanea perdita del peso viene sostituita da un rapido e spesso incontrollato aumento del peso.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a cursive flourish.

B) La mobilitazione dei grassi dai depositi adiposi ed il loro utilizzo preferenziale nei processi metabolici avviene difficilmente e rappresenta il problema più difficile da affrontare.

La ricerca moderna ha evidenziato che un controllo efficace del peso corporeo necessita non solo di una riduzione della quantità di energia introdotta nell'organismo tramite l'assunzione di grassi e zuccheri (low-fat/low-calorie diets), ma anche dell'utilizzo di mezzi di mobilitazione del grasso immagazzinato cioè di sostanze ad azione termogena.

La termogenesi è un processo metabolico che consiste nella produzione di calore da parte dell'organismo, soprattutto nei muscoli e nel tessuto adiposo, utilizzando come fonte di energia i depositi di grasso a disposizione. Una termogenesi elevata consente di ridurre il peso corporeo anche senza notevoli variazioni nella quantità di cibo assunto.

I livelli della termogenesi variano da soggetto a soggetto, in modo geneticamente predeterminato, ed in seguito varia il peso corporeo, indipendentemente dai limiti energetici posti con la dieta.

I processi di termogenesi sono controllati dal sistema adrenergico, tramite i recettori di tipo adreno- β -3. Di conseguenza i livelli della termogenesi possono essere influenzati con delle sostanze ad azione adreno-simile (adrenergica o simpaticomimetica), come ad esempio l'efedrina, la sinefrina, l'anfetamina, la fenilefrina etc. I composti ad attività adreno-simile sono poco attivi per se, perciò essi devono essere utilizzati in concomitanza con degli stimolanti del Sistema Nervoso Centrale, come le metilxantine: la caffeina, la teofillina e la teobromina, che hanno azione sinergica con le sostanze adrenergiche.

Il problema fondamentale derivante da questo approccio sta nel fatto che sia le sostanze adrenergiche sia le metilxantine possiedono notevoli effetti collaterali, in particolare a livello cardio-circolatorio, interagendo con recettori diversi dai β -3, e la loro somministrazione, specialmente nelle persone con la tendenza ad ipertensione ("borderline hypertension") è sconsigliata e può avere gravi conseguenze.

L'altro problema consiste nel fatto che l'utilizzo delle sostanze ad attività temogena non è sufficiente per un efficace controllo del peso corporeo. E' necessaria la co-somministrazione di altri principi attivi. Una delle sostanze che viene utilizzata per combattere il sovrappeso è la fibra alimentare. Tuttavia questo essenziale integratore deve essere somministrato separatamente, in quanto può interferire con l'assorbimento di altri nutrienti, se somministrati insieme con la fibra.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il richiedente ha sorprendentemente trovato che un estratto di Crataegus titolato in flavonoidi al 2%, qualora in combinazione con 6% di flavonglucosidi e 1,5% di terpen-lattoni, è in grado con dosaggi molto bassi di inibire gli effetti ipertensivi provocati dalla efedrina e dalla sinefrina o dalla loro combinazione con la caffeina sia nei modelli di laboratorio che nell'uomo.

Questa azione sinergica è tanto più sorprendente in quanto lo stesso estratto di Crataegus se non combinato con flavonglucosidi e terpen-lattoni non esprime tale attività per se nei dosaggi utilizzati e per dimostrare attività ipotensiva qualsiasi, le dosi degli estratti di Crataegus devono essere 2-3 volte maggiori. Di più, i flavonglucosidi e i terpen-

lattoni, utilizzati per la combinazione con l'estratto di Crataegus non possiedono alcun effetto ipotensivo per se in qualsiasi dosaggio.

Se non diversamente specificato, tutti i reagenti impiegati nella sperimentazione sono stati ottenuti dalla ditta Sigma, St. Louis, MO, USA. L'estratto di Efedra sinica, titolato al 8% di efedrina, l'estratto secco di Crataegus titolato in flavonoidi al 2%, l'estratto di Ginkgo biloba titolato al 24% in flavonglucosidi e 6% di terpen-lattoni, e l'estratto di Citrus aurantium titolato in 4% di sinefrina erano forniti dalla SOCHIM International, Milano. L'estratto di Crataegus di cui sopra, era in seguito addizionato dal richiedente con flavon-glucosidi e terpen-lattoni estratti da Ginkgo biloba, ottenendo una composizione unica titolata in flavonoidi al 1,65%, flavon-glucosidi al 6% e terpen-lattoni al 1,5%. Nella descrizione seguente questa combinazione viene denominata come Oterin®.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

- La figura 1A rappresenta la pressione arteriosa nel ratto in funzione della quantità di X1 (efedrina) somministrata.
- La figura 1B rappresenta la pressione arteriosa nel ratto in funzione della quantità di X1 (efedrina) e di X2 (Oterin® = composizione secondo l'invenzione) somministrata.
- La figura 2A rappresenta la pressione arteriosa nel ratto in funzione della quantità di X3 (sinefrina) somministrata.
- La figura 2B rappresenta la pressione arteriosa nel ratto in funzione della quantità di X3 (sinefrina) e di X2 (Oterin®) somministrata.
- La figura 2C rappresenta la pressione arteriosa nel ratto in funzione



della quantità di X4 (Citrus aurantium) somministrata.

- La figura 2D rappresenta la pressione arteriosa nel ratto in funzione della quantità di X4 (Citrus aurantium) e di X2 (Oterin®) somministrata.
- La figura 3A rappresenta l'aumento della frequenza cardiaca (Δ battiti/min) nel ratto in funzione della quantità di X3 (Sinefrina) somministrata.
- La figura 3B rappresenta l'aumento della frequenza cardiaca (Δ battiti/min) nel ratto in funzione della quantità di X4 (Citrus aurantium) somministrata.
- La figura 3C rappresenta l'aumento della pressione arteriosa media nel ratto in funzione della quantità di X3 (Sinefrina) somministrata.
- La figura 3D rappresenta l'aumento della pressione arteriosa media nel ratto in funzione della quantità di X4 (Citrus aurantium) somministrata.
- La figura 4A rappresenta l'aumento della pressione arteriosa media nel ratto in funzione della quantità di X1 (Efredina) somministrata con le seguenti combinazioni:
 - con X5 (soluzione fisiologica);
 - con X2 (Oterin®);
 - con X6 (Crataegus).
- La figura 4B rappresenta l'andamento della pressione arteriosa media nel ratto dopo somministrazione di X3 (sinefrina) e di X4 (Citrus aurantium) in funzione della quantità di X2 (Oterin®) somministrata.
- La figura 5 rappresenta un blister diversificato.

SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA

1. Effetti dell'estratto di Crataegus e dell'Oterin® sulla ipertensione indotta con efedrina o con estratto di Efedra sinica titolato in efedrina o con la sinefrina o con estratto di Citrus aurantium titolato in sinefrina nel ratto.

Sono stati utilizzati 20 ratti maschi (Charles River, Calco-CO) di ceppo Wistar, del peso 180-200 grammi. Gli animali venivano anestetizzati con etiluretano (1,2-1,5 g/kg i.p.) e preparati per la registrazione della pressione arteriosa sistemica (via arteria carotide) e della frequenza cardiaca. I dati sono rappresentati nelle Figure 1-4.

Dai risultati si evince chiaramente che la somministrazione della efedrina, sia come sostanza pura, che come estratto di Efedra sinica, possiede notevoli effetti dose - dipendenti (tra 0.1 e 1 mg/kg e.v.) sulla pressione arteriosa (fig. 1A). I dosaggi della sinefrina necessari per dimostrare l'attività ipertensiva erano leggermente più alti (0,5-2 mg/kg) (fig. 2A). I dosaggi (tra 1,25 e 12,5 mg/kg e.v. per l'estratto dell'Efedra sinica titolato in 8% di efedrina; tra 4 e 16 mg/kg e.v. per l'estratto di Citrus aurantium, titolato in 4% di sinefrina, necessari per ottenere gli effetti ipertensivi (fig. 2C) riflettevano fedelmente il contenuto dell'efedrina e la sinefrina.

Abbiamo considerato questi dati molto importanti in quanto hanno mostrato chiaramente che entrambi i composti (efedrina e sinefrina), sia chimicamente puri che sotto forma di fitocomplesso negli estratti titolati, possiedono ugualmente attività ipertensiva nei dosaggi corrispondenti al contenuto del principio attivo nell'estratto e sono in grado di indurre

ipertensione e tachicardia.

Gli studi con Oterin® (figg. 1B, 2B, 2D, 4A e 4B) hanno sorprendentemente mostrato la presenza di un forte effetto sinergico dei componenti, di tipo non - additivo, in quanto l'effetto dell'Oterin® fu molto maggiore della somma degli effetti separati dei due estratti. La ED₅₀ (dose necessaria per ottenere 50% del massimo effetto ipotensivo) del Oterin® era intorno a 8 mg/kg, contro una ED₅₀ di circa 20 mg/kg dell'estratto di Crataegus. Infatti, né l'estratto di Crataegus né quello di Ginkgo da soli presentavano qualsiasi effetto anti-ipertensivo nei dosaggi utilizzati per la preparazione dell'Oterin®.

2. Effetti dell'Oterin® sulla ipertensione indotta con l'estratto di Efedra sinica titolato in efedrina, o estratto di Citrus aurantium titolato in sinefrina, somministrati insieme con la caffeina nell'uomo.

Lo studio è stato effettuato in cieco, in "crossover" contro placebo su volontari con ipertensione "borderline" (valori medi: pressione sistolica, 152 mm; pressione diastolica, 91,5 mm), di età $49,1 \pm 3,13$ anni. Sono state somministrate le seguenti formulazioni: T1) Estratto di Efedra sinica insieme con estratto di Guarana contenente per dose: 20 mg di efedrina e 100 mg di caffeina; T3) Estratto di Efedra sinica ed estratto di Guarana contenente per dose: 20 mg di efedrina e 100 mg di caffeina insieme con 200 mg di Oterin®; T5) Estratto di Citrus aurantium insieme con estratto di Guarana contenente per dose: 24 mg di sinefrina, e 100 mg di caffeina; T7) Estratto di Citrus aurantium ed estratto di Guarana contenente per dose: 24 mg di sinefrina e 100 mg di caffeina, insieme con 200 mg di Oterin®. I trattamenti T2, T4 e T6 erano placebo.



Ogni trattamento è stato eseguito per tre giorni, seguito da placebo per tre giorni prima di passare il paziente al secondo trattamento.

I risultati medi, riassunti nella Tabella I chiaramente hanno confermato i dati di laboratorio. In particolare, gli effetti sia dell'estratto di *Efedra sinica* che di *Citrus aurantium* utilizzati nei dosaggi di 20 e 24 mg/somministrazione, di efedina e sinefrina rispettivamente, insieme con 100 mg di caffeina portavano i pazienti con ipertensione "borderline" ad avere episodi di alta pressione (sopra 160/100 in certi casi), che li rendeva propriamente ipertesi (in media tutti avevano pressione più alta nei confronti di quella prima del trattamento, o sotto placebo, con un incremento di 6-8 mm Hg dai valori di base). La frequenza cardiaca era similmente influenzata, mentre la frequenza respiratoria non era cambiata significativamente. I dosaggi scelti per lo studio sono stati basati sui dati esistenti per la quantità di efedrina e/o sinefrina necessari per stimolare la termogenesi e per indurre una qualsiasi perdita di peso corporeo. Evidentemente, questi dosaggi portano ad interazione delle sostanze con gli adreno-recettori di tipo sia α che β , diversi da β -3, causando significativi effetti cardiocircolatori. Analogamente ai risultati ottenuti in test di laboratorio, anche nell'uomo, Oterin® è stato in grado di prevenire completamente gli effetti cardiovascolari della efedrina e della sinefrina



TABELLA I

Trattamento	T1	T3	T5	T7
Pressione sistolica (mm)	159*	149	160*	150
Pressione diastolica (mm)	95,6*	90,6	95*	90,3
Pulsazioni/min	92*	83	89*	82
Respirazioni/min	21	18,6	19	18,4

* $p < 0,05$ contro dati nei gruppi T2 e T4 (+Oterin®), T2, T4, T6 (placebo), T0 baseline

Le composizioni secondo la presente invenzione possono essere somministrate ai pazienti sotto forma di formulazioni farmaceutiche comunemente utilizzate per la somministrazione per via orale. I dosaggi generalmente impiegati variano tra circa 150 e circa 300 mg di Oterin® al giorno per paziente, preferibilmente somministrati insieme con gli estratti contenenti efedrina o pseudoefedrina o sinefrina, o tiramina o ottopamina o metiltiramina o orderina come sostanze chimicamente pure o come componenti di un estratto di origine naturale o qualsiasi altro composto ad attività adrenergica che possiede effetti termogeni e lipolitici. Evidentemente, Oterin® può essere somministrato ai pazienti con ipertensione essenziale in vari dosaggi giornalieri, secondo la gravità della patologia, il peso e lo stato del paziente.

Gli effetti riscontrati con Oterin® (cioè estratto di Crataegus titolato in flavonoidi e combinato con flavonglucosidi e terpen-lattoni da Gingko) chiaramente possono essere ottenibili anche utilizzando composizioni preparate mescolando quantità determinate di varie altre sostanze con le stesse caratteristiche e cioè: flavonoidi da una parte e flavonglucosidi



e terpen-lattoni derivanti da un altro estratto naturale contenente gli stessi principi attivi.

Le composizioni farmaceutiche contenenti Oterin® sono caratterizzate dal fatto che il rapporto ponderale fra i due componenti, estratto di Crataegus ed estratto di Gingko biloba, è compreso tra circa 1:1 e circa 10:1 e preferibilmente tra circa 2:1 e circa 6:1 e più preferibilmente è circa 4:1 e sono in grado di contrastare gli effetti ipertensivi e cardiocircolatori dei composti ad attività adreno-agonistica.

Composizioni preferite sono quelle che contengono per ogni parte in peso di efedrina o di sinefrina le seguenti parti in peso:

- metilxantine (caffeina, teofillina o teobromina) :2,5-20;
- estratto di Crataegus :1,8-15;
- estratto di Gingko biloba :0,5-4;

Possono essere utilizzate anche composizioni come sopra riportate ma esenti da metilxantine.

Le composizioni di cui sopra possono essere utilizzate tal quali per il loro impiego farmaceutico oppure possono venire addizionate con altri ingredienti farmacologicamente attivi, oppure inerti, per ottenere forme di dosaggio farmaceutico. L'impiego delle composizioni come medicamento nelle varie forme di patologie richiede dosaggi che corrispondono a quelli riportati sopra.

Un approccio terapeutico adatto per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità deve soddisfare i seguenti criteri:

- 1) Limitare la trasformazione organica degli zuccheri in grassi.
- 2) Incrementare la mobilitazione dei grassi dai depositi corporei

stimolando la termogenesi.

- 3) Stimolare l'eliminazione dei grassi.
- 4) Controllare il senso di fame in maniera naturale.
- 5) Introdurre sufficienti quantità di fibra alimentare.
- 6) Evitare gli effetti cardiocircolatori delle sostanze che inducono la termogenesi.

Come sopra riportato, il secondo problema nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità consiste nel fatto che l'utilizzo delle sostanze ad attività termogena non è sufficiente per un efficace controllo del peso corporeo. E' necessaria la co-somministrazione di altri principi attivi. Una delle sostanze che viene utilizzata per combattere il sovrappeso è la fibra alimentare. Questo essenziale integratore, comunque deve essere somministrato separatamente, in quanto interferisce con l'assorbimento di altri nutrienti, se somministrati insieme con la fibra.

Attualmente, l'approccio terapeutico completo, come elencato sopra è attuabile solo utilizzando e abbinando diversi prodotti (di solito tre, o più) con un conseguente impegno economico, ma sopra tutto con dei notevoli problemi di "compliance" del paziente a causa della numerosità dei prodotti da prendere con diversa posologia, difficile da ricordare ed effettuare. Inoltre, certe sostanze (es. Vitamina C) devono essere somministrati di giorno, altri (es. Tryptofano) di sera, ed altri ancora, prima del pasto (es. glucomannano o le altre fibre). Questi problemi rendono l'efficacia dell'intervento incerta e spesso fallimentare.

Le ricerche del richiedente hanno portato allo sviluppo di una nuova forma farmaceutica che qui viene definita come "BLISTER DIVERSIFICATO".



Il blister diversificato, a differenza del blister normale è in grado di comprendere:

1. Qualsiasi tipo di compresse insieme con qualsiasi tipo di capsule,
2. Capsule e compresse di varie dimensioni, secondo le esigenze,
3. Variabile numero di capsule o compresse per ogni parte del blister.

Inoltre, il blister diversificato può riportare le indicazioni scritte riguardanti il periodo giornaliero di assunzione delle diverse compresse o capsule diversificate per forma e per colore come ad esempio nelle figure da 5 a 8. In dette figure, con 1A ed 1B vengono indicate capsule o compresse da assumere al mattino, con 2A e 2B vengono indicate capsule o compresse da assumere a mezzogiorno e con 3 vengono indicate capsule o compresse da assumere alla sera.

Come si osserva dalle figure il numero di capsule o compresse può essere variabile in funzione del tipo di trattamento prescritto.

Inoltre le capsule o compresse possono diversificarsi anche per la forma che può essere ad esempio ellissoidale o discoide.

In tal modo, il blister diversificato risolve tutti i problemi collegati al trattamento del sovrappeso e dell'obesità, esposti sopra.

A scopo esemplificato vengono riportate alcune formulazioni relative alle composizioni secondo l'invenzione, con le indicazioni relative all'orario di assunzione ed alla posologia.

FORMULAZIONE 1a (mattino)

Comprese deglutibili da 900 mg

Composto	QUANTITA' COMPOSTO	
	mg/compressa	
Citrus aurantium (e.s. 4% sinefrina)		250
Guarana (e.s. 20 % caffeina)		250
Oterin®		200
Eccipienti		200
Posologia: Due compresse (mattina)	Totale mg	900

FORMULAZIONE 1b (mattino)

Comprese deglutibili da 1250 mg

Composto	QUANTITA' COMPOSTO	
	mg/compressa	
L-Carnitina		100
Vitamina C		60
Citrus aurantium (e.s. 4% sinefrina)		300
Cola (e.s. 50% caffeina)		200
Oterin®		200
Eccipienti		390
Posologia: Una compressa (mattina)	Totale mg	1250

FORMULAZIONE 2a (Mezzogiorno)
compresse masticabili da 2850 mg

Composto	QUANTITA' COMPOSTO mg/compressa
Fibra di mele	2000
Farina di mele	408
Acido idrossicitrico (60%)	400
Cromo-polinicotinato (10%)	2
Eccipienti	40

Posologia: 4 compresse masticabili a mezzogiorno, prima del pasto

FORMULA 2b (Mezzogiorno)
capsule deglutibili da 750 mg

Composto	QUANTITA' COMPOSTO mg/capsula
Glucomannano	750
Cromo-polinicotinato (10%)	0,5

Posologia: 4 capsule a mezzogiorno, prima del pasto

FORMULAZIONE 3 (sera)
Capsule deglutibili da 500 mg

Composto	QUANTITA' COMPOSTO mg/capsula
L-Arginina	300
L-metionina	100
L-triptofano	75
Vitamina B ₃	9
Eccipienti	16

Posologia 1capsula alla sera, prima di coricarsi.

In tal modo, come descritto nel testo, disegnato nella Figura 5 e esposto negli esempi in maniera non limitante, la presente invenzione comprende tutti i componenti necessari nell'integrazione alimentare o nella terapia farmacologica dell'obesità in un singolo blister diversificato e possiede le seguenti proprietà:

1. Effetto anoressizzante.
2. Effetto termogeno e lipolitico e di eliminazione dei grassi.
3. Effetto metabolico: inibizione della neo formazione di grassi.
4. Effetti inibitori sui centri della fame nel sistema nervoso centrale.
5. Effetti inibitori sulla digestione e l'assorbimento degli zuccheri e dei grassi.
6. Eliminazione degli effetti collaterali delle sostanze ad attività lipolitica e termogena.

Dai dati della presente invenzione, chiaramente si evince che il BLISTER DIVERSIFICATO, può essere utilizzato nell'ambito della presente invenzione non solo per prodotti che hanno per scopo il trattamento del sovrappeso e l'obesità, ma in tutti i casi in cui è necessaria la co-somministrazione di diversi componenti in soggetti in vario stato fisiopatologico.

E' altrettanto evidente che l'abbinamento dei componenti con precise indicazioni del tempo di somministrazione può essere effettuato nell'ambito della presente invenzione utilizzando altro tipo di confezionamento, diverso dal blister, come ad esempio, barattoli contenenti le compresse o capsule, bustine, o qualsiasi altro tipo di confezionamento comunemente utilizzato nella tecnica farmaceutica.



Dai dati della presente invenzione si evince inoltre che qualsiasi forma degli ingredienti attivi (ad esempio: altri composti ad attività adrenergica, i loro sali, sali misti, complessi ecc. in qualsiasi forma biodisponibile, qualsiasi estratto di Crataegus titolato e standardizzato in modo simile a quanto descritto nella presente invenzione o estratti di altre piante che contengono principi attivi simili, possono essere utilizzati nell'ambito e con gli scopi della presente invenzione.

Le formulazioni e le forme di dosaggio per l'impiego delle composizioni di questa invenzione possono essere preparate secondo gli abituali metodi noti nella tecnica farmaceutica, utilizzando, oltre agli ingredienti attivi, materiali di supporto, eccipienti, diluenti, emulsificanti, veicoli acquosi o oleosi, ecc., accettabili nella pratica farmaceutica.

Per esempio, le formulazioni solide per via orale possono contenere, oltre alla composizione attiva, dei diluenti come mannitolo, lattosio, destrosio, saccarosio, fruttosio, cellulosa, amido di mais o patata; dei lubrificanti come silice, talco, ossido di magnesio, stearati e/o polietilenglicoli; agenti leganti come la gomma arabica, la metilcellulosa, la carbossimetilcellulosa o il polivinilpirrolidone; agenti disgreganti come l'amido e gli alginati; miscele effervescenti; coloranti; dolcificanti; agenti aromatizzanti; agenti umidificanti come i polisorbati e i laurilsolfati, vari tipi di fibra solubile o insolubile, digeribile o non-digeribile. Inoltre le formulazioni possono essere preparate con tutte le classiche forme farmaceutiche, come capsule di gelatina dura, capsule di gelatina molle, compresse, bustine, soluzioni, forme masticabili etc.

Le sospensioni e le emulsioni possono contenere veicolanti degli

ingredienti attivi come la gomma naturale, l'alginato sodico, la carbossimetilcellulosa o l'alcool polivinilico, vari tipi di fibra.

Le composizioni secondo questa invenzione possono essere utilizzate anche con dei veicoli adatti per una somministrazione transmucosale, topica o transdermica.

Le composizioni secondo questa invenzione possono essere utilizzate anche per la preparazione di alimenti, o prodotti erboristici, integratori alimentari ovverosia preparati che nell'ambito di una alimentazione globalmente controllata possono integrare la dieta in soggetti che presentano carenze intra- ed extracellulari dei detti componenti e quindi con alterati processi metabolici.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione contenente una o più delle sostanze scelte nel gruppo formato efedrina, pseudoefedrina, sinefrina, tiramina, ottopamina, metiltiramina, orderina come sostanze chimicamente pure o come componenti di un estratto di origine naturale o qualsiasi altro composto ad attività adrenergica, in combinazione con un estratto di Crataegus e un estratto di Gingko biloba.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che il rapporto ponderale fra l'estratto di Crataegus e l'estratto di Gingko biloba è compreso fra circa 1:1 e circa 10:1.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto rapporto ponderale è compreso fra circa 2:1 e circa 6:1.

4. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto rapporto ponderale è 4:1.

5. Composizione secondo le rivendicazioni 1-4 contenente efedrina o un estratto di Efedra sinica, in cui per ogni parte in peso della efedrina le parti in peso degli altri componenti variano entro i seguenti intervalli:

- Caffaina 2,5 - 20
- Estratto di Crataegus 1,8 - 15
- Estratto di Gingko biloba 0,5 - 4

6. Composizione secondo le rivendicazioni 1-4 contenente sinefrina o un estratto di Citrus aurantium, in cui per ogni parte in peso della sinefrina le parti in peso degli altri componenti variano entro i seguenti intervalli:

- Caffaina 2,5 - 20
- Estratto di Crataegus 1,8 - 15

- Estratto di Gingko biloba 0,5 - 4

7. Composizioni secondo le rivendicazioni da 1 a 4 in cui per ogni parte in peso di efedrina o di sinefrina le parti in peso degli altri componenti variano nei seguenti intervalli:

- Teofillina o teobromina: 2,5 - 20
- Estratto di Crataegus: 1,8 -15
- Estratto di Gingko biloba: 0,5 - 4.

8. Composizioni secondo le rivendicazioni da 1 a 4 in cui per ogni parte in peso di efedrina o di sinefrina le parti in peso degli altri componenti variano nei seguenti intervalli:

- Estratto di Crataegus: 1,8 -15
- Estratto di Gingko biloba: 0,5 - 4.

9. Composizioni secondo le rivendicazioni 1-8 per la preparazione di formulazioni atte al trattamento del sovrappeso e l'obesità.

10. Composizioni secondo le rivendicazioni 1-8 in forma di dosaggio adatta alla somministrazione per via orale.

11. Processo per la preparazione di una composizione secondo le rivendicazioni da 1-8 caratterizzato dal fatto di miscelare un estratto di Crataegus contenente flavonoidi e un estratto di Gingko biloba contenente flavonglucosidi e terpen-lattoni, con la efedrina o con la sinefrina come tale o nella forma di un estratto vegetale, eventualmente con la caffeina o altre metilxantine come tali o nella forma di un estratto, ed eventualmente altri ingredienti farmacologicamente attivi oppure inerti per ottenere forme di dosaggio farmaceutico.

12. Impiego di una composizione come definita nelle rivendicazioni da 1

a 8 per la preparazione di un prodotto farmaceutico, di un integratore alimentare o un alimento o un prodotto erboristico o cosmetico in miscela con eccipienti accettabili per uso farmaceutico alimentare o cosmetico.

13. Composizioni secondo le rivendicazioni 1-10, caratterizzate dal fatto di essere preparate in compresse o capsule confezionate in un blister diversificato per forma e per colore con le indicazioni relative alle ore di assunzione.

14. Composizioni secondo la rivendicazione 13, caratterizzate dal fatto che in detto blister le capsule o compresse sono diversificate per la forma che può essere ellisoidale o discoide.

15. Composizioni secondo la rivendicazione 13, caratterizzate dal fatto che in detto blister le capsule o compresse sono identificate per l'assunzione al mattino, a mezzogiorno e a sera in base alla forma e al colore.

16. Composizioni secondo la rivendicazione 13, caratterizzate dal fatto che in detto blister il numero di capsule o compresse è variabile in funzione del trattamento prescritto.

(PIC/pd)


Milano, li 20 Ottobre 1999

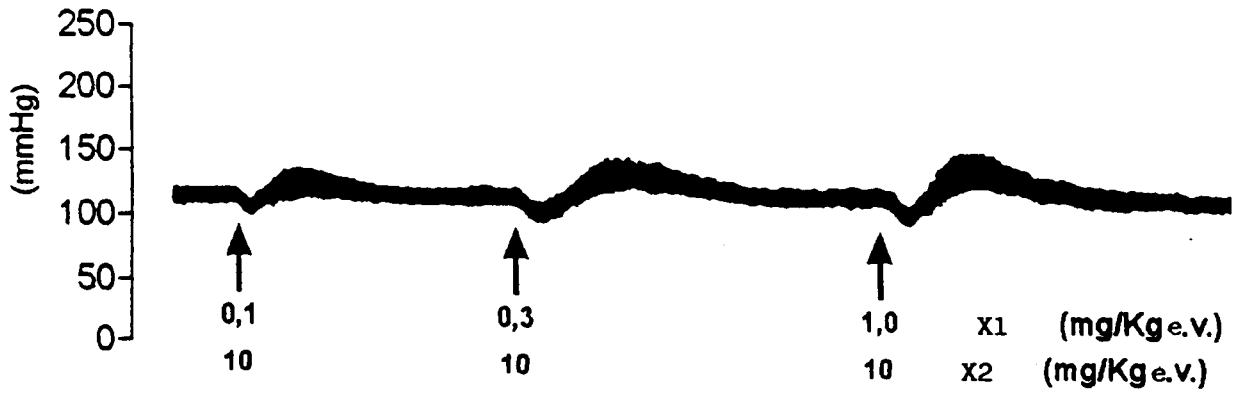
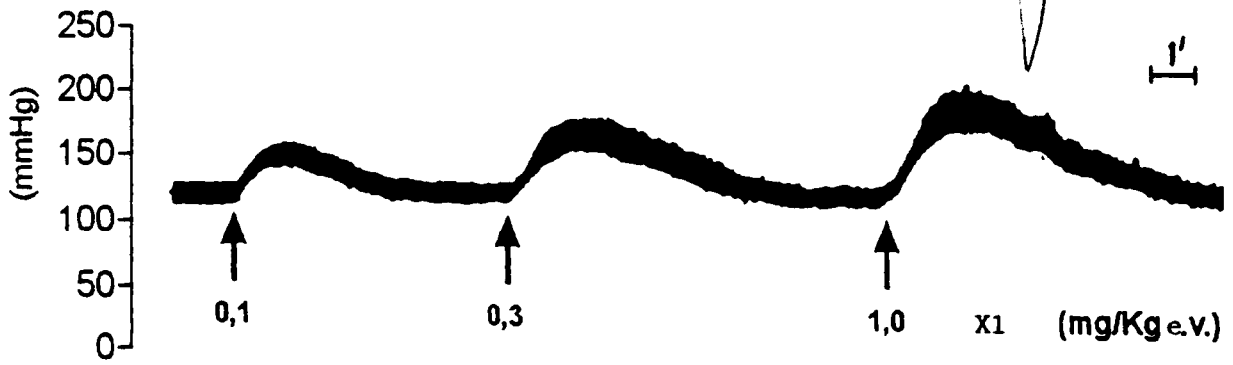
p. AMBROS PHARMA S.r.l.

il Mandatario

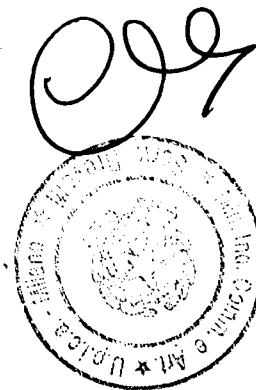

Dr. Diego Pallini

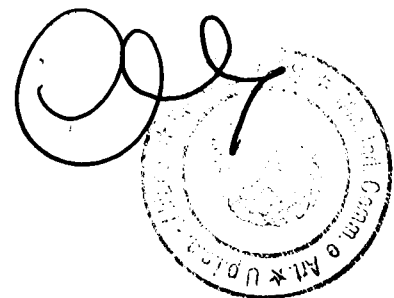
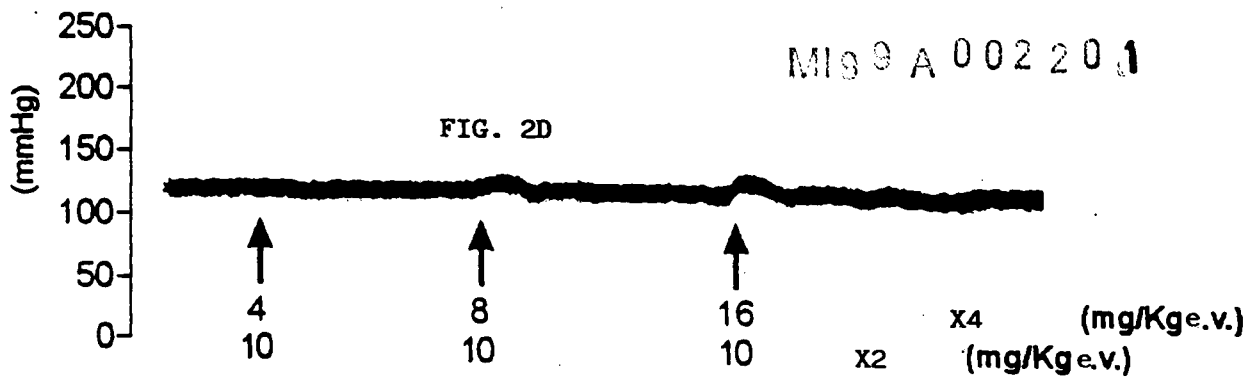
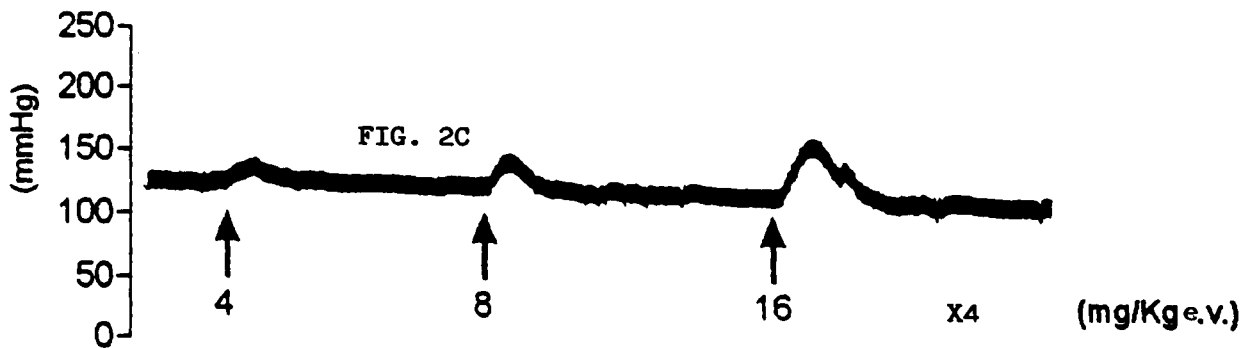
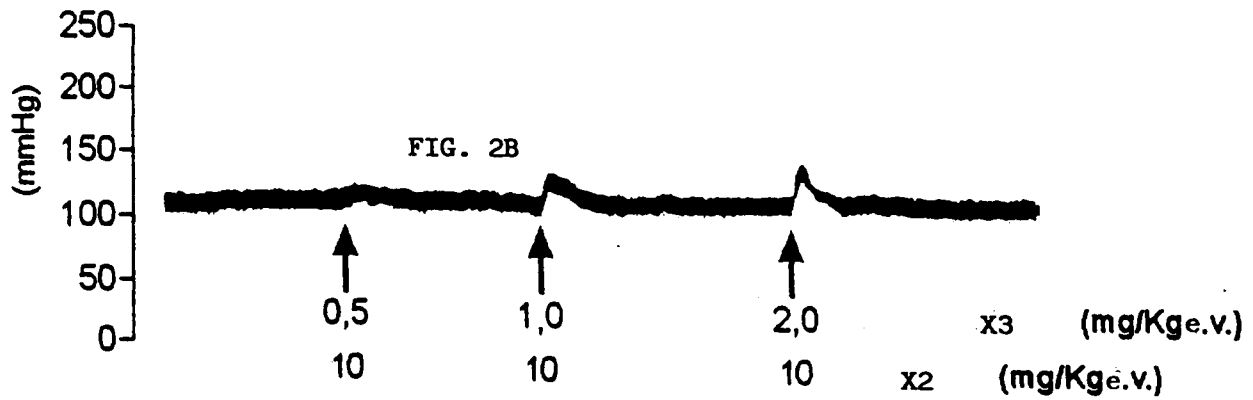
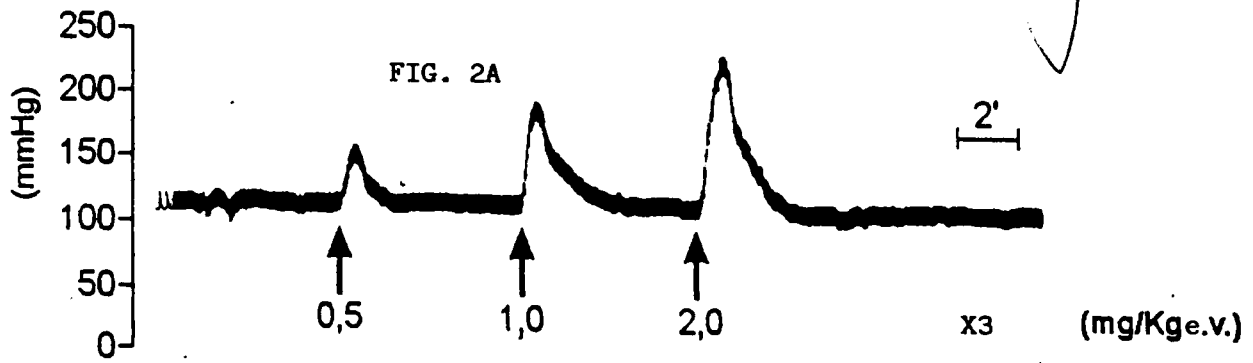
NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



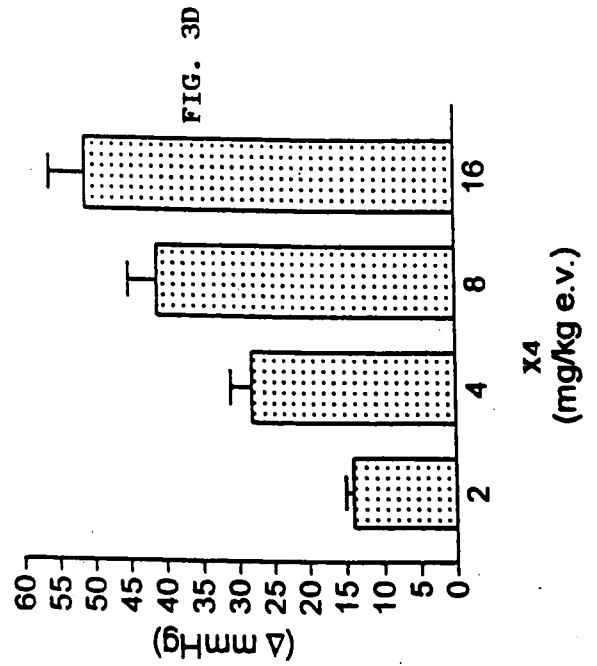
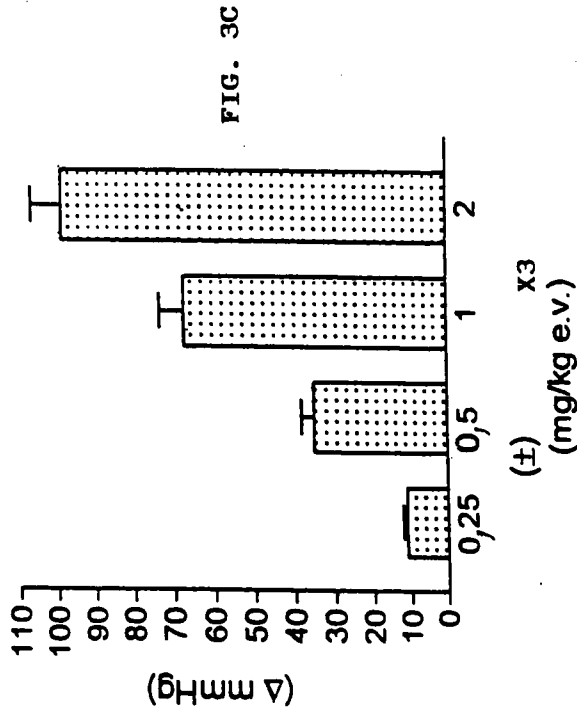


M199 A 002 20 1

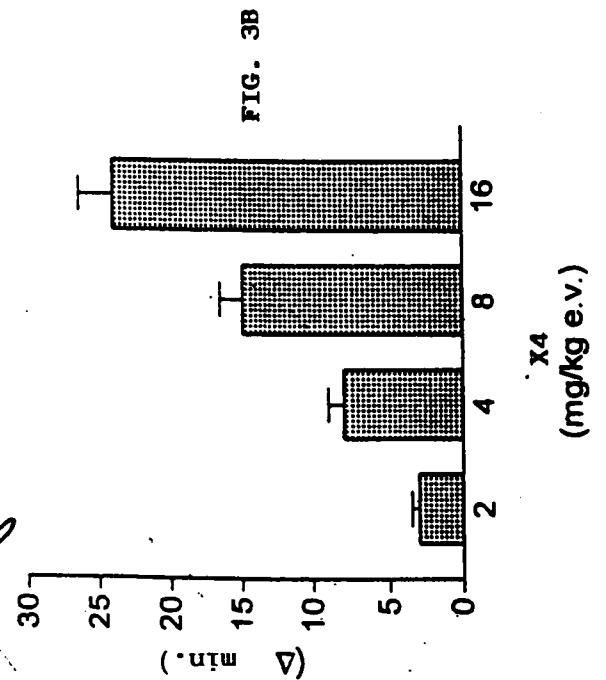
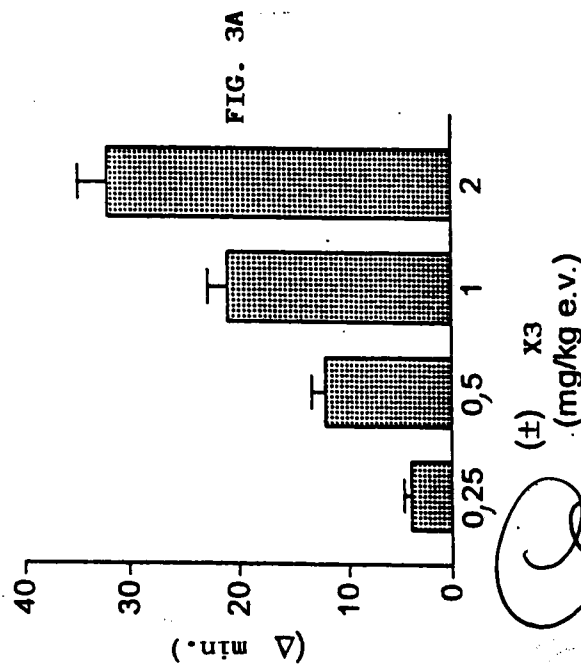




[Handwritten signature]

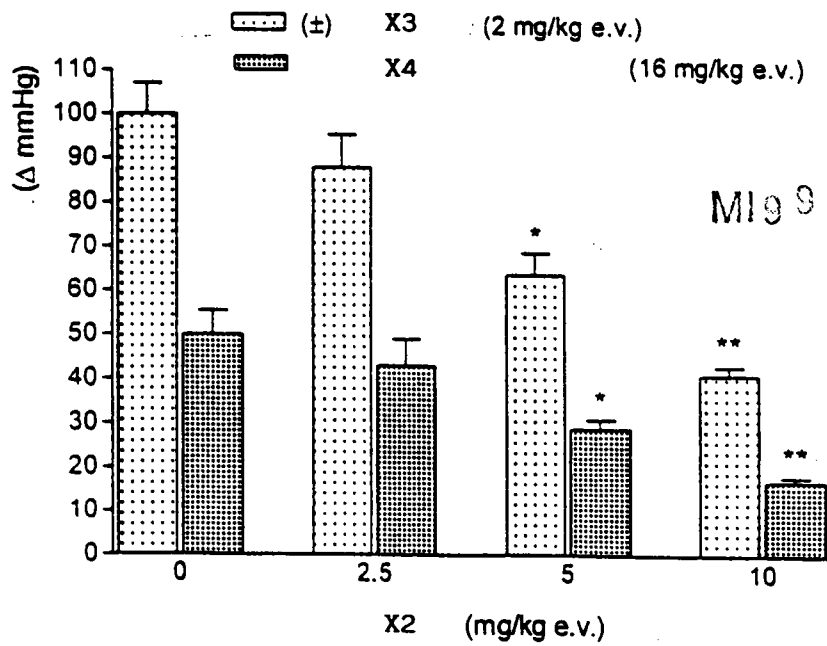
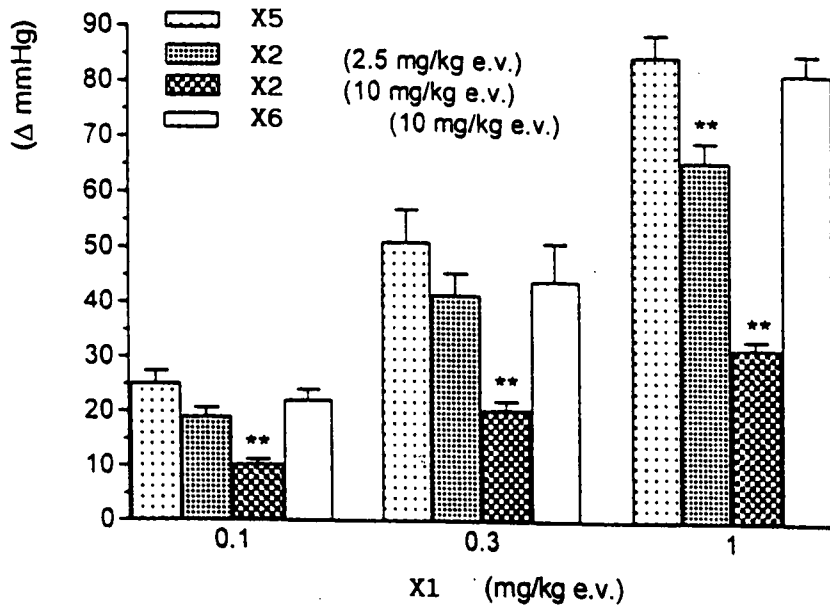


MI99 A 002201

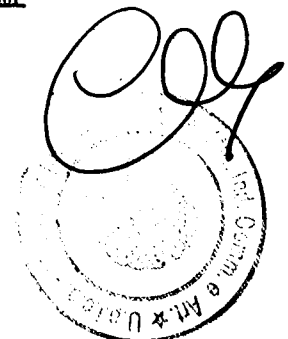


T.A./064 505717064

[Handwritten signature]



Mig 9 A 002 20 1



MATTINO	MEZZOGIORNO		SERA
1 			
2 			



1A

MI 9 9 A 0 0 2 2 0 1



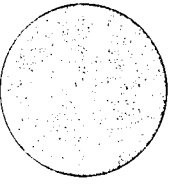
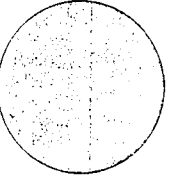
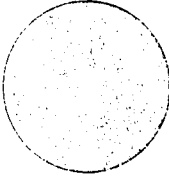
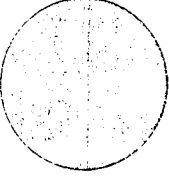
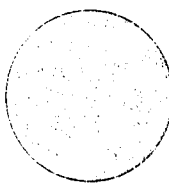
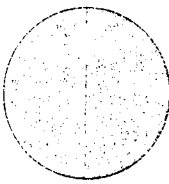
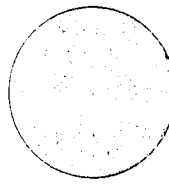
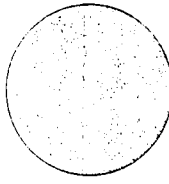
2A

FIGURA 5



3

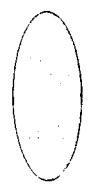
[Handwritten signature]

MATTINO	MEZZOGIORNO	SERA
1 	 	
	 	
2 	 	
	 	



1B

MI 9 9 A 0 0 2 2 0 1

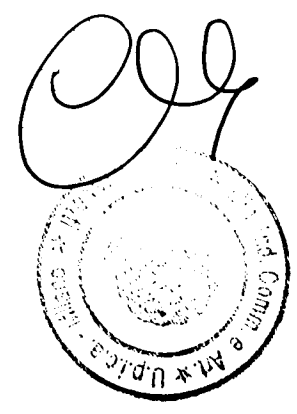


2A

FIGURA 6



3



[Handwritten signature]

MATTINO	MEZZOGIORNO		SERA
1 			
			
2 			
			



1B

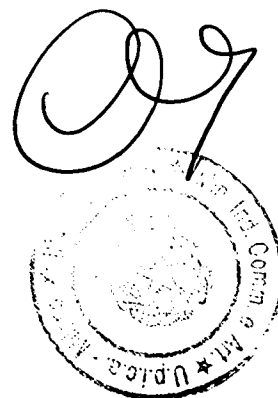


2B

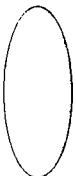


3

FIGURA 7





MATTINO	MEZZOGIORNO		SERA
1 			
			
2 			
			

MI9 S A 002 20 1



1A



2B

FIGURA 8



3

