

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102021000014186
Data Deposito	31/05/2021
Data Pubblicazione	30/11/2022

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	36	38

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	13	04

Titolo

COMPOSIZIONE PER IL TRATTAMENTO DELL'OBESITA E DELLA SINDROME METABOLICA
A BASE DI ESTRATTI DI GARCINIA CAMBOGIA

“COMPOSIZIONE PER IL TRATTAMENTO DELL’OBESITÀ E DELLA SINDROME METABOLICA A BASE DI ESTRATTI DI GARCINIA CAMBOGIA”

DESCRIZIONE

CAMPO DELL’INVENZIONE

- 5 La presente invenzione concerne l’uso di un estratto di Garcinia Cambogia per il trattamento dell’obesità e della sindrome metabolica.

STATO DELLA TECNICA

Negli ultimi anni sono aumentate le richieste di preparati e formulazioni per diminuire il peso in eccesso e per combattere i disturbi dovuti ad una cattiva alimentazione.

- 10 In effetti è sempre più alta la percentuale di persone in sovrappeso con conseguenti problemi di salute dovuti appunto ad un regime alimentare errato, iperproteico e ipercalorico. In questo scenario i nutraceutici possono essere delle molecole particolarmente utili in quanto grazie alla loro efficacia e alla ridotta tossicità (rispetto a farmaci convenzionali) sono più indicati per terapie a lungo termine. Per questo
- 15 motivo la realizzazione di formulazioni, in grado di ridurre l’obesità possono rappresentare un notevole miglioramento del benessere della popolazione.

SOMMARIO DELL’INVENZIONE

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire un nuovo e più mirato approccio al trattamento dell’obesità e della sindrome metabolica.

- 20 In accordo con la presente invenzione, la Richiedente ha sorprendentemente riscontrato che è possibile perseguire il sopra citato scopo utilizzando un estratto di Garcinia Cambogia, che agisce stimolando l’imbrunimento del tessuto adiposo bianco.

- Pertanto, la presente invenzione riguarda in un suo primo aspetto un estratto di
- 25 Garcinia Cambogia comprendente almeno il 50 % in peso di idrossicitrato di calcio, per l’uso nel trattamento dell’obesità e della sindrome metabolica, in cui detto estratto stimola l’imbrunimento del tessuto adiposo bianco.

La Richiedente ha infatti sorprendentemente riscontrato che l'estratto di Garcinia cambogia secondo la presente invenzione stimola il cosiddetto browning, ovvero l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco in tessuto adiposo bruno (il cosiddetto Brown Adipose Tissue, BAT), con ciò permettendo di attuare un efficace trattamento dell'obesità e della sindrome metabolica che si distingue dai trattamenti noti in arte nota, che si basano su approcci dietetici, non sempre efficaci, e farmacologici che sono gravati da numerosi effetti collaterali. In particolare, la Richiedente ha riscontrato che il trattamento con l'estratto secondo la presente invenzione vantaggiosamente ed inaspettatamente risulta mostrare una ridotta e limitata epatotossicità, con ciò presentando minori profili di criticità sotto questo aspetto per i soggetti sottoposti al trattamento stesso.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

In Figura 1 sono riportate le microscopie ottiche ottenute dal test di vitalità con trypan blue per il campione di controllo e per le cellule 3T3-L1 dopo 24 di somministrazione di estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1 a 30, 60, e 120 mg/ml;

in Figura 2 è riportata l'espressione di geni UCP-1, DIO-2, CIDEA e PPAR- γ nelle cellule adipose trattate con l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1;

in Figura 3 sono riportati i risultati di vitalità delle cellule con test TCC dopo trattamento con l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1;

in Figura 4 sono riportate le immagini (ingrandimento 20x) dei test istologici dell'Esempio 4 sulle cellule adipose del Gruppo di controllo e del Gruppo trattato con l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1, evidenziante uno switch del fenotipo delle cellule del tessuto adiposo da bianche (animali controllo) a brune nel caso degli animali trattati;

in Figura 5 sono riportati i risultati de test della Malondialdeide (MDA) dell'Esempio 4 svolto sulle cellule epatiche del Gruppo di controllo e del Gruppo trattato con l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1; e

in Figura 6 sono riportati le immagini istologiche dell'Esempio 4 ottenute da

campioni di fegato fissato in formalina (sezioni seriali di 5µm di spessore) provenienti dal Gruppo di controllo e dal Gruppo trattato con l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

5 La presente invenzione riguarda, in un suo primo aspetto, un estratto di Garcinia Cambogia comprendente almeno il 50 % in peso di idrossicitrato di calcio, per l'uso nel trattamento dell'obesità e della sindrome metabolica, in cui detto estratto stimola l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco.

10 La Richiedente ha infatti sorprendentemente riscontrato che l'estratto di Garcinia cambogia secondo la presente invenzione stimola il cosiddetto browning, ovvero l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco in tessuto adiposo bruno (il cosiddetto Brown Adipose Tissue, BAT), con ciò permettendo di attuare un efficace trattamento dell'obesità e della sindrome metabolica che si distingue dai trattamenti noti in arte nota, che si basano su approcci dietetici, non sempre efficaci, e farmacologici che
15 sono gravati da numerosi effetti collaterali. In particolare, la Richiedente ha riscontrato che il trattamento con l'estratto secondo la presente invenzione vantaggiosamente ed inaspettatamente risulta mostrare una ridotta e limitata epatotossicità, con ciò presentando minori profili di criticità sotto questo aspetto per i soggetti sottoposti al trattamento stesso.

20 Nell'ambito della presente descrizione e nelle successive rivendicazioni, tutte le grandezze numeriche indicanti quantità, parametri, percentuali, e così via sono da intendersi precedute in ogni circostanza dal termine "circa" se non diversamente indicato. Inoltre, tutti gli intervalli di grandezze numeriche includono tutte le possibili combinazioni dei valori numerici massimi e minimi e tutti i possibili intervalli
25 intermedi, oltre a quelli indicati specificamente nel seguito.

Nell'ambito della presente descrizione e nelle successive rivendicazioni, con l'espressione:

- "Garcinia Cambogia" si intende la pianta subtropicale della famiglia delle Clusiaceae, denominata anche Garcinia gummi-gutta.

La presente invenzione può presentare in uno o più dei suoi aspetti una o più delle caratteristiche preferite qui di seguito riportate, le quali possono essere combinate fra loro a seconda delle esigenze applicative.

Preferibilmente, l'estratto di Garcinia Cambogia è un estratto dei fiori di detta pianta.

- 5 L'estratto di Garcinia Cambogia secondo la presente invenzione comprende almeno il 50 % in peso, preferibilmente almeno il 55% in peso, ancor più preferibilmente almeno il 60% in peso di idrossicitrato di calcio.

Detto estratto è vantaggiosamente ottenibile mediante le fasi di:

- 10 a. sottoporre a estrazione in soluzione idroalcolica una quantità di frutti di Garcinia Cambogia;
- b. aggiungere alla miscela idroalcolica ottenuta nella fase a. almeno una base fino ad un pH di almeno 7, ottenendo così una fase acquosa ed un precipitato;
- c. essiccare il precipitato ottenuto dalla fase c.

- 15 Preferibilmente, nella fase a. detta soluzione idroalcolica è una soluzione acquosa comprendente dal 10 al 30 % in peso di almeno un alcol, più preferibilmente un alcol selezionato nel gruppo che consiste di: metanolo, etanolo.

Preferibilmente, detta fase a. viene effettuata ad una temperatura compresa nell'intervallo da 50 a 80 °C, più preferibilmente nell'intervallo da 55 a 75 °C.

- 20 Preferibilmente, detta estrazione della fase a. viene condotta a pressione maggiore di quella atmosferica.

Preferibilmente, in detta fase b. detta almeno una base è un idrossido di un metallo alcalino o alcalino terroso, più preferibilmente è idrossido di calcio.

Preferibilmente, detta fase c. comprende la separazione di detto precipitato da detta fase acquosa.

- 25 Preferibilmente, detta separazione viene effettuata mediante filtrazione.

L'estratto di Garcinia Cambogia secondo la presente invenzione sorprendentemente stimola l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco, portando alla sua conversione in tessuto adiposo bruno, anche detto BAT.

Sorprendentemente, la Richiedente ha riscontrato che l'estratto secondo la
5 presente invenzione induce l'espressione di almeno un gene selezionato nel gruppo che consiste di UCP-1, DIO-2 e CIDEA, detti geni essendo in particolari specifici del tessuto adiposo bruno. Altrettanto sorprendentemente, la Richiedente ha inoltre riscontrato che l'estratto secondo la presente invenzione non induce invece l'espressione di PPAR- γ (PPAR-gamma), che invece risulta essere il principale
10 target di molti componenti dietetici dell'arte nota.

Pertanto, la Richiedente ha osservato che le proprietà dell'estratto secondo la presente invenzione consentono di attuare un innovativo e migliore trattamento dell'obesità e della sindrome metabolica, rispetto ai trattamenti dell'arte nota.

Preferibilmente il trattamento con l'estratto secondo la presente invenzione è rivolto
15 ad un soggetto obeso, ancor più preferibilmente ad un essere umano obeso.

L'estratto secondo la presente invenzione può essere somministrato mediante somministrazione sistemica inclusa somministrazione orale e somministrazione parenterale.

L'estratto secondo la presente invenzione può essere somministrato una volta o
20 secondo un regime di dosaggio in cui viene somministrato un certo numero di dosi a intervalli di tempo variabili per un dato periodo di tempo. Regimi di dosaggio adatti per l'estratto dell'invenzione dipendono dalle proprietà farmacocinetiche dell'estratto ed in particolare dell'idrossicitrato di calcio, come assorbimento, distribuzione ed emivita, che possono essere determinati dall'esperto del ramo.
25 Inoltre, regimi di dosaggio adatti, inclusa la durata per la quale questi regimi sono somministrati, per l'estratto secondo l'invenzione dipendono dalla condizione trattata, dalla gravità della condizione trattata, dall'età e dalla condizione fisica del paziente trattato, dall'anamnesi del paziente da trattare, dalla natura della terapia contemporanea, dall'effetto terapeutico desiderato, e fattori simili che rientrano nella
30 conoscenza ed esperienza dell'esperto del ramo.

Preferibilmente, il trattamento con l'estratto secondo la presente invenzione prevede la somministrazione di detto estratto ad un dosaggio che va da 5 mg a 100 mg al giorno, per chilogrammo di peso corporeo del soggetto sottoposto a detto trattamento.

- 5 L'estratto dell'invenzione sarà normalmente, ma non necessariamente, formulato in una composizione farmaceutica prima della somministrazione ad un paziente. Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione sono preparate usando tecniche e metodi noti agli esperti nel ramo.

10 Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere preparate e confezionate in forma sfusa in cui una quantità efficace dell'estratto dell'invenzione data al paziente come con polveri, sciroppi e soluzioni per iniezione. In alternativa, le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere preparare e confezionate sotto forma di dosaggi unitari. Una dose della composizione farmaceutica contiene almeno una quantità terapeuticamente efficace dell'estratto
15 secondo la presente invenzione.

Preferibilmente, il trattamento con l'estratto secondo la presente invenzione è condotto con una composizione comprendente detto estratto di Garcinia Cambogia e almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.

20 Preferibilmente, detta composizione è somministrata ad un soggetto che ne ha bisogno per via orale.

Preferibilmente detto veicolo farmaceuticamente accettabile è acqua o un veicolo acquoso (ovvero: soluzione salina, destrosio) e/o emulsioni oleose.

L'estratto dell'invenzione e l'eccipiente o eccipienti farmaceuticamente accettabile/i eventualmente presenti saranno tipicamente formulati in una forma di dosaggio
25 adattata alla somministrazione al paziente mediante la via di somministrazione desiderata.

Forme di dosaggio convenzionali includono quelle adattate per (1) somministrazione orale come compresse, capsule, compresse ovali, pillole, pastiglie, polveri, sciroppi, elisir, sospensioni, soluzioni, emulsioni, bustine e cachet;

(2) somministrazione parenterale come soluzioni, sospensioni e polveri sterili per ricostruzione.

Eccipienti farmaceuticamente adatti includono i seguenti tipi di eccipienti: diluenti, riempitivi, leganti, disintegranti, lubrificanti, agenti granulanti, agenti di rivestimento, agenti umettanti, agenti di sospensione, emulsionanti, dolcificanti, agenti di mascheramento del sapore, agenti coloranti, agenti anti-agglomeranti, umettanti, plastificanti, agenti di aumento della viscosità, antiossidanti, conservanti, stabilizzanti, tensioattivi e agenti tamponanti. Diluenti e riempitivi adatti includono lattosio, saccarosio, destrosio, mannitolo, sorbitolo, amido, cellulosa, solfato di calcio, e fosfato di calcio dibasico. La forma di dosaggio solida orale può inoltre comprendere un legante. Leganti adatti includono amido, gelatina, alginato di sodio, acido alginico, gomma di guar, povidone e cellulosa e i suoi derivati (ad esempio cellulosa microcristallina). La forma di dosaggio solida orale può inoltre comprendere un disintegrante. Disintegranti adatti includono crospovidone, sodio amido glicolato, acido alginico e carbossimetil cellulosa sodica. La forma di dosaggio solida orale può inoltre comprendere un lubrificante. Lubrificanti adatti includono acido stearico, stearato di magnesio, stearato di calcio e talco. Veicolanti adatti per forma di dosaggio orale includono, in via non limitativa, carbonato di magnesio, stearato di magnesio, talco, lattosio, pectina, destrina, amido, metilcellulosa, carbossimetil cellulosa sodica, e simili. Le tecniche usate per preparare formulazioni orali sono le convenzionali miscelazione, granulazione e compressione o riempimento di capsule.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno maggiormente evidenti dai seguenti Esempi, da intendersi a scopo illustrativo e non limitativo della stessa.

PARTE SPERIMENTALE

Esempio 1 – preparazione di un estratto di Garcinia Cambogia

La preparazione dell'estratto di Garcinia Cambogia fu effettuata secondo le seguenti modalità: un campione di frutti secchi di Garcinia Cambogia fu tritato a piccoli pezzettini di qualche millimetro e successivamente estratto con il metodo ad alta

pressione in una miscela di acqua demineralizzata calda (60-70°C) contenente il 20% in peso di metanolo. La miscela così ottenuta fu sottoposta quindi alla successiva precipitazione, mediante aggiunta di una soluzione di idrossido di calcio fino a pH 7.0, il precipitato così ottenuto comprendente il sale di calcio dell'acido idrossicitrico fu quindi essiccato e pesato. Per quantificare la resa dell'estrazione fu effettuata un'analisi HPLC utilizzando come solvente una soluzione 1:9 di acido fosforico al 30% ed acqua.

Fu ottenuto un estratto (6,5% in peso rispetto al peso di Garcinia Cambogia secca) con un contenuto di idrossicitrato di calcio del 61% in peso.

10 Esempio 2 – trattamento delle cellule adipose

Le cellule 3T3-L1 furono differenziate in adipociti bianchi utilizzando un protocollo di differenziazione che prevedeva l'utilizzo di terreni addizionati in isobutilxantina, insulina e desametasone. Una volta terminato il differenziamento in adipociti bianchi, alle cellule fu somministrato l'estratto di Garcinia cambogia secondo l'Esempio 1, alla dose di 30, 60, e 120 mg/ml per 24 ore.

Le cellule così trattate insieme ad un campione di controllo furono sottoposte al test con trypan blue, che rivelò la non tossicità dell'estratto alle dosi testate (Figura 1).

Alle stesse dosi le cellule mostrarono anche uno switch fenotipico confermato con l'analisi in Real-time PCR della espressione di geni specifici del tessuto adiposo bruno come UCP-1, DIO-2 e CIDEA (Figura 2). In maniera particolarmente sorprendente fu inoltre riscontrato che l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1 non causò un incremento della espressione di PPAR-gamma, che invece risulta essere il principale target di molti componenti dietetici.

Esempio 3 - prove di tossicità in vitro

25 Per queste prove fu utilizzato il sistema Quasi Vivo 500®, che consente di avere lo stesso terreno di coltura che circola tra diversi tipi di cellule per permettere l'identificazione di eventuali effetti tossici delle sostanze. Nello specifico furono utilizzate cellule neuronali (SH-SY5), epatiche (HepG2) e adipociti (3T3L1), mantenute tutte in incubatore a temperatura costante di 37°C e ad una

concentrazione di CO₂ pari al 5%. Le cellule furono osservate al microscopio e i terreni appositamente sostituiti, quando ritenuto necessario, in maniera tale da favorire l'adesione delle cellule e per eliminare eventualmente le cellule non adese. Furono utilizzate delle piastre a 4 pozzetti, nelle quali furono posti dei vetrini forniti con il sistema. I vetrini furono poi posti nelle camere in silicone del sistema. Il sistema era composto da una rete di tubi che consente al terreno di fluire all'interno delle camerette. Le cellule pertanto furono trattate con l'associazione di diverse dosi di estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1 (30 mg/ml, 60 mg/ml e 120 mg/ml). Le cellule furono trattate per 48 ore e successivamente fu valutata la tossicità dei composti.

Alla fine dell'incubazione, fu valutata la vitalità cellulare con il test TCC (Cloruro di Trifeniltetrazolio) al 3% per 20 minuti. Il prodotto rosso di reazione formatosi fu estratto con isopropanolo; circa 250 µl di surnatante furono trasferiti in piastre a 96 pozzetti e fu misurata l'assorbanza a 492 nanometri con uno spettrofotometro.

I grafici di Figura 3 riportano i risultati ottenuti e mostrano che i trattamenti a base di estratto di Garcinia Cambogia non causarono morte cellulare sulle linee cellulari testate.

Esempio 4 – Studio in vivo

Per lo studio sugli animali furono utilizzati 14 ratti di sesso maschile appartenenti al ceppo Zucker Crl:ZUC-Lep^{ra} di 12 settimane di età con un peso compreso tra 250-300g (Calco, Milano, Italia). Gli animali furono stabulati presso lo stabulario del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Messina e mantenuti in condizioni ambientali standard (ciclo di 12 ore giorno/notte, alla temperatura di 25°C) e nutriti con acqua e cibo ad libitum.

Gli animali furono suddivisi in 2 gruppi da 7 animali ciascuno. Un gruppo fu utilizzato come gruppo controllo e rappresentava il gruppo di animali obesi non trattati; l'altro gruppo fu trattato per via orale, tramite gavage (volume di 300µl) con l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'Esempio 1, alla dose di 1000 mg/kg al giorno. La durata del trattamento fu pari a 28 giorni.

Al termine dei 28 giorni, gli animali furono sacrificati e furono prelevati il tessuto adiposo viscerale ed il fegato per effettuare le indagini istologiche e biochimiche.

Anche in questo caso nel grasso viscerale sottoposto ad indagine istologica e colorato con ematossilina ed eosina fu evidenziato uno switch del fenotipo delle
5 cellule del tessuto adiposo da bianche (animali controllo) a brune (animali trattati) come dimostrato nella Figura 4 (ingrandimento 20x).

Nella Figura 4, nella foto denominata "Control" sono mostrati gli adipociti che caratterizzavano il tessuto adiposo viscerale dei ratti del gruppo di controllo: le cellule mostrarono avere una forma poligonale e apparivano uniformi tra loro per
10 forma e dimensioni. Nella foto denominata "Garcinia" sono invece mostrati adipociti di tessuto adiposo viscerale dei ratti sottoposti al trattamento con l'estratto secondo l'Esempio 1; gli adipociti, di più piccole dimensioni se paragonati a quelli del gruppo di controllo, mostravano una forma irregolare e non apparivano uniformi tra loro in termini di dimensioni. Questo aspetto morfologico è sovrapponibile agli aspetti
15 morfologici riscontrati nel tessuto adiposo in fase di browning.

Il fegato fu utilizzato per studiare i meccanismi di stress ossidativo e, in particolare, la perossidazione lipidica, mediante il test della Malondialdeide (MDA). La malondialdeide è un marker di perossidazione lipidica e i suoi livelli indicano l'attivazione dei processi di perossidazione sia in vitro che in vivo. Pertanto, il fegato
20 prelevato da ciascun gruppo sperimentale fu omogenato meccanicamente impiegando un omogeneizzatore MICCRA D-1 in una soluzione di KCl 1,15% e centrifugato a 4000rpm per 15min; un'aliquota di circa 0,1 ml di surnatante fu prelevata ed addizionata ad una miscela di reazione contenente 0,2 ml di SDS alla percentuale di 8,1%, 1,5 ml di acido acetico al 20%, 1,5 ml di acido tiobarbiturico al
25 0,8% e 700 ml di acqua distillata. I campioni furono bolliti per 1 ora a 95°C e centrifugati a 3000xg per 10 min. L'assorbanza del surnatante fu misurata mediante spettrofotometro alla lunghezza d'onda di 650 nm. Il tessuto epatico prelevato dai ratti Zucker obesi non trattati mostrò elevati livelli di MDA rispetto ai livelli che generalmente si osservano negli animali normopeso. Il trattamento con l'estratto di
30 Garcinia Cambogia alla dose di 1000mg/kg determinò una riduzione significativa dei livelli di MDA rispetto al gruppo di animali obesi (Figura 5).

Per effettuare un'attenta indagine istologica e valutare se l'estratto utilizzato potesse causare epatotossicità, il fegato fu fissato in formalina al 10% per 24 ore e successivamente incluso in paraffina. I campioni furono quindi tagliati ottenendo delle sezioni seriali di 5µm di spessore, colorati con Ematossilina-Eosina ed infine

5 osservati al microscopio ottico. Le immagini istologiche dimostrarono (Figura 6, ingrandimento 200x) che il gruppo di controllo (immagine con etichetta "CONTROLLO") presentava una diffusa steatosi microvescicolare caratterizzata da epatociti ingranditi con citoplasma flocculante dovuto alla presenza di piccole goccioline di grasso, e steatosi macrovescicolare caratterizzata da goccioline di

10 grasso chiare, arrotondate e ben definite all'interno del citoplasma, oltre che nuclei spostati in aree periferiche. Le immagini ottenute dalle sezioni di fegato degli animali trattati con l'estratto di Garcinia Cambogia secondo l'esempio 1 (immagine con etichetta "GARCINIA 1000 mg/kg"), mostrarono invece una riduzione significativa della steatosi macrovescicolare nell'area centrale e periportale, con una minore

15 percentuale di steatosi microvescicolare (<33%).

RIVENDICAZIONI

1. Un estratto di Garcinia Cambogia comprendente almeno il 50 % in peso di idrossicitrato di calcio, per l'uso nel trattamento dell'obesità e della sindrome metabolica, in cui detto estratto stimola l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco.
- 5 2. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto estratto è ottenibile mediante le fasi di:
 - a. sottoporre a estrazione in soluzione idroalcolica una quantità di frutti di Garcinia Cambogia;
 - b. aggiungere alla miscela idroalcolica ottenuta nella fase a. almeno una base fino
10 ad un pH di almeno 7, ottenendo così una fase acquosa ed un precipitato;
 - c. essiccare il precipitato ottenuto dalla fase c.
- 3 L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo la rivendicazione 2, in cui detta estrazione della fase a. viene condotta a pressione maggiore di quella atmosferica.
4. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione
15 da 1 a 3, in cui detto estratto induce l'espressione di almeno un gene selezionato nel gruppo che consiste di UCP-1, DIO-2 e CIDEA.
5. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione da 1 a 4, in cui detto estratto non induce l'espressione di PPAR- γ (PPAR-gamma).
6. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione
20 da 1 a 5, in cui detto trattamento dell'obesità e della sindrome metabolica è rivolto ad un soggetto obeso.
7. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo la rivendicazione 6, in cui detto soggetto obeso è un essere umano.
8. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione
25 da 1 a 7, in cui detto trattamento prevede la somministrazione di detto estratto ad un dosaggio che va da 5 mg a 100 mg al giorno, per chilogrammo di peso corporeo del soggetto sottoposto a detto trattamento.

9. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione da 1 a 8, in cui detto trattamento è condotto con una composizione comprendente detto estratto di Garcinia Cambogia e almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.
- 5 10. L'estratto di Garcinia Cambogia per l'uso secondo la rivendicazione 9, in cui detta composizione è somministrata ad un soggetto che ne ha bisogno per via orale.

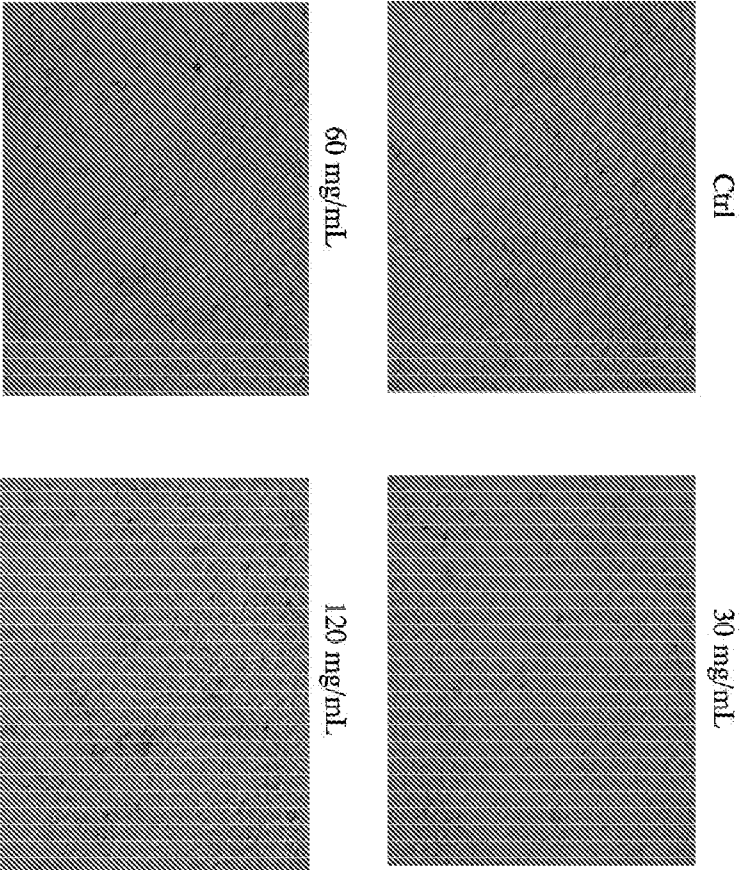
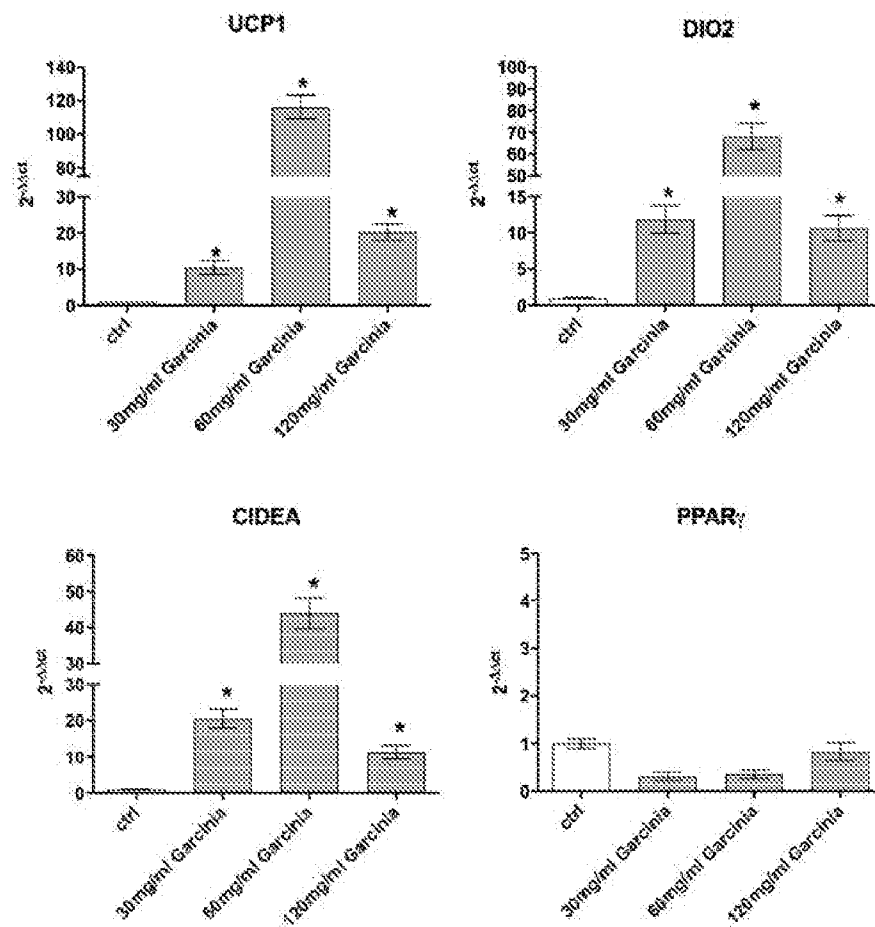


FIG.1



* $p < 0.001$ vs Ctrl

FIG.2

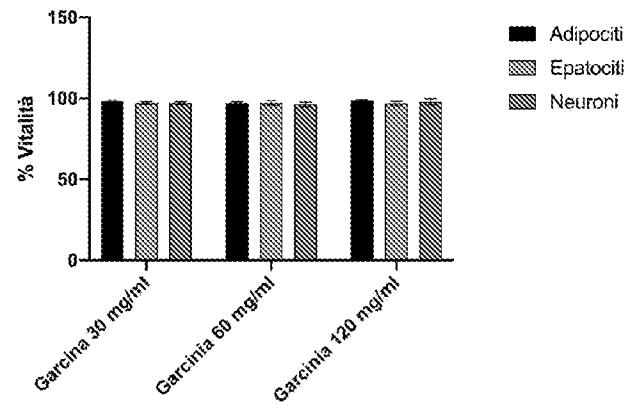
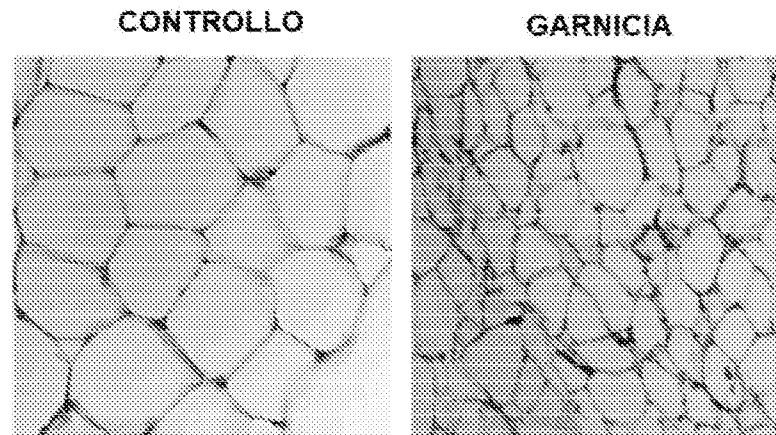


FIG.3



Ingrandimento 20x

FIG.4

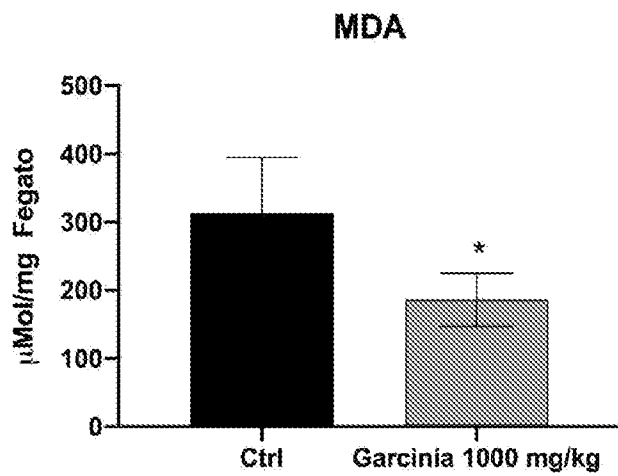


FIG.5

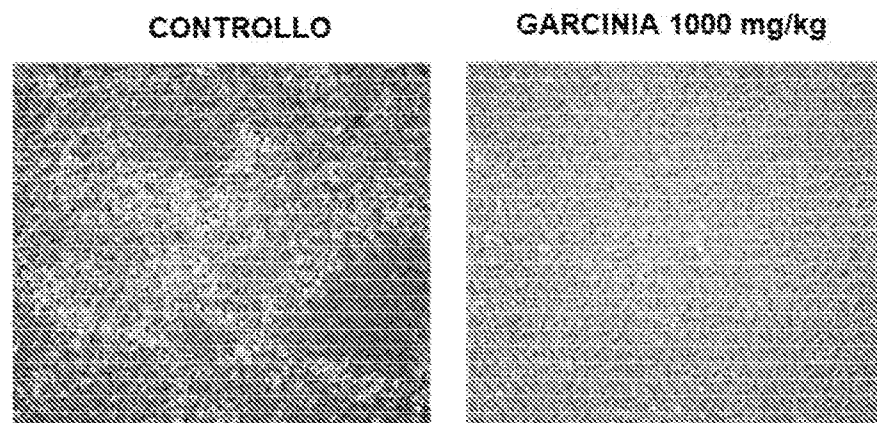


FIG.6