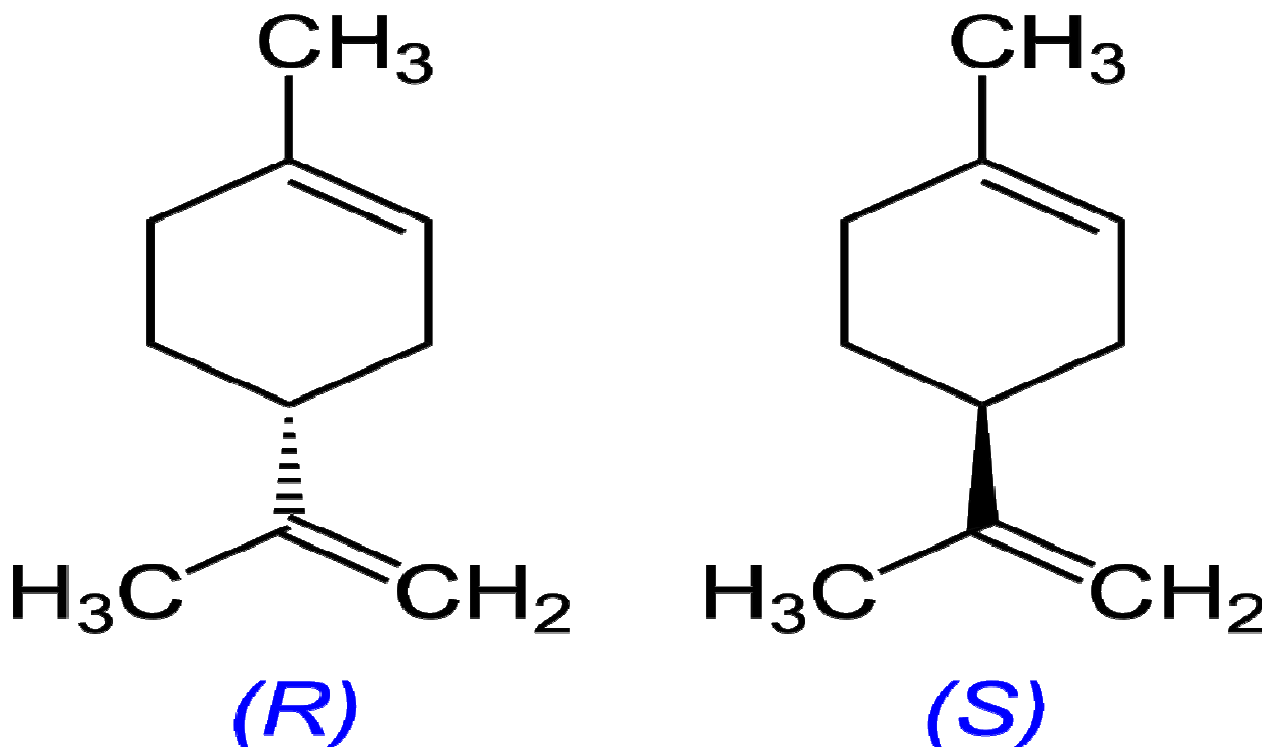


MandaPlus®

Granulato di olio essenziale di mandarino ad elevata titolazione di D-Limonene
(unico disponibile in commercio)



GENERALITA':

MandaPlus® è un'esclusiva ed originale polvere granulata di D-Limonene; un idrocarburo mono - terpeno ciclico, insolubile in acqua, ma solubile negli oli e nell'alcool. È molto presente, in elevata concentrazione, nella buccia degli agrumi, sotto forma di chirale destrogiro e costituisce il principale componente dell'olio essenziale ricavato dalla spremitura a freddo della buccia del mandarino (*Citrus Reticulata nobilis et Deliciosa*).

È una molecola a 10 atomi di carbonio con un centro chirale che permette di potersi strutturalmente presentare in diverse forme enantiomere, dalle quali dipende la sua diversa titolazione ed il suo differente aroma.

La struttura del D-Limonene, presente nella buccia del mandarino, è quella a più alta titolazione e con aroma più intenso. Il suo stato fisico è quello liquido. È incolore ed insapore ma presenta un intenso e gradevole odore aromatico, tipico della buccia del mandarino.

L'olio essenziale di mandarino ad elevata titolazione di D-Limonene presente nel **MandaPlus®**, è stato trasformato dallo stato liquido a quello solido polveroso granulare,



previa solidificazione in cristalli di carbonio, grazie ad un accurato e sofisticato processo di cristallizzazione (messo a punto dalle nostre officine farmaceutiche), allo scopo di aumentare la “compliance” fra il prodotto ed il suo utilizzo, quale importante ed utile supporto nutrizionale, mantenendo inalterate le sue qualità organolettiche e le sue proprietà benefiche.

CATEGORIA:

Nutrizionale.

MECCANISMO D'AZIONE:

Il D-Limonene assume un ruolo molto importante nel contrastare efficacemente l'ossidazione dei tessuti biologici dell'organismo umano, grazie alla sua capacità di neutralizzazione i radicali liberi prodotti dai vari processi ossidativi, responsabili dell'invecchiamento precoce e dei danni sulla membrana cellulare e sul suo materiale genomico, che possono preludere alla insorgenza, per differenziazione, di cellule neoplastiche.

È il più potente alcalinizzante dell'organismo umano, infatti sebbene sia acido, dalla sua digestione si liberano ioni alcalini in grado di neutralizzare gli effetti dannosi dell'iperacidità tissutale.

PROPRIETA' SALUTISTICHE:

Il D-Limonene presenta un ruolo benefico importante nel contrasto attivo ai processi di ossidazione di tutti i tessuti dell'organismo umano. Si oppone alla proliferazione neoplastica della prostata e della mammella. Inibisce la flogosi e l'edema tissutale. Risulta avere capacità di modulazione e regolazione del sistema immunitario.

Le proprietà benefiche del D-Limonene sono confortate da studi sperimentali e clinici che si stanno amplificando in tutto il mondo della medicina e che trovano riscontro nei dati bibliografici e nelle pubblicazioni scientifiche sempre più numerose e frequenti.

Recenti studi di laboratorio ed esami di riscontro sperimentale sui ratti, stanno dimostrando le eccellenti capacità anti - ossidanti, anti neoplastiche proliferative ed anti - infiammatorie del D-Limonene.

Su Molecular Medicine del mese di Aprile 2017, è stato pubblicato un originale studio sperimentale sui ratti di laboratorio, che dimostra, inequivocabilmente, come il D-Limonene realizzi un palese effetto anti - infiammatorio ed anti - ossidante, attraverso la regolazione dei seguenti enzimi: *OssidoNitrico Sintetasi indicibile (iNOS)*, *Ciclo - ossigenasi 2 (COX- 2)*, *Kinasi regolate da segnali extracellulari (ERK)*, con conseguenziale riduzione della sintesi di alcune proteine di fase acuta, quali prostaglandine E2 (PGE2), metallo proteinasi e TGF beta, che sono coinvolte nella genesi dei processi flogistici e dell'invecchiamento cellulare precoce ossidativo.

- *d- Limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways.* Yu L., Yan J., Sun Z.- Mol. Med. Rep. 2017 Apr.; 15 (4) : 2339- 2346. doi: 10.3892mmr.2017.6241. Epub 2017 Feb. 22.

Sono altresì, sperimentalmente documentati, gli effetti anti- nocicettivi ed anti- infiammatori del D-Limonene, sull'edema tissutale, grazie alla sua spiccata azione di regolazione della permeabilità del sistema vascolare.

- *Physio-pharmacological Investigations About the Anti-inflammatory and Antinociceptive Efficacy of (+)-Limonene Epoxide.* De Almeida AA., Silva RO., Nicolau LA., De Brito TV., De Sousa DP., Barbosa AL., De Freitas RM., Lopes LD., Medeiros JR., Ferreira PM. – Inflammation. 2017 Apr.; 40(2): 511-522. doi 10.1007/s10753-016-0496-y.

Occorre ricordare che le sperimentazioni di laboratorio, vengono preferibilmente eseguite sui ratti per le notevoli affinità del loro sistema immunitario , neuro-sensoriale e cardio-vascolare con quello dell'uomo.

- *Effective inhibition of protein glycation by combinatorial usage of limonene and amino guanidine through differential and synergistic mechanisms.* Joglekar MM., BavkarLN., Sistla S., Arvindekar AU., Int.J.Biol.Macromol. 2017Jun.; 99: 563-569. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.02.104. Epub.2017 Mar.6.
- *Permeation of limonene through disposable nitrile gloves using a dextrous robot hand.* Banaee S., Que Hee S., J Occup.Health.2017 Mar 28;5(2):131-138.doi:10.1539/joh.16-0179-OA. Epub.2017 Jan 21.
- *Limonene encapsulation in freeze dried gellan systems.* Evageliou V., Saliari D., Food Chem .2017 May.15 ; 223:72-75 .doi: 10.1016/j.foodchem.2016.12.030. Epub.2016 Dec 15.

Uno studio condotto nel 2011, presso l'Università di Medicina Sperimentale dell'Arizona, ha rivelato che il D-Limonene contribuisce a modulare il sistema immunitario del corpo umano, con conseguente effetto anti-cancerogeno. Nel 2013, uno studio condotto sempre dalla stessa Università e pubblicato sulla rivista "Cancer Prevention Research , 2013", ha rilevato come il D-Limonene abbia la capacità di prevenire la proliferazione di cellule tumorali, riducendo le dimensioni del tumore stesso. I risultati dello studio si riferiscono ad un percorso di osservazione clinica condotto su 40 donne, alle quali era stato diagnosticato un carcinoma al seno. Pochi mesi più tardi, un ulteriore studio confermava i risultati positivi ottenuti.

Nel 2014, in uno studio condotto in Francia e pubblicato sulla rivista "Anty-inflammatory and Anty-allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2014", è stato evidenziato come il D-Limonene, grazie alla sua spiccata attività anti-infiammatoria, rappresenti un promettente ausilio di beneficio terapeutico, per il trattamento di alcune forme tumorali.

Secondo questo studio, il D-Limonene può infatti inibire, grazie alla sua azione anti-infiammatoria, la neo vaso genesi dei tessuti peri tumorali.

Inoltre, alcuni studi sperimentali sui ratti, conferiscono al D-Limonene la capacità di incrementare i livelli degli enzimi epatici utili alla neutralizzazione delle cellule tumorali. Il D-Limonene, stimola infatti il sistema GST (Glutathione-S-Transferasi), coinvolto nella eliminazione dei carcinogeni del fegato e dell'intestino, attenuandone l'effetto lesivo.

Ulteriori studi sperimentali sempre sui ratti, hanno dimostrato che il D-Limonene possiede proprietà chemio preventive in molte forme neoplastiche e, se assunto regolarmente con la dieta, riduce il rischio del tumore al seno ed alla prostata.

- *Cancer chemoprevention and therapy monoterpenes*. M.N. Gould. Environ Health Perspect. 1997 June; 105 (Suppl 4): 977-979.

APPLICAZIONI:

Per osteggiare il danno tissutale e cellulare causato dai processi ossidativi, flogistici e neoplastici.

DOSAGGI D'IMPIEGO:

Il dosaggio giornaliero è strettamente dipendente all'azione benefica desiderata.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

Limonene e prostata

[4-Fluorobenzaldehyde limonene-based thiosemicarbazone induces apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells.](#)

Dos Santos Rodrigues B, de Ávila RI, Benfica PL, Bringel LP, de Oliveira CMA, Vandresen F, da Silva CC, Valadares MC.

Life Sci. 2018 Apr 16. pii: S0024-3205(18)30205-4. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.024. [Epub ahead of print]

[Cymbopogon citratus and Cymbopogon giganteus essential oils have cytotoxic effects on tumor cell cultures. Identification of citral as a new putative anti-proliferative molecule.](#)

Bayala B, Bassole IHN, Maqdasy S, Baron S, Simpore J, Lobaccaro JA.

Biochimie. 2018 Mar 6. pii: S0300-9084(18)30056-7. doi: 10.1016/j.biochi.2018.02.013. [Epub ahead of print]

[Antioxidant and Anticancer Activities of Essential Oil from Gannan Navel Orange Peel.](#)

Yang C, Chen H, Chen H, Zhong B, Luo X, Chun J.

Molecules. 2017 Aug 22;22(8). pii: E1391. doi: 10.3390/molecules22081391.

[Novel R-\(+\)-limonene-based thiosemicarbazones and their antitumor activity against human tumor cell lines.](#)

Vandresen F, Falzirolli H, Almeida Batista SA, da Silva-Giardini AP, de Oliveira DN, Catharino RR, Ruiz AL, de Carvalho JE, Foglio MA, da Silva CC.

Eur J Med Chem. 2014 May 22;79:110-6. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.086. Epub 2014 Apr 1.

[Chemical composition, antioxidant, anti-inflammatory and anti-proliferative activities of essential oils of plants from Burkina Faso.](#)

Bayala B, Bassole IH, Gnoula C, Nebie R, Yonli A, Morel L, Figueredo G, Nikiema JB, Lobaccaro JM, Simpore J.

PLoS One. 2014 Mar 24;9(3):e92122. doi: 10.1371/journal.pone.0092122. eCollection 2014.

[Inhibition of prostate cancer \(LNCaP\) cell proliferation by volatile components from Nagami kumquats.](#)

Jayaprakasha GK, Murthy KN, Demarais R, Patil BS.

Planta Med. 2012 Jun;78(10):974-80. doi: 10.1055/s-0031-1298619. Epub 2012 Jun 6.

[Chemopreventive properties of indole-3-carbinol, diindolylmethane and other constituents of cardamom against carcinogenesis.](#)

Acharya A, Das I, Singh S, Saha T.
Recent Pat Food Nutr Agric. 2010 Jun;2(2):166-77. Review.

[d-Limonene sensitizes docetaxel-induced cytotoxicity in human prostate cancer cells: Generation of reactive oxygen species and induction of apoptosis.](#)

Rabi T, Bishayee A.
J Carcinog. 2009;8:9. doi: 10.4103/1477-3163.51368.

[The effect of dietary supplementation with limonene or myo-inositol on the induction of neoplasia and matrix metalloproteinase and plasminogen activator activities in accessory sex organs of male Lobund-Wistar rats.](#)

Wilson MJ, Lindgren BR, Sinha AA.
Exp Mol Pathol. 2008 Oct;85(2):83-9. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.06.005. Epub 2008 Jul 17.

[Chemotypic variation of essential oils in the medicinal plant, Anemopsis californica.](#)

Medina-Holguín AL, Holguín FO, Micheletto S, Goehle S, Simon JA, O'Connell MA.
Phytochemistry. 2008 Feb;69(4):919-27. doi: 10.1016/j.phytochem.2007.11.006. Epub 2008 Jan 4.

[The synthesis of L-carvone and limonene derivatives with increased antiproliferative effect and activation of ERK pathway in prostate cancer cells.](#)

Chen J, Lu M, Jing Y, Dong J.
Bioorg Med Chem. 2006 Oct 1;14(19):6539-47. Epub 2006 Jun 27.

[Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention.](#)

Mo H, Elson CE.
Exp Biol Med (Maywood). 2004 Jul;229(7):567-85. Review.

[The p53 heterozygous knockout mouse as a model for chemical carcinogenesis in vascular tissue.](#)

Carmichael NG, Debruyne EL, Bigot-Lasserre D.
Environ Health Perspect. 2000 Jan;108(1):61-5.

Limonene e mammella

[Human breast tissue disposition and bioactivity of limonene in women with early-stage breast cancer.](#) Miller JA et al. Cancer Prev Res (Phila). (2013)

[Plasma metabolomic profiles of breast cancer patients after short-term limonene intervention.](#) Miller JA et al. Cancer Prev Res (Phila). (2015)

[D-Limonene: safety and clinical applications.](#) Sun J et al. Altern Med Rev. (2007)

[Curcumin-loaded ultradeformable nanovesicles as a potential delivery system for breast cancer therapy.](#)

Abdel-Hafez SM, Hathout RM, Sasmour OA.
Colloids Surf B Biointerfaces. 2018 Mar 30;167:63-72. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.03.051. [Epub ahead of print]

[Early LC3 lipidation induced by d-limonene does not rely on mTOR inhibition, ERK activation and ROS production and it is associated with reduced clonogenic capacity of SH-SY5Y neuroblastoma cells.](#)

Berliocchi L, Chiappini C, Adornetto A, Gentile D, Cerri S, Russo R, Bagetta G, Corasaniti MT.
Phytomedicine. 2018 Feb 1;40:98-105. doi: 10.1016/j.phymed.2018.01.005.

[Analysis and evaluation of the antimicrobial and anticancer activities of the essential oil isolated from Foeniculum vulgare from Hamedan, Iran.](#)

Akhbari M, Kord R, Jafari Nodooshan S, Hamedi S.
Nat Prod Res. 2018 Jan 7:1-4. doi: 10.1080/14786419.2017.1423310. [Epub ahead of print]

[Bioactive chemical compounds in *Eremurus persicus* \(Joub. & Spach\) Boiss. essential oil and their health implications.](#)

Salehi B, Ayatollahi SA, Segura-Carretero A, Kobarfard F, Contreras MDM, Faizi M, Sharifi-Rad M, Tabatabai SA, Sharifi-Rad J.
Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2017 Sep 30;63(9):1-7. doi: 10.14715/cmb/2017.63.9.1.

[Chemical Composition, Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Essential Oil from *Premna microphylla* Turczaninow.](#)

Zhang HY, Gao Y, Lai PX.
Molecules. 2017 Feb 28;22(3). pii: E381. doi: 10.3390/molecules22030381.

[Compositional Variation and Bioactivity of the Leaf Essential Oil of *Montanoa guatemalensis* from Monteverde, Costa Rica: A Preliminary Investigation.](#)

Flatt VD, Campos CR, Kraemer MP, Bailey BA, Satyal P, Setzer WN.
Medicines (Basel). 2015 Nov 24;2(4):331-339. doi: 10.3390/medicines2040331.

[Composition, Cytotoxic and Antimicrobial Activities of *Satureja intermedia* C.A.Mey Essential Oil.](#)

Sharifi-Rad J, Sharifi-Rad M, Hoseini-Alfatemi SM, Iriti M, Sharifi-Rad M, Sharifi-Rad M.
Int J Mol Sci. 2015 Aug 3;16(8):17812-25. doi: 10.3390/ijms160817812.

[Novel production of terpenoids in *Escherichia coli* and activities against breast cancer cell lines.](#)

Gupta S, Marko MG, Miller VA, Schaefer FT, Anthony JR, Porter JR.
Appl Biochem Biotechnol. 2015 Mar;175(5):2319-31. doi: 10.1007/s12010-014-1382-4. Epub 2014 Dec 9.

[Plasma metabolomic profiles of breast cancer patients after short-term limonene intervention.](#)

Miller JA, Pappan K, Thompson PA, Want EJ, Siskos AP, Keun HC, Wulff J, Hu C, Lang JE, Chow HH.
Cancer Prev Res (Phila). 2015 Jan;8(1):86-93. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0100. Epub 2014 Nov 11.

[Composition of essential oil from *Tagetes minuta* and its cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities.](#)

Ali NA, Sharopov FS, Al-Kaf AG, Hill GM, Arnold N, Al-Sokari SS, Setzer WN, Wessjohann L.
Nat Prod Commun. 2014 Feb;9(2):265-8.

[Perillyl Alcohol \(Monoterpene Alcohol\). Limonene.](#)

Shojaei S, Kiumarsi A, Moghadam AR, Alizadeh J, Marzban H, Ghavami S.
Enzymes. 2014;36:7-32. doi: 10.1016/B978-0-12-802215-3.00002-1.

[Safety and Feasibility of Topical Application of Limonene as a Massage Oil to the Breast.](#)

Miller JA, Thompson PA, Hakim IA, Lopez AM, Thomson CA, Chew W, Hsu CH, Chow HH.
J Cancer Ther. 2012 Oct;3(5A). doi: 10.4236/jct.2012.325094.

[Toxicity of essential oil of *Satureja khuzistanica*: in vitro cytotoxicity and anti-microbial activity.](#)

Yousefzadi M, Riahi-Madvar A, Hadian J, Rezaee F, Rafiee R, Biniaz M.
J Immunotoxicol. 2014 Jan-Mar;11(1):50-5. doi: 10.3109/1547691X.2013.789939. Epub 2013 May 10.

[Human breast tissue disposition and bioactivity of limonene in women with early-stage breast cancer.](#)

Miller JA, Lang JE, Ley M, Nagle R, Hsu CH, Thompson PA, Cordova C, Waer A, Chow HH.
Cancer Prev Res (Phila). 2013 Jun;6(6):577-84. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0452. Epub 2013 Apr 3.

[Chemical composition and anti-proliferative properties of *Bursera graveolens* essential oil.](#)

Monzote L, Hill GM, Cuellar A, Scull R, Setzer WN.
Nat Prod Commun. 2012 Nov;7(11):1531-4.

[A miniaturized flow-through cell to evaluate skin permeation of endoxifen.](#)

Mah CS, Kochhar JS, Ong PS, Kang L.
Int J Pharm. 2013 Jan 30;441(1-2):433-40. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.011. Epub 2012 Nov 19.

[Induction of apoptosis by D-limonene is mediated by inactivation of Akt in LS174T human colon cancer cells.](#)

Jia SS, Xi GP, Zhang M, Chen YB, Lei B, Dong XS, Yang YM.
Oncol Rep. 2013 Jan;29(1):349-54. doi: 10.3892/or.2012.2093. Epub 2012 Oct 19.



[Antioxidant and anticarcinogenic effects of methanolic extract and volatile oil of fennel seeds \(*Foeniculum vulgare*\).](#)

Mohamad RH, El-Bastawesy AM, Abdel-Monem MG, Noor AM, Al-Mehdar HA, Sharawy SM, El-Merzabani MM. J Med Food. 2011 Sep;14(9):986-1001. doi: 10.1089/jmf.2008.0255. Epub 2011 Aug 3.

[Evaluation of the antioxidant and antiproliferative potential of bioflavors.](#)

Bicas JL, Neri-Numa IA, Ruiz AL, De Carvalho JE, Pastore GM.

Food Chem Toxicol. 2011 Jul;49(7):1610-5. doi: 10.1016/j.fct.2011.04.012. Epub 2011 Apr 19.

[Optimization of the RNA extraction method for transcriptome studies of Salmonella inoculated on commercial raw chicken breast samples.](#)

Sirsat SA, Muthaiyan A, Ricke SC.

BMC Res Notes. 2011 Mar 11;4:60. doi: 10.1186/1756-0500-4-60.