

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 090**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 36/38 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 36/82 (2006.01)

A61K 36/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 12162723 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2484345**

54 Título: **Composición a base de plantas para el control del peso**

30 Prioridad:

04.11.2005 US 733924 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2014

73 Titular/es:

**INQPHARM SDN BHD (100.0%)
E-16 Plaza Mont Kiara 2 Jalan Kiara
50480 Kuala Lumpur, MY**

72 Inventor/es:

**SAMUEL, PHILIP y
PESCATORE, FRED**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 463 090 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición a base de plantas para el control del peso

5 Antecedentes de la invención

La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo para la diabetes de tipo 2, la hipertensión y las enfermedades coronarias que causan morbilidad, mortalidad y un elevado gasto sanitario.

10 La obesidad es el principal problema nutricional en EE.UU. Se estima que un tercio de los estadounidenses tiene sobrepeso, estando un 25 por ciento adicional clasificado como obesos. El sobrepeso aumenta significativamente el riesgo de que una persona desarrolle diabetes, enfermedades cardíacas, apoplejías y otras enfermedades. La agrupación de hiperinsulinemia, dislipidemia, diabetes mellitus de tipo 2 e hipertensión se denomina *síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico y síndrome X*. Por consiguiente, la evaluación de la obesidad para la prevención del síndrome X se debe llevar a cabo no solo usando el índice de peso corporal o el índice de masa corporal (IMC), sino también la acumulación de grasa visceral (AGV) [Hayamizu *et al.*, 2003].

20 La diabetes de tipo 2 es una enfermedad crónica asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad prematura [Nathan *et al.*, 1993]. Se espera que se produzca un alarmante aumento de la frecuencia de la diabetes de tipo 2 [Wild *et al.* 2004] y, por lo general, se reconoce la necesidad de una acción preventiva. Aunque el aumento de la actividad física y la restricción de la ingesta energética pueden reducir sustancialmente la incidencia de la diabetes de tipo 2 [Tuomilehto *et al.* 2001; Knowler *et al.* 2002], llegar a comprender el papel de otros factores del estilo de vida puede contribuir a otras estrategias de prevención adicionales para la diabetes de tipo 2.

25 El objetivo de la presente invención es proporcionar una manera de múltiples enfoques simultáneos para controlar el aumento de peso, proporcionando una composición de extractos a base de plantas que puede aumentar el metabolismo, la termogénesis y el control de la diabetes mellitus. Por otra parte, se ha establecido que el extracto a base de plantas de espectro completo tiene más actividad biológica que los extractos a base de plantas purificados que estén desprovistos de otro importante micronutriente esencial para el efecto sinérgico. Como resultado de ello, la presente invención se esfuerza en administrar cada componente de la composición de extractos a base de plantas como un extracto de espectro completo que contenga todos los compuestos biológicamente activos presentes en la planta.

35 Resumen de la invención

La presente invención proporciona un medio para controlar el peso en forma de una composición a base de plantas que comprende extracto de *Garcinia cambogia*, extracto de té verde, extracto de café verde y extracto de Banaba. Esta composición se puede preparar fácilmente para el consumo humano para proporcionar la pérdida de peso deseada. La reducción de peso se puede lograr a través de la normalización de los niveles de azúcar en sangre, la disminución de la síntesis de grasa, el aumento del metabolismo, la reducción del riesgo de padecer diabetes mellitus de tipo 2 y el efecto contra la hipertensión.

Breve descripción de las figuras

45 La Figura 1 es una representación gráfica del cambio de la masa grasa media entre el inicio y el final del estudio para la totalidad de los tres grupos.
La Figura 2 es una representación gráfica del cambio en el peso corporal medio entre el inicio y el final del estudio para la totalidad de los tres grupos.
50 La Figura 3 es una representación gráfica del cambio en el peso desde el inicio hasta el final del estudio en cada intervalo de dos semanas para la totalidad de los tres grupos.
La Figura 4 es una representación gráfica del cambio en el contorno desde el inicio hasta el final del estudio en cada intervalo de dos semanas para la totalidad de los tres grupos.
La Figura 5 es una representación gráfica del cambio en el IMC desde el inicio hasta el final del estudio en cada intervalo de dos semanas para la totalidad de los tres grupos.

55 Descripción detallada

Se describirán diversas realizaciones de la presente invención en detalle con referencia a las tablas y las figuras, en las que los números de referencia similares representan partes similares en las diversas vistas. La referencia a diversas realizaciones no limita el alcance de la invención, que solamente está limitada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cualquier ejemplo expuesto en la presente memoria descriptiva no pretende limitar, exponiendo simplemente algunas de las muchas posibles realizaciones de la invención reivindicada.

65 La invención se refiere a una composición de extractos a base de plantas para el control del peso y el tratamiento de la diabetes en seres humanos. La invención se refiere además a un método para la producción y normalización de la composición de extractos a base de plantas útil para la salud humana.

La composición a base de plantas de la presente invención comprende extracto de *Garcinia*, extracto de té verde, extracto de café verde y extracto de Banaba. Los cuatro extractos son conocidos por su control del peso y otros beneficios para la salud mediante diferentes mecanismos, pero ninguno proporciona de forma individual todo el control del peso y los beneficios para la salud deseados. De hecho, surge la necesidad de proporcionar una
 5 composición mejorada para el control del peso y otros beneficios para la salud preferidos. El propósito de la presente invención es conseguir todos los beneficios deseados con el uso de una sola composición a base de plantas que comprende extracto de *Garcinia cambogia*, extracto de té verde, extracto de café verde y extracto de Banaba.

1. *Garcinia Cambogia*

La *Garcinia cambogia* es una fruta exótica que crece en el sur de la India y que se ha usado durante siglos para conferir el característico sabor agrio de la cocina india. El ingrediente activo extraído de la *Garcinia cambogia* (Indica) es el ácido (-)hidroxicitrico, que actúa como un inhibidor del apetito y un agente hipolipemiante, así como un agente quemador de grasa. Una manera mediante la que el hidroxicitrato (HCA) presente en la cáscara de la fruta
 15 la especie *Garcinia* reduce la ganancia de peso es mediante la inhibición competitiva de la ATP-citrato liasa, la enzima responsable de catalizar la escisión extramitocondrial del citrato en oxaloacetato y acetil-CoA, un elemento constitutivo de la síntesis de los ácidos grasos [patente de EE.UU. N° 3.764.692]. El modo de acción de HCA parece el centro de su capacidad para retardar la regeneración de la acetil CoA, la enzima de escisión de citrato de fuera de la mitocondria en las células hepáticas. El efecto consiste en reducir la fuente principal de átomos de carbono
 20 disponible para la síntesis de los triglicéridos, el colesterol y el almacenamiento de grasa sin reducir la producción de energía. En su lugar, los átomos de carbono se dirigen al glucógeno de los músculos y del hígado, dando lugar a más estamina y una mayor resistencia, pero no a un aumento del peso corporal. Por lo tanto, el HCA se considera una medicina a base de plantas eficaz para el control de la obesidad y el colesterol mediante la inhibición de la lipogénesis corporal.

También se ha demostrado que el HCA causa la pérdida de peso en roedores mediante una reducción en la ingesta de alimentos en lugar de a través de un efecto directo sobre la síntesis de los ácidos grasos. El HCA mejora la síntesis de glucógeno. El aumento de los niveles de glucógeno en el hígado y los músculos se traduce en la
 25 disminución del apetito y la ingesta de alimentos. En un estudio en animales, se concluyó que el tratamiento con extracto del fruto de la *Garcinia cambogia* produjo la reducción de los lípidos tanto en suero como en el hígado hasta casi los niveles normales. Esta propiedad hipolipidémica de la *Garcinia cambogia*, a su vez, reduce el daño peroxidativo aumentado por el etanol [Mahendran *et al.*, 2001]. En un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se observó que el extracto de *Garcinia cambogia* había reducido significativamente las zonas de grasa visceral, subcutánea y total en comparación con el grupo de placebo [Hayamizu *et al.*, 2003]. Por lo tanto, el extracto
 30 de *Garcinia cambogia* también se considera un agente quemador de grasa.

La sal de sodio del ácido hidroxicitrico fue estudiada por la empresa Roche en los años 70, y se observó que reducía la ingesta de alimentos y causaba pérdida de peso en roedores. [Sullivan C., 1977] Posteriormente, Heymsfield *et al.* evaluaron la sal de calcio de ácido hidroxicitrico en un ensayo clínico en seres humanos,
 40 resultando no ser eficaz para la pérdida de peso, pero no se midieron los niveles sanguíneos. [Heymsfield, S. B. *et al.*, 1998] La sal de calcio de ácido hidroxicitrico usada por Heymsfield se puede disociar mal y no se puede absorber y, si es así, la mala absorción explicaría la falta de eficacia en el estudio de Heymsfield. Preuss *et al.* han publicado un resumen en el que se usó una mezcla de hidroxicitrato de calcio y de potasio en un ensayo clínico de pérdida de peso en seres humanos, y se observó su eficacia. [Preuss H. G., *et al.*, 2002] Los niveles en sangre confirmaron la absorción de este compuesto de hidroxicitrato. [Loe Y. C. *et al.*, 2001, Loe Y. C. *et al.*, 2001].

En diversas realizaciones, el extracto de *Garcinia* usado en la composición para perder peso descrita en la presente memoria incluye sales complejas de tres, cuatro o cinco metales de ácido hidroxicitrico. En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende una sal compleja metálica de ácido
 50 (-)hidroxicitrico, bien sola o en combinación con la lactona de HCA y ácido cítrico, en la que la sal comprende suplementos minerales tales como sodio, potasio, calcio, magnesio y cinc. La sal compleja metálica de HCA es ventajosamente muy hidrosoluble, no higroscópica y estable en solución. De este modo, se evitan problemas con una baja disociación y absorción. En realizaciones alternativas, se incluyen sales complejas individuales de HCA tales como HCA (Ca, K, Mg, Zn) en la composición de manera alternativa o adicional a las sales complejas de tres,
 55 cuatro o cinco metales de ácido hidroxicitrico.

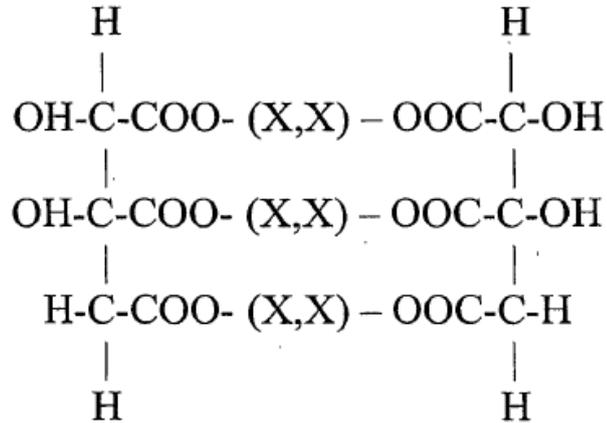
En otra realización, la sal compleja metálica de HCA se puede fabricar manteniendo el pH del producto final por debajo de 4, en cuyo caso el producto contendrá una combinación de HCA y la lactona de HCA. Esta realización de pH bajo se puede formular en bebidas carbonatadas en las que el pH se mantiene por debajo de 4 para la
 60 estabilidad y es adecuada para su uso en productos alimenticios sin afectar su aroma ni sabor.

La sal compleja metálica de ácido (-)hidroxicitrico se preparó a partir de extracto de *Garcinia* acuoso y una mezcla de bases seleccionadas de entre óxidos, bicarbonatos, carbonatos, hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio y cinc. El ácido hidroxicitrico es un ácido tricarbóxico y, por lo tanto, cada molécula de HCA solo puede tener hasta
 65 tres cationes diferentes. Sin embargo, algunos cationes (tales como los cationes divalentes Ca^{++} y Mg^{++}) se pueden unir a dos moléculas diferentes de ácido hidroxicitrico. Por lo tanto, se pueden crear sales complejas de cuatro o

cinco metales usando diversos cationes y ácido hidroxícitrico. En algunas realizaciones, la sal compleja metálica de ácido hidroxícitrico consiste en dos clases de cationes, al menos un ión bivalente (seleccionado de entre calcio (Ca), magnesio (Mg) y cinc (Zn)) y al menos un ión univalente (seleccionado de entre potasio (K) y sodio (Na)).

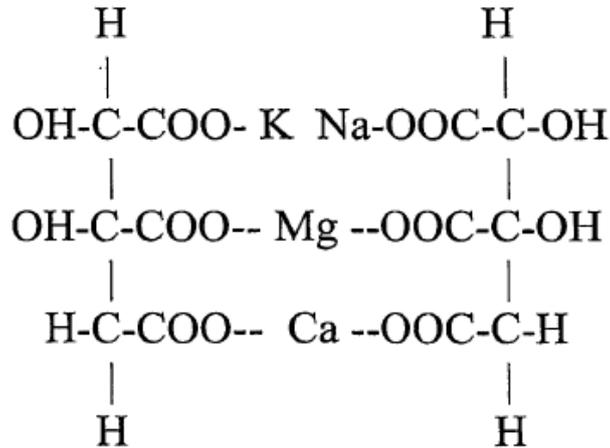
- 5 Las realizaciones de la sal compleja metálica de HCA se pueden preparar convenientemente como la sal muy soluble, parcialmente soluble o insoluble en agua.

Una estructura general representativa de la sal compleja de HCA es:

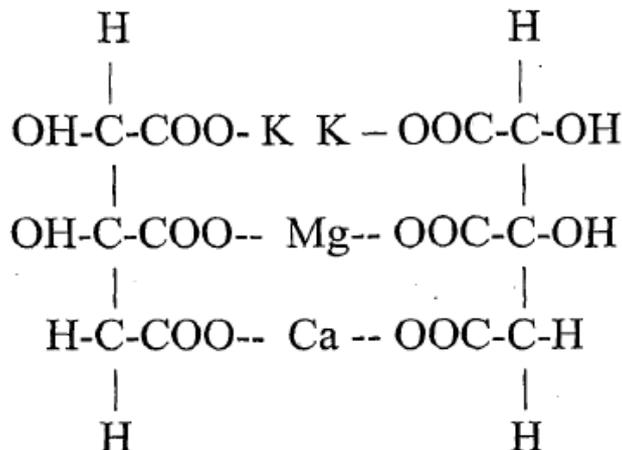


- 10 en la que (X,X) se selecciona de entre (Ca), (Mg), (Zn), (K, K), (Na, Na), (K, Na).

Un ejemplo representativo particular de la sal de cuatro metales (sal cuatro) de ácido hidroxícitrico es:



Un ejemplo representativo particular de la sal de tres metales de ácido hidroxícitrico es:



La sal de cinco metales de ácido de *Garcinia* se produce cuando los grupos ácidos terminales se unen con un ión monovalente y un ión bivalente, dejando así espacio para la unión de la tercera molécula de HCA con el ión bivalente vacante.

- 5 Una realización de sal compleja metálica de HCA que es esencialmente no higroscópica y estable en soluciones incluye ácido (-)hidroxicitrico (HCA) al 40-75 % (por ciento en peso) y/o lactona de ácido (-)hidroxicitrico al 0,1-30 %, ácido cítrico al 1-5 %, sodio al 1-10 % (o, alternativamente, a menos del 1 %), potasio al 1-35 %, calcio al 1-2 %, magnesio al 1-15 % y cinc al 0,1-10 %.
- 10 Las realizaciones de la sal compleja metálica de ácido (-)hidroxicitrico y/o su lactona se pueden fabricar mediante un proceso económicamente viable. En una realización, se extrae la cáscara de *Garcinia* con agua desmineralizada a temperatura ambiente. Por el contrario, la extracción hirviendo o en caliente usada en la técnica da un extracto líquido enriquecido con componentes hidrosolubles no deseados. En una realización, la materia soluble no deseada se reduce al mínimo mediante la extracción de la cáscara a temperatura ambiente. El extracto líquido se trata con una base de calcio a pH neutro, obteniéndose hidroxicitrato de calcio insoluble. El contenido de HCA de este material insoluble es del aproximadamente 70 %. Si la neutralización se realiza a un pH superior a 7, el contenido de HCA en la sal insoluble resultante será del 50-60 %.

20 Se mezcla la sal de calcio de HCA insoluble con agua y ácido sulfuroso al 10 %. Esta etapa elimina el calcio en forma de sulfito de calcio insoluble. Durante esta operación, se mantiene el pH de 3,0 a 3,5. La técnica emplea ácido fosfórico, en cuyo caso el calcio no se puede retirar en forma de sal insoluble, porque tanto el HCA como los ácidos fosfóricos son ácidos débiles, y no se producirá una reacción de intercambio. Se trata el líquido filtrado, de color marrón claro, con la mezcla preferida de bases metálicas a pH neutro, se trata con carbón activado, se filtra y se seca por pulverización, obteniéndose sal compleja metálica de HCA de color blanco a blanquecino con o sin la lactona de HCA. El producto resultante es muy hidrosoluble (más del 20 %), no higroscópico y estable en solución. La descripción adicional para la preparación de sal compleja metálica de HCA de *Garcinia* se presenta en la publicación de solicitud de EE.UU. N° 2004-0259937 A1.

30 En una realización, el extracto de *Garcinia* es una sal multimineral de ácido hidroxicitrico (sal 4 de HCA), que se obtiene a partir del extracto del fruto de la *Garcinia Cambogia* en agua. En una realización, el extracto de *Garcinia* (sal 4 de HCA) contiene del 60 al 65 % de HCA unido a restos de Ca, K, Mg y Zn. La sal 4 de HCA es un polvo no tóxico, insípido e inodoro.

2. Banaba (ácido corosólico al 5 %)

35 La Banaba cuyo nombre botánico es *Lagerstroemia speciosa* es una planta que se encuentra en la India, Filipinas y partes del sudeste de Asia. La planta se ha usado tradicionalmente en Filipinas para tratar la diabetes y la obesidad. Se ha descubierto que los extractos de Banaba ayudan en la pérdida de peso. En un estudio en animales llevado a cabo por Suzuki *et al.*, se demostró que los extractos de Banaba indujeron la pérdida de peso y redujeron el peso del tejido adiposo. [Suzuki Y. *et al.*, 1999] Además, se observó una disminución significativa de hasta el 65 % en los lípidos hepáticos. Los extractos de las hojas de Banaba, que contienen un compuesto de triterpeno denominado ácido corosólico (ácido 2-hidroxiursólico), han demostrado la capacidad de aumentar la captación de la glucosa y disminuir los niveles de azúcar en sangre. Murakami *et al.* demostraron que el ácido corosólico extraído de las hojas de la Banaba estimula significativamente la actividad de transporte de glucosa *in vitro* en estudios de células tumorales ascíticas de Ehrlich. [Murakami C. *et al.* 1993] Tommasi *et al.* informaron sobre la acción hipoglucémica del ácido corosólico. [Tommasi N. D. *et al.* 1991] En un estudio clínico de 8 semanas con seres humanos realizado en Japón con 26 sujetos, fue confirmado por Ikeda *et al.* que el ácido corosólico mejoró la tolerancia a la glucosa y los niveles de azúcar en sangre. [Ikeda Y. *et al.* 1999] El mismo estudio también encontró que la ingesta de extracto de Banaba no fue perjudicial para ninguno de los sujetos.

3. Extracto de café verde (café Robusta con ácido clorogénico al 25 %)

50 El café verde que contiene compuestos fenólicos denominados ácidos clorogénicos puede tener la capacidad de ayudar en la pérdida de peso mediante el bloqueo de la captación de los hidratos de carbono. En un ensayo clínico en seres humanos, Johnston K. L. *et al.* evaluaron los ácidos clorogénicos y descubrieron que tenían un efecto antagonista sobre la absorción de la glucosa en el intestino. [Johnston K. L. *et al.* 2003] Los ácidos clorogénicos también pueden inducir la pérdida de peso inhibiendo la creación de glucosa a partir del metabolismo de los hidratos de carbono, aumentado de este modo la velocidad del metabolismo en el cuerpo. En apoyo de esta hipótesis, Arion W. J. *et al.* y Hemmerle H. *et al.* demostraron que los ácidos clorogénicos inhiben la glucosa-6-fosfato, reduciendo de este modo la formación de glucosa que se forma a partir de la gluconeogénesis y la glucogenolisis. [Arion W. J., *et al.*, 1997, Hemmerle H., *et al.*, 1997].

65 El té y el café son las bebidas más consumidas en el mundo después del agua [Schaefer *et al.* 2004]. Se ha demostrado que la cafeína presente en el té y el café aumenta el gasto energético en los seres humanos, y la pérdida de peso ha reducido los factores de riesgo de la diabetes en los ensayos clínicos [Dulloo *et al.*, 1999; Bracco *et al.*, 1995]. La ingestión de cafeína puede reducir agudamente el almacenamiento de glucosa, pero también se han

sugerido los efectos beneficiosos de la cafeína sobre la oxidación de los lípidos y la expresión de proteína de desacoplamiento 3.

5 El café contiene numerosas sustancias; entre ellas, la cafeína, los ácidos clorogénicos, las quinidas y el magnesio han demostrado un efecto en el metabolismo de la glucosa en estudios metabólicos o animales. En un estudio holandés, se ha demostrado la relación entre un mayor consumo de café y un riesgo sustancialmente inferior de padecer diabetes de tipo 2. El café es la principal fuente de los ácidos clorogénicos. La ingesta de ácidos clorogénicos ha demostrado reducir las concentraciones de glucosa en ratas, y la ingesta de quinidas, los productos de degradación de los ácidos clorogénicos, aumentó la sensibilidad a la insulina en ratas. Los ácidos clorogénicos contribuyen a los efectos antioxidantes del café, pueden reducir la producción de glucosa hepática a través de la inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y pueden mejorar la distribución de los minerales en los tejidos a través de su acción como un quelante de metales. Además, los ácidos clorogénicos actúan como un inhibidor competitivo de la absorción de la glucosa en el intestino.

15 Recientemente, R. M. van Dam *et al.* [R. M. Van Dam *et al.*, 2005] han estudiado el consumo de café y la diabetes de tipo 2. Los autores estudiaron sistemáticamente todas las pruebas epidemiológicas disponibles sobre la relación entre el consumo habitual de café y el riesgo de padecer diabetes de tipo 2. Los autores concluyen que su estudio sistemático apoya la hipótesis de que el consumo habitual de café está asociado con un riesgo sustancialmente inferior de padecer diabetes de tipo 2.

20 **4. Extracto de té verde (L-teanina al 20 %, polifenoles al 35 %, EGCG al 15 %)**

Las hojas de té verde contienen 1-2 % en peso de un estereoisómero L-enantiomérico de un aminoácido. Este aminoácido se denomina teanina y el estereoisómero L-enantiomérico se denomina L-teanina. Los extractos de té verde (*Camellia sinensis*) que contienen concentraciones más altas de L-teanina pueden tener la capacidad de ayudar en la pérdida de peso, reduciendo el estrés. La capacidad de reducción del estrés de la L-teanina está bien documentada. En ensayos clínicos en seres humanos, Mason R. *et al.* descubrieron que la L-teanina estimula la producción de ondas cerebrales alfa, creando de ese modo una sensación de estado de alerta y relajación. [Mason R. 2001] También se descubrió que la L-teanina está implicada en la formación de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esto conduce a un efecto de relajación, pues el GABA influye en los niveles de los neurotransmisores, la dopamina y la serotonina. En otro ensayo clínico, Juneja L. R. *et al.* confirmaron que la L-teanina aumenta la actividad de las ondas cerebrales alfa [Juneja L. R. 1999].

35 La administración oral de extracto de té verde rico en polifenoles de catequina y cafeína estimula la termogénesis y la oxidación de la grasa y, por lo tanto, tiene el potencial de influir en el peso corporal y la composición corporal a través de cambios tanto en el gasto energético como en la utilización de sustratos. En particular, se ha sugerido que los polifenoles del té participan en la reducción de la oxidación del colesterol de baja densidad (LDL), con la consecuente disminución del riesgo de padecer enfermedades cardíacas [Weisburger, 1999]. En un estudio de correlación intercultural de dieciséis cohortes, conocido como el Estudio de los Siete Países, la ingesta media de flavonoides resultó ser inversamente proporcional a las tasas de mortalidad de la enfermedad coronaria tras 25 años de seguimiento. [Hertog *et al.*, 1995; Hollman *et al.*, 1999].

5. Seguridad de la sal 4 de HCA de extracto de *Garcinia* y de otros extractos

45 La *Garcinia* se ha usado en la alimentación como condimento durante muchos años. Se han realizado varios ensayos clínicos que demuestran que es segura en la administración aguda a dosis tan altas como 6-30 veces la dosis usada en los suplementos dietéticos, así como en dosis prolongadas en pacientes obesos y con sobrepeso. [Preuss, H. G. *et al.* 2004, van Loon, L. *et al.* 2000 y Heymsfield, S. 1998] Cantox Health Sciences International, Missisauga, ON Canadá recibió el encargo por parte de Indfrag Ltd. de hacer una evaluación de la seguridad del HCA. Tras estudiar toda la literatura científica pertinente, Cantox no encontró ningún problema relevante en cuanto a la seguridad a dosis en el intervalo de 1 a 5 gramos diarios. El HCA se ha usado durante muchos años en los suplementos sin producir efectos adversos significativos.

55 La seguridad del extracto de Banaba se ve reforzada por el hecho de que se ha usado tradicionalmente en Filipinas durante muchos años. Shirai *et al.* confirmaron la seguridad de la Banaba en un modelo murino *in vivo*. [Shirai M. *et al.* 1994] El extracto de café verde tiene un historial de uso seguro como ingrediente alimentario. La L-teanina tiene un historial de uso seguro como suplemento dietético.

60 **6. Composición a base de plantas**

En la Tabla 1, se presenta una realización de la composición a base de plantas de la presente invención. La composición a base de plantas puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tabla 1. Una realización de la composición a base de plantas de la presente invención expresada como el intervalo de proporción de extractos

Nombre del extracto botánico	Dosis diaria para adultos	% en peso aprox. en la composición
Extracto de <i>Garcinia</i>	de 1.950 mg a 4.875 mg	del 55 % al 88 %
Extracto de té verde	de 225 mg a 600 mg	del 4 % al 19 %
Extracto de café verde	de 345 mg a 865 mg	del 6 % al 28 %
Extracto de Banaba	de 75 mg a 190 mg	del 1 % al 7 %

5 Una realización de la composición a base de plantas incluye una dosis diaria de aproximadamente 3.900 mg de sal 4 de HCA de *Garcinia*, 450 mg de extracto de café verde (ácidos clorogénicos al 25 %), 600 mg de extracto de té verde (L-teanina al 25 % y polifenoles al 35 %: EGCG al 15 %), 150 mg de extracto de Banaba (ácido corosólico al 5 %).

10 La composición de la presente invención, además de los ingredientes activos indicados en la Tabla 1 anterior, también pueden contener los excipientes farmacéuticos que se emplean generalmente para preparar cualquier forma de dosificación oral tal como polvo, comprimidos, cápsulas, jarabes y líquidos etc.

15 Se pueden usar excipientes tales como almidón, almidón pregelatinizado, fosfato dicálcico, polivinilpovidina, estearato de magnesio, talco, etanol, isopropanol u otros alcoholes, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, etilcelulosa u otros materiales de celulosa, o una mezcla de los mismos. Se emplea una cantidad adecuada de excipiente para la formación de la forma de administración oral seleccionada. La composición también puede contener conservantes, que se pueden seleccionar de entre parabenos, incluyendo sales de parabenos tales como propilparabeno sódico y metilparabeno sódico, o 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (BRONOPOL) o una mezcla de los mismos.

20 La dosis diaria para adultos presentada en la Tabla 1 se puede dividir en múltiples dosis administradas a intervalos de tiempo durante un período de 24 horas. En diversas realizaciones, la dosis diaria se divide para su administración como una, dos, tres, cuatro, cinco o seis dosis al día. En una realización adicional, la dosis diaria se administra por vía oral en dos dosis divididas de 2 comprimidos por dosis. En una realización, la composición a base de plantas se administra 30-60 minutos antes de una comida.

25 La Tabla 2 da la proporción de los extractos en una realización de un comprimido o una cápsula preparada mediante la mezcla de los extractos a base de plantas. De dos a cinco comprimidos o cápsulas ilustrados en la Tabla 2 proporcionarían una dosis diaria de un adulto. Los comprimidos o las cápsulas se administran en una o más dosis divididas. En una realización, las dosis fraccionadas se administran de entre 2 horas a 30 minutos antes de una o más comidas en un día.

Tabla 2. Una realización de la composición a base de plantas de la presente invención expresada como la proporción específica de extractos

Nombre del extracto botánico	mg por comprimido o cápsula	% en peso aprox. de los ingredientes activos
Extracto de <i>Garcinia</i>	975 mg	76,5 %
Extracto de té verde	150 mg	11,8 %
Extracto de café verde	112 mg	8,8 %
Extracto de Banaba	37 mg	2,9 %
Excipientes	q.s.	--

35 Las composiciones proporcionadas anteriormente dependen del contenido de cada uno de los extractos, como se describe a continuación. Como se entiende, la cantidad de un extracto incluido en la presente composición a base de plantas se ajusta basándose en la potencia de cada extracto. Como alternativa, se normaliza un extracto de acuerdo con los contenidos descritos a continuación para su uso en la presente composición a base de plantas.

40 El extracto de *Garcinia* contiene más del 60 % de ácido (-)hidroxicítrico, menos del 5 % de lactona de ácido (-)hidroxicítrico, menos del 5 % de ácido cítrico, 4-6 % de calcio, 4-6 % de potasio, 8-10 % de magnesio, 0,4-0,6% de cinc y menos del 1 % de sodio. En la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2004/0259937, se describe y reivindica una composición de ácido (-) hidroxicítrico única. La composición de ácido (-)hidroxicítrico contiene 40-75 % de ácido (-)hidroxicítrico, 0,1-30 % de lactona de ácido (-)hidroxicítrico, 1-5 % de ácido cítrico, 1-10 % de sodio, 1-35 % de potasio, 1-20 % de calcio, 1-15 % de magnesio y 0,1-10 % de cinc.

En una realización de la invención, el contenido de calcio del extracto de *Garcinia* es de 20-80 mg por gramo de sal compleja metálica de HCA. En otra realización, el contenido de magnesio es de 60-100 mg por gramo de sal compleja metálica de HCA. En otra realización más, el contenido de potasio es de 20-100 mg por gramo de sal compleja metálica de HCA. En otra realización más, el contenido de cinc es de 2-6 mg por gramo de sal compleja metálica de HCA.

Los ingredientes activos del extracto de té verde de espectro completo son polifenoles de catequina, cafeína, L-teanina y otros aminoácidos. Las composiciones proporcionadas en la presente memoria utilizan un único extracto de té verde de espectro completo que contiene más de 35 % de polifenoles, de los que más del 15 % son EGCG, así como que contiene aproximadamente 11-13 % de cafeína y 21-23 % de L-teanina.

Los principios activos del extracto de espectro completo de café verde son ácidos clorogénicos, cafeína y polifenoles. La presente divulgación utiliza un único extracto de espectro completo de café que contiene un mínimo del 25 % de ácidos clorogénicos, 1-2 % de cafeína y más del 40 % de polifenoles.

El extracto de Banaba contiene 5 % de ácido corosólico junto con otros componentes biológicamente activos.

Todos los extractos se producen usando agua o metanol acuoso como disolvente. El extracto se mezcla en la proporción citada anteriormente junto con excipientes apropiados para la forma de administración seleccionada, en un mezclador de alta velocidad, para obtener uniformidad en términos de color y principio activo. A continuación, se comprime la mezcla resultante en forma de comprimidos, se encapsula o se proporciona en forma de polvo o líquido/jarabe.

En una realización coincidente con la presentada en la Tabla 2 anterior, se resume el contenido de principio activo por comprimido en la Tabla 3.

Tabla 3. Principios activos por comprimido

Nombre del principio activo	mg de principio activo por comprimido
Ácido (-)hidroxicítrico	600-660 mg
Polifenol	90-100 mg
EGCG	23-30 mg
Cafeína	18-22 mg
L-teanina	35-40 mg
Ácidos clorogénicos	25-35 mg
Ácido colosólico	2-3 mg
Calcio	55-65 mg

El HCA, EGCG, cafeína, L-teanina, ácidos clorogénicos y ácido colosólico presentes en la composición se estiman usando la cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los polifenoles se estiman mediante el método UV.

La presente invención se describe con mayor detalle en los siguientes experimentos clínicos, que son meramente ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención.

7. Ejemplo: Estudio de la eficacia y la seguridad del HCA activo y HCA activo

7.1 Resumen

Se completó un estudio de tres grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado, prospectivo y controlado con placebo, sobre la eficacia y la seguridad para probar los efectos de la reducción del peso de la sal 4 de HCA del extracto de *Garcinia* (HCA activo), y una combinación de sal 4 de HCA de extracto de *Garcinia*, extracto de Banaba, extracto de café verde y extracto de té verde (composición a base de plantas) en adultos obesos y con sobrepeso sanos durante un período de 12 semanas. Los productos evaluados durante este estudio se muestran en la Tabla 4.

La población de los pacientes por protocolo consistió en 91 sujetos de origen asiático con valores de IMC de entre 28 y 40 kg/m². Dos tercios de la población de los pacientes eran varones. Un tercio de la población de los pacientes eran mujeres. Las edades de la población de pacientes variaron de 19 a 58 años de edad, con una edad media de mediados de los años treinta. El nivel de actividad de los pacientes en el trabajo variaba de entre sedentario a pesado.

Se distribuyeron los pacientes al azar entre tres grupos de tratamiento (proporción 1:1:1) y recibieron bien composición a base de plantas, HCA activo o placebo durante 12 semanas. Los criterios de valoración del estudio se evaluaron en las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10, y 12.

5 Se evaluaron los siguientes productos. La composición fue desarrollada por Indfrag Ltd. con la asistencia técnica del Dr. Fred Pescatore, MD, MPH, CCN. El fabricante y el patrocinador del ensayo, Indfrag Limited, 1320, 12 Cross, Etapa II de Indiranagar, Bangalore 560-038, India, fabricaron los suplementos usados en el ensayo y certificaron que contenían los principios activos en la dosis especificada. Cada lote se analizó de forma individual y se garantizó la calidad de los extractos con certificados de análisis proporcionados por Indfrag Ltd.

10

Tabla 4. Productos evaluados durante el estudio

Producto	Fórmula activa	HCA activo	Placebo
Contenido	Garcinia extract 4-salt HCA Banaba Extract Green Coffee Extract Green Tea Extract	Garcinia extract 4-salt HCA	Cellulose Maltodextrin

15 El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio fue la reducción de la masa grasa en la exploración por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) entre el valor inicial y la visita a las 12 semanas y la pérdida del 5 % o más del peso corporal a las 12 semanas.

20 Los criterios de valoración secundarios de la eficacia del estudio fueron: la mejora la composición corporal, el aumento de la masa magra y la mejora de la densidad ósea medida mediante una exploración por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA); la reducción del contorno abdominal; la mejora de los perfiles de lípidos; la disminución de la resistencia a la insulina calculada por el método HOMA-IR; la capacidad de mantener una dieta de pérdida de peso y/o la disminución del apetito; y una mejor calidad de vida basada en un cuestionario de calidad de vida (CCV).

25 Los criterios de valoración principales de seguridad fueron la exploración física (la frecuencia cardiaca (FC), la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD)) y los valores de laboratorio de seguridad (recuento sanguíneo completo (RSC), NUS, electrolitos, glucosa, creatinina, calcio, AST, ALT, fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total, ácido úrico, análisis de orina, colesterol, triglicéridos, TSH, HbA1c, prueba de embarazo (mujeres), amilasa). El criterio de valoración secundario de seguridad fue el de los hechos adversos.

30 Se encontró que la reducción significativa en la grasa corporal y la pérdida significativa de peso corporal del 6,18 % por el grupo de fórmula activa cumplían los objetivos principales de eficacia del estudio.

35 En el análisis de los datos de eficacia para el HCA activo, se encontró que la grasa corporal se redujo significativamente, cumpliendo así un objetivo principal de eficacia. Aunque el peso corporal se redujo significativamente, la reducción de solo el 2,91 % no fue suficiente para cumplir el objetivo principal de eficacia de una reducción del peso corporal del 5 %.

40 Además, el grupo de formula activa y los grupos de HCA activo también mostraron una reducción significativa del contorno abdominal, que figura como un objetivo secundario de eficacia.

Por otra parte, ambos grupos activos también mostraron una disminución de la presión arterial diastólica y AST que indicaba, en términos generales, un mejor perfil metabólico.

45 No se observaron hechos adversos graves en este estudio.

7.2 Análisis de la eficacia

7.2.1 Cambios en las variables de eficacia desde el inicio hasta el final del estudio (análisis por protocolo)

50 Las Tablas 5-13 y las Figuras 1 y 2 (gráficas trazadas para las variables principales de eficacia de la masa grasa y el peso corporal solamente) resumen el cambio en las variables de eficacia desde el inicio hasta el final del estudio (semana 12) para cada grupo de productos. El valor inicial se define como la media de los valores disponibles de la visita de evaluación selectiva y/o aleatorización (antes de la dispensación del producto de estudio).

55 Las variables se resumen en el formato:

Media ± Desviación estándar

En referencia a las Tablas 5-13, los valores de p de la columna titulada "significación (valor inicial-semana 12)" de cada tabla indican si ese grupo de productos tuvo un cambio medio significativo con respecto al valor inicial (esto se calculó usando la prueba t de Student pareada con corrección de Bonferroni). Los valores de p de la última columna de la tabla titulada "comparaciones de la significación" indican si la cantidad de cambio fue significativamente diferente entre los grupos activos y de placebo calculada por ANCOVA (los valores previos son las covariables y la significación se calcula sobre la diferencia de los valores posteriores). Nominalmente, los valores de p significativos ($p < 0,05$) se resaltan en negrita. Los datos de significación entre los grupos activos y el grupo de placebo se indican en la fila titulada "Significación del grupo activo en comparación con el placebo". Para la tabla del perfil de lípidos, los superíndices no idénticos son significativos a $p < 0,05$, los superíndices idénticos no son significativos usando la prueba de la t de Student con la corrección de Bonferroni.

La estimación del tamaño del efecto se calculó usando el método de Eta cuadrado parcial para todos los grupos de todas las variables principales de eficacia y las variables secundarias de eficacia seleccionadas. El tamaño del efecto para cada grupo se indica en la fila titulada "Estimación del efecto" para cada una de las respectivas tablas.

Las gráficas representan el cambio en de las medias en la totalidad de los tres grupos desde el inicio hasta el final del estudio. Se calcularon las desviaciones estándar para todas las medias aquí mostradas, y las barras de desviación estándar se muestran en las gráficas.

Este resumen se basa en la población por protocolo, que consiste en todos los sujetos que mantuvieron todas las visitas programadas y que tomaron el producto según lo indicado en al menos un 75 % en el transcurso de las 12 semanas del estudio. Un análisis por protocolo se refiere a la cuestión científica de si el producto funciona en aquellas personas que lo usan según lo indicado. Los sujetos que no toman el producto según lo indicado, o que abandonan el protocolo, realmente, no han dado al producto una "oportunidad equitativa" de funcionar. Por lo tanto, al evaluar si el producto es eficaz, un análisis por protocolo solo se fija en los datos de los sujetos que cumplieron el protocolo.

Cambios en las variables de eficacia (población por protocolo)

30 Variables principales de eficacia

Tabla 5. Masa grasa (véase el Figura 1 relacionada)

Período del estudio	Masa grasa en gramos		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	32.810,37 ± 7.024,79	30.942,46 ± 5.916,88	33.399,41 ± 8.457,21
Fin de la semana 12	31.107,42 ± 7.068,24	30.245,18 ± 6.188,14	33.697,18 ± 8.437,30
Diferencia en la pérdida de masa grasa (gramos)	1.702,95	697,28	-297,77
Significación (inicio-semana 12)	p < 0,001	p < 0,01	p = 0,293
Significación del grupo activo en comparación con el placebo mediante ANCOVA	p < 0,001	p = 0,011	-
Estimación del efecto	67,7 %	19,6 %	3,9 %

Tabla 6. Peso corporal (véase el Figura 2 relacionada)

Período del estudio	Peso corporal en kg		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	84,20 ± 11,64	83,07 ± 10,92	87,63 ± 12,14
Fin de la semana 12	78,99 ± 11,95	80,65 ± 10,80	87,98 ± 12,26
Diferencia en la pérdida de peso (kg)	5,21	2,42	-0,35
Significación (inicio-semana 12)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,222
Significación del grupo activo en comparación con el placebo	p < 0,001	p < 0,001	-
Estimación del efecto	76,1 %	53,2 %	4,5 %

35

Variables secundarias de eficacia

Tabla 7. Masa magra

Período del estudio	Masa magra en gramos		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	46.388,46 ± 9.334,98	47.389,06 ± 10.755,03	49707,05 ± 8.748,72
Fin de la semana 12	45.668,29 ± 9.255,95	46.769,06 ± 10.049,42	49077,05 ± 8.446,49
Diferencia en la pérdida de masa magra (gramos)	720,17	620	630,00
Significación (inicio-semana 12)	p = 0,075	p = 0,044	p = 0,087
Significación del grupo activo en comparación con el placebo	p = 0,651	p = 0,729	-

Tabla 8. Densidad ósea

Período del estudio	Densidad ósea en gramos		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	1,144 ± 0,102	1,154 ± 0,119	1,205 ± 0,143
Fin de la semana 12	1,154 ± 0,087	1,151 ± 0,111	1,203 ± 0,131
Diferencia en la densidad ósea (gramos)	-0,01	0,003	0,002
Significación (inicio-semana 12)	p = 0,549	p = 0,487	p = 0,747
Significación del grupo activo en comparación con el placebo	p = 0,692	p = 0,377	-

5

Tabla 9. Contorno abdominal

Período del estudio	Contorno abdominal en centímetros		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	98,90 ± 13,40	99,28 ± 12,17	100,50 ± 13,39
A las 12 semanas	94,50 ± 13,07	95,73 ± 11,61	99,78 ± 13,67
Diferencia en el cambio de contorno (cm) a las 12 semanas	4,40	3,55	0,72
Significación (inicio-semana 12)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,529
Significación del grupo activo en comparación con el placebo	p < 0,001	p = 0,002	-
Estimación del efecto	42,7 %	38,4 %	3 %

Tabla 10. Perfil de lípidos

Parámetros de lípidos		Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Colesterol total	Inicio	181,97 ± 25,64 ^a	172,00 ± 29,52 ^a	183,93 ± 30,68 ^a
	A las 12 semanas	185,43 ± 25,69 ^a	182,35 ± 27,32 ^b	192,79 ± 31,81 ^a
Triglicéridos	Inicio	155,30 ± 40,42 ^a	155,25 ± 45,19 ^a	164,41 ± 62,39 ^a
	A las 12 semanas	157,90 ± 52,02 ^a	150,87 ± 51,21 ^a	164,21 ± 83,83 ^a
LDL	Inicio	112,33 ± 18,87 ^a	103,94 ± 25,71 ^a	113,07 ± 26,77 ^a
	A las 12 semanas	114,17 ± 20,95 ^a	115,39 ± 25,95 ^b	122,14 ± 27,62 ^a
VLDL	Inicio	30,78 ± 8,03 ^a	30,95 ± 9,05 ^a	32,71 ± 12,47 ^a
	A las 12 semanas	38,30 ± 10,40 ^a	30,33 ± 10,16 ^a	32,52 ± 15,89 ^a
HDL	Inicio	38,30 ± 7,06 ^a	35,93 ± 8,14 ^a	37,83 ± 6,16 ^a
	A las 12 semanas	38,37 ± 7,34 ^a	36,45 ± 7,25 ^a	36,59 ± 6,14 ^a

Tabla 11. HOMA-IR

Período del estudio	HOMA-IR		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	4,22 ± 2,33	4,15 ± 2,37	4,26 ± 3,03
Fin de la semana 12	4,71 ± 2,79	4,18 ± 2,59	5,85 ± 3,60
Diferencia en HOMA-IR	1,68	0,16	1,59
Significación (inicio-semana 12)	p = 0,238	p = 0,951	p = 0,009
Significación del grupo activo en comparación con el placebo	p = 0,107	p = 0,030	-

Tabla 12. Prueba del apetito

Período del estudio	Prueba del apetito (Escala Visual Analógica, EVA)		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	7,47 ± 3,57	8,58 ± 3,83	8,94 ± 3,98
Fin de la semana 12	5,87 ± 2,37	6,69 ± 3,63	7,90 ± 4,19
Diferencia en la prueba del apetito (EVA)	1,6	1,51	1,04
Significación (inicio-semana 12)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,077
Significación del grupo activo en comparación con el placebo	p = 0,080	p = 0,301	-

5

Tabla 13. Calidad de vida (puntuación total)

Período del estudio	Calidad de vida (puntuación total)		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicial	34,50 ± 16,94	35,22 ± 25,55	32,41 ± 22,86
Al final de la semana 12	28,43 ± 12,88	29,88 ± 27,01	28,33 ± 21,65
Diferencia en la calidad de vida (puntuación total)	6,07	5,34	4,08
Significación (inicio-semana 12)	p = 0,043	p = 0,051	p = 0,116
Significación del grupo activo en comparación con el placebo	p = 0,684	p = 0,808	-

Al examinar los datos iniciales, se encontró que los grupos comparados entre sí no mostraron diferencias significativas, calculadas por ANOVA. Al final del estudio, se volvieron a analizar las tablas usando ANCOVA para ver si había alguna diferencia con respecto al inicio para la totalidad de los tres grupos. Los datos de este análisis se muestran a continuación:

10

- a. **Masa Grasa** - F = 15,309 y p < 0,001
- b. **Peso corporal** - F = 118,03 y p < 0,001.

15 Por lo tanto, se puede concluir que no se produjeron cambios significativos en las variables principales de eficacia entre los tres grupos desde el inicio hasta el final del estudio.

Al analizar las variables de cada grupo, se encontró que cuatro de las variables principales de eficacia sufrieron cambios estadísticamente significativos desde el inicio hasta el final del estudio:

20

- a. **disminución de 1.702,95 gramos de la masa grasa** en el grupo de fórmula activa
- b. **disminución de 697,28 gramos de la masa grasa** en el grupo de HCA activo
- c. **disminución de 5,21 kg o del 6,18 % del peso corporal** en el grupo de fórmula activa
- d. **disminución de 2,42 kg o del 2,91 % del peso corporal** en el grupo de HCA activo.

25

El grupo de fórmula activa, así como el grupo de HCA activo mostraron una reducción significativa en la masa grasa y el peso corporal en comparación con el grupo placebo.

El grupo placebo mostró un aumento leve, pero estadísticamente significativo de la masa grasa y del peso corporal.

Al observar la estimación del análisis de los efectos para la masa grasa, se encontró que la fórmula activa tenía el mejor factor de fiabilidad (67,7 %) seguido por el HCA activo (19,6 %) y el placebo (3,9 %). Por lo tanto, se puede concluir que la fórmula activa tiene una probabilidad superior de inducir la pérdida de masa grasa que el HCA activo y el placebo. También se puede concluir que el HCA activo tiene una probabilidad más elevada de inducir la pérdida de masa grasa que el placebo.

Del mismo modo, al observar la estimación del análisis de los efectos para el peso corporal, se encontró que la fórmula activa tenía el mejor factor de fiabilidad (76,1 %), seguido por el HCA activo (53,2 %) y el placebo (4,5 %). Así pues, se puede concluir que la fórmula activa tiene una probabilidad más alta de inducir la pérdida de peso que el HCA activo y el placebo. También se puede concluir que el HCA activo tiene una probabilidad más alta de inducir la pérdida de peso que el placebo.

Se llevó a cabo otro análisis sobre la variable de peso corporal, pues se recogieron datos en intervalos de 2 semanas, y no solo al inicio y al final del estudio. Estos también se tabularon y se representaron en la Tabla 13 que figura a continuación. Se encontró que el cambio en el peso corporal fue lineal para los grupos de fórmula activa y HCA activo, mientras que no fue lineal para el grupo placebo calculado mediante ANOVA con medidas repetidas.

Al examinar los datos iniciales, se encontró que los grupos comparados entre sí no mostraron diferencias significativas, calculadas por ANOVA. Al final del estudio, se volvieron a analizar las tablas usando ANCOVA para ver si había alguna diferencia con respecto al inicio para la totalidad de los tres grupos (como las variables del perfil de lípidos no mostraron cambios de significancia clínica, no se hizo el análisis ANCOVA para estas variables). Los datos de este análisis se muestran a continuación:

- a. **Masa magra** - $F = 0,176$ y $p = 0,839$
- b. **Densidad corporal** - $F = 0,632$ y $p = 0,534$
- c. **Contorno abdominal** - $F = 8,574$ y $p < 0,001$
- d. **HOMA-IR** - $F = 3,23$ y $p = 0,049$
- e. **Prueba del apetito** - $F = 1,089$ y $p = 0,19$
- f. **Cuestionario de Calidad de Vida** - $F = 0,097$ y $p = 0,908$.

Así pues, se puede concluir que no hubo un cambio significativo en el contorno abdominal ni en las variables HOMA-IR entre los tres grupos desde el inicio hasta el final del estudio. Ninguna de las otras variables secundarias de eficacia mostró significación alguna entre los tres grupos desde el inicio hasta el final del estudio.

Al analizar las variables de cada grupo, se encontró que nueve de las variables secundarias de eficacia sufrieron cambios estadísticamente significativos desde el inicio hasta el final del estudio:

- a. **disminución de 620 gramos de la masa magra** en el grupo de HCA activo
- b. **disminución de 4,40 cm del contorno abdominal** en el grupo de fórmula activa
- c. **disminución de 3,55 cm del contorno abdominal** en el grupo de HCA activo
- d. **aumento de 10,35 mg/dl del colesterol total** en el grupo de HCA activo
- e. **aumento de 11,45 mg/dl del LDL** en el grupo de HCA activo
- f. **aumento de 1,59 en HOMA-IR** en el grupo placebo
- g. **disminución de 1,6 unidades en la prueba de apetito (EVA)** en el grupo de fórmula activa
- h. **disminución de 1,89 unidades en la prueba de apetito (EVA)** en el grupo de HCA activo
- i. **disminución de 6,07 unidades en Cuestionario de Calidad de Vida** en el grupo de fórmula activa

El grupo de fórmula activa mostró una reducción significativa del contorno abdominal en comparación con el grupo placebo.

A pesar de que hubo una disminución significativa en la puntuación de calidad de vida (indicativa de una mejor calidad de vida) y la puntuación de la prueba del apetito (indicativa de una disminución del apetito) para el grupo de fórmula activa en comparación con el grupo placebo, este cambio no fue significativo.

El grupo de HCA activo mostró una disminución significativa en la masa magra y la puntuación de la prueba del apetito (indicativa de una disminución del apetito); sin embargo, en comparación con el grupo placebo, los cambios no fueron significativos.

El grupo de HCA activo también mostró una reducción significativa del contorno abdominal en comparación con el grupo placebo.

Por último, el grupo de HCA activo también mostró un aumento del colesterol total y del LDL. Estos cambios observados no fueron clínicamente significativos, pues los valores medios para el colesterol total y el LDL cumplen las directrices del NCEP ATP III [“National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)” publicación del NIH N° 02-5215, 5 septiembre de 2002] para los tres grupos al final del estudio y, además, la comparación entre estas variables y las variables de placebo correspondientes no fue estadísticamente significativa.

A pesar de que el grupo de HCA activo no mostró un cambio significativo en el HOMA-IR en comparación con el placebo, hubo un cambio significativo. El HCA activo ha demostrado un aumento relativamente pequeño en el HOMA-IR (aumento de 0,03) en comparación con el placebo (aumento de 1,59). Por lo tanto, se puede concluir que 10 hay una posibilidad de que el HCA activo pueda detener los aumentos en el HOMA-IR.

Al observar la estimación del análisis de los efectos del contorno abdominal, se encontró que la fórmula activa tenía el mejor factor de fiabilidad (42,7 %) seguido por el HCA activo (38,4 %) y el placebo (3 %). Por lo tanto, se puede 15 concluir que la fórmula activa tiene una mayor probabilidad de inducir una disminución del contorno abdominal que el HCA activo y el placebo. También se puede concluir que el HCA activo tiene una mayor probabilidad de inducir una disminución del contorno abdominal que el placebo.

Se llevó a cabo un análisis adicional sobre la variable de contorno abdominal, pues se recogieron datos en intervalos 20 de 2 semanas, y no solo al inicio y al final del estudio. Estos también se tabularon y se representaron en la Tabla 15 que figura a continuación. Se encontró que el cambio en el contorno abdominal fue lineal para los grupos de fórmula activa y HCA activo, mientras que no fue lineal para el grupo placebo calculado mediante ANOVA con medidas repetidas.

25 **7.2.2 Curso temporal de las variables de eficacia seleccionadas y las variables de eficacia derivadas (población por protocolo)**

Las Tablas 14-16 y las Figuras 3-5 relacionadas muestran los valores de visita por visita de aquellas variables de 30 eficacia que se recogieron al inicio del estudio (evaluación selectiva y/o aleatorización), en intervalos de dos semanas y al final del estudio. El cambio en el índice de masa corporal (IMC) se obtuvo a partir del peso corporal y los datos de altura, y los resultados se muestran en la Tabla 16 con la inferencia y la gráfica que se muestra en la Figura 5.

Dichas tablas y dichas gráficas solamente son significativas para los sujetos que tuvieron valores en todos los 35 puntos temporales de la tesis y, por lo tanto, se basan en la población por protocolo.

Tabla 14. Cambio en el peso desde el inicio hasta el final del estudio en cada intervalo de dos semanas para la totalidad de los tres grupos. (Véase el Figura 3 relacionada)

Período del estudio	Peso en kg		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	84,20 ± 11,64	83,07 ± 10,92	87,63 ± 12,14
A las 2 semanas	82,86 ± 11,86	82,44 ± 10,78	87,64 ± 12,59
A las 4 semanas	82,19 ± 11,94	81,88 ± 10,67	87,82 ± 12,56
A las 6 semanas	81,64 ± 11,79	81,61 ± 11,07	87,41 ± 12,32
A las 8 semanas	80,89 ± 12,03	81,28 ± 11,19	87,26 ± 12,47
A las 10 semanas	80,08 ± 12,09	81,32 ± 11,16	87,26 ± 12,75
A las 12 semanas	78,99 ± 11,95	80,65 ± 10,80	87,98 ± 12,26
Diferencia en la pérdida de peso (kg) a las 12 semanas	5,21	2,42	-0,35

40

Tabla 15. Cambio en el contorno abdominal desde el inicio hasta el final del estudio en cada intervalo de dos semanas para la totalidad de los tres grupos. (Véase el Figura 4 relacionada)

Período del estudio	Contorno abdominal en centímetros		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	98,90 ± 13,40	99,28 ± 12,17	100,50 ± 13,39
A las 2 semanas	97,81 ± 12,79	98,44 ± 12,15	98,29 ± 13,65
A las 4 semanas	97,07 ± 13,38	97,52 ± 11,87	99,19 ± 12,69
A las 6 semanas	96,55 ± 13,38	96,82 ± 11,55	98,65 ± 13,45
A las 8 semanas	96,10 ± 13,37	96,34 ± 11,48	99,16 ± 13,75
A las 10 semanas	95,45 ± 13,41	96,26 ± 11,46	98,88 ± 14,07
A las 12 semanas	94,50 ± 13,07	95,73 ± 11,61	99,78 ± 13,67
Diferencia en el cambio de contorno (cm) a las 12 semanas	4,40	3,55	0,72

Tabla 16. Cambio en el IMC desde el inicio hasta el final del estudio en cada intervalo de dos semanas para la totalidad de los tres grupos. (Véase el Figura 5 relacionada)

5

Período del estudio	IMC en kg/m ²		
	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	32,99 ± 2,68	32,77 ± 2,83	33,36 ± 3,72
A las 2 semanas	32,44 ± 2,67	32,55 ± 2,87	33,24 ± 3,77
A las 4 semanas	32,19 ± 2,78	32,33 ± 2,84	33,30 ± 3,74
A las 6 semanas	31,98 ± 2,78	32,22 ± 2,89	33,14 ± 3,64
A las 8 semanas	31,78 ± 2,73	32,09 ± 2,98	33,17 ± 3,79
A las 10 semanas	31,47 ± 2,83	32,11 ± 2,92	33,09 ± 3,79
A las 12 semanas	30,96 ± 2,79	31,89 ± 2,92	33,49 ± 3,72
Diferencia en el IMC (kg) a las 12 semanas	2,06	0,88	-0,13
Significación (Inicio-semana)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,216
Estimación del efecto	65,3 %	48,5 %	4,8 %

Interpretación para el IMC

10 La fórmula activa mostró una caída significativa del IMC de 2,06 kg/m². El HCA activo mostró una caída significativa del IMC de 0,88 kg/m² y el placebo mostró un ligero, pero insignificante aumento del IMC. La fórmula activa y el HCA activo mostraron un cambio significativo respecto al valor inicial, en comparación con el placebo, según los cálculos de ANCOVA.

15 Al observar la estimación del análisis de los efectos del IMC, se encontró que la fórmula activa tuvo el mejor factor de fiabilidad (67,3 %) seguido por el HCA activo (48,5 %) y el placebo (4,8 %). Por lo tanto, se puede concluir que la fórmula activa tiene una probabilidad superior de inducir una disminución del IMC que el HCA activo y el placebo. También se puede concluir que el HCA activo tiene una probabilidad más elevada de inducir una disminución del IMC que el placebo.

20 Se llevó a cabo otro análisis sobre la variable de IMC, pues se recogieron datos en intervalos de 2 semanas, y no solo al inicio y al final del estudio. Se encontró que el cambio en el IMC fue lineal para los grupos de fórmula activa y HCA activo, mientras que no fue lineal para el grupo placebo calculado mediante ANOVA con medidas repetidas.

7.2.3 Conclusiones sobre la eficacia

Se encontró que la reducción significativa de la grasa corporal y la pérdida significativa de peso corporal del 6,18 % por el grupo de fórmula activa cumplieron los objetivos principales de eficacia del estudio.

En el análisis de los datos de eficacia para el HCA activo, se encontró que la grasa corporal se redujo significativamente, cumpliendo así un objetivo principal de eficacia. Aunque el peso corporal se redujo significativamente, la reducción de solo el 2,91 % no fue suficiente para cumplir el objetivo principal de eficacia de una reducción de peso corporal del 5 %.

Además, el grupo de fórmula activa y los grupos de HCA activo también mostraron una reducción significativa del contorno abdominal, enumerada como un objetivo secundario de eficacia.

Por otra parte, ambos grupos activos también mostraron una disminución de la presión arterial diastólica y AST que indicaba, en términos generales, un mejor perfil metabólico.

7.3 Población de estudio y valores iniciales

7.3.1 Disposición de los sujetos y poblaciones analíticas

De los 165 sujetos que fueron examinados, 49 fueron descartados y 116 fueron repartidos aleatoriamente en el estudio.

Se repartieron aleatoriamente estos 116 sujetos en tres grupos, usando un programa de aleatorización suministrado por el patrocinador. La disposición de estos sujetos se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17. Disposición de los sujetos inscritos

Estado de los sujetos	Fórmula activa	HCA activo	Placebo	Total
Perdido durante el seguimiento	1 (2,56 %)	-	3 (7,89 %)	4 (3,45 %)
Finalización temprana debido a uno o varios hechos adversos	-	-	-	-
Finalización temprana por otras razones	8 (20,51 %)	7 (17,95 %)	6 (15,78 %)	21 (18,1 %)
Estudio completado	30 (76,92 %)	32 (82,05 %)	29 (76,32 %)	91 (78,4 %)
Total	39 (100,0 %)	39 (100,0 %)	38 (100,0 %)	116 (100,0 %)
Valor de p	$\chi^2 = 3,216, p = 0,522$			

Aunque el grupo de HCA activo tuvo menos miembros que no completaron el estudio que el grupo de placebo (7 frente a 9, respectivamente), estas diferencias no son estadísticamente significativas. La fórmula activa tuvo el mismo número de miembros que no completaron el estudio que el grupo placebo (9 frente a 9).

La población por protocolo consistió en 91 sujetos (78,4 %) que fueron repartidos aleatoriamente en tres grupos (30 de fórmula activa frente a 32 de HCA activo frente a 29 de placebo).

7.3.2 Valores iniciales y características demográficas de los sujetos

Como control de la aleatorización equitativa de los sujetos, se compararon las variables demográficas, de seguridad y de eficacia entre la fórmula activa, el HCA activo y el grupo placebo. La Tabla 18 resume las características de los sujetos al inicio (definidas como la media de los valores en las visitas de evaluación selectiva y aleatorización).

Las variables numéricas se resumen en el formato:

Media \pm Desviación estándar
Mediana (Mínimo – Máximo).

Las variables categóricas se muestran como recuentos y porcentajes del total en el grupo de productos. Los valores de p de la última columna de la tabla indican si existe una diferencia significativa entre los grupos activo y placebo, calculada mediante ANOVA. Los valores de p nominalmente significativos ($p < 0,05$) se destacan en negrita.

Tabla 18. Valores iniciales y características demográficas de los sujetos (Sujetos que completaron el estudio)

Variable	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)	valor de p
Variables demográficas				
Edad en años	36,73 ± 8,34 37 (19-55)	37,59 ± 7,92 38 (20-50)	34,66 ± 8,41 33 (20-58)	0,321
Género				0,310
Mujer	8 (26,6 %)	10 (31,3 %)	13 (44,8 %)	
Hombre	22 (73,3 %)	22 (68,7 %)	16 (55,2 %)	
Identidad étnica				
Caucásica	-	-	-	-
Negra	-	-	-	-
Asiática	30 (100,0 %)	32 (100,0 %)	29 (100,0 %)	-
Americana	-	-	-	-
India	-	-	-	-
Otras	-	-	-	-
Ejercicio en el trabajo				0,272
Sedentario	7 (23,3 %)	6 (18,8 %)	10 (34,5 %)	
Leve	18 (60,0 %)	14 (43,8 %)	10 (34,5 %)	
Moderado	5 (16,7 %)	10 (31,3 %)	9 (31,0 %)	-
Pesado	-	2 (6,3 %)	-	
Exploración física y signos vitales				
Altura (m)	1,59 ± 0,09 1,58 (1,46-1,80)	1,59 ± 0,08 1,60 (1,45-1,75)	1,62 ± 0,08 1,63 (1,48-1,78)	0,303
IMC (kg/m ²)	32,88 ± 2,73 32,39 (28,5-38,75)	32,77 ± 2,83 32,93 (27,7-38,8)	33,23 ± 3,81 32,9 (28,02-38,65)	0,157
Variable	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)	valor de p
FC (pulsaciones/min)	79,10 ± 9,27 76 (66-104)	79,09 ± 10,68 78 (59-100)	80,28 ± 8,34 80 (66-100)	0,860
PA sistólica mm Hg	123,87 ± 13,77 120 (95-154)	122,19 ± 12,63 120 (104-160)	123,26 ± 11,81 120 (106-160)	0,871
PA diastólica mm Hg	83,63 ± 8,87 80 (69-100)	83,00 ± 9,91 80 (60-100)	80,34 ± 9,29 80 (65-100)	0,365
ECG				
Normal	30 (100 %)	32 (100 %)	29 (100 %)	
Anómalo	-	-	-	

ES 2 463 090 T3

Valores de laboratorio de seguridad				
Hematocrito	39,71 ± 3,69 38 (34,1-47,2)	39,24 ± 3,71 39,2 (31,5-46,6)	40,45 ± 3,64 40 (34,50-51,30)	0,442
Hemoglobina	13,07 ± 2,02 12,4 (10,7-17,1)	13,14 ± 1,74 13,5 (9,9-16,8)	13,80 ± 2,01 13,8 (11,20-18,4)	0,279
Na	141,07 ± 3,20 142 (127-145)	141,81 ± 2,78 142 (135-149)	140,21 ± 3,74 140 (130-148)	0,162
K	4,53 ± 0,38 4,5 (3,8-5,3)	4,51 ± 0,39 4,6 (3,70-5,30)	4,55 ± 0,36 4,5 (4,0-5,40)	0,920
Cl	105,30 ± 7,32 101,5 (99-135)	105,72 ± 4,39 105,5 (100-113)	106,14 ± 4,43 107,0 (98-113)	0,845
Creatinina	0,87 ± 0,17 0,9 (0,4-1,1)	0,87 ± 0,19 0,9 (0,50-1,20)	0,89 ± 0,21 0,9 (0,4-1,30)	0,949
NUS	17,44 ± 5,22 16,5 (6,28-32)	17,48 ± 3,87 17,5 (9,30-26,0)	18,34 ± 7,19 16 (10,0-36,0)	0,778
Ca	9,01 ± 0,35 9,1 (8,2-9,6)	9,25 ± 1,46 9,1(8,10-17,0)	9,03 ± 0,49 9,0 (8,10-10,00)	0,460
AST	27,87 ± 10,69 27 (12-69)	27,41 ± 6,76 27(17-40)	28,17 ± 6,98 29 (12-43)	0,936
ALT	31,42 ± 12,30 28 (19-63)	34,72 ± 12,14 32 (17-71)	42,07 ± 17,16 38 (17-82)	0,016
FA	95,63 ± 21,91 101,5 (48-152)	95,41 ± 21,02 100,0 (45-123)	90,45 ± 19,03 96 (52-122)	0,555
Bilirrubina total	0,43 ± 0,32 0,23 (0,1-1,0)	0,36 ± 0,25 0,21 (0,1-1,20)	0,67 ± 0,65 0,6 (0,10-3,20)	0,018
Ácido úrico	4,78 ± 0,91 4,45 (3,8-7,3)	4,62 ± 1,06 4,3 (3,3-7,6)	5,10 ± 1,36 4,8 (1,8-8,3)	0,241
TSH	1,72 ± 1,33 1,60 (0,15-5,53)	2,18 ± 1,47 1,78 (0,3-6,4)	2,19 ± 1,24 1,78 (0,3-5,2)	0,299
Amilasa	45,21 ± 13,17 42 (30-81)	45,31 ± 15,09 41,5 (30-89)	45,79 ± 14,69 42 (23-87)	0,986
Variable	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)	valor de p
RGB	8.993,33 ± 1.364,81 8.900 (6.800–13.200)	9.034,38 ± 1.580,45 8.500 (7.000–1.3700)	8.951,72 ± 1.452,98 8.800 (5.900–13.100)	0,976
VARIABLES PRIMARIAS DE EFICACIA				
Peso, kg	84,20 ± 11,64 83,37 (68,8-106,9)	83,07 ± 10,92 82,38 (66,57-112,0)	87,63 ± 12,14 85,46 (68,10-109,8)	0,285
Masa grasa en gramos	32.810,37 ± 7.024,79 32.364,5 (19.908,0–46.185,0)	30.942,46 ± 5.916,88 31.180,35 (16.682,5–42.065,5)	33.399,41 ± 8.457,21 33.355,9 (17.978,0–47.647,30)	0,376

Variables secundarias de eficacia				
Masa magra en gramos	46.388,46 ± 9.334,98 43.496,6 (33.651,0–62.982)	47.389,06 ± 10.755,03 44.565,5 (30.390–69.278,10)	49.707,05 ± 8.748,72 50.189,40 (38.870,0–67.210,0)	0,407
Densidad ósea	1,144 ± 0,102 1,15 (0,985-1,307)	1,154 ± 0,119 1,17 (0,934-1,382)	1,205 ± 0,143 1,18 (0,956-1,597)	0,133
Contorno abdominal	98,90 ± 13,40 99,75 (72,5-130)	99,28 ± 12,17 99,75 (81,0-127,0)	100,50 ± 13,39 99,0 (75,50-129,0)	0,945
Colesterol total	181,97 ± 25,64 183 (117-256)	172,00 ± 29,52 177 (108-221)	183,93 ± 30,68 183 (126-249)	0,220
Triglicéridos	155,30 ± 40,42 145 (82-269)	155,25 ± 45,19 146,5 (69-274)	164,41 ± 62,39 143 (59-319)	0,719
LDL	112,33 ± 18,87 108,5 (67-161)	103,94 ± 25,71 106 (51-168)	113,07 ± 26,77 109 (78-170)	0,256
VLDL	30,78 ± 8,03 28,5 (16,4-53,8)	30,95 ± 9,05 29,1 (13,80-54,80)	32,71 ± 12,47 32,0 (11,80-63,80)	0,713
HDL	38,30 ± 7,06 41,5 (21-48)	35,93 ± 8,14 40,0 (15,0-44,0)	37,83 ± 6,16 41,0 (26,0-46,0)	0,395
Glucosa en sangre	83,90 ± 19,38 85,5 (70-124)	87,09 ± 8,22 85,0 (70-106)	87,72 ± 10,51 87,0 (70-113)	0,909
Insulina	19,47 ± 9,59 17,50 (6,8-45)	19,19 ± 10,53 17,25 (6,20-47,0)	19,86 ± 13,74 15,70 (4,40-54,0)	0,974
HOMA-IR	4,22 ± 2,21 3,813 (1,39-10,98)	4,15 ± 2,37 3,61 (1,25-11,11)	4,26 ± 3,03 3,18 (1,00-13,04)	0,987
Apetito (puntuación de EVA)	7,47 ± 3,87 7,10 (1-12)	8,20 ± 4,05 8,80 (0-12)	8,94 ± 3,98 12,20 (1-12)	0,370
Puntuación de calidad de vida (total)	34,50 ± 16,94 36,0 (2-72)	35,22 ± 25,55 35,0 (0-76)	32,41 ± 22,86 35,0 (0-74)	0,879

7.3.3 Interpretación

- 5 Como no se había administrado ningún producto en ninguna de las evaluaciones iniciales, cabía esperar que inicialmente las características de los sujetos fueran similares entre los grupos, y esto es lo que se encontró en general.
- 10 Las únicas diferencias significativas entre los grupos de productos fueron ALT y bilirrubina total ligeramente inferiores en los grupos activos en comparación con el grupo placebo (fórmula activa: 31,42 U/l de ALT y 0,43 mg/dl de bilirrubina total; HCA activo: 34,72 U/l de ALT y 0,36 mg/dl de bilirrubina total; placebo: 42,07 u/l de ALT y 0,67 mg/dl de bilirrubina total, $p = 0,016$ y $0,018$, respectivamente). Esta diferencia se puede deber a fluctuaciones aleatorias - 2 diferencias no serían un hecho inesperado en 41 pruebas significativas.
- 15 Los grupos activos tenían un menor peso corporal (fórmula activa: 84,20 kg, HCA activo: 83,07 kg y placebo: 87,63 kg), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0,285$).

7.4 Análisis de seguridad

20 7.4.1 Hechos adversos

No se observaron hechos adversos graves en este estudio.

La Tabla 19 enumera cada uno de los hechos adversos informados durante este estudio de los sujetos que lo completaron. Las Tablas 20, 21 y 22 enumeran la gravedad y la relación probable con cada grupo de cada hecho adverso.

5 **Tabla 19. Hechos adversos informados por cada grupo para los sujetos que completaron el estudio**

HECHOS ADVERSOS	Fórmula activa	HCA activo	Placebo	Total
Estreñimiento			1	1
Dolor de cabeza antes de lo habitual			1	1
Dolor de pies y tobillos			1	1
Dolor de espalda	1	1		
Forúnculos en las piernas debidos al calor			1	1
Estreñimiento		1		1
Tos seca, resfriado grave y obstrucción nasal		1		1
Sequedad bucal			1	1
Fiebre durante 2 días		1		1
Problema gástrico			1	1
Gastritis		1		1
Gastritis, dolor de espalda	1			1
Aumento del apetito		1		1
Períodos irregulares			1	1
Irritación en el pecho		1		1
Dolor de articulaciones, gastritis			1	1
Dolor de rodillas			1	1
Dolor de piernas y espalda	1			1
Dolor de piernas	1		1	2
Dolor de piernas, mareos	1			1
Diarrea		2		2
Diarrea y molestias estomacales			1	1
Dolor de cuello	1			1
Palpitaciones durante 5-10 minutos todos los días por la mañana	1			1
Irritación cutánea, asma	1			1
Cansancio	1		1	2
Cansancio, dolor de cabeza, mareos			2	2
Cansancio, tensión, gastritis		1		1
Debilidad			1	1

Tabla 20. Hechos adversos, por grupo de productos – Fórmula activa

Sujeto Nº	Nº de sujetos	Descripción del hecho	Gravedad	Relación
1	49	Dolor de piernas y espalda	Leve	Sin relación
2	6	Cansancio	Leve	Probable
3	13	Gastritis, dolor de espalda	Grave	Cierta

4	39	Dolor de cuello	Moderada	Sin relación
5	40	Irritación cutánea, asma	Grave	Sin relación
6	41	Dolor de espalda	Moderada	Probable
7	87	Palpitaciones durante 5-10 minutos todos los días por la mañana y estreñimiento	Leve	Cierta
8	97	Dolor de piernas	Moderada	Probable
9	111	Dolor de piernas, mareos	Leve	Probable

Tabla 21. Hechos adversos, por grupo de productos – HCA activo

Sujeto N°	N° de sujetos	Descripción del hecho	Gravedad	Relación
1	48	Irritación en el pecho	Moderada	Probable
2	50	Gastritis	Moderada	Probable
3	12	Fiebre durante 2 días	Moderada	Sin relación
4	14	Diarrea	Moderada	Sin relación
5	16	Diarrea	Moderada	Sin relación
6	42	Dolor de espalda	Moderada	Probable
7	47	Cansancio, tensión, gastritis	Grave	Probable
8	44	Tos seca, resfriado grave y obstrucción nasal	Grave	Sin relación
9	110	Estreñimiento	Grave	Probable
10	83	Aumento del apetito	Moderada	Probable

Tabla 22. Hechos adversos, por grupo de productos – Placebo

Sujeto N°	N° de sujetos	Descripción del hecho	Gravedad	Relación
1	8	Debilidad	Moderada	Sin relación
2	7	Períodos irregulares	Moderada	Sin relación
3	37	Sequedad bucal	Moderada	Probable
4	46	Dolor de pies y tobillos	Grave	Sin relación
5	86	Cansancio	Leve	Probable
6	53	Dolor de rodillas	Muy grave	Probable
7	80	Dolor de articulaciones, gastritis	Moderada	Probable
8	89	Problema gástrico	Moderada	Probable
9	98	Dolor de piernas	Moderada	Probable
10	74	Estreñimiento	Moderada	Probable
11	77	Cansancio, dolor de cabeza, mareos	Leve	Probable
12	78	Cansancio, dolor de cabeza, mareos	Leve	Probable
13	75	Diarrea y molestias estomacales	Moderada	Probable
14	76	Dolor de cabeza antes de lo habitual	Moderada	Sin relación
15	85	Forúnculos en las piernas debidos al calor	Grave	Probable

Los sujetos de la población por protocolo experimentaron un total de 34 hechos adversos. De estos, el grupo placebo informó sobre 15 hechos adversos. El grupo de la fórmula activa informó sobre 9 hechos adversos y el grupo de HCA activo informó sobre 10 hechos adversos. No hubo significación entre los tres grupos ($p = 0,193$) ni hubo significación al comparar el grupo de fórmula activa con el placebo ($p = 0,089$) y el HCA activo con el placebo ($p = 0,179$).

A pesar de que no hubo diferencias significativas entre los tres grupos, se observó una tendencia general mediante la que los hechos adversos se pueden agrupar en dos categorías principales: dolor en las articulaciones y gastritis. Sin embargo, estos hechos aparecieron en los tres grupos, y no se pueden atribuir a ningún grupo en concreto.

Los hechos adversos no fueron los responsables de ninguna de las terminaciones prematuras de ninguno de los sujetos de ninguno de los grupos

7.4.2 Valores de laboratorio de seguridad y signos vitales

Las Tablas 23, 24, 25 y 26 resumen el cambio en los valores de laboratorio de seguridad desde el inicio hasta el final del estudio (semana 12) para cada grupo de productos. El valor inicial se define como la media de los valores disponibles de la visita de evaluación selectiva y/o aleatorización (antes de la dispensación del producto de estudio).

Las variables se resumen en el formato:

Media \pm Desviación estándar

Para las tablas correspondientes a la exploración física y los signos vitales, los datos de significación se representan en la fila más inferior de las tablas (estos se han calculado mediante ANOVA con medidas repetidas). Para las tablas correspondientes a los valores de laboratorio de seguridad, los superíndices no idénticos son significativos a $p < 0,05$, los superíndices idénticos son significativos usando la prueba de la t de Student con la corrección de Bonferroni.

Este resumen se basa en los sujetos que han completado el estudio.

Tabla 23. Hemodinámica (Frecuencia cardiaca)

Período del estudio	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	79,10 \pm 9,27	79,09 \pm 10,68	80,28 \pm 8,35
A las 2 semanas	77,27 \pm 10,80	77,75 \pm 10,06	78,76 \pm 9,03
A las 4 semanas	77,37 \pm 10,93	80,44 \pm 8,36	79,32 \pm 9,81
A las 6 semanas	76,80 \pm 7,85	76,75 \pm 7,91	77,52 \pm 7,51
A las 8 semanas	76,33 \pm 8,21	76,28 \pm 10,89	77,75 \pm 10,05
A las 10 semanas	76,17 \pm 8,29	76,78 \pm 8,85	75,97 \pm 8,66
A las 12 semanas	75,20 \pm 7,22	74,06 \pm 7,93	74,76 \pm 6,25
Significación mediante ANOVA con medidas repetidas	$p = 0,582$	$p = 0,031$	$p = 0,115$

Tabla 24. Hemodinámica (Presión arterial sistólica)

Período del estudio	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	123,87 \pm 13,77	122,19 \pm 12,64	123,28 \pm 11,81
A las 2 semanas	121,97 \pm 10,89	122,56 \pm 10,56	122,38 \pm 12,01
A las 4 semanas	122,27 \pm 11,41	121,13 \pm 10,05	124,04 \pm 12,82
A las 6 semanas	119,30 \pm 12,15	118,63 \pm 12,32	119,41 \pm 11,66
A las 8 semanas	118,43 \pm 11,05	118,66 \pm 12,79	121,71 \pm 9,06
A las 10 semanas	118,80 \pm 9,41	118,56 \pm 12,06	120,00 \pm 11,51
A las 12 semanas	122,53 \pm 12,83	117,97 \pm 9,23	120,45 \pm 12,05
Significación mediante ANOVA con medidas repetidas	$p = 0,125$	$p = 0,302$	$p = 0,158$

Tabla 25. Hemodinámica (Presión arterial diastólica)

Periodo del estudio	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Inicio	83,63 ± 8,86	83,00 ± 9,91	80,34 ± 9,29
A las 2 semanas	78,73 ± 9,68	79,88 ± 7,62	80,28 ± 10,94
A las 4 semanas	83,13 ± 9,41	79,06 ± 9,19	81,79 ± 8,49
A las 6 semanas	79,87 ± 9,83	79,22 ± 9,85	79,24 ± 9,25
A las 8 semanas	78,00 ± 9,63	78,31 ± 10,16	79,11 ± 8,49
A las 10 semanas	78,27 ± 8,58	78,31 ± 10,16	78,41 ± 7,82
A las 12 semanas	79,63 ± 9,81	77,00 ± 6,85	78,41 ± 10,64
Significación mediante ANOVA con medidas repetidas	p = 0,012	p = 0,016	p = 0,755

Tabla 26. Valores de laboratorio de seguridad

Variable/periodo de tiempo	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Hematocrito	Inicio	39,71 ± 3,69 ^a	39,24 ± 3,71 ^a
	A las 12 semanas	40,88 ± 4,01 ^b	40,33 ± 3,60 ^a
Glucosa en ayunas	Inicio	83,90 ± 19,38 ^a	87,09 ± 8,22 ^a
	A las 12 semanas	86,27 ± 7,79 ^a	83,94 ± 7,81 ^a
Insulina	Inicio	19,47 ± 9,59 ^a	19,19 ± 10,53 ^a
	A las 12 semanas	21,73 ± 12,31 ^a	21,07 ± 12,04 ^a
Densidad ósea	Inicio	1,144 ± 0,102 ^a	1,154 ± 0,119 ^a
	A las 12 semanas	1,154 ± 0,087 ^a	1,151 ± 0,111 ^a
HOMA-IR	Inicio	4,22 ± 2,21 ^a	4,15 ± 2,37 ^a
	A las 12 semanas	4,71 ± 2,79 ^a	4,18 ± 2,59 ^a
Hemoglobina	Inicio	13,07 ± 2,02 ^a	13,14 ± 1,74 ^a
	A las 12 semanas	13,24 ± 1,94 ^a	13,09 ± 1,68 ^a
RGB	Inicio	8993,33 ± 1364,81 ^a	9034,38 ± 1580,45 ^a
	A las 12 semanas	8590,00 ± 1176,01 ^a	8125,81 ± 855,17 ^b
Na	Inicio	141,07 ± 3,20 ^a	141,81 ± 2,78 ^a
	A las 12 semanas	138,87 ± 2,32 ^b	139,26 ± 2,76 ^b
K	Inicio	4,53 ± 0,38 ^a	4,51 ± 0,39 ^a
	A las 12 semanas	4,48 ± 0,27 ^a	4,43 ± 0,38 ^a
Cl	Inicio	105,30 ± 7,32 ^a	105,72 ± 4,39 ^a
	A las 12 semanas	104,53 ± 4,04 ^a	104,45 ± 3,92 ^a
Creatinina	Inicio	0,87 ± 0,17 ^a	0,87 ± 0,19 ^a
	A las 12 semanas	0,89 ± 0,16 ^a	0,84 ± 0,19 ^a
NUS	Inicio	17,44 ± 5,22 ^a	17,48 ± 3,87 ^a
	A las 12 semanas	16,73 ± 3,52 ^a	17,05 ± 4,16 ^a

AST	Inicio	27,87 ± 10,69 ^a	27,41 ± 6,76 ^a	28,17 ± 6,98 ^a
	A las 12 semanas	24,40 ± 6,45 ^a	23,29 ± 7,26 ^b	25,07 ± 7,29 ^a
ALT	Inicio	31,42 ± 12,30 ^a	34,72 ± 12,14 ^a	42,07 ± 17,16 ^a
	A las 12 semanas	30,71 ± 12,74 ^a	31,61 ± 11,29 ^a	39,00 ± 17,41 ^a
FA	Inicio	95,63 ± 21,91 ^a	95,41 ± 21,02 ^a	90,45 ± 19,03 ^a
	A las 12 semanas	95,06 ± 16,94 ^a	93,58 ± 17,29 ^a	93,03 ± 18,18 ^a
Bilirrubina total	Inicio	0,43 ± 0,32 ^a	0,36 ± 0,25 ^a	0,67 ± 0,65 ^a
	A las 12 semanas	0,38 ± 0,30 ^a	0,34 ± 0,24 ^a	0,60 ± 0,47 ^a
Ácido úrico	Inicio	4,78 ± 0,91 ^a	4,62 ± 1,06 ^a	5,10 ± 1,36 ^a
	A las 12 semanas	4,76 ± 1,11 ^a	4,56 ± 1,04 ^a	4,89 ± 1,40 ^a
TSH	Inicio	1,72 ± 1,33 ^a	2,18 ± 1,47 ^a	2,19 ± 1,24 ^a
	A las 12 semanas	1,65 ± 0,83 ^a	1,92 ± 0,76 ^a	1,94 ± 0,84 ^a
Amilasa	Inicio	45,21 ± 13,17 ^a	45,31 ± 15,09 ^a	45,79 ± 14,69 ^a
	A las 12 semanas	43,72 ± 15,48 ^a	46,13 ± 19,54 ^a	45,55 ± 16,22 ^a

Tres de las variables del examen físico sufrieron cambios estadísticamente significativos desde el inicio hasta el final del estudio:

- 5 a. **disminución de 3,9 latidos/min en la frecuencia cardiaca** en el grupo de fórmula activa;
- b. **disminución de 4 mm Hg en la presión arterial diastólica** en el grupo de fórmula activa;
- c. **disminución de 6 mm Hg en la presión arterial diastólica** en el grupo de HCA activo.

10 El cambio observado en la frecuencia cardiaca no fue clínicamente significativo, pues los valores medios se encuentran dentro del intervalo normal para la totalidad de los tres grupos al final del estudio. A pesar de que hubo una disminución significativa en la frecuencia cardiaca del HCA activo, esta se puede atribuir a fluctuaciones aleatorias. Desde una perspectiva de seguridad, no hubo cambios clínicamente significativos en la presión arterial diastólica en el grupo de fórmula activa y el grupo de HCA activo.

15 Por otra parte, la comparación entre las variables anteriores con las variables de placebo correspondientes no fue estadísticamente significativa.

Ocho de las variables de laboratorio de seguridad sufrieron cambios estadísticamente significativos desde el inicio hasta el final del estudio:

- 20 a. **disminución de 2,2 mEq/l de Na** en el grupo de fórmula activa;
- b. **disminución de 2,55 mEq/l de Na** en el grupo de HCA activo;
- c. **disminución de 1,86 mEq/l de Cl** en el grupo de placebo;
- d. **disminución de 4,12 u/l de AST** en el grupo de HCA activo;
- 25 e. **aumento del 1,17 % de hematocrito** en el grupo de fórmula activa;
- f. **aumento de 8,31 µu/ml de insulina** en el grupo placebo;
- g. **aumento de 1,59 en HOMA-IR** en el grupo placebo;
- h. **disminución de 908,57 miles/µl en el recuento de los glóbulos blancos (RGB)** en el grupo de HCA activo.

30 Al comparar las variables anteriores con las variables correspondientes de placebo, se constató que no hubo significación estadística para el Na, Cl, hematocrito ni AST. Sin embargo, el grupo de HCA activo mostró una disminución significativa en el RGB.

35 Desde una perspectiva de seguridad, los cambios observados no fueron clínicamente significativos, pues los valores medios para el Na, Cl, AST y RGB están dentro del intervalo normal para la totalidad de los tres grupos al final del estudio. El aumento de hematocrito en el grupo de fórmula activa se puede atribuir a la variabilidad entre observadores y, por lo tanto, tampoco es clínicamente significativo desde una perspectiva de la seguridad.

El aumento de la insulina y el consiguiente aumento de HOMA-IR en el grupo de placebo se pueden atribuir a unos pocos valores atípicos en el grupo de placebo. Se han identificado tres valores atípicos y sus datos son los siguientes:

- 5 a. el sujeto N° 54 tenía un valor inicial de insulina de 31 $\mu\text{u/ml}$ y un valor de insulina al final del estudio de 66 $\mu\text{u/ml}$;
- b. el sujeto N° 89 tenía un valor inicial de insulina de 14,2 $\mu\text{u/ml}$ y un valor de insulina al final del estudio de 49,2 $\mu\text{u/ml}$;
- 10 c. el sujeto N° 113 tenía un valor inicial de insulina de 20 $\mu\text{u/ml}$ y un valor de insulina al final del estudio de 46 $\mu\text{u/ml}$.

Si se descartan estos valores atípicos, entonces los aumentos de insulina y HOMA-IR también se convertirán en insignificantes para el grupo de placebo.

15 7.4.3 Conclusiones de seguridad

Cuatro valores de seguridad mostraron cambios medios nominalmente significativos desde el inicio hasta el final del estudio en el grupo de fórmula activa (disminución del pulso, presión arterial diastólica, Na y un aumento de hematocrito).

20 Cuatro valores de seguridad mostraron cambios medios nominalmente significativos desde el inicio hasta el final del estudio en el grupo de HCA activo (disminución de la presión arterial diastólica, AST, Na y RGB).

25 Tres valores de seguridad mostraron cambios medios nominalmente significativos desde el inicio hasta el final del estudio en el grupo de placebo (aumento de insulina y HOMA-IR y disminución de CI).

30 No hubo diferencias significativas entre los grupos activos y el grupo placebo para ninguna de las variables a excepción del RGB. El grupo de HCA activo mostró una disminución en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el placebo. Sin embargo, este cambio no fue de una magnitud clínicamente importante.

En general, este estudio no dio razones para preocuparse en materia de seguridad.

7.4.4 Análisis de la eficacia

35 Además, el grupo de fórmula activa y los grupos de HCA activo también mostraron una reducción significativa del contorno abdominal, enumerada como un objetivo secundario de eficacia.

40 Por otra parte, ambos grupos activos también mostraron una disminución de la presión arterial diastólica y AST, indicando, en términos generales, un mejor perfil metabólico.

7.5 Cumplimiento

45 El cumplimiento se analizó desde el inicio hasta el final del estudio y también para cada período de dos semanas. El porcentaje de cumplimiento del período total y del período de tiempo de 2 semanas (inicio hasta el final del estudio) se calculó de la siguiente manera:

- a. se dividió el número de píldoras devueltas entre las píldoras totales dispensadas durante el período correspondiente;
- 50 b. luego se restó el número anterior a 1 y se multiplicó el número resultante por 100.

La Tabla 27 resume estas medidas del cumplimiento y las compara entre los grupos de productos. Los datos numéricos se presentan en el siguiente formato:

Media \pm Desviación estándar

55

Tabla 27. Cumplimiento (%) por producto (a partir del recuento de productos devueltos)

Período del estudio	Fórmula activa (n = 30)	HCA activo (n = 32)	Placebo (n = 29)
Semana 2	84,53 \pm 17,71	84,11 \pm 10,64	85,68 \pm 16,45
Semana 4	84,44 \pm 17,57	86,02 \pm 8,27	88,36 \pm 10,97
Semana 6	79,39 \pm 22,49	84,67 \pm 11,97	89,60 \pm 10,92
Semana 8	90,74 \pm 7,34	88,88 \pm 8,86	89,89 \pm 9,71

Semana 10	87,22 ± 10,17	85,89 ± 16,99	94,06 ± 6,85
Semana 12	90,16 ± 15,85	90,75 ± 11,33	88,50 ± 21,04
Inicio hasta final del estudio	86,08 ± 6,10	86,72 ± 5,88	89,35 ± 7,60

Los tres grupos tuvieron un alto nivel de cumplimiento cada 2 semanas. Esto también se observó al considerar el período de tiempo desde el inicio hasta el final del estudio.

5 En general, el cumplimiento fue muy bueno y adecuado para los fines del presente estudio.

7.6 Información adicional sobre el estudio

10 El presente apartado describe el diseño del estudio, los métodos de gestión de datos, los parámetros estudiados y los métodos estadísticos usados. Se presentan los resultados en forma de tablas resumen y gráficas con los niveles de significación, tamaño del efecto e interpretaciones.

7.6.1 Descripción del diseño del estudio

15 7.6.1.1 Propósito, objetivo y criterios de valoración del estudio

El propósito del presente estudio es evaluar la eficacia y la seguridad de dos productos de pérdida de peso experimentales en comparación con el placebo durante un período de 12 semanas en adultos con sobrepeso y obesos sanos.

20 A continuación, se resumen los objetivos específicos y los criterios de valoración correspondientes. Todos los efectos se definen como cambios en 12 semanas desde el inicio hasta el final del estudio. Todos los objetivos de eficacia y de seguridad implican la comparación de los suplementos activos con el placebo, con respecto a cada uno de los siguientes criterios de valoración.

25 *Criterios de valoración principales de la eficacia*

- Reducción de la masa grasa en la exploración por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) entre el inicio y la visita a las 12 semanas, y pérdida del 5 % o más del peso corporal a las 12 semanas.

30 *Criterios de valoración secundarios de la eficacia*

- Mejora de la composición corporal, aumento de la masa magra y mejora de la densidad ósea medida mediante exploración por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA);
- reducción del contorno abdominal;
- mejores perfiles de lípidos;
- reducción de la resistencia a la insulina calculada mediante el método HOMA-IR;
- capacidad para mantener una dieta de pérdida de peso y/o una disminución del apetito;
- mejora de la calidad de vida basándose en el cuestionario de calidad de vida (CCV).

40 *Criterios de valoración principales de la seguridad*

- Exploración física (RC, PAS, PAD);
- valores de laboratorio de seguridad (recuento sanguíneo completo (RSC), NUS, electrolitos, glucosa, creatinina, calcio, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, ácido úrico, análisis de orina, colesterol, triglicéridos, TSH, HbA1c, prueba de embarazo (mujeres), amilasa).

Parámetros secundarios de seguridad

- Hechos adversos.

7.6.1.2 Estructura del estudio

Se trata de un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, paralelo, prospectivo de tres grupos.

7.6.1.3 Descripción del estudio

En el estudio participaron hombres y mujeres adultos sanos del grupo de edad de los 18 a 60 años, que tenían valores de IMC entre 28 y 40 kg/m².

5 Todos los sujetos fueron preseleccionados en visitas sobre el terreno; los candidatos potenciales fueron llamados para una selección y evaluación inicial tras obtener el consentimiento informado. Los sujetos aceptables se incluyeron y repartieron aleatoriamente en los tres grupos (proporción 1:1:1) para recibir fórmula activa, HCA activo o placebo durante 12 semanas. De acuerdo con el protocolo, las evaluaciones de eficacia y seguridad se realizaron al inicio del estudio, en la semana 2, en la semana 4, en la semana 6, en la semana 8, en la semana 10 y en la semana 12.

10 El estudio fue aprobado por los respectivos comités de IRB/ética de los centros en los que se llevó a cabo el estudio: 1. St. Johns Medical College Hospital, Bangalore, India; y 2. M. S. Ramiah Medical College Hospital, Bangalore, India.

7.6.1.4 Protocolo de la prueba

15 La Tabla 28 resume las actividades realizadas en cada visita del estudio. En el protocolo, se proporciona una descripción completa de las actividades de cada visita.

Tabla 28. Actividades realizadas en cada visita

	Evaluación selectiva Semana -1	Inicio Semana 0	Semana +2	Semana +4	Semana +6	Semana +8	Semana +10	Semana + 12
Consentimiento	x							
Datos demográficas	x							
Exclusión/inclusión	x	x						
Historial/ medicación concomitante	x							
Exploración física	x							x
EKG	x							x
Instrucciones del dietista		x						
Peso, contorno, IMC, FC, pulso	(IMC)	x	x	x	x	x	x	x
DEX		x						x
Laboratorio habitual ¹	x							x
Perfil de lípidos	x							x
Insulina/glucosa	x							x
Apetito/saciedad (EVA)		x			x			
Calidad de vida (CDV)		x						x
Nivel de ejercicio		x	x	x	x	x	x	x
Revisión diaria/cumplimiento			x	x	x	x	x	x
Hechos adversos/ medicaciones concomitantes			x	x	x	x	x	x
Recuento de píldoras			x	x	x	x	x	x
Compuesto del estudio dispensado		x	x	x	x	x	x	

Las visitas tras la visita de selección tendrán un margen de ± 7 días.

¹ Recuento sanguíneo completo (RSC), NUS, electrolitos, glucosa, creatinina, calcio, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, ácido úrico, análisis de orina, colesterol, triglicéridos, TSH, HbA1c, prueba de embarazo (mujeres), amilasa)

7.6.2 Métodos de tratamiento de datos

5 Todos los datos recogidos durante el período de estudio fueron introducidos y validados por K. P. Suresh (Estadístico) en Microsoft Excel. Las definiciones de los datos introducidos se muestran en la Tabla 29. La clave de aleatorización fue transmitida electrónicamente por el proveedor al estadístico y cada asignación de grupo de productos suplementarios de cada sujeto fue transferida electrónicamente a la hoja de cálculo de datos basándose en los números de aleatorización de los sujetos.

10 El índice de masa corporal se calculó a partir de la altura y del peso. Todas las variables y los cambios se transfirieron al SPSS, programa informático de estadística SYSTAT, se resumieron (recuentos, mínimo, máximo, media, mediana, desviación estándar) en cada grupo de tratamiento, se transfirieron al informe estadístico y luego se volvieron a formatear. Se generaron las gráficas adecuadas para representar los cambios en los parámetros principales de eficacia y luego se transfirieron al informe estadístico.

15 7.6.3 Elementos, parámetros de eficacia y seguridad

Tabla 29. Elementos de datos

Elementos	Definición
Inicial	Sujeto inicial
Código	Número de aleatorización asignado
Visita	Visita en la que se recogieron los datos, por protocolo
Género	Hombre o mujer
Edad	Edad en años
Raza	Identidad étnica en la que el sujeto está rodeado en los datos demográficos u otra hoja relacionada
Altura	Altura en metros
Peso	Peso en kilogramos
IMC	Peso en kilogramos/altura en metros cuadrados
Grasa corporal	Grasa corporal total medida mediante DEXA en gramos
Masa magra	Masa magra corporal total medida mediante DEXA en gramos
Colesterol	Colesterol total, mg/dl
Triglicéridos	Triglicéridos totales, mg/dl
LDL	Lipoproteína de baja densidad, mg/dl
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad, mg/dl
HDL	Lipoproteína de alta densidad, mg/dl
Glucosa	Azúcar en sangre en ayunas, mg/ml
Insulina	Insulina en ayunas, $\mu\text{u/ml}$
Hematocrito	Nivel de hematocrito, %
Hemoglobina	Nivel de hemoglobina, g/dl
Recuento de glóbulos blancos	Recuento de glóbulos blancos, miles/microlitro
Creatinina	Nivel de creatinina, mg/dl
NUS	Nitrógeno úrico en sangre, mg/dl
Na	Valor de electrolitos de sodio en ayunas, mEq/l
K	Valor de electrolitos de potasio en ayunas, mEq/l
Cl	Valor de electrolitos de cloruro en ayunas, mEq/l
Ca	Calcio en ayunas, mg/dl
AST	Aspartato amino transaminasa, U/l
ALT	Alanina amino transferasa, U/l
FA	fosfatasa alcalina, U/l
Bilirrubina total	Bilirrubina total en ayunas, mg/dl
Ácido úrico	Ácido úrico en ayunas, mg/dl
TSH	Hormona estimulante de la tiroides, $\mu\text{u/ml}$
Amilasa	Amilasa en ayunas, U/l
Kcal	Ingesta de alimentos en la prueba del apetito, Kilocalorías
Apetito	Medido en una escala visual analógica. 0-12,2
Presión arterial	Presión arterial sistólica/diastólica, mm Hg
Pulso	Pulso en reposo, latidos/min
CDV	Cuestionario de calidad de vida en relación con la pérdida de peso
Medida de los síntomas	Medida de los síntomas relacionados con el peso
Cumplimiento	% de cumplimiento de la toma del producto asignado

7.6.4 Métodos estadísticos

7.6.4.1 Definición de la población de estudio

5 La población por protocolo se define como todos los sujetos inscritos que completaron todas las visitas programadas y con una tasa de cumplimiento del producto global de al menos el 75 %. En esta población, se realizó un análisis de la seguridad y la eficacia.

7.6.4.2 Estadística descriptiva

10 La estadística descriptiva para cada variable numérica se resume como la media y las desviaciones estándar para todos los sujetos en cada intervalo de tiempo en cada grupo de estudio.

7.6.4.3 Cambios en el tiempo

15 Cambios evaluados por ANOVA con medidas repetidas monomodales en el tiempo desde el inicio hasta cada visita posterior dentro de cada grupo de productos.

20 Cambios pareados evaluados mediante la significación con corrección de Bonferroni en dos puntos (del inicio hasta el final del estudio) para cada grupo de estudio.

25 Los efectos del tratamiento se evaluaron comparando los parámetros de las 12 semanas entre los productos activos y el placebo manteniendo de los valores iniciales como covariables mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA).

7.6.4.4. Hechos adversos

30 Se registraron todos los hechos adversos/complicaciones por visita y por producto, y las frecuencias obtenidas se tabularon y se probaron para la significación con placebo mediante la prueba Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher.

7.6.4.5. Control del error de tipo 1

35 Todos los análisis estadísticos se realizaron al nivel alfa 0,05, lo que significa que $P < 0,05$ fue considerado "nominalmente significativo". El ajuste para pruebas múltiples se realizó mediante la aplicación de la corrección de Bonferroni a los valores de p. El valor de p para la comparación de los criterios de valoración principales de la eficacia entre los grupos activos y placebo se consideró concluyente.

7.6.4.6. Programas informáticos

40 Se usaron programas informáticos estadísticos, en concreto SPSS 11.0 y Systat 8.0, para el análisis de los datos, y Microsoft Word y Excel, para generar gráficas y tablas.

Referencias citadas

45

3.764.692	10/1973	Lowenstein <i>et al</i>	424/279
6.399.089	4/2002	Yegorova, <i>et al</i>	424/439
6.784.206	8/2004	Udell, <i>et al</i>	514/557
6.830.765	12/2004	Rombi	424/729
2004 / 0259937	4/2000	Samuel <i>et al</i>	514/460
WO/2005/014020	7/2005	KROTKIEWSKI <i>et al</i>	
WO/2005/067952	2/2005	BAGCHI <i>et al</i>	

50 Arion W. J., *et al.* (1997) "Chlorogenic Acid Analogue S 3483: A Potent Competitive Inhibitor of the Hepatic and Renal Glucose-6-Phosphatase Systems. Archives of Biochemistry and Biophysics"; 339 (2): 315-322.

Hayamizu, K., Ishii Y., Knaeko, I., Shen, M., Okuhara, Y., Shigematsu, N., Tomi, H., Furuse, M., Yohsino, G. y Shimasaki, H.; (2003) "Effects of *Garcinia cambogia* (Hydroxycitric acid) on Visceral fat accumulation: A double blind, randomized, placebo controlled trial", *Curr Ther Res Clin Exp.* 64: 551-567.

55 Hemmerle H, *et al.* (1997) "Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase". *Journal of Medicinal Chemistry* 40 (2): 137-145.

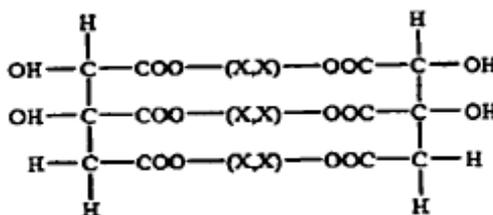
Hertog, M. G., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Fidanza F, Giampaoli, S., Jansen, A., Menotti, A., Nedeljkovic, S., Pekkarinen, M., Simic, B. S., Toshima, H., Feskens, E. J. M., Hollman, P. C. H., Katan, M. B. (1995) "Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study". *Arch. Intern. Med.*, 155, 381-386 [Resumen].

Heymsfield, S. B., Allison, D., Vasselli, J. Pietrobelli, A., Greenfield, D. y Nunez, C. (1998), "*Garcinia cambogia* (Hydroxycitric Acid) as a Potential Antiobesity Agent: A Randomized Controlled Trial". *JAMA: The Journal of the*

- American Medical Association*. 280(18): 1596-1600.
- Heymsfield, S. B., Allison, D. B., Vasselli, J. R., Pietrobelli, A., Greenfield, D y Nunez, C. (1998), "*Garcinia cambogia* (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial". *JAMA*. 280,1596-600.
- 5 Hollman, P. C. H., Feskens, E. J. M. y Katan, M. B. (1999), "Tea flavonols in cardiovascular disease and cancer epidemiology". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 220, 198-202.
- Ikeda Y *et al.* (1999), "Effectiveness and safety of Banabamin tablets containing an extract from banaba in patients with mild type 2 diabetes". *Japan Pharmacol Ther* 27:67-73.
- Johnston K. L. *et al.* "Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine". *Am J Clin Nutr*. Oct; 78 (4): 728-33, 2003.
- 10 Juneja L. R., Chu D-C, Okubo T, *et al.* (1999) "L-theanine a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans". *Trends Food Sci Tech*. 10:199-204.
- Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E., *et al.* (2002), "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin". *New England Journal of Medicine*, 346:393-403.
- 15 Loe Y. C. *et al.* (2001), "Gas chromatography/mass spectrometry method to quantify blood hydroxycitrate concentration". *Annal Biochem* 292, 1:148-54.
- Loe Y. C. *et al.* (2001), "Time course of hydroxycitrate clearance in fasting and fed humans". *FASEB J* 15, 4:632, Resumen, 501.1.
- Mahendran, P., Shymala Devi, C. S. (2001), "The Modulating effect of *Garcinia cambogia* extract on ethanol induced peroxidative damage in rats", *Indian J of Pharmacology*, 33: 87-91.
- 20 Mason R. (2001), "200 mg of Zen; L-theanine boosts alpha waves, promotes alert relaxation". *Alternative & Complementary Therapies*, abril; 7:91-9.
- Murakami C. *et al.* (1993), "Screening of plant constituents for effect on glucose transport activity in Ehrlich ascites tumour cells". *Chem and Pharm Bulletin* (Tokio) diciembre; 41 (12): 2129-31.
- 25 Nathan D. M. (1993), "Long-term complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*", 328:1676-1685.
- "National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)", Publicación del NIH N° 02-5215, septiembre de 2002.
- Preuss H. G., D. Bagchi, C. V. S. Rao, B. W. Echard, S. Satyanarayana y M. Bagchi (2002), "Effect of hydroxycitric acid on weight loss, body mass index and plasma leptin levels in human subjects". *FASEB J*. 16(5): A 1020.
- Preuss, H. G. (2004) Bagchi, D., Bagchi, M., Rao, C. V. S, Satyanarayana , S., Dey, D. K. "Efficacy of a novel, natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX, niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract in weight management in human volunteers: A pilot study". *Nutrition Research* 24
- 35 45-58.
- Schaefer B. "Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus" [carta]. (2004) *Ann Intern Med*. 141:321 1.
- Shirai M. *et al.* (1994), "Single Forced Oral Administration Toxicity Test on Mouse by Banaba Extract", *Jpn Pharmacol Ther*, 22(11): 119 121.
- Sullivan C. y Triscari J. (1977), "Metabolic regulation as a control for lipid disorders. I. Influence of (-)-hydroxycitrate on experimentally induced obesity in the rodent". *Am J Clin Nutr* 30: 767-76.
- 40 Suzuki Y *et al.* (1999), "Antiobesity activity of extracts from *Lagerstroemia speciosa* L. leaves on female KK-Ay mice". *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokio) 45 (6): 791-5.
- Tommasi N. D. *et al.* (1991), "Hypoglycemic effects of sesquiterpene glycosides and polyhydroxylated triterpenoids of *Eriobotrya japonica*". *Planta Medica* 57: 414-416.
- 45 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, *et al.* (2001), "Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance". *New England Journal of Medicine*. 344:1343-1350.
- van Dam, R. M. y F.B. Hu (2005), "Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes A Systematic Review"; *J. Am. Med. Assoc.* 294: 97.
- van Loon, Luc J. C., Johannes J. M. van Rooijen, Bas Niesen, Hans Verhagen, Wim HM Sari y Anton J. M. (2000) Wagenmakers. "Effects of acute (-)-hydroxycitrate supplementation on substrate metabolism at rest and during exercise in humans". *Am J Clin Nutr* 72; 1445-50.
- 50 Weisburger, J. H. (1999), "Tea and health: the underlying mechanisms". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 220, 271-275.
- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. (2004), "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030", *Diabetes Care*. 27:1047-1053.
- 55

REIVINDICACIONES

1. Una composición a base de plantas para su uso en la reducción del peso corporal en un mamífero, composición que comprende extracto de *Garcinia*, extracto de té verde, extracto de café verde y extracto de Banaba, y que contiene opcionalmente uno o más excipientes y/o conservantes, en la que la reducción del peso corporal cumple el criterio clínico de valoración principal tras 12 semanas de tratamiento.
2. La composición a base de plantas para el uso de la reivindicación 1, en la que el extracto de *Garcinia* es una sal compleja metálica de ácido (-)-hidroxicítrico.
3. La composición a base de plantas para el uso de la reivindicación 2, en la que la sal compleja metálica de *Garcinia* contiene más del 60 % de ácido (-)-hidroxicítrico.
4. La composición a base de plantas para el uso de las reivindicaciones 2 o 3, en la que la sal compleja metálica es sal de calcio, de magnesio, de potasio y de cinc del ácido (-)-hidroxicítrico.
5. La composición a base de plantas para el uso de las reivindicaciones 2 o 3, en la que la sal compleja metálica de ácido (-)-hidroxicítrico tiene una estructura:



- en la que cada (X,X) está seleccionado de manera independiente de entre (Ca), (Mg), (Zn), (K,K), (Na, Na) o (K, Na), y al menos un (X,X) es (Ca), (Mg), (Zn).
6. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, en la que el extracto de té verde comprende polifenoles de catequina, cafeína y L-teanina, o en la que el extracto de café verde comprende ácidos clorogénicos, cafeína y polifenoles, o en la que el extracto de Banaba comprende ácido corosólico.
7. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde una dosis diaria de adulto de la composición comprende de 1.950 mg a 4.875 mg de extracto de *Garcinia*.
8. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde una dosis diaria de adulto de la composición comprende de 225 mg a 600 mg de extracto de té verde.
9. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde una dosis diaria de adulto de la composición comprende de 345 mg a 865 mg de extracto de café verde.
10. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde una dosis diaria de adulto de la composición a base de plantas comprende de 75 mg a 190 mg de extracto de Banaba.
11. La composición a base de plantas para el uso de la reivindicación 1, en donde una dosis diaria de la composición a base de plantas comprende aproximadamente 3.900 mg de extracto de *Garcinia*, aproximadamente 450 mg de extracto de café verde, aproximadamente 600 mg de extracto de té verde y aproximadamente 150 mg de extracto de Banaba.
12. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde la composición a base de plantas es administrada en una forma de dosificación que comprende 975 mg de extracto de *Garcinia* o que comprende 150 mg de extracto de té verde o que comprende 112 mg de extracto de café verde o que comprende 37 mg de extracto de Banaba.
13. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, composición a base de plantas que comprende además un excipiente.
14. La composición a base de plantas para el uso de la reivindicación 13, en la que el excipiente está seleccionado del grupo que consiste en un almidón, almidón pregelatinizado, fosfato dicálcico, polivinilpovidina, estearato de magnesio, talco, alcohol isopropílico, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, etilcelulosa u otros materiales de celulosa o una mezcla de los mismos, alcohol isopropílico y mezclas del mismo.

15. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, composición a base de plantas que comprende además un conservante.

5 16. La composición a base de plantas para el uso de la reivindicación 15, en la que el conservante está seleccionado del grupo que consiste en propilparabeno, metilparabeno, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, sales de los mismos y sus mezclas.

10 17. La composición a base de plantas para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde la composición a base de plantas es administrada entre 30 y 60 minutos antes de una comida, o entre 2 horas y 30 minutos antes de una o más comidas en un día.

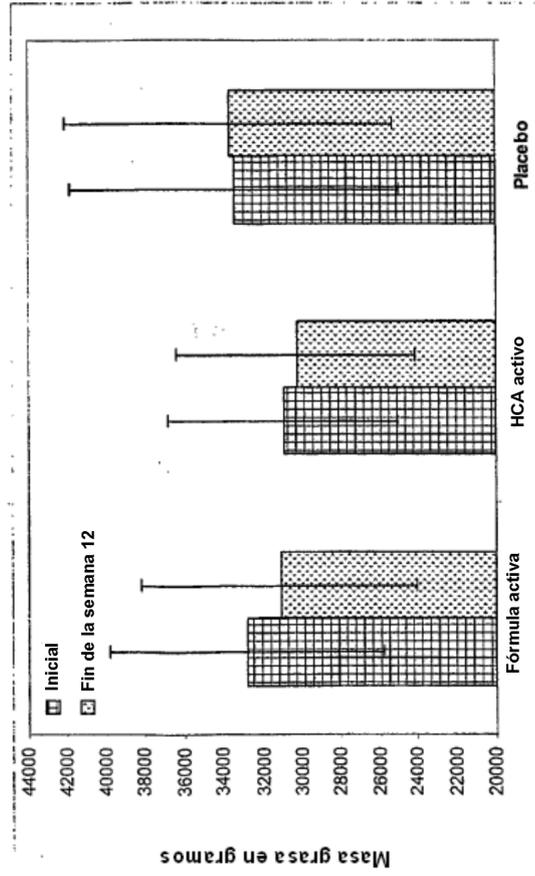


Figura 1

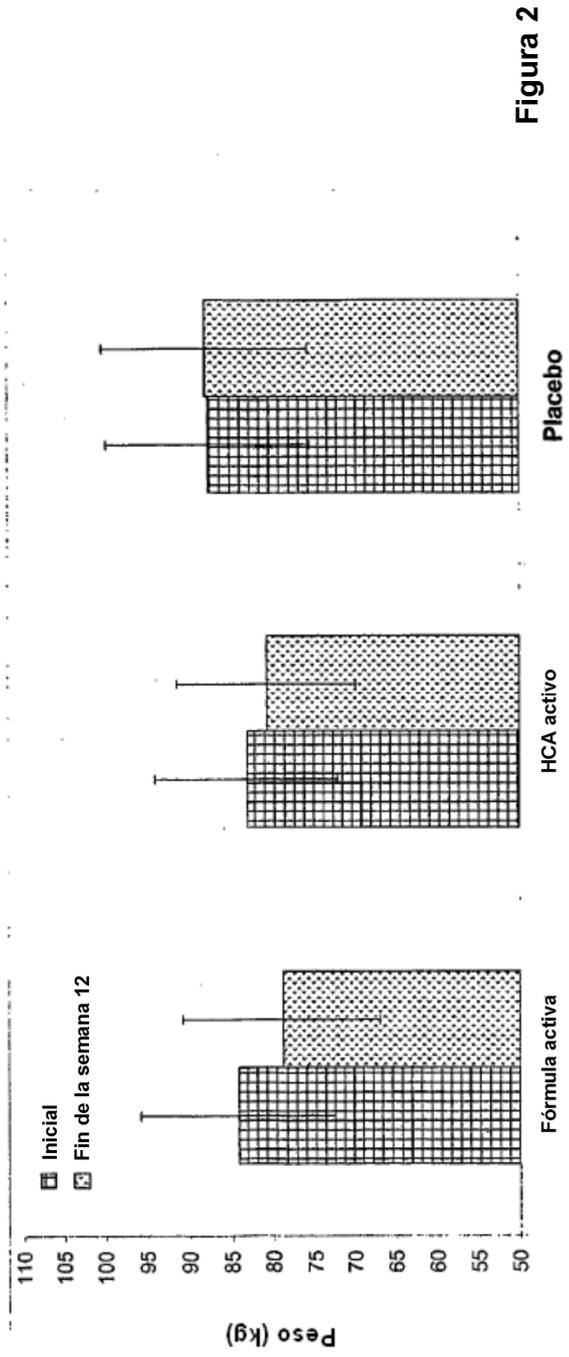


Figura 2

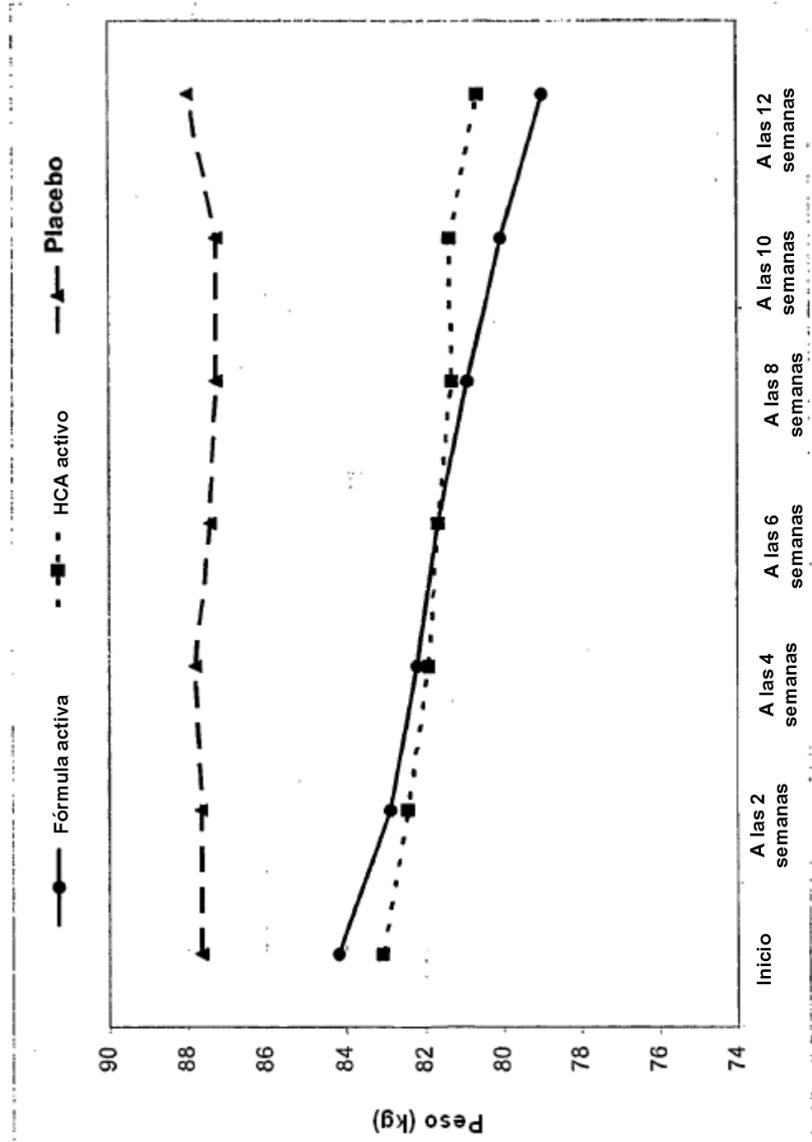


Figura 3

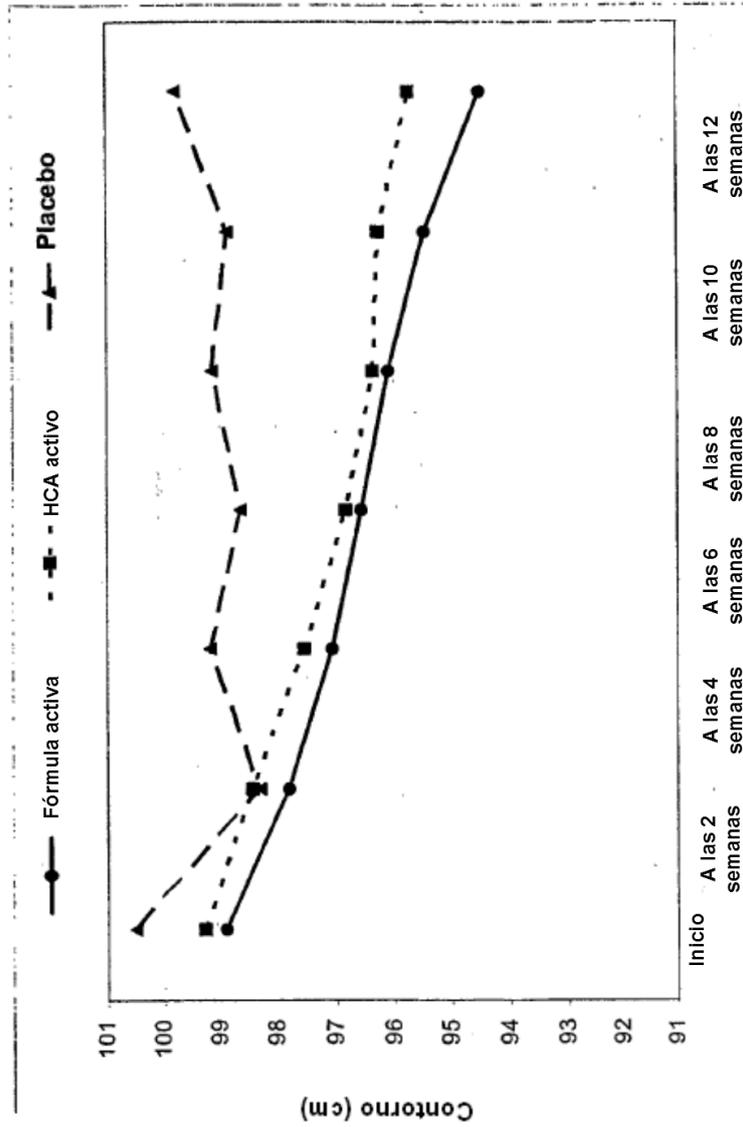


Figura 4

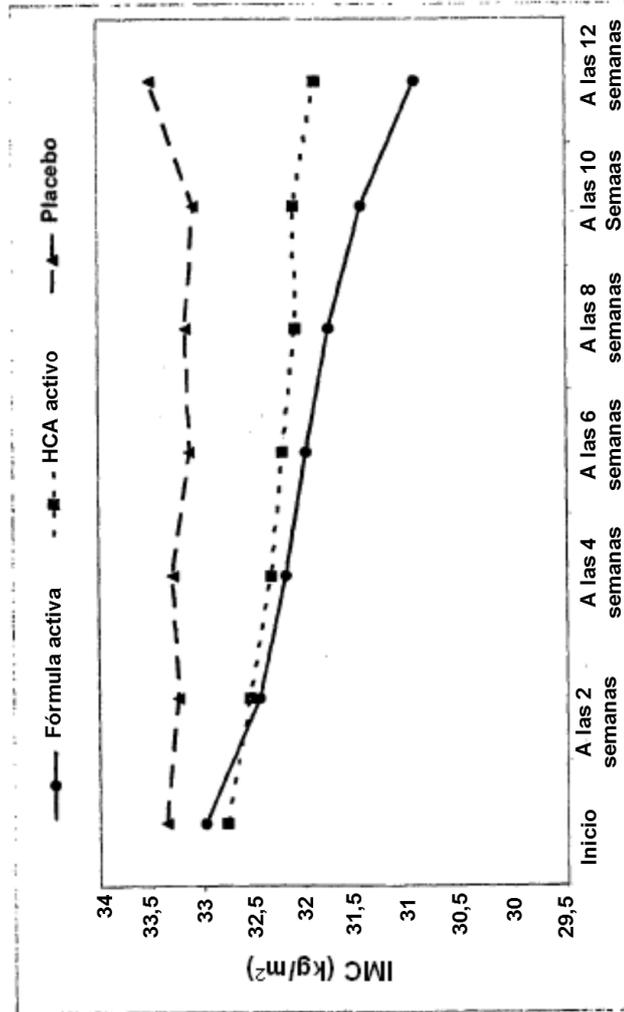


Figura 5