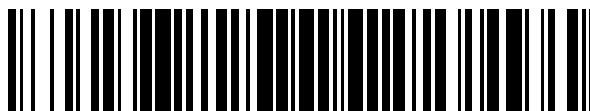


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 775**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2015 PCT/IB2015/059330**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16088078**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2015 E 15825820 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3226854**

54 Título: **Composicion a base de aminoacidos para recuperacion de fibroelastina en tejidos conectivos dermicos**

30 Prioridad:

04.12.2014 IT MI20142084

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

06.08.2020

73 Titular/es:

**PROFESSIONAL DIETETICS INTERNATIONAL
S.R.L. IN FORMA ABBREVIATA P.D. INT. S.R.L.
(100.0%)
Via Ciro Menotti 1/A
20129 Milano, IT**

72 Inventor/es:

GIORGETTI, PAOLO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 777 775 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

Composicion a base de aminoacidos para recuperacion de fibroelastina en tejidos conectivos dermicos

La presente invención se refiere a composiciones que contienen, como ingrediente activo, una mezcla de aminoácidos capaz de estimular la biosíntesis de elastina y colágeno.

5 Antecedentes de la invención

10 La dermis es la zona media de la piel que realiza las funciones de soporte y tróficas y confiere fuerza, elasticidad, turgencia y viabilidad metabólica sobre la piel como un todo. La dermis contiene células llamadas fibroblastos, es decir, células especializadas de origen mesenquimal que continuamente regeneran la matriz intersticial que consiste principalmente en glicosaminoglicanos (GAG) y proteoglicanos (PG), sustancias hidrofílicas de una naturaleza de glicósido y glicopéptido respectivamente. Dichas macromoléculas retienen grandes cantidades de agua, lo cual constituye una red hidrofílica en forma de gel en la cual están inmersas todas las proteínas fibrosas que le dan a la piel su fuerza y tono.

15 Los fibroblastos también son responsables de la síntesis de elastina, una proteína con propiedades elásticas que le da a la piel y a las membranas mucosas la propiedad fundamental de adaptarse a los cambios morfológicos y mecánicos a los que se someten.

La elastina es capaz de estirarse hasta 7 veces su propia longitud y regresar a su módulo dimensional sin alteraciones moleculares significativas, y teóricamente puede repetir este estiramiento un número ilimitado de veces.

20 Las condiciones conocidas como envejecimiento de la piel y fotoenvejecimiento representan las manifestaciones dermatológicas objetivas de fenómenos bioquímicos altamente complejos que involucran las células, las estructuras de tejido superficial y, sobre todo, las estructuras de tejido profundo.

25 El fotoenvejecimiento causa la aparición de arrugas de cantidades y profundidades variantes sobre la superficie de la piel, especialmente en donde se expone a la luz (cara, línea del cuello y torso), elastosis y sitios pigmentados, más o menos difusos, engrosamiento epidérmico y pecas. El componente elástico de la piel, representado por la red de fibras de elastina ubicada en la parte distal del tejido dérmico (dermis reticular), experimenta alteraciones significativas como resultado de los fenómenos de fotoenvejecimiento descritos anteriormente, lo cual causa una pérdida significativa de la capacidad elástica total de la piel. A nivel macroscópico, dichos fenómenos reducen la capacidad del tejido conectivo de la piel de adaptarse al estiramiento mecánico, lo cual conduce al hundimiento del tejido y la elastosis.

30 El gen que codifica la proteína tropoelastina (gen ELN), que es el precursor de elastina, es único; no hay varios genes (superfamilia) que codifiquen diferentes formas de elastina como es el caso con colágeno [1]. Dicho gen codifica diferentes formas de tropoelastina (así que probablemente existe un procedimiento de codificación de tropoelastina diferente para tejidos saludables y recién formados, por ejemplo, en respuesta al daño físico como quemadura o fotoenvejecimiento); ya comienza a expresarse en la etapa fetal y permanece activo durante los primeros 5 años de vida y después se ralentiza drásticamente, hasta que se detiene su actividad [1,2]. En otras palabras, el componente elástico de tejido conectivo, y en particular de la dermis, membranas mucosas, tejido de cartílago, túnica íntima, tejido conectivo pulmonar y valvular/de miocardio, cesa ya de ser sintetizado en los primeros años de vida. Dicho componente representa en consecuencia el "suministro de elasticidad" del cuerpo y nunca se repone durante su ciclo de vida, excepto en el evento de daño serio al tejido, como quemaduras y fotoenvejecimiento severo. En estos casos existe una sobre-expresión de los genes LOX (lisina oxidasa), que codifican 5 enzimas diferentes que catalizan la oxidación de los residuos de lisina en las moléculas precursoras de tropoelastina, un paso necesario para la síntesis de elastina funcional y su incorporación subsiguiente en las microfibrillas que se adhieren a la superficie celular [3,4]. En particular, dicho procedimiento dependiente de enzimas consiste en oxidación de lisina y formación simultánea de una base de Schiff entre el grupo amino de L-LYS y una aldosa, para dar lugar a un enlace intramolecular entrecruzado [5,6]. La elastina es la única proteína de tejido conectivo que sustancialmente no se reemplaza, y permanece siendo la misma durante más de 70 años (vida media promedio de 74 años).

35 40 45 50 En el caso de colágeno, el colágeno tipo IV desempeña un papel clave en el procedimiento de estructurar la membrana dermoepidérmica basal y la organización supramolecular de matriz extracelular (ECM), con referencia especial a una orientación celular en la matriz. Una deficiencia de colágeno IV está correlacionada estrechamente con pérdida de trofismo y energía elástica de la piel humana, especialmente en los fenómenos de degeneración de la piel típicos del envejecimiento y fotoenvejecimiento de la piel [7,8].

55 Se sabe que las combinaciones específicas de aminoácidos y oligopéptidos, si se llevan a cabo y se aplican adecuadamente de forma tópica u oral, promueven la expresión genética que da lugar a la síntesis de nuevas proteínas en el tejido conectivo dermoepidérmico, membranas mucosas y cartílago de articulación, especialmente la síntesis de colágeno y tropoelastina [9,10,11,12].

Uno de los fenómenos principales involucrados en el declive progresivo de la función elástica de los tejidos dermoepidérmicos en el envejecimiento y el fotoenvejecimiento de la piel está representado por pérdida progresiva de actividad de biosíntesis por los fibroblastos, las células responsables de la regeneración del colágeno y proteínas de elastina y de la matriz extracelular dérmica (ECM). Como resultado de este fenómeno, en el caso de síntesis insuficiente o baja de nuevas proteínas dérmicas estructurales y matriz extracelular hidrofílica, su degradación se incrementa por enzimas catabólicas específicas llamadas elastasa, metaloproteínasa, colagenasa y gelatinasa [13,14,15]. Dichas enzimas, las cuales se hiperexpresan y sintetizan en las mitocondrias de fibroblastos de envejecimiento y los macrófagos, desplazan el balance de "síntesis-demolición" hacia la demolición, lo cual conduce a un deterioro lento, pero progresivo del tejido, el cual se vuelve así menos compacto, menos elástico y menos hidratado (deficiencia de GAG, PG y componente de fibroelastina). Para inhibir o al menos limitar dicho fenómeno, el cual es parcialmente fisiológico pero exacerbado por diversas causas ambientales y genéticas, es necesario promover la expresión de genes que induzcan la síntesis de proteínas estructurales en los fibroblastos (tropoelastina y colágeno) en todas las áreas en donde estos últimos están presentes, y al mismo tiempo reducir la expresión de genes responsables de codificar metaloproteinasas, particularmente las que se especializan en la degradación de colágeno y elastina (colagenasa y elastasa).

En vista de las actividades catabólicas incrementadas, mediadas por la hiperexpresión genética de enzimas degradadoras de matriz, especialmente colagenasa y elastasa, es particularmente estratégica la aplicación tópica o inyectada directamente en el tejido dermoepidérmico, membranas mucosas o articulaciones, de sustancias con actividad probada de inhibir la expresión de dichas enzimas. En particular, la N-acetilcisteína, la forma N-acetilada del aminoácido sulfurado L-cisteína, exhibe una acción evidente que inhibe la expresión de metaloelastasas inducida por foto-irradiación. [16]. Su introducción simultánea en composiciones de poliaminoácidos que realizan una actividad elastogénica y colagénica se puede usar de forma ventajosa para promover la recuperación y el mantenimiento del contenido de elastina y colágeno del tejido conectivo.

El ácido hialurónico (HA) es el GAG principal presente en la matriz intersticial amorfa de tejido conectivo.

Los GAG (glicosaminoglicanos) son moléculas de polisacáridos que consisten en unidades repetidas de mono o disacáridos; el ácido hialurónico es un poliglucodímero que consiste en N-acetil glucosamina y ácido glucurónico. HA es el único GAG cuya molécula no incluye grupos sulfato, y el único con una estructura lineal no ramificada. Los otros GAG presentes en la matriz amorfa de tejido conectivo, y componentes de otras estructuras de tejido conectivo como tendones y cartílago, son sulfato de condroitina, sulfato de queratán, sulfato de heparán, sulfato de dermatán y heparina. El HA realiza funciones de hidratación cruciales en ECM, promoviendo la movilidad celular, el intercambio de nutrientes y factores de proteína soluble, y modulando los fenómenos bioquímicos de regeneración y organización de la matriz de tejido fibro-conectivo.

Las mezclas de aminoácidos para uso inyectable, tópico u oral se divulgan en las publicaciones EP 2 033 689, WO 2007/048522 y WO 2011/064297. Sin embargo, ninguna de las composiciones divulgadas contiene una mezcla de glicina, L-prolina, L-alanina, L-valina, L-leucina e L-lisina clorhidrato en proporciones adecuadas, capaces de estimular la síntesis tanto de colágeno, como de elastina.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a composiciones que contienen una mezcla de aminoácidos que activan selectivamente la expresión de genes que codifican tropoelastina (ELN), lisina oxidasa (LOXL-1) y colágeno Tipo IV (COL4A1) e inhiben la expresión de genes que codifican metaloelastasas.

La mezcla de aminoácidos según la invención consiste en glicina, L-prolina, L-alanina, L-valina, L-leucina y L-lisina clorhidrato en las siguientes proporciones en peso:

- Glicina 1;

- L -prolina: 0.7-0.8;

45 - L-alanina: 0.47-0.76;

- L-valina: 0.35-0.56;

- L-leucina: 0.13-0.27;

- L-lisina clorhidrato: 0.10-0.12.

50 La L-cisteína o N-acetil-L-cisteína también pueden estar presentes en porcentajes en peso que varían entre 1 y 20 % de la mezcla total de aminoácidos.

Las proporciones en peso preferidas son:

- Glicina 1;

- L-prolina: 0.75;
- L-alanina: 0.48-0.51;
- L-valina: 0.35-0.37;
- L-leucina: 0.13-0.15;
- 5 - L-lisina clorhidrato: 0.10-0.11, o:
 - Glicina 1;
 - L-prolina: 0.75;
 - L-alanina: 0.75-0.76;
 - L-valina: 0.54-0.56;
- 10 - L-leucina: 0.13-0.14;
 - L-lisina clorhidrato: 0.10-0.11, o
 - Glicina 1;
 - L-prolina: 0.75;
 - L-alanina: 0.49-0.51;
- 15 - L-valina: 0.35-0.36;
 - L-leucina: 0.26-0.27;
 - L-lisina clorhidrato: 0.10-0.11.

Dichas composiciones pueden estar en una forma adecuada para administración oral, como soluciones, gránulos, polvo dispersable, comprimidos o cápsulas.

- 20 Las composiciones según la invención también pueden contener ácido hialurónico o sales del mismo, en particular hialuronato de sodio, con un peso molecular promedio que varía entre 500 000 y 3 000 000 Da, en porcentajes que varían entre 0.01 y 3 % en peso de la composición total. Dichas composiciones que contienen la mezcla de aminoácidos descrita anteriormente y ácido hialurónico son adecuadas para uso tópico o inyectable. Los ejemplos de formulaciones que se pueden usar incluyen geles, ungüentos, emulsiones, parches transdérmicos, soluciones estériles y polvos de aminoácidos estériles diseñados para reconstituirse con soluciones acuosas estériles de hialuronatos.
- 25

En el caso de formulaciones orales, las dosis unitarias de glicina varían entre 100 y 1500 mg.

En el caso de formulaciones inyectables, la dosis unitaria de glicina varía entre 10 y 50 mg, y las de ácido hialurónico o su sal de sodio entre 10 y 100 mg.

- 30 En el caso de formulaciones tópicas, la concentración de glicina puede variar de 0.1 a 2 % mg/ml.

Las composiciones según la invención son útiles en el tratamiento de elastosis y atrofia dermoepidérmica como resultado del fotoenvejecimiento, trastornos de la piel con una base dermoatrófica y iatrogénica [17], quemaduras (incluyendo quemaduras por radiación), lesiones de la piel, escaras, aplasia dérmica causada por fármacos (antirretrovirales, fármacos anti-VIH, corticoesteroides o quimioterapia), lesiones de tendones y articulaciones.

- 35 Usando transcriptómica y proteómica in vitro, se ha encontrado que la mezcla de aminoácidos induce un incremento en la expresión de los genes que codifican tropoelastina (ELN) y colágeno Tipo IV (COUV) después de incubación por 120 horas de fibroblastos humanos. De forma sorprendente, dicho efecto ya no está presente si se elimina incluso uno de los aminoácidos o varían las proporciones en peso.

- 40 El suministro de aminoácidos en la forma de solución acuosa gelificada con ácido hialurónico en la forma de sal de sodio restaura la plasticidad de matriz dérmica y garantiza la retención de los aminoácidos en el área dermoepidérmica por un tiempo suficiente para inducir el efecto biológico deseado.

Las formulaciones inyectables se pueden preparar disolviendo los aminoácidos en la forma de polvo estéril en la solución estéril de sal de sodio de ácido hialurónico introduciendo el gel (sal de sodio) de ácido hialurónico directamente (por ejemplo, con una jeringa de implante dérmico) en el vial que contiene el polvo. Cuando se disuelve completamente, la solución de gel resultante se inyecta en la región dermoepidérmica.

- 45

ES 2 777 775 T3

La solución acuosa estéril de sal de sodio de ácido hialurónico puede contener agentes reguladores de corrección de pH (por ejemplo, regulador de pH de fosfato) o correctores de osmolaridad (por ejemplo, cloruro de sodio) y otros adyuvantes tecnológicos capaces de garantizar las características fisicoquímicas y de compatibilidad de tejido requeridas para formas farmacéuticas inyectables estériles. La invención se ilustra en detalle en los siguientes ejemplos.

5

Ejemplo 1

Solución estéril de hialuronato de sodio

Fase	Materia prima	mg/3 ml
A	HIALURONATO DE SODIO (MW=1,000,000 Daltons)	30,000
A	Regulador de pH de fosfato	q.s. pH=7.2
D	Cloruro de sodio	q.s. 250<osm.<300
D	Agua para inyección	q.s. for 3 ml

Polvo de aminoácido estéril

Fase	Materia prima	mg/3 ml
A	Glicina	30.200
A	L-leucina	4.200
A	L-valina	16.800
A	L-prolina	22.700
A	L-alanina	22.800
A	L-lisina HCl (clorhidrato)	3.300

Ejemplo 2

Solución estéril de hialuronato de sodio

Fase	Materia prima	mg/3 ml
A	HIALURONATO DE SODIO (MW=1000,000 Daltons)	30,000
A	Regulador de pH de fosfato	q.s. pH=7.2
D	Cloruro de sodio	q.s. 250<osm.<300
D	Agua para inyección	q.s. for 3 ml

Polvo de aminoácido estéril

Fase	Materia prima	mg/3 ml
A	L-prolina	25.100
A	L-lisina clorhidrato	3.700
A	L-valina	12.300
A	L-alanina	16.800
A	Glicina	33.400
A	L-leucina	8.700

ES 2 777 775 T3

Ejemplo 3

Solución estéril de hialuronato de sodio

Fase	Materia prima	mg/3 ml
A	HIALURONATO DE SODIO (MW=1,000,000 Daltons)	30,000
A	Regulador de pH de fosfato	q.s. pH=7.2
D	Cloruro de sodio	q.s. 250<osm.<300
D	Agua para inyección	q.s. for 3 ml

Polvo de aminoácido estéril

Fase	Materia prima	mg/3 ml
A	L-prolina	25.100
A	L-lisina clorhidrato	3.700
A	L-valina	12.300
A	L-alanina	16.800
A	Glicina	33.400
A	L-leucina	8.700
A	N-acetilcisteína	12.500

Ejemplo 4

Hidrogel tópico basado en aminoácidos y hialuronato de sodio

Fase	Materia prima	g/100 g
A	Glicerina	3.000
A	Agua	q.s. 100 g
A	Glicina	0.915
A	L-prolina	0.688
A	L-alanina	0.691
A	L-leucina	0.127
A	L-valina	0.509
A	L-lisina clorhidrato	0.100
A	N-acetilcisteína	0.600
B	Sorbato de potasio	0.200
B	Benzoato de sodio	0.200
B	Hialuronato de sodio (Mw=3000000 d) de Streptococcus equi	1.200
		100.00000

Ejemplo 5

Bolsitas (cartuchos) para solución oral

	mg/20 ml cartucho
Glicina	1208 mg
L-prolina	908 mg
L-leucine	168 mg
L-lisina HCl	132 mg
L-valina	672 mg
L-alanina	912 mg
Excipientes: preservantes: benzoate de sodio, sorbato de potasio; reguladores de acidez: ácido cítrico, citrato de sodio.	

Pruebas de eficacia

- 5 La eficacia de las mezclas de aminoácidos según la invención se evaluó por medio de comparación con mezclas de control y mezclas de ácido hialurónico en la estimulación de producción de los ingredientes estructurales de la matriz extracelular, especialmente neosíntesis de elastina, y en la facilitación de un depósito más eficiente de fibras elásticas (elastogénesis), mientras que al mismo tiempo se mantiene la estimulación de colágeno.
- 10 Se usó un cultivo primario de fibroblastos humanos estandarizados. El diseño del ensayo se estructuró para evaluar la expresión génica de elastina y colágeno. La expresión génica se evaluó por medio de RT-qPCR en los siguientes tiempos: 24, 72 y 120 horas. La producción de dichas proteínas de matriz se evaluó por medio de la técnica de Western Blot a 120 horas.
- 15 Una evaluación preliminar de la citotoxicidad del aminoácido y mezclas de ácido hialurónico se llevó a cabo para identificar la concentración máxima ensayada que no fue citotóxica. La concentración de 1000 µg/ml se seleccionó sobre la base de los datos obtenidos.

Resultados del estudio de transcripción

- 20 Este estudio incluyó un control negativo (NC), que corresponde a fibroblastos no tratados (respuesta fisiológica). La mezcla A, que consiste solamente en los aminoácidos que constituyen colágeno (Gli, L-Pro, L-Lys, L-Leu), no indujo expresión génica significativa. A la inversa, las dos mezclas que contienen seis aminoácidos ensayados, C y D, que consisten en los aminoácidos más expresados tanto en colágeno, como en elastina (Gli, L-Pro, L-Lys, L-Leu, L-Ala y LVal), indujeron modulación significativa de genes de ELN (elastina) y COLIV (colágeno IV) después de 120 horas.

Las composiciones de las mezclas puestas a prueba se exponen en la tabla siguiente.

	Mezcla A	Mezcla C	Mezcla D
Glicina	50.0	33.4	30.2
L-prolina	37.5	25.1	22.7
L-leucina	7.0	8.7	4.2
L-lisina HCl	5.5	3.7	3.3
L-valina	-	12.3	16.8
L-alanina	-	16.8	22.8

Expresión génica de elastina (ELN) y colágeno IV (COLIV) cuantificada por medio de comparación con el control

	NC	A	C	D

ELN	1	1.478	2.121	2.164
COLIV	1	1.484	2.464	3.197

La Figura 1 muestra los resultados del estudio post-translacional.

Como se muestra en la gráfica, la mezcla A induce un incremento en la producción solamente de colágeno, mientras que las mezclas C y D modulan significativamente la producción tanto de elastina, como de colágeno IV.

- 5 Cuantificación relativa de las proteínas colágeno IV y elastina usando NC como referencia.

	NC	A	C	D
Elastina	1	0.805	2.403	2.00
Colágeno IV	1	1.685	2.547	2.278

Discusiones

10 La gráfica en la Figura 2 muestra los resultados de estudios de fibroblastos humanos de una sola capa llevados a cabo sobre la base de un enfoque transcriptómico, lo cual demuestra que sólo ciertas mezclas de aminoácidos, opcionalmente combinadas con ácido hialurónico, pueden modular la biosíntesis de las proteínas de matriz extracelular, y especialmente promover la elastogénesis. Sólo las mezclas de aminoácidos combinadas de conformidad con las proporciones divulgadas en esta patente incrementan la expresión génica y proteínica de elastina, así como potencian la estimulación de colágeno (especialmente colágeno IV).

15 Debería hacerse notar que la integridad y la calidad de la matriz no está restringida a colágeno, sino a la producción e interacción fisiológica de todas las proteínas estructurales producidas por medio de los fibroblastos, especialmente elastina.

De hecho, el colágeno y la elastina mantienen la anisotropía en la matriz; es decir, la capacidad de las fibras producidas de propagar las fuerzas de tracción, una característica que se pierde con la edad.

20 También se ha demostrado que las mezclas de aminoácidos en cuestión causan inducción génica de elastina fisiológica con cinética muy diferente de la respuesta a radiación UV, en la cual la aparición de elastina es rápida, en desorden e, induciendo elastasa, realmente causa degradación.

Conclusiones

25 Los resultados de este estudio demuestran que sólo las mezclas según la invención promueven producción significativa de las dos proteínas. Por lo tanto, se ha demostrado que no sólo existe un mecanismo inductivo, sino que el ARNm producido codifica una proteína funcional.

Referencias

1. Bashir, MM et al. (1989), J Biol Chem 264, 8887-8891.
2. Chen, Z et al., (2009), Exp Dermatol 18, 378-386.
3. Indik Z et al., (1989), Am J Med Genet 34, 81-90.
- 30 4. Cenizo V et al., (2006), Exp Dermatol 15, 574-581.
5. Maki et al., (2005), Am J Pathol 167, 927-936.
6. Noblesse et al., (2004), J Invest Dermatol 122, 621-630.
7. Abreu-Velez AM et al., N Am J Med Sci. 2012 Jan;4(1):1-8.
8. Vázquez F et al., Maturitas. 1996 Nov;25(3):209-15.
- 35 9. Lupo MP et al., (2007). Cosmeceutical peptides. Dermatol Ther 20, 343-349.
10. Reddy B et al., Bioactive oligopeptides in dermatology: Part I. Exp Dermatol. 2012 Aug;21(8):563-8. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01528.x. Epub 2012 Jun 4.

11. Proksch E et al., *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(3):113-9.
12. Dioguardi FS, (2008) *Nov-Cec*;26(6):636-40.
13. Fisher GJ et al., *J Invest Dermatol*. 2001 Aug; 117(2):219-26.
14. Rijken F et al., *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009 Aug;14(1):67-72. doi: 10.1038/jidsymp.2009.15.
15. Quan T et al., *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009 Aug;14(1):20-4. doi: 10.1038/jidsymp.2009.8.
16. Chung JH et al., *J Invest Dermatol*. 2002 Aug;119(2):507-12.
17. Schoepe S et al., *Exp Dermatol*. 2006 Jun;15(6):406-20.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que contienen, como ingrediente activo, una mezcla de aminoácidos que consiste en glicina, L-prolina, L-alanina, L-valina, L-leucina e L-lisina clorhidrato en las siguientes proporciones en peso:

- Glicina 1;

5 - L-prolina: 0.7-0.8;

- L-alanina: 0.47-0.76;

- L-valina: 0.35-0.56;

- L-leucina: 0.13-0.27;

- L-lisina clorhidrato: 0.10-0.12.

10 2. Composiciones como se reivindicaron en la reivindicación 1, las cuales también contienen L-cisteína N-acetil-L-cisteína en porcentajes en peso que varían entre 1 y 20 % de la mezcla total de aminoácidos.

3. Composiciones como se reivindicaron en la reivindicación 1 ó 2, en las que las proporciones en peso de los aminoácidos son:

- Glicina 1;

15 - L-prolina: 0.75;

- L-alanina: 0.48-0.51;

- L-valina: 0.35-0.37;

- L-leucina: 0.13-0.15;

- L-lisina clorhidrato: 0.10-0.11.

20 4. Composiciones como se reivindicaron en la reivindicación 1 ó 2, en las que las proporciones en peso de los aminoácidos son:

- Glicina 1;

- L-prolina: 0.75;

- L-alanina: 0.75-0.76;

25 - L-valina: 0.54-0.56;

- L-leucina: 0.13-0.14;

- L-lisina clorhidrato: 0.10-0.11.

5. Composiciones como se reivindicaron en la reivindicación 1 ó 2, en las que las proporciones en peso de los aminoácidos son:

30 - Glicina 1;

- L-prolina: 0.75;

- L-alanina: 0.49-0.51;

- L-valina: 0.35-0.36;

- L-leucina: 0.26-0.27;

35 - L-lisina clorhidrato: 0.10-0.11.

6. Composiciones como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso oral.

7. Composiciones como se reivindican en la reivindicación 6 en forma de soluciones, gránulos, polvo dispersable, comprimidos o cápsulas.

8. Composiciones como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que también contienen también ácido hialurónico o sales del mismo, en particular hialuronato de sodio, con un peso molecular promedio que varía entre 500 000 y 3 000 000 de Da, en porcentajes que varían entre 0.01 y 3 % en peso de la composición total.
9. Composiciones como se reivindican en la reivindicación 8 para uso tópico o por inyección.
- 5 10. Composiciones como se reivindican en la reivindicación 9 en forma de geles, ungüentos, emulsiones, parches transdérmicos, soluciones estériles o polvos de aminoácidos estériles diseñados para reconstituirse con soluciones acuosas estériles de hialuronatos.
- 10 11. Composiciones como se reivindican en las reivindicaciones 1 a 10, para usarse en el tratamiento de elastosis y atrofia dermoepidérmica que resulta de fotoenvejecimiento, trastornos de la piel con una causa dermoatrófica y iatrogénica, quemaduras, quemaduras por radiación, lesiones de la piel, escaras, aplasia dérmica causada por administración de fármacos, lesiones de tendones y articulaciones.

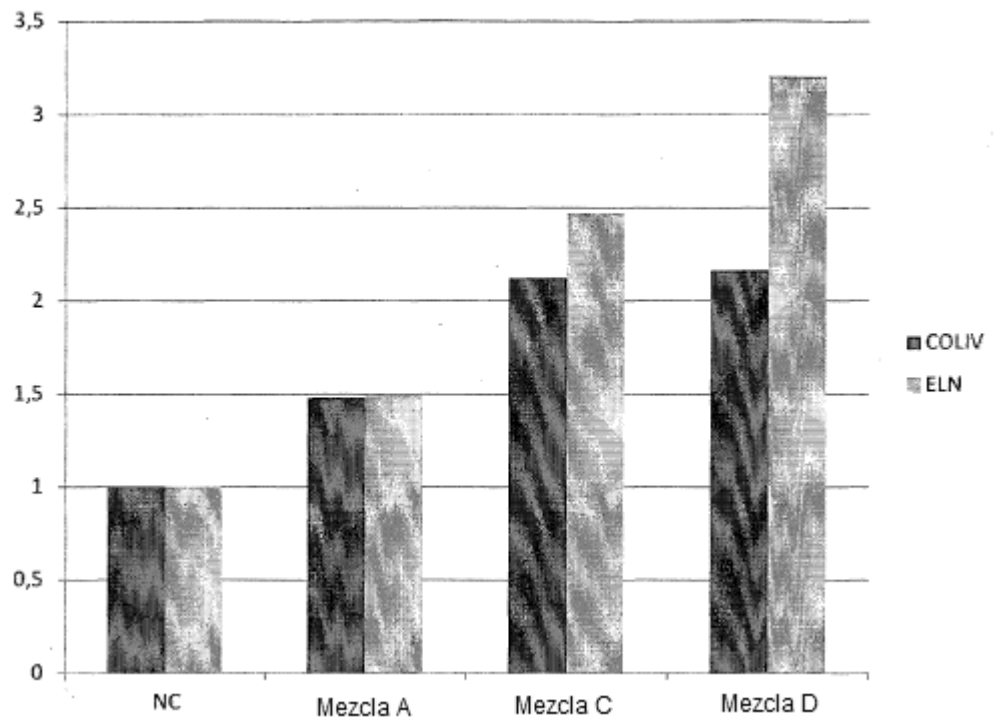


Figura 1

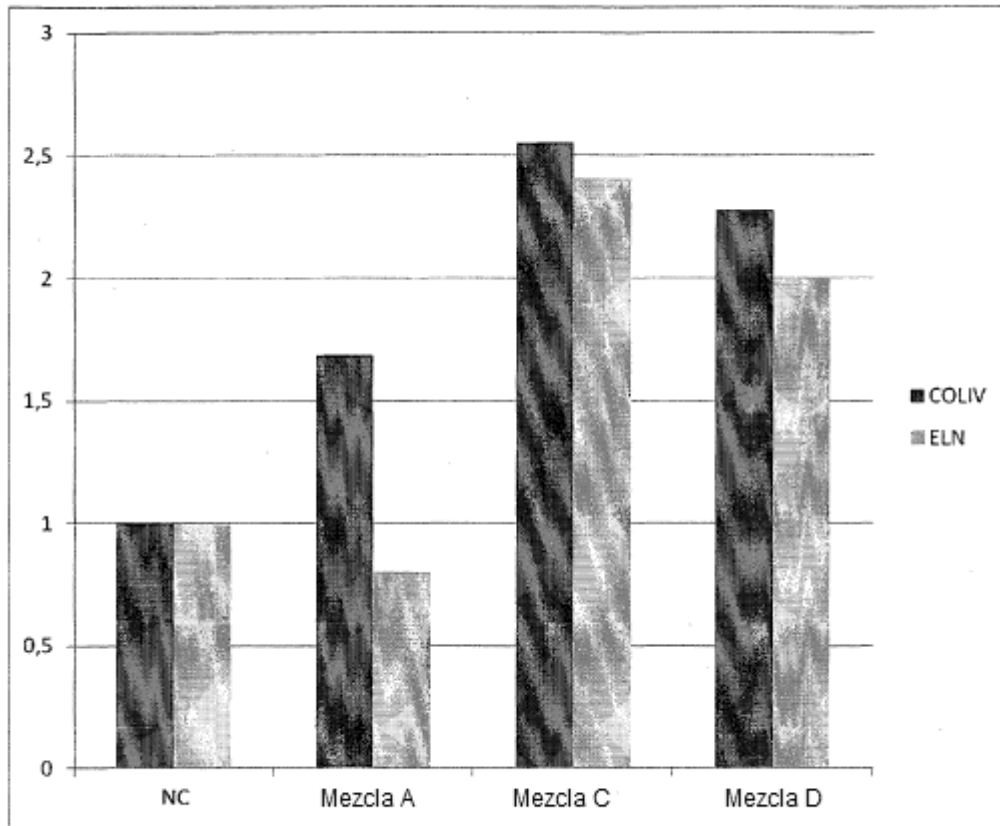


Figura 2