



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900629837
Data Deposito	15/10/1997
Data Pubblicazione	15/04/1999

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CONTENENTI PRECURSORI DEI GLUCOSAMINOGLICANI
E/O DEGLI ANTIOSSIDANTI METABOLICI ED IL LORO IMPIEGO NEL TRATTAMENTO DELLE
PATOLOGIE UMANE

B. Hainos

DESCRIZIONE DI UN'INVENZIONE INDUSTRIALE A NOME:

Bojidar Mihaylov Stankov, residente in Via Magolfi 15, 20143 Milano (MI),

Italia

MI 97 A 2323 15 OTT. 1997

La presente invenzione ha per oggetto composizioni farmaceutiche contenenti i precursori dei glucosaminoglicani (GAG), come ad esempio N-acetil-D-glucosamina, o dei suoi vari derivati (glucosamina idrocloride, glucosamina solfato *etc*) e nei quali composizioni i precursori dei GAG e gli antiossidanti metabolici, come la vitamina C, lo zinco monometionina, e gli oligomeri proantocianidinici naturali, rispettano certi rapporti ponderali reciproci. Altro oggetto della presente invenzione è l'impiego delle dette composizioni per il trattamento delle patologie legate alla sintesi e alla depolimerizzazione dell'acido ialuronico, come in certe patologie del sistema visivo, delle articolazioni e della cute. Un ulteriore oggetto della presente invenzione è l'impiego delle dette composizioni per il trattamento dei disordini visivi nell'uomo (miopia, nictalopia, presbiopia, stanchezza da lettura, corioretinosi, ridotta fotosensibilità nella retinopatia diabetica) e disordini visivi di origine infiammatoria, allergica o degenerativa.

I glucosaminoglicani (GAG) sono dei costituenti fondamentali dello spazio extracellulare. Consistono di catene polisaccaridiche lunghe, non-ramificate. I glucosaminoglicani più importanti sono: l'acido ialuronico, condroitin solfato, dermatan solfato, cheratan solfato, eparan solfato e l'eparina.

L'acido ialuronico è un polimero, una macromolecola lineare ad elevata massa molecolare che possiede marcata capacità di legare l'acqua e notevoli

proprietà viscoelastiche. Si trova nei vari organi e tessuti, dove agisce come sostanza viscoelastica (articolazioni, cute). E' presente in concentrazioni estremamente elevate nell'*umor* dell'occhio dove svolge un'importante attività di mantenimento dell'*umor vitreo* nello stato nativo del gel. L'acido ialuronico è utilizzato esclusivamente *in loco* nella chirurgia oculare.

La liquefazione dell'*umor vitreo* con conseguente deterioramento della funzionalità visiva è il risultato della depolimerizzazione dell'acido ialuronico. Questo fenomeno si verifica con l'avanzamento dell'età ed è esacerbato, indipendentemente dall'età, nei casi di infiammazione o di emorragie oculari. Gli ioni radicali superossido ($O_2\bullet$) sono la causa della depolimerizzazione dell'acido ialuronico nei processi infiammatori e nell'invecchiamento oculare. La reazione tra $O_2\bullet$ e l'idrogeno perossido (H_2O_2), entrambi secreti dai granulociti polimorfonucleati, porta alla formazione del radicale idrossido ($OH\bullet$) che determina l'apertura del legame glicosidico:



La neutralizzazione del $O_2\bullet$ e/o del H_2O_2 per mezzo della superossido dismutasi (SOD) o del glutathione (GSH) previene la depolimerizzazione dell'acido ialuronico. Comunque, né la SOD né GSH, possono essere somministrati per via orale nell'uomo. L'acido ialuronico stesso non viene assorbito intatto dal tratto gastrointestinale umano e per questo motivo viene utilizzato nella chirurgia oculare, nelle piaghe da decubito, nella chirurgia delle articolazioni solo *in loco*. Questo pone dei seri problemi per la terapia e la prevenzione non-invasiva del deterioramento dell'acido ialuronico. La



quantità di acido ialuronico diminuisce con l'età, sia per via di una ridotta sintesi, che per via di un accelerato processo di depolimerizzazione.

L'acido ialuronico viene sintetizzato principalmente nei fibroblasti partendo da N-acetil-glucosamina. Come è ben noto, la vitamina C (acido ascorbico), che in condizioni normali si trova in elevate quantità nell'*umor* dell'occhio, è indispensabile per la sintesi *de novo* dell'acido ialuronico nella rete trabecolare (Schachtschabel et al., 1989: Arch. Gerontol. Geriatr 9:251-263). Comunque, la depolimerizzazione dell'acido ialuronico nell'*umor vitreo*, che viene indotta in presenza di ioni metallici, come quelli del Cu^{2+} o Fe^{2+} è potenziata dalla presenza di vitamina C, che possiede attività pro-ossidante in queste condizioni. "Tracce" di Fe^{2+} o Cu^{2+} sono sufficienti per catalizzare il processo di depolimerizzazione dell'acido ialuronico in presenza della vitamina C. Così, la quantità di Fe^{2+} rilasciato dall'emoglobina dopo una piccola o modesta emorragia è più che sufficiente per innescare il processo di depolimerizzazione dell'acido ialuronico, con la conseguente alterazione dell'interazione dell'acido ialuronico con il collagene nell'occhio e quindi, liquefazione dell'*umor vitreo* (Hui et al., 1988: Curr. Eye Res. 7: 655-660; Ueno et al., 1990: Curr. Eye Res 9: 487-492; Matsumura et al (1966: Arch. Biochem. Biophys. 120: 526-533).

In tal modo la Vitamina C agisce come "un'arma a doppio taglio". Da un lato è necessaria per la formazione *de novo* dell'acido ialuronico nella rete trabecolare, d'altro lato agisce come un fattore auto-ossidante nel sistema: "Acido ascorbico- H_2 - Cu^{2+} (Fe^{2+})" e induce la depolimerizzazione dell'acido ialuronico e la liquefazione dell'*umor vitreo*. La liquefazione dell'*umor vitreo* avviene con l'età e si può verificare relativamente presto in pazienti con alto



grado di miopia. Progredisce rapidamente e spesso può portare alla condizione nota come PVD (Posterior Vitreous Detachment), una patologia pericolosa, che precede lo stacco della retina e può portare a completa cecità (Tate et al., 1993: Arch. Ophthalmol. 111: 963-967; Morita et al., 1995: Retina 15: 117-124).

Simili meccanismi di controllo della sintesi e della depolimerizzazione dell'acido ialuronico sono coinvolti nelle patologie delle articolazioni e nell'invecchiamento della cute. Quindi si rendono necessari dei nuovi approcci per utilizzare la vitamina C per la sua capacità di stimolare la sintesi dell'acido ialuronico nella rete trabecolare, bloccando gli effetti deleteri della stessa vitamina C sull'acido ialuronico nell'*umor vitreo* in presenza di ioni metallici.

Nel corso di questi studi, il richiedente ha sorprendentemente scoperto che, il processo di depolimerizzazione dell'acido ialuronico, indotto con degli ioni di Cu^{2+} o Fe^{2+} in presenza dell'acido ascorbico, può essere notevolmente diminuito mediante la presenza concomitante di una forma di zinco altamente biodisponibile (Zinco monometionina) in quantità basse (equivalenti a 15-20 mg di zinco/litro).

Questa azione dello Zinco monometionina è tanto più sorprendente, quanto il composto non esprime attività sul metabolismo dell'acido ialuronico *per se*.

Di più, la combinazione di una concentrazione di Zinco monometionina dimostratasi poco efficace da sola (10 mg di Zinco/L) insieme con un estratto di semi di *Vitis vinifera* (oligomeri proantocianidinici; OPC) altrettanto poco efficace *per se* alla concentrazione di 10 mg/L,



sorprendentemente ha mostrato un effetto molto forte e sinergico di protezione dell'*umor vitreo* contro la depolimerizzazione dell'acido ialuronico e la liquefazione dell'*umor vitreo* indotta da ioni di ferro in presenza della vitamina C.

Inoltre, la sintesi *de novo* dell'acido ialuronico nei fibroblasti della rete trabecolare (trabecular meshwork) dell'occhio è risultata notevolmente potenziata in presenza di Zinco monometionina e OPC verificando lo stesso effetto sinergico tra lo Zinco monometionina e gli OPC.

Se non diversamente specificato, tutti i reagenti sono stati ottenuti dalla ditta Sigma, St. Louis, MO, USA. N-Acetil-D-Glucosamina radioattivo è stato acquistato dalla ditta Amersham, Buck., UK. Lo Zinco monometionina (OptiZinc) e gli OPC (ActiVin) sono stati acquistati dall'azienda InterHealth, Concord, California, USA.

1. Effetti catalitici degli ioni di Fe^{2+} e Cu^{2+} sulla liquefazione dell'*umor vitreo* in presenza di acido ascorbico *in vitro*.

Lo studio è stato effettuato come descritto da Chattopadway et al., 1992: *Ophtalmic Research* 24: 1-7. Brevemente, occhi interi di vitello venivano ottenuti da un macello locale, preparati e trattati come descritto sopra (Chattopadway et al., 1992: *Ophtalmic Research* 24: 1-7). L'acido ascorbico in concentrazioni variabili da $0.001\mu\text{M}$ a $1\mu\text{M}$ determinava una rapida depolimerizzazione dell'acido ialuronico, portando al più del 30% il livello della liquefazione ($\approx 70\%$ gel vitreo rimasto) in presenza di Cu^{2+} o Fe^{2+} in concentrazioni di $1.5\mu\text{M/g}$ gel (Figura 1 A, B). L'effetto degli ioni di ferro era molto più forte e ben visibile. Abbiamo considerato questo dato molto importante, in quanto le concentrazioni di ferro che inducevano una

liquefazione dell'umor vitreo in presenza di acido ascorbico erano vicine alle concentrazioni di ferro in forma ionica, che possono essere rilasciate dalla emoglobina nel corso di una piccola/media emorragia oculare (Hui et al., 1988: Curr. Eye Res. 7: 655-660). Per questo motivo il resto degli studi è stato condotto utilizzando esclusivamente il Fe^{2+} nella qualità di catalizzatore, in presenza di acido ascorbico come agente auto-ossidante.

Sorprendentemente, sia lo Zinco monometionina, che gli OPC hanno inibito in modo significativo, dose-dipendente la liquefazione del gel vitreo (Figure 2 A, B).

2. Studio *in vivo* sugli effetti dello Zinco monometionina e degli OPC indipendentemente o insieme sulla liquefazione del corpo vitreo.

La metodica seguita è stata quella descritta da Achiba et al., 1997: *Ophthalmic Research* 29: 37-41. I risultati degli studi sono riassunti nella Figura 3. Concentrazioni di ferro ($1.5 \mu\text{M}$) inducevano liquefazione del vitreo a livelli intorno al 50%. Concentrazioni di Zinco monometionina ($100 \mu\text{g/ml}$) o di OPC ($100 \mu\text{g/ml}$); $50 \mu\text{L/iniezione/occhio}$, poco attivi *per se*, esprimevano insieme in modo sinergico un forte potere inibitorio sulla liquefazione del vitreo, inibendo quasi completamente la liquefazione indotta da ioni di ferro in presenza di acido ascorbico. La combinazione Zinco monometionina - OPC mostrava lo stesso effetto sinergico tra lo Zinco monometionina e gli OPC osservato nello studio 1 *in vitro*.

3. Sintesi *de novo* dell'acido ialuronico nei fibroblasti della rete trabecolare oculare.

E' stata seguita la metodica di Schachtschabel e Bunninger (1993): Zeitschrift fur Gerontologie 26: 243-246, con modificazioni: sono stati



utilizzati espianti di occhi di vitello sani, da cui sono stati preparati le colture primarie di cellule utilizzate in seguito. I precursori di GAG marcati con ^{14}C venivano utilizzati per determinare la sintesi relativa dei vari GAG, incluso l'acido ialuronico. I risultati sono riassunti nella tabella e sono espressi come differenza percentuale nella sintesi dell'acido ialuronico in presenza di vitamina C (150 $\mu\text{g/ml}$; 48 ore di incubazione) da sola o in associazione con Zinco monometionina e/o OPC (100 $\mu\text{g/ml/48 h}$).

Tabella 1. Sintesi dell'acido ialuronico *de novo*, rilasciato nel medium delle cellule di meshwork trabecolare supplementare con acido ascorbico (150 $\mu\text{g/ml}$) da solo e/o in associazione con Zinco monometionina e/o OPC.

Sintesi dell'acido ialuronico espressa come percentuale sulla base dei dati in presenza di 150 $\mu\text{g/ml}$ acido ascorbico (Base 2).

Base 1 (Acido Ascorbico 0 $\mu\text{g/ml}$)	75% (della base 2)
Base 2 (Acido Ascorbico 150 $\mu\text{g/ml}$)	100%
Zinco monometionina 100 $\mu\text{g/ml}$	132%
OPC 100 $\mu\text{g/ml}$	118%
Zinco monometionina (100 $\mu\text{g/ml}$) più OPC (100 $\mu\text{g/ml}$)	186 % **

** $p < 0.001$



Sorprendentemente, era presente un forte effetto sinergico, di tipo non - additivo, in quanto l'effetto della combinazione dei due dosaggi di Zinco monometionina e degli OPC era molto maggiore della somma degli effetti separati dei due composti.

Le combinazioni farmaceutiche, dedotte dalla parte sperimentale *in vitro* e *in vivo* possono venire somministrate ai pazienti sotto forma di formulazioni farmaceutiche comunemente utilizzate per la somministrazione di farmaci per via orale. I dosaggi generalmente impiegati variano tra circa 30 e circa 200 mg di Zinco monometionina (il composto contiene il 20% di Zinco) e tra circa 30 e circa 200 mg di OPC al giorno per paziente, preferibilmente suddivisi in due somministrazioni giornaliere, secondo la gravità della patologia, il peso e lo stato del paziente.

Gli effetti riscontrati con Zinco monometionina e gli OPC utilizzati nei presenti studi (ActiVin) chiaramente possono essere ottenibili anche utilizzando composizioni preparate mescolando quantità determinate di varie altre sostanze con le stesse caratteristiche e gli origini cioè: Zinco monometionina da una parte e un altro estratto di semi d'uva o un qualsiasi estratto contenente gli stessi principi attivi (OPC, resveratrolo, tannini *etc*).

Tali composizioni farmaceutiche contenenti Zinco monometionina e OPC sono caratterizzate dal fatto che il rapporto ponderale fra i due componenti è di circa 1:1, e compreso tra circa 1:0.5 e circa 1:4 preferibilmente tra circa 1:1 e circa 1:3 e sono in grado di contrastare l'effetto auto-ossidante di concentrazioni equimolari dell'acido ascorbico sulla depolimerizzazione dell'acido ialuronico in presenza di ioni di metalli pro-ossidanti.



In particolare, tali composizioni a base di Zinco monometionina e OPC conterranno Zinco monometionina e gli OPC in rapporti ponderali reciproci sostanzialmente corrispondenti ai valori sopra indicati.

Le composizioni di cui sopra possono essere utilizzate tal quali per il loro impiego farmaceutico oppure venire addizionate di altri ingredienti farmacologicamente attivi, oppure inerti, per ottenere forme di dosaggio farmaceutico. L'impiego delle composizioni come medicamento nelle varie forme di patologie richiede dosaggi che corrispondono a quelli riportati sopra p.e. da circa 30 a circa 200 mg di Zinco monometionina e da circa 30 mg a circa 200 mg di OPC giornalieri per paziente.

A titolo di esempi non limitativi una unità di dosaggio contenente Zinco monometionina e OPC con altri composti attivi ed eccipienti inerti per un peso totale di 1000 mg utile per la cura dei disordini visivi, potrà avere la seguente composizione:

ESEMPIO 1.

Glucosamina (Solfato 2 Kcl)	240 mg
Vitamina C	30 mg
Zinco monometionina	37 mg
OPC (estratto) da <i>Vitis vinifera</i>	20 mg
Estratto di Mirtillo	20 mg
Betatene 7.5%	2 mg
Selenio (lievito 0.2%)	2.5 mg
Vitamina E (acetato 50%)	2.0 mg
eccipienti q.b.	1000 mg



ESEMPIO 2:

N-acetil-D-glucosamina	200 mg
Vitamina C	30 mg
Zinco monometionina	37 mg
OPC (estratto) da <i>Vitis vinifera</i>	40 mg
Acido α -lipoico	50 mg
Selenio (lievito 0.2%)	2.5 mg
Vitamina E (acetato 50%)	2.0 mg
eccipienti q.b.	500 mg

ESEMPIO 3:

Zinco monometionina	37 mg
OPC (estratto) da <i>Vitis vinifera</i>	50 mg
Acido α -lipoico	30 mg
Mannitolo	1500 mg
eccipienti q.b.	5000 mg

Dai dati e del razionale della presente invenzione si evince chiaramente che qualsiasi forma degli ingredienti attivi (ad esempio: ascorbato di calcio, o ascorbato di magnesio o ascorbato di zinco, o zinco chelato, o qualsiasi forma biodisponibile dello zinco, qualsiasi estratto di *Vitis vinifera* o di altre piante che contengono OPC), possono essere utilizzati nell'ambito e con gli scopi della presente invenzione.

Le formulazioni e le forme di dosaggio per l'impiego delle composizioni di questa invenzione possono essere preparate secondo i soliti metodi noti nella tecnica farmaceutica, utilizzando, oltre agli ingredienti



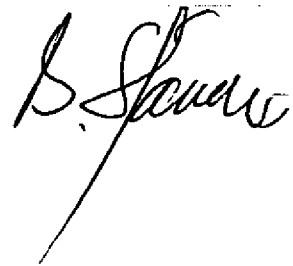
attivi, materiali di supporto, eccipienti, diluenti, emulsificanti, veicoli acquosi o oleosi, ecc., accettabili nella pratica farmaceutica.

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

Le sospensioni e le emulsioni possono contenere veicolanti degli ingredienti attivi come la gomma naturale, l'alginato sodico, la carbossimetilcellulosa o l'alcool polivinilico.

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

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



DESCRIZIONE DELLE FIGURE:

Figura 1. Effetto dell'acido ascorbico sulla struttura del gel vitreo trattato con Cu^{2+} o Fe^{2+} ($1.5 \mu\text{M/g}$ gel) a 4°C per 24 ore. In tutti i casi, i campioni del gel vitreo di controllo sono stati trattati con solo acido ascorbico (simbolo quadrato vuoto) o senza acido ascorbico (solo con i rispettivi sali di Cu^{2+} e Fe^{2+} ; simbolo quadrato pieno). Il resto dei campioni (simboli triangolari pieni) sono stati trattati con vari concentrazioni dell'acido ascorbico. Notare l'effetto forte della presenza degli ioni di ferro.

Figura 2. Effetto protettivo dei vari concentrazioni di Zinco monometionina (ZM) o degli oligomeri proantocianidinici (OPC) sulla struttura del gel vitreo trattato con concentrazioni di Fe^{2+} ($1.5 \mu\text{M/g}$ gel) e di acido ascorbico ($1.5 \mu\text{M/g}$ gel) a 4°C per 24 ore. Simbolo quadrato vuoto: controlli trattati solo con ZM o OPC; simbolo quadrato pieno: controlli trattati con gli ioni in assenza di ZM e OPC.

3. Figura 3. L'effetto di Zinco monometionina (ZM) o degli oligomeri proantocianidinici (OPC) sulla liquefazione *in vivo* del vitreo indotto da ioni di ferro ($10 \mu\text{M}$) in assenza o presenza di ZM ($100 \mu\text{g/ml}$; $50 \mu\text{l}$); OPC ($100 \mu\text{g/ml}$; $50 \mu\text{l}$) da soli o in combinazione. $**p < 0.05$.



RIVENDICAZIONI

1. Una composizione contenente glucosamina (o una delle sue forme biologicamente attive), e l'acido ascorbico, protetta con degli oligomeri proantocianidinici (OPC) e lo Zinco monometionina e caratterizzata dal fatto che il rapporto ponderale fra lo zinco monometionina e gli OPC è di circa 1:1, e compreso fra circa 1:0.5 e circa 1:4, preferibilmente fra circa 1:1 e circa 1:3.

2. Una composizione secondo la rivendicazione 1 contenente la glucosamina (o una delle sue forme biologicamente attive), la vitamina C, lo Zinco monometionina e gli oligomeri proantocianidinici (OPC), in cui per ogni proporzione in peso della glucosamina le proporzioni in peso degli altri componenti variano entro i seguenti intervalli:

Vitamina C	0.12-0.75
Zinco monometionina	0.08-0.85
OPC	0.08-0.85

3. Una composizione contenente Zinco monometionina e gli oligomeri proantocianidinici (OPC) in cui il rapporto ponderale fra lo zinco monometionina e gli OPC è di circa 1:1, e compreso fra circa 1:0.5 e circa 1:4 preferibilmente fra circa 1:1 e circa 1:3, caratterizzata dal fatto che l'effetto inibitorio sulla depolimerizzazione dell'acido ialuronico e l'effetto stimolante sulla sintesi *de novo* dell'acido ialuronico della composizione contenente Zinco monometionina e gli oligomeri proantocianidinici (OPC) è più grande della somma degli effetti dello Zinco monometionina e gli oligomeri proantocianidinici da soli.



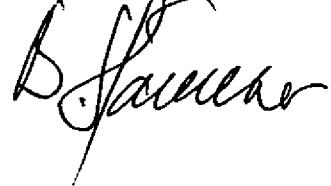
4. Composizioni secondo una delle rivendicazioni precedenti con l'impiego come farmaci in tutti i casi di depolimerizzazione e/o insufficiente formazione dell'acido ialuronico.

5. Impiego secondo la rivendicazione 4 dove la composizione secondo una delle rivendicazioni 1, 2 o 3 viene formulata in forme di dosaggio farmaceutico per via orale atte a fornire quantità farmacologicamente adeguate della composizione ad un paziente con disordini nella formazione e/o nel metabolismo dell'acido ialuronico.

6. Impiego secondo la rivendicazione 4 dove la composizione secondo una delle rivendicazioni 1, 2 o 3 viene formulata in forme di dosaggio farmaceutico per via orale atte a fornire quantità farmacologicamente adeguate ad un paziente con disordini visivi come: presbiopia, nictalopia, miopia, stanchezza da lettura, corioretinosi miopica o invecchiamento oculare.

7. Impiego secondo la rivendicazione 4 dove la composizione secondo una delle rivendicazioni 1, 2 o 3 viene formulata in forme di dosaggio farmaceutico per via orale atte a fornire quantità farmacologicamente adeguate della composizione ad un paziente con disordini visivi dovuti a ridotta fotosensibilità in seguito a retinopatia diabetica.

8. Impiego secondo la rivendicazione 4 dove la composizione secondo una delle rivendicazioni 1, 2 o 3 viene formulata in forme di dosaggio farmaceutico per via orale atte a fornire quantità farmacologicamente adeguate della composizione ad un paziente con disordini visivi di origine infiammatoria, allergica o degenerativa.



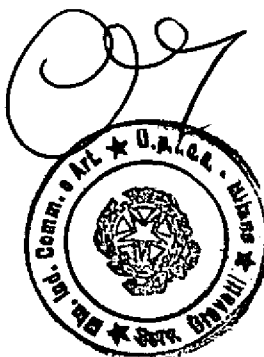
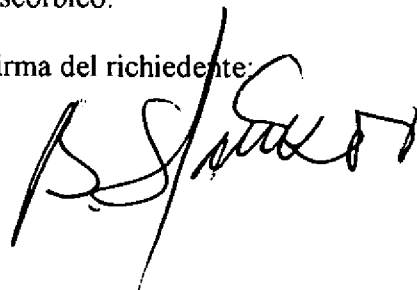
9. Impiego secondo la rivendicazione 4 dove la composizione secondo una delle rivendicazioni 1, 2 o 3 viene formulata in forme di dosaggio farmaceutico per via orale atte a fornire quantità farmacologicamente adeguate della composizione ad un paziente con disordini e malattie delle articolazioni o della cute di origine infiammatoria, allergica, degenerativa o da invecchiamento.

10. Una composizione secondo una delle rivendicazioni 1,2,3 o 4 per l'uso nella preparazione di un integratore alimentare, un alimento, un prodotto erboristico o cosmetico contenente tutti gli eccipienti adatti al rispettivo modo di somministrazione..

11. Una composizione secondo una delle rivendicazioni precedenti contenente come uno degli eccipienti il mannitolo.

12. Una composizione contenente Zinco monometionina e gli oligomeri proantocianidinici (OPC), dove il rapporto ponderale fra lo Zinco monometionina e gli OPC è di circa 1:1, e compreso fra circa 1:0.5 e circa 1:4 preferibilmente fra circa 1:1 e circa 1:3, caratterizzata dal fatto che è in grado di prevenire gli effetti pro-ossidanti dell'acido ascorbico.

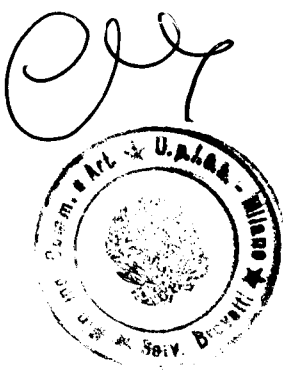
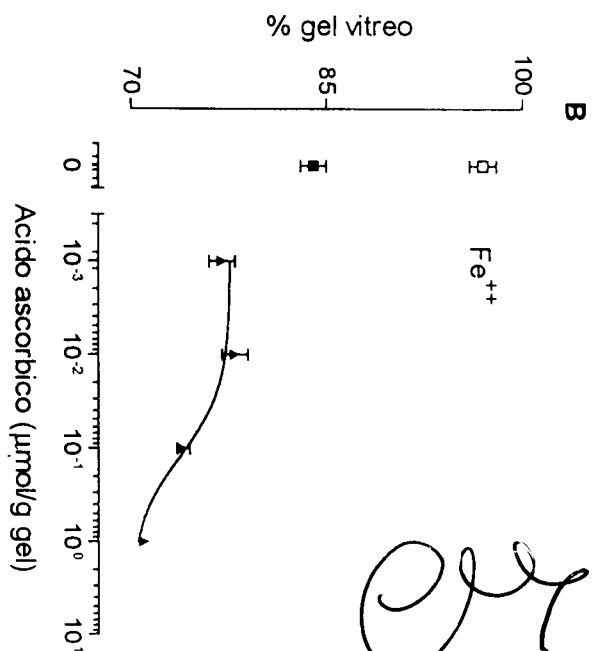
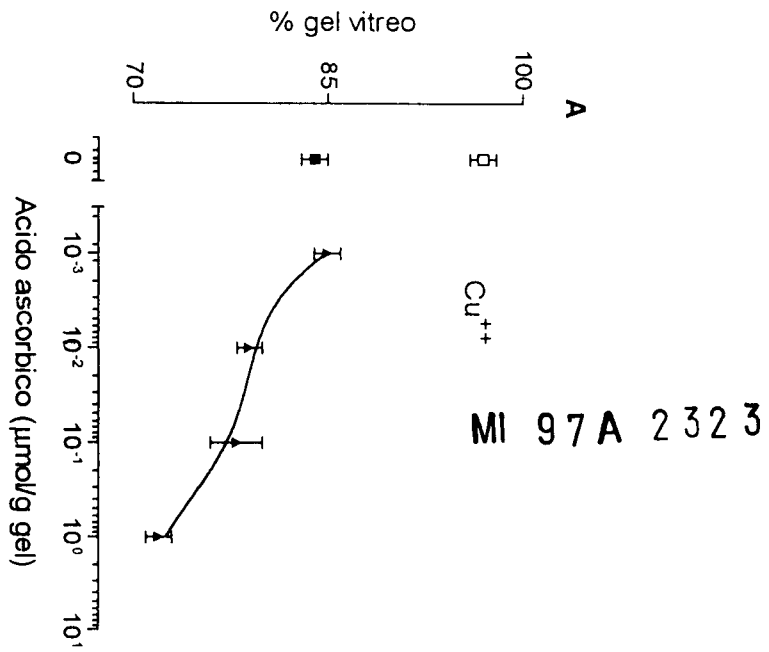
Firma del richiedente:



B. Sauer

17

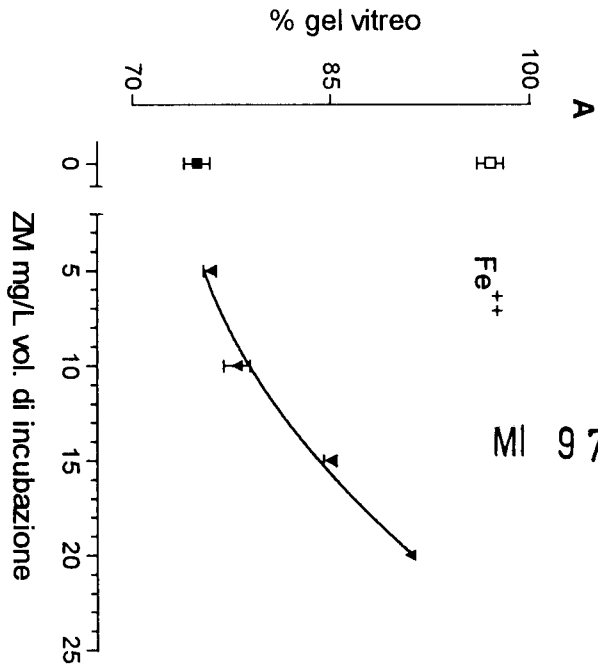
Fig 1



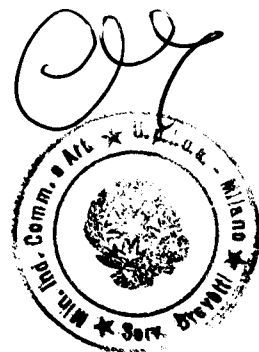
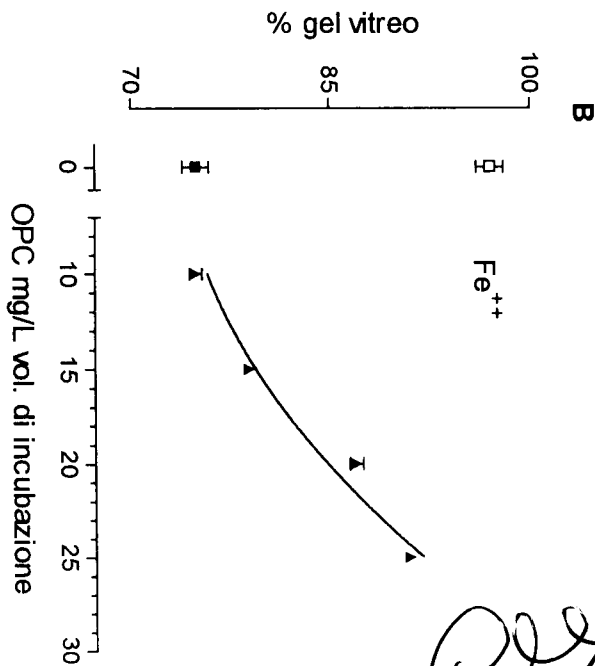
B. Spavanti

-18-

Fig 2

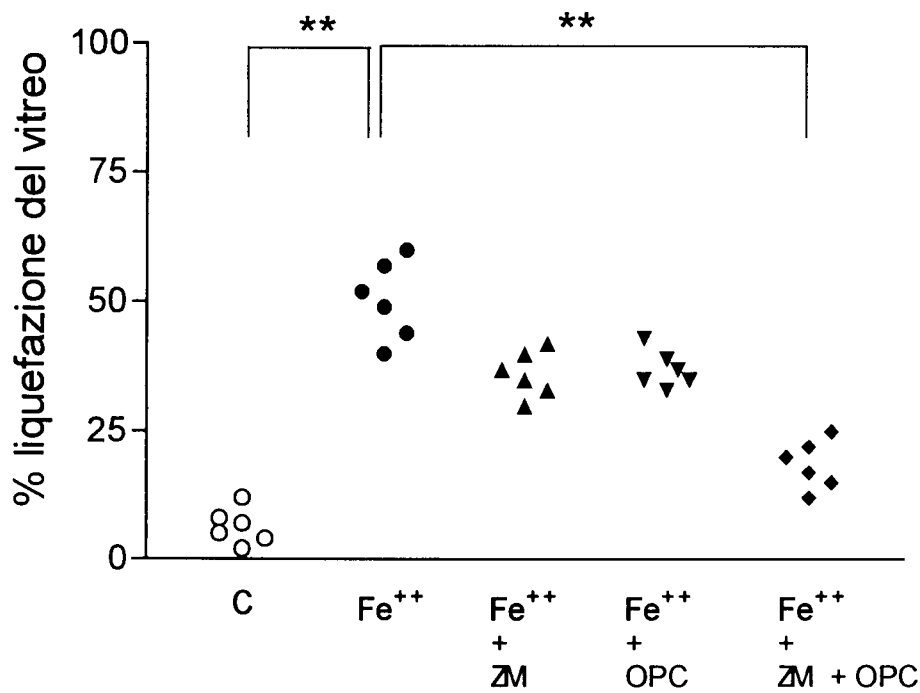


MI 97A 2323



-1P-

B. Spawer



Ry 3

Ry 3

MI 97A 2323

