



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

DOMANDA NUMERO	102001900950166
Data Deposito	08/08/2001
Data Pubblicazione	08/02/2003

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI A BASE DI AMINOACIDI, IDONEE ALLA TERAPIA PER LA
CICATRIZZAZIONE E/O RIPARAZIONE DI FERITE E LESIONI, IN PARTICOLARE PER
L'APPLICAZIONE IN CAMPO OFTALMICO.

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:

“COMPOSIZIONI A BASE DI AMINOACIDI, IDONEE ALLA TERAPIA PER LA CICATRIZZAZIONE E/O RIPARAZIONE DI FERITE E LESIONI, IN PARTICOLARE PER APPLICAZIONE IN CAMPO OFTALMICO”

di PROFESSIONAL DIETETICS S.r.l., di nazionalità italiana, con sede in 20123 Milano, Via F. Petrarca 22, ed elettivamente domiciliata presso il Mandatario Ing. Roberto Dini, c/o Metroconsult S.r.l., Piazza Cavour 3, 10060 None (TO).

Inventori designati: Franco CONTI

Francesco Saverio DIOGUARDI

Depositata il:

08 AGO. 2001

No.:

TO 2001A 000804

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce a delle composizioni a base di aminoacidi, idonee alla terapia per la cicatricazione e/o riparazione di ferite e lesioni, in particolare per applicazione in campo oftalmico.

Dal documento US-A-5,198,465 è nota una composizione a base di prolina, glicina e lisina, comprendente eventualmente anche metionina, cistina, cisteina, acido alfa-chetoglutarico e vitamina C, la quale composizione è in grado di indurre o promuovere la sintesi biologica del collagene nelle situazioni in cui detta sintesi è carente.

Partendo da tale tecnica nota, scopo della presente invenzione è quella di indicare delle nuove composizioni a base di aminoacidi che risultino particolarmente efficaci nella terapia per la cicatricazione e/o riparazione di ferite e lesioni, in particolare per applicazione in campo oftalmico.

In tale ottica, l'inventore è giunto alla formulazione di composizioni a base di aminoacidi, come alle rivendicazioni allegate che si intendono parte integrante della presente descrizione, le quali si dimostrano particolarmente efficaci in vista degli scopi

Conti

proposti.

Tali composizioni comprendono, quali principali ingredienti attivi, glicina, prolina e lisina, la cui somma è sino all'80% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti. Le composizioni secondo l'invenzione si caratterizzano poi per il fatto di prevedere, quali ulteriori ingredienti attivi, uno o più aminoacidi selezionati nel gruppo di leucina, isoleucina e treonina, in quantità complessiva dal 2 al 60% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti. Preferibilmente, le composizioni comprendono, quale ulteriore ingrediente attivo, valina; in tal caso, la somma in peso di leucina, isoleucina, valina e treonina, è preferibilmente sino al 75% del totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti. Le composizioni possono eventualmente prevedere, quali ulteriori ingredienti attivi, altri aminoacidi essenziali, in particolare fenilalanina e/o istidina e/o triptofano e/o metionina, ed aminoacidi non essenziali, in particolare tirosina e/o cist(e)ina (ossia cistina e cisteina).

Preferibilmente, la somma delle quantità espresse come peso molecolare di treonina e lisina è maggiore rispetto alla somma delle singole quantità degli altri aminoacidi essenziali presenti, ma comunque minore rispetto sia alla somma delle singole quantità di glicina e prolina, sia alla somma delle singole quantità di leucina, isoleucina e valina. Inoltre, le quantità espresse in pesi molecolari di treonina e di lisina possono essere ciascuna maggiore rispetto alle singole quantità degli altri aminoacidi essenziali previsti, ma preferibilmente la quantità di treonina è minore rispetto alle singole quantità di glicina, prolina, leucina, isoleucina e valina, e/o la quantità di lisina è minore rispetto alle singole quantità di glicina, prolina e leucina, e/o la quantità di treonina è minore rispetto alla quantità di lisina.

Le composizioni secondo l'invenzione possono inoltre comprendere uno o più ulteriori aminoacidi, rispetto a quelli in precedenza indicati, la somma dei quali, espressa in pesi

molecolari, è preferibilmente in una percentuale inferiore del 20% rispetto alla somma degli altri ingredienti attivi, e meno del 10% per ogni singolo ulteriore aminoacido.

Le formulazioni preferite della composizione secondo l'invenzione, comprendente aminoacidi essenziali e non essenziali (glicina, prolina, lisina, leucina, isoleucina, valina, treonina, metionina, fenilalanina, istidina, triptofano, tirosina e cist(e)ina) rientrano nei seguenti ambiti (nel seguito, ove non diversamente specificato, vengono indicate le percentuali in peso dei vari aminoacidi sul totale degli stessi):

- glicina (8-40%), prolina (7-40%), lisina (3-35%), che coprono dal 18 all'80% dell'intera composizione di aminoacidi;
- leucina (4-40%), isoleucina (2-20%), valina (2-20%), treonina (sino al 20%), che coprono dall'8 al 70% dell'intera composizione di aminoacidi, ove leucina, isoleucina e valina sono preferibilmente in un rapporto stechiometrico 2:1:1 tra loro, e dove treonina più lisina, sono preferibilmente in un rapporto molare tra loro con leucina, isoleucina e valina tra il 20 ed il 70%, ma con un rapporto tra treonina e lisina in cui la lisina sia più rappresentata della treonina,
- istidina, presente in frazione molare sino al 50% dei seguenti aminoacidi:
 - cist(e)ina (ossia cistina e cisteina) e metionina, sino al 50% dell'istidina, ove il rapporto tra cist(e)ina e metionina dovrebbe essere preferibilmente tra il 50 ed il 200% maggiore per la cist(e)ina in rapporto molare,
 - fenilalanina e tirosina, in rapporto molare sino al 60% dell'istidina (in cui la tirosina è preferibilmente rappresentata sino al 50% del peso molare della fenilalanina),
 - triptofano, sino al 5% del peso di tutti gli altri aminoacidi, su una base di peso molare.

Come detto, ogni altro aminoacido può essere sommato alla suddetta formulazione,

senza alterarne gli effetti attesi, a condizione che la somma degli aminoacidi aggiuntivi sia in una percentuale inferiore del 20% rispetto alla somma degli altri ingredienti attivi (meno del 10% per ogni singolo aminoacido).

Allo scopo di dimostrare l'efficacia della miscela secondo l'invenzione ai fini della terapia per la cicatrizzazione di ferite e lesioni, è stata condotta una sperimentazione, volta a testare l'azione stimolatoria sull'attività proliferativa cellulare di due stipiti di cellule (fibroblasti corneali e cellule congiuntivali) svolta da due miscele di aminoacidi.

La prima miscela era realizzata secondo gli insegnamenti di US-A-5,198,465, e contenente solo Glicina, Prolina, Lisina e vitamina C.

La seconda miscela, realizzata secondo la presente invenzione, era così composta:

Aminoacidi	Quantità in mg. (per g. di miscela)	Peso Percentuale (sul totale degli aminoacidi)
Glicina	250,00	25,00%
Prolina	218,75	21,88%
Lisina	243,75	11,25%
Leucina	156,25	15,63%
Isoleucina	78,13	7,81%
Valina	78,13	7,81%
Treonina	43,75	4,38%
Metionina	6,25	0,63%
Fenilalanina	12,50	1,25%
Istidina	18,75	1,88%
Triptofano	2,50	0,25%
Tirosina	3,75	0,38%
Cist(e)ina	18,75	1,88%

L'attività delle due miscele oggetto dell'analisi comparativa è stata testata sia in vitro che in vivo.

Prove in vitro

Le linee cellulari prescelte per lo sviluppo del modello sperimentale sono la SIRC, cellule fibroblastiche corneali di coniglio, e la 1 - 5C - 4, cellule congiuntivali umane.

Le linee cellulari usate sono state esposte ad una curva dose-risposta sviluppata in un intervallo di concentrazione da 0,1 a 1 mg/ml delle due miscele di aminoacidi, ossia di quella realizzata secondo gli insegnamenti di US-A-5,198,465 e di quella realizzata in accordo alla presente invenzione.

I prodotti sono stati solubilizzati e successivamente diluiti alle concentrazioni sperimentali, utilizzando un mezzo di crescita privo della componente sierica.

La risposta cellulare all'esposizione è stata valutata utilizzando il test colorimetrico MTT, una metodica che permette di definire la vitalità residua delle cellule esposte al prodotto, quantificando la funzionalità metabolica dei mitocondri. Questa valutazione è stata realizzata al 3°, 6° e 8° giorno.

Per ogni punto sperimentale della curva dose-risposta si è proceduto valutando la risposta cellulare di 8 pozzetti. I valori di assorbanza sono stati sottoposti ad analisi statistica per la determinazione del valore medio, dell'errore standard e della significatività (t-student's).

Nelle tabelle riassuntive che seguono dei dati ottenuti dalle singole registrazioni i valori numerici sono espressi come percentuale di vitalità cellulare rispetto ad un controllo non esposto al prodotto, ed al quale viene attribuita vitalità pari al 100%.

Le Tabelle 1 e 2 che seguono mostrano in particolare la curva dose-risposta in assenza di siero fetale bovino di fibroblasti, rispettivamente per la miscela realizzata secondo gli insegnamenti di US-A-5,198,465 e per la miscela secondo l'invenzione.

TABELLA 1 (miscela US-A-5,198,465)

Mg/mL	3° giorno		6° giorno		8° giorno	
0	100		100		100	
0,1	126,02	*	131,08	#	206,6	#
0,25	129,27	*	148,09	#	219,4	#
0,5	127,78	*	169,65	#	235,41	#
1	125	*	153,75	#	229	#

* = $p < 0,005$ vs. controllo

= $p < 0,0001$ vs. controllo

TABELLA 2 (miscela Invenzione)

Mg/mL	3° giorno		6° giorno		8° giorno	
0	100		100		100	
0,1	140,31	#°	178,70	#°°	220,53	#°
0,25	154,01	#°	180,42	#°°	230,91	#°
0,5	160,22	#°	193,08	#°°	260,07	#°
1	163,04	#°	190,23	#°°	261,18	#°°

= $p < 0,0001$ vs. controllo

° = $p < 0,005$ vs. miscela US-A-5,198,465

°° = $p < 0,0001$ vs. miscela US-A-5,198,465

Come si nota dalla Tabella 1, la miscela secondo la tecnica nota esplica un'attività stimolante sulla proliferazione dei fibroblasti già statisticamente significativa al 3° giorno per tutte le concentrazioni testate, che diventa più evidente al 6° e all'8° giorno con incrementi circa dose dipendenti. Dalla tabella 2 si nota invece come la miscela secondo l'invenzione sia in grado di produrre una stimolazione più veloce nel tempo, con incrementi nei confronti della miscela secondo la tecnica nota statisticamente

significativi già al 3° giorno. Dal confronto tra le tabelle 1 e 2 si evidenzia quindi come la miscela secondo l'invenzione risulti decisamente più efficace sulla proliferazione fibroblastica, il che conduce ad una diminuzione dei tempi di risposta e ad un ulteriore aumento del numero delle cellule.

Le Tabelle 3 e 4 che seguono mostrano invece la curva dose-risposta, in assenza di siero fetale bovino della linea di cellule congiuntivali, rispettivamente per la miscela realizzata secondo gli insegnamenti di US-A-5,198,465 e per la miscela secondo l'invenzione.

TABELLA 3 (miscela US-A-5,198,465)

Mg/mL	3° giorno	6° giorno	8° giorno
0	100	100	100
0,1	91,14	102,32	109,71
0,25	104,3	107,91	108,08
0,5	111,06	109,84	110,13
1	101,02	113,06 *	118,77 *

* = $p < 0,005$ vs. controllo

TABELLA 4 (miscela Invenzione)

Mg/mL	3° giorno	6° giorno	8° giorno
0	100	100	100
0,1	87,7	108,16 *°	138,97 #°°
0,25	112,83	122,45 *°	178,07 #°°
0,5	100,97	133,13 *°	193,81 #°°
1	113,91	126,26 *°°	201,68 #°°

* = $p < 0,005$ vs. controllo

° = $p < 0,005$ vs. miscela US-A-5,198,465

= $p < 0,0001$ vs. controllo

°° = $p < 0,0001$ vs. miscela US-A-5,198,465

Dalla Tabella 3 è possibile rilevare come le cellule congiuntivali presentino una scarsa risposta all'aggiunta della miscela secondo la tecnica nota nel "medium" di cultura, e solo alla dose di 1 mg/ml al 6° e 8° giorno mostrano un modesto aumento significativo.

Dalla Tabella 4 è invece possibile notare come la miscela secondo l'invenzione al 3° giorno di cultura non evidenzia un aumento significativo, ma al 6° e 8° giorno gli incrementi nella proliferazione cellulare sono ben evidenti e significativi, sia nei riguardi dei controlli che della miscela secondo la tecnica nota.

Da quanto sopra risulta quindi evidente come la miscela secondo l'invenzione risulti in grado di stimolare i due stipiti cellulari fondamentali per la riparazione delle lesioni corneali, assicurando una rapida formazione dello stroma corneale, della lamina basale, e quindi una veloce riepitelizzazione delle mucose.

Prove in vivo

Per testare l'efficacia della miscela di aminoacidi secondo l'invenzione nei confronti della miscela secondo US-A-5,198,465 sono stati scelti 20 pazienti affetti da ulcere corneali da oltre diciotto mesi e resistenti alle terapie usuali, osservati per tre mesi in precedenza all'inizio del trattamento.

Si trattava di 12 uomini e di 8 donne con un'età media di 58 anni. Di questi, 6 erano diabetici di tipo 2, in cura con farmaci di tipo ipoglicemizzanti ed in buon compenso metabolico.

La casistica è stata divisa a caso in due gruppi di 10 pazienti, considerando di avere 3 pazienti diabetici per ogni gruppo.

Durante l'arco di tempo della sperimentazione non è stato cambiato nessun farmaco, né topico, né per via generale, e si sono solo aggiunte le due miscele secondo l'invenzione.

La miscela secondo la tecnica nota è stata somministrata per via orale alla dose di 12 grammi divisi in tre volte al dì; anche la miscela secondo l'invenzione è stata

somministrata per via orale alla dose di 12 grammi, sempre divisa in tre volte al dì.

Il trattamento è durato un mese.

La valutazione dell'attività terapeutica prevedeva solo due possibilità: guarigione completa della lesione o non guarigione nel tempo di un mese di trattamento.

Nei 10 soggetti trattati con la miscela secondo l'invenzione si è rilevata una guarigione completa in 9 soggetti, mentre con la miscela secondo US-A-5,198,465 si è riscontrata una guarigione in un solo soggetto e miglioramenti in altri quattro (riduzione del diametro della lesione).

Da quanto sopra, si rileva quindi come il trattamento con la miscela secondo l'invenzione si sia dimostrato nettamente superiore al trattamento con la miscela secondo US-A-5,198,465, con una guarigione della lesione nel 90% dei casi ($p < 0,05$).

Le composizioni secondo l'invenzione sono impiegabili sia per somministrazione per via orale (capsule, compresse, polvere, eccetera), sia per uso topico (colliri, creme, gel, eccetera), sia per uso parenterale, ad esempio mediante iniezioni in loco. Al riguardo di quest'ultima possibilità di impiego può essere prevista una soluzione acquosa iniettabile, preparata per via estemporanea, sciogliendo la composizione secondo l'invenzione previamente preparata in forma liofilizzata, in un liquido acquoso biologicamente compatibile (acqua distillata, soluzione fisiologica o altra soluzione acquosa).

La somministrazione della miscela può, all'occorrenza, avvenire in forma di più preparati distinti, ad esempio una compressa (o qualsiasi altra formulazione farmaceutica), contenente alcuni degli aminoacidi previsti e/o frazioni degli stessi (ad esempio glicina, prolina, lisina) ed una compressa (o qualsiasi altra formulazione farmaceutica), contenente gli altri aminoacidi previsti e/o frazioni degli stessi (ad esempio leucina, isoleucina, treonina, e eventualmente lisina e/o metionina e/o

fenilalanina e/o istidina e/o triptofano e/o tirosina e/o cist(e)ina).

Naturalmente, ai fini della preparazione delle composizioni secondo l'invenzione potranno essere utilizzati diluenti ed eccipienti in ogni presentazione farmacologica adatta all'uso scelto.

Dalla descrizione effettuata risultano chiare le caratteristiche della presente invenzione, così come chiari risultano i suoi vantaggi, principalmente rappresentati dalla notevole efficacia nella terapia della cicatrizzazione e/o riparazione di ferite, lesioni e ulcere, in particolare tramite accresciuta proliferazione delle cellule dello stroma. Le miscele secondo l'invenzione risultano di elevata efficacia nel trattamento delle ulcere corneali e nel campo della chirurgia refrattiva, ma l'ambito di applicazione dell'invenzione non deve intendersi limitato all'oftalmologia; in tale ottica, quindi, l'invenzione deve intendersi estesa a tutte le applicazioni in cui sia auspicabile la rapida cicatrizzazione o riparazione di lesioni di qualsiasi tipo, ivi comprese fratture ossee e traumi ad organi interni.

Le composizioni secondo l'invenzione possono eventualmente prevedere l'aggiunta di acido alfa-chetoglutarato, sino al 20% sul peso totale, e di vitamina C, dal 10-50% sul peso totale, quest'ultima funzionando in particolare come coenzima dell'idrossilasi specifica nella catalisi della sintesi biologica del collagene.

* * * * *

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni a base di aminoacidi, idonee alla terapia per la cicatrizzazione e/o riparazione di ferite e lesioni, in particolare per applicazione in campo oftalmico, comprendenti prolina, glicina e lisina, in quantità complessiva sino all'80% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti, caratterizzate dal fatto di comprendere, quali ulteriori ingredienti attivi, uno o più degli aminoacidi selezionati nel gruppo comprendente leucina, isoleucina e treonina, in quantità complessiva dal 2 al 60% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti.

2. Composizioni, secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto di comprendere sia leucina che isoleucina che treonina.

3. Composizioni, secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzate dal fatto di comprendere, quale ulteriore ingrediente attivo, valina.

4. Composizioni, secondo la rivendicazione 3, caratterizzate dal fatto che la somma in peso di leucina, isoleucina, valina e treonina è sino all'75% del totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti.

5. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzate dal fatto di comprendere, quali ulteriori ingredienti attivi, fenilalanina e/o istidina e/o triptofano.

6. Composizioni, secondo la rivendicazione 5, caratterizzate dal fatto di comprendere, quale ulteriore ingrediente attivo, metionina.

7. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzate dal fatto di comprendere, quale ulteriore ingrediente attivo, tirosina.

8. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto di comprendere, quale ulteriore ingrediente attivo, cist(e)ina,

ossia cistina e cisteina, preferibilmente in rapporto molare con la metionina uguale o superiore a 2:1.

9. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto che la somma delle quantità in peso molecolare di treonina e lisina è maggiore rispetto alla somma delle singole quantità degli altri aminoacidi essenziali, ma minore rispetto alla somma delle singole quantità di glicina e prolina e/o alla somma delle singole quantità di leucina, isoleucina e valina.

10. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto che le quantità in peso molecolare di treonina e di lisina sono ciascuna maggiore rispetto alle singole quantità degli altri aminoacidi essenziali, ma

- la quantità di treonina è minore rispetto alle singole quantità di glicina, prolina, leucina, isoleucina e valina, e/o
- la quantità di lisina è minore rispetto alle singole quantità di glicina, prolina e leucina, e/o
- la quantità di treonina è minore rispetto alla quantità di lisina.

11. Composizioni, secondo la rivendicazione 8, caratterizzate dal fatto di comprendere uno o più ulteriori aminoacidi, la somma in peso molecolare dei quali è in una percentuale inferiore del 20% rispetto alla somma degli altri ingredienti attivi, e meno del 10% per ogni singolo ulteriore aminoacido.

12. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto di comprendere

- dall'8 al 40% di glicina, in peso sul totale degli aminoacidi previsti;
- dal 7 al 40% di prolina, in peso sul totale degli aminoacidi previsti;
- dal 3 al 35% di lisina, in peso sul totale degli aminoacidi previsti;

la somma di glicina, prolina e lisina essendo in particolare non inferiore al 18% in peso



sul totale degli aminoacidi previsti.

13. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto di comprendere

- dal 4 al 35% di leucina in peso sul totale degli aminoacidi previsti,
- dal 2 al 20% di isoleucina in peso sul totale degli aminoacidi previsti,
- dal 2 al 20% di valina in peso sul totale degli aminoacidi previsti,
- sino al 20% di treonina in peso sul totale degli aminoacidi previsti.

14. Composizioni, secondo la rivendicazione precedente, caratterizzate dal fatto che la somma di leucina, isoleucina, valina e treonina è dal 10 al 50% in peso sul totale degli aminoacidi previsti.

15. Composizioni, secondo la rivendicazione 13, caratterizzate dal fatto che leucina, isoleucina, valina sono in un rapporto stechiometrico 2:1:1 tra loro.

16. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto che treonina più lisina sono in un rapporto molare tra loro con leucina, isoleucina e valina tra il 20 ed il 70%, ma con un rapporto tra treonina e lisina in cui la lisina sia più rappresentata della treonina.

17. Composizioni, secondo almeno una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzate dal fatto che istidina è presente in un rapporto molare sino al 50% dei seguenti aminoacidi:

- cist(e)ina (ossia cistina e cisteina) e metionina, in particolare in rapporto molare sino al 50% dell'istidina;
- fenilalanina e tirosina, in particolare in rapporto molare sino al 60% dell'istidina;
- triptofano, in particolare sino al 5% del peso di tutti gli altri aminoacidi, su una base di peso molare.

18. Somministrazioni a base di aminoacidi, idonee alla terapia per la

cicatrizzazione e/o riparazione di ferite e lesioni, in particolare per applicazione in campo oftalmico, comprendenti nel complesso

- prolina, glicina e lisina, sino all'80% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti,
- uno o più degli aminoacidi selezionati nel gruppo comprendente leucina, isoleucina e treonina, in quantità complessiva dal 2 al 60% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti.

19. Somministrazioni, secondo la rivendicazione precedente, comprendenti gli aminoacidi come a una o più delle rivendicazioni da 2 a 17.

20. Procedimento per la preparazione di composizioni o somministrazioni a base di aminoacidi, idonee alla terapia per la cicatrizzazione di ferite e lesioni, in particolare per applicazione in campo oftalmico, comprendenti prolina, glicina e lisina, sino all'80% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti, caratterizzato dal fatto di prevedere l'impiego, quali ulteriori ingredienti attivi, di uno o più degli aminoacidi selezionati nel gruppo comprendente leucina, isoleucina e treonina, in quantità complessiva dal 2 al 60% in peso sul totale di tutti gli aminoacidi o ingredienti attivi previsti.

22. Procedimento per la preparazione di composizioni o somministrazioni a base di aminoacidi, idonee alla terapia per la cicatrizzazione e/o riparazione di ferite e lesioni del collagene strutturale e stromale, caratterizzato dal fatto di prevedere l'impiego, quali ingredienti attivi, di aminoacidi essenziali e/o non essenziali, come ad una o più delle rivendicazioni da 2 a 17.

23. Composizioni o somministrazioni a base di aminoacidi, idonee alla terapia per la cicatrizzazione e riparazione di ferite e lesioni del collagene strutturale e stromale, e relativo procedimento di preparazione, secondo gli insegnamenti della

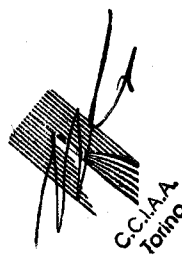
presente descrizione e delle allegate rivendicazioni.

Professional Dietetics S.r.l.

L'Amministratore Unico

Prof. Franco Conti

Franco Conti

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular stamp. The stamp contains the text "C.C.I.A.A. Torino" in a bold, sans-serif font. The signature is written in a cursive style, with the first letter being a large, stylized 'F'.