

Percorso preclinico nel campo della nutraceutica

Sebastiano Banni

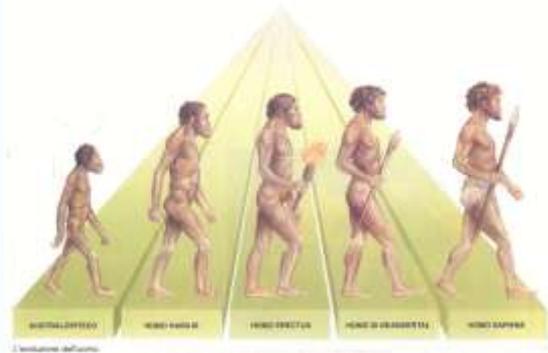
Nutrisearch s.r.l.

*Parco scientifico e tecnologico della Sardegna - POLARIS,
Edificio 5 A1, Loc. Piscinamanna, 09010 Pula (CA), Italy*

E-mail nutrisearch@tiscali.it

VAT. 03017740923





Macronutrienti

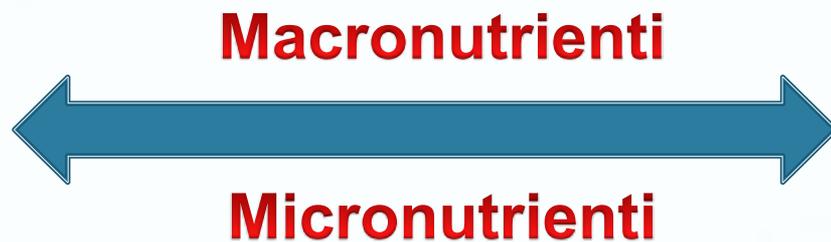


Micronutrienti



EQUILIBRIO OMEOSTATICO

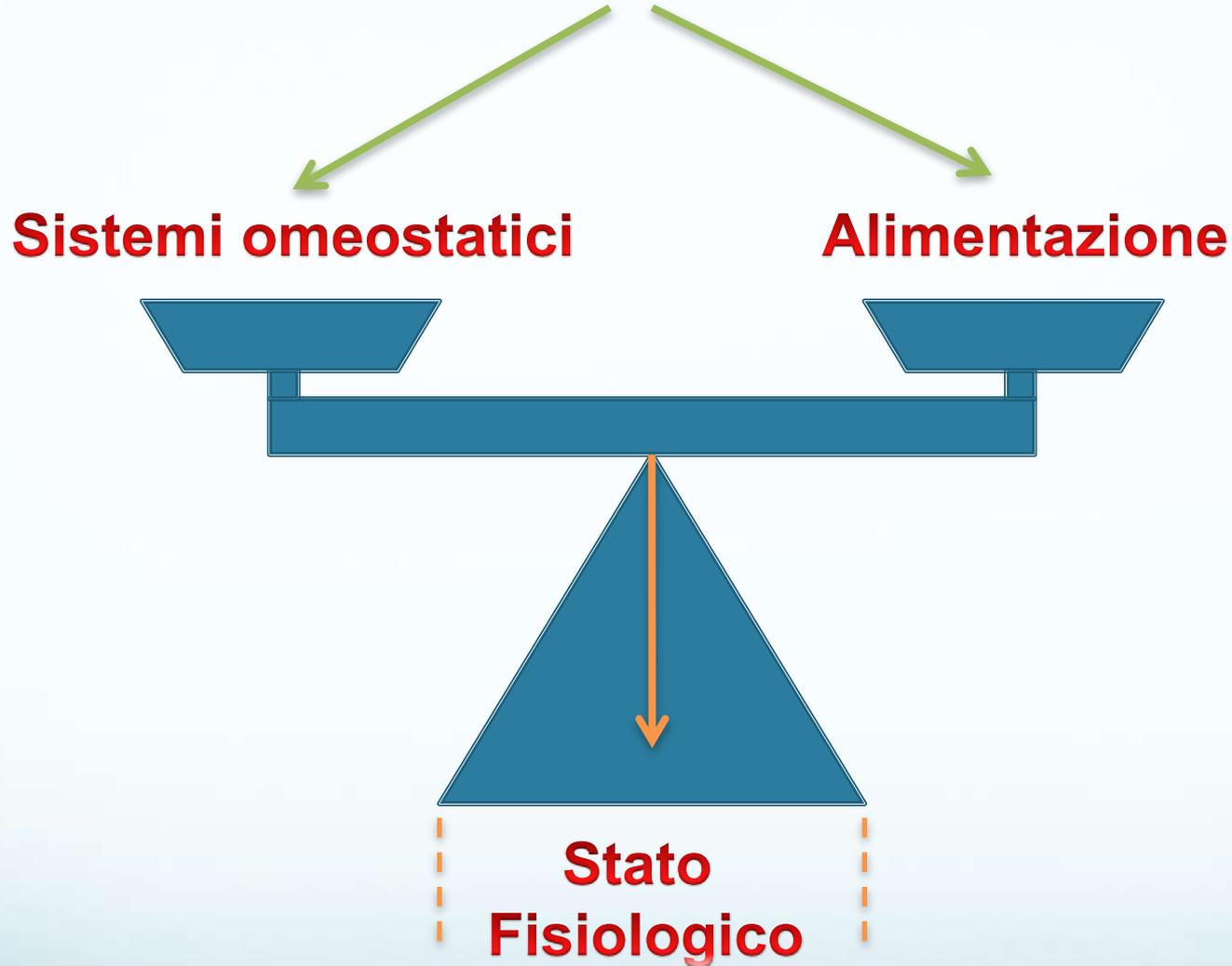
Tutte le funzioni dell'organismo, dalle più semplici alle più complesse si basano su meccanismi omeostatici. L'integrazione dei diversi meccanismi omeostatici porta a livelli sempre più alti di funzioni integrate, fino a quella condizione di omeostasi dell'intero organismo che si riassume nel termine "salute" o "benessere".



EQUILIBRIO OMEOSTATICO

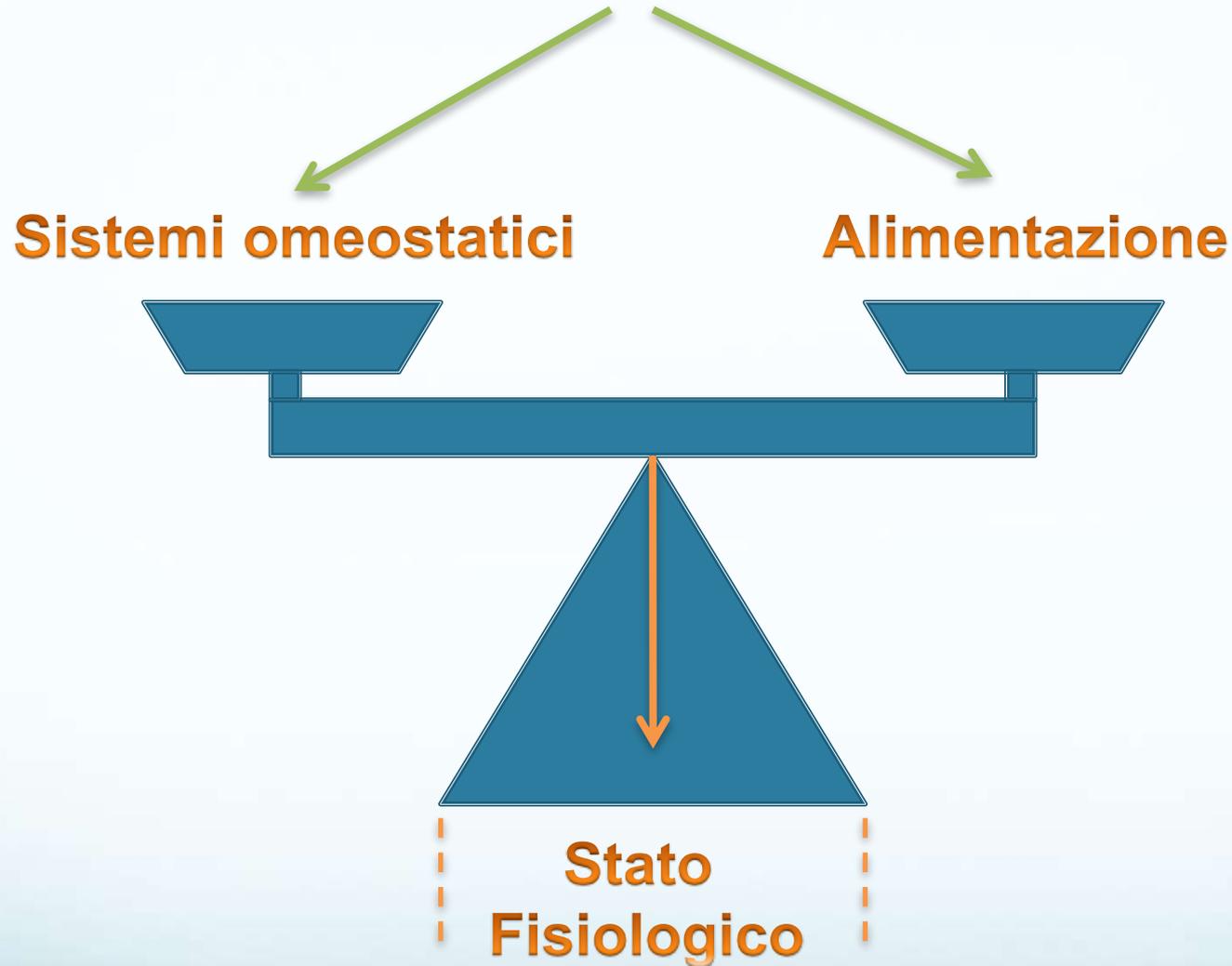
composizione corporea e tissutale,
risposta infiammatoria,
sistema immunitario,
equilibrio idrico, redox, acido-base, sodio, potassio, calcio, fosfato,
termoregolazione,
metabolismo proteico glucidico e lipidico ed energetico

Micro-Macro Nutrienti



Se uno mangia correttamente, ottiene dal cibo tutto quello che gli serve

Micro-Macro Nutrienti



E' plausibile che aspetti del nostro metabolismo si siano modellati sulle caratteristiche biochimiche degli alimenti di facile reperibilità ma non c'è motivo che questo riguardi i fattori che correlano con le malattie croniche

FEBRUARY 27, 2018

Afghanistan:
Racing to
Save Lives

Toyota:
The Fall of
An Icon



Reality TV:
Why It's Better
Than You Think

The Oscars:
The Year's Best
Performances

TIME

The Science of Living Longer

SPECIAL
22-PAGE
HEALTH
SECTION



THREE
GENERATIONS
Lala, 7; mother
Kristina, 37;
grandmother Lala, 65

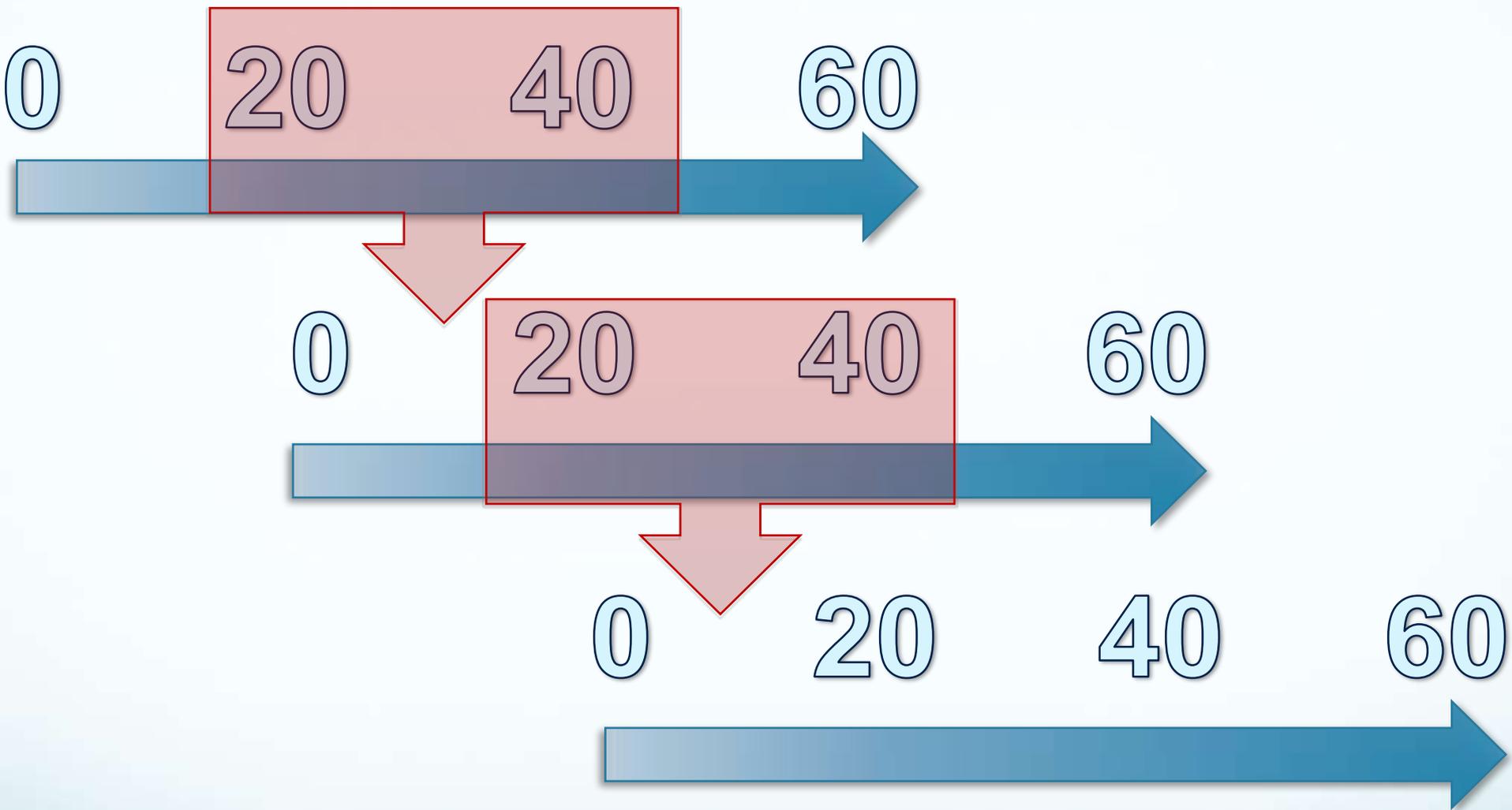
www.time.com

Aspettativa di vita

Regioni	2005				2009 ¹			
	Maschi		Femmine		Maschi		Femmine	
	0	65	0	65	0	65	0	65
Piemonte ²	78,0	17,4	83,5	21,2	78,5	17,9	83,8	21,5
Valle d'Aosta ²	78,0	17,4	83,5	21,2	78,5	17,9	83,8	21,5
Lombardia	78,1	17,4	84,0	21,6	79,1	18,2	84,4	22,0
Trentino-Alto Adige	78,5	17,9	84,6	21,9	79,6	18,6	85,3	22,6
<i>Bolzano</i>	78,4	17,8	84,4	21,7	79,7	19,0	85,3	22,5
<i>Trento</i>	78,5	17,9	84,8	22,2	79,4	18,3	85,3	22,7
Veneto	78,4	17,5	84,5	21,9	79,3	18,3	84,9	22,3
Friuli-Venezia Giulia	77,8	17,4	83,7	21,6	78,7	17,9	84,3	21,9
Liguria	78,0	17,6	83,8	21,5	78,4	17,9	83,9	21,7
Emilia-Romagna	78,7	18,0	84,1	21,8	79,3	18,6	84,3	22,0
Toscana	78,9	17,8	84,2	21,7	79,6	18,4	84,5	22,0
Umbria	78,4	17,6	84,0	21,6	79,6	18,5	84,8	22,4
Marche	79,4	18,4	85,0	22,3	79,8	18,8	85,2	22,6
Lazio	77,9	17,3	83,1	20,9	78,8	18,2	83,9	21,5
Abruzzo ³	78,2	17,6	84,2	21,5	78,8	18,1	84,3	21,7
Molise ³	78,2	17,6	84,2	21,5	78,8	18,1	84,3	21,7
Campania	76,4	16,5	82,1	20,0	77,5	17,2	82,8	20,5
Puglia	78,6	17,8	83,5	21,2	79,2	18,3	84,0	21,5
Basilicata	78,0	17,6	83,2	21,1	78,8	18,3	84,5	22,0
Calabria	78,1	17,7	83,2	20,8	78,8	18,2	84,0	21,5
Sicilia	77,7	17,2	82,6	20,3	78,2	17,6	83,0	20,6
Sardegna	77,6	17,8	83,9	21,5	78,3	18,3	84,5	21,9
Italia	78,1	17,5	83,7	21,3	78,9	18,1	84,1	21,7

Regione**% abitanti con più di 65 anni
sul totale della popolazione**

Liguria	26,89
Emilia-Romagna	24,84
Toscana	24,26
Umbria	24,24
Friuli-Venezia Giulia	24,08
Piemonte	23,74
Marche	23,60
Valle D'Aosta	21,37
Lombardia	21,22
Veneto	21,16
Molise	21,02
Abruzzo	20,95
Trentino-Alto Adige	19,59
Lazio	19,45
Basilicata	19,21
Calabria	18,13
Sardegna	18,03
Puglia	17,39
Sicilia	16,99
Campania	15,21
Italia	20,44



In un'ottica evolutivista, le malattie degenerative non sono rilevanti (colpiscono l'individuo "troppo tardi" per essere pericolose per la specie) e non sarebbero di fatto pericolose se la durata media della vita fosse di 40-50 anni. Più la vita si allunga, più un fattore di rischio ha tempo di "fare danni"

*% di cause
alimentari in
malattie croniche*



40–50%
**Malattie
cardiovascolari**

35–50%
Cancro

20%
Osteoporosi

Nutraceutici

Sistemi omeostatici

Alimentazione



Stato Patologico

Stato Fisiologico

Stato Patologico

Farmaci

Anche se il nome nutraceutico strizza l'occhio al farmaceutico bisogna distinguere l'effetto farmaceutico dall'effetto nutrizionale anche se in alcuni casi specifici si può parlare di effetto nutraceutico.

Nutraceutici

Sistemi omeostatici

Alimentazione

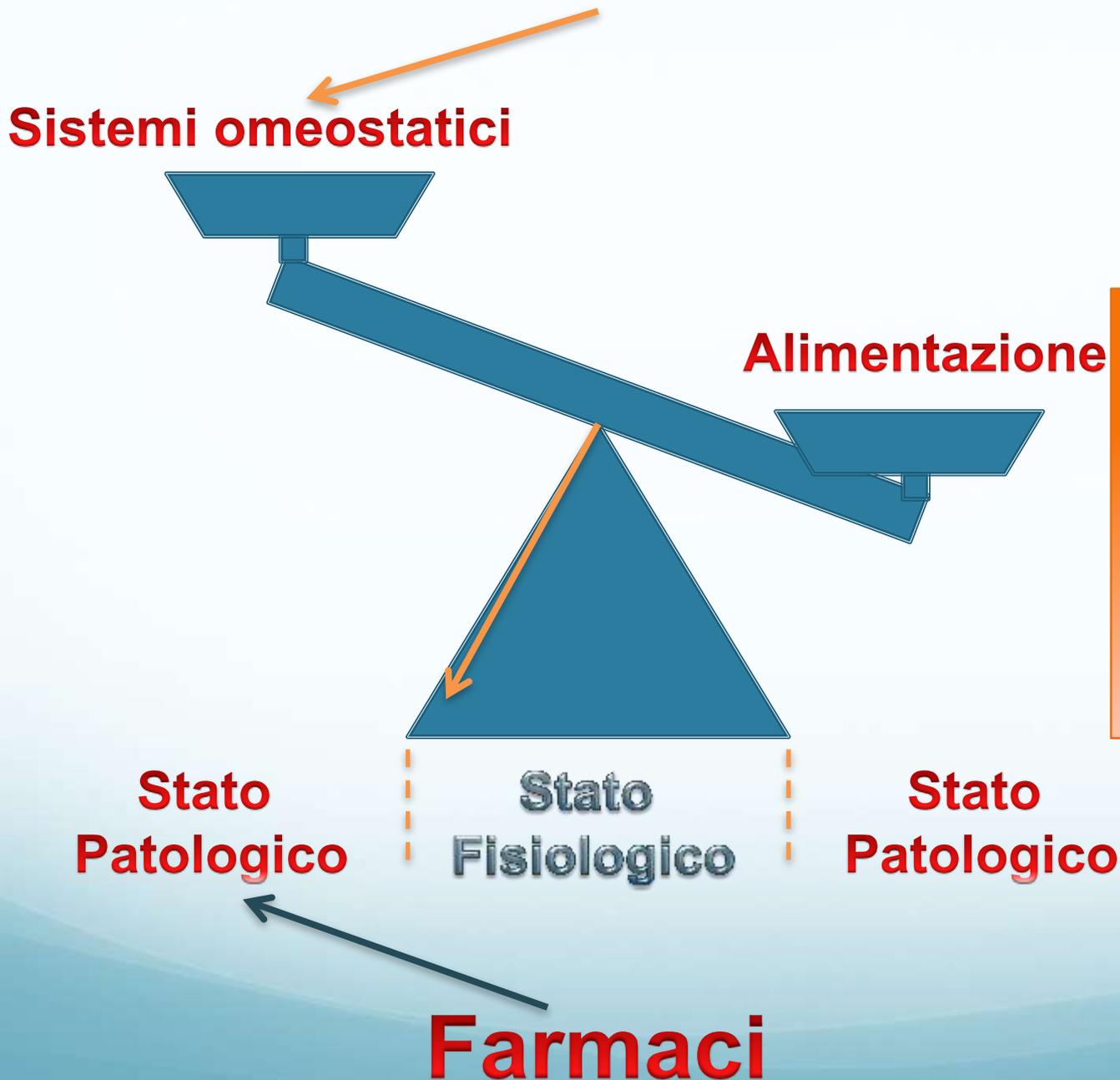
Stato Patologico

Stato Fisiologico

Stato Patologico

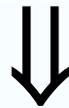
Farmaci

Un effetto nutrizionale tende a un riequilibrio fisiologico quando l'omeostasi di un sistema è almeno in parte compromessa, Questa premessa è importante per l'approccio preclinico e clinico dello studio di un nutraceutico.



Bisognerebbe quindi prima identificare il possibile ruolo del nutraceutico sui meccanismi omeostatici specifici e individuare la popolazione di individui con quel sistema omeostatico parzialmente compromesso

Cosa è un ALIMENTO NUTRACEUTICO ?



**non corrisponde ad alcuna
definizione normativa**

la legislazione alimentare non contempla i “nutraceutici”

Nutraceutico

Capacità di modulare
significativamente funzioni
specifiche

Miglioramento di
processi fisiologici e/o
metabolici

Ri-equilibrio fisiologico

Riduzione del rischio di
patologie specifiche

“Claim”
di miglioramento funzionale

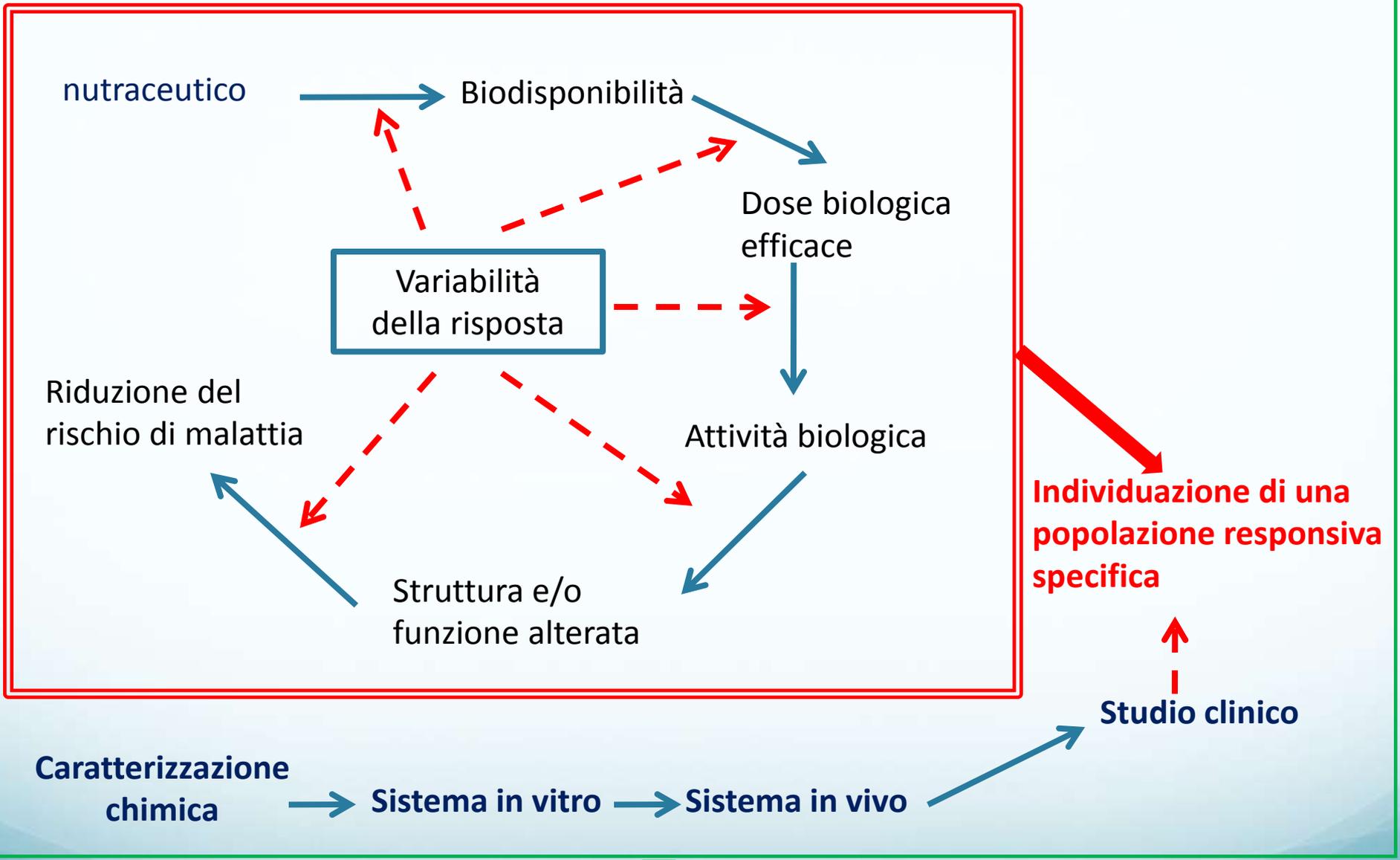
“Claim”
di riduzione del rischio di
malattia

EFSA' s role in evaluation of health claims

- **Regulation (EC) No 1924/2006**
 - health claims only authorized for use in the Community after a **scientific assessment of the highest possible standard**
 - in order to ensure harmonized scientific assessment of these claims, the **European Food Safety Authority** should carry out such assessments
- **EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)** adopts scientific opinions
 - **Resources** - Panel experts, additional experts, EFSA staff
- **Authorisation:** COM/Member States, EP scrutiny

Main issues addressed by NDA Panel

1. is the food/constituent sufficiently **defined** and **characterised**
 2. is the claimed effect sufficiently defined and is it a **beneficial physiological effect**
 3. is a **cause and effect relationship** established between the consumption of the food/constituent and the claimed effect (for the **target group** under the proposed **conditions of use**)
- scientific substantiation requires a favourable outcome to all three questions



Nutrizione personalizzata

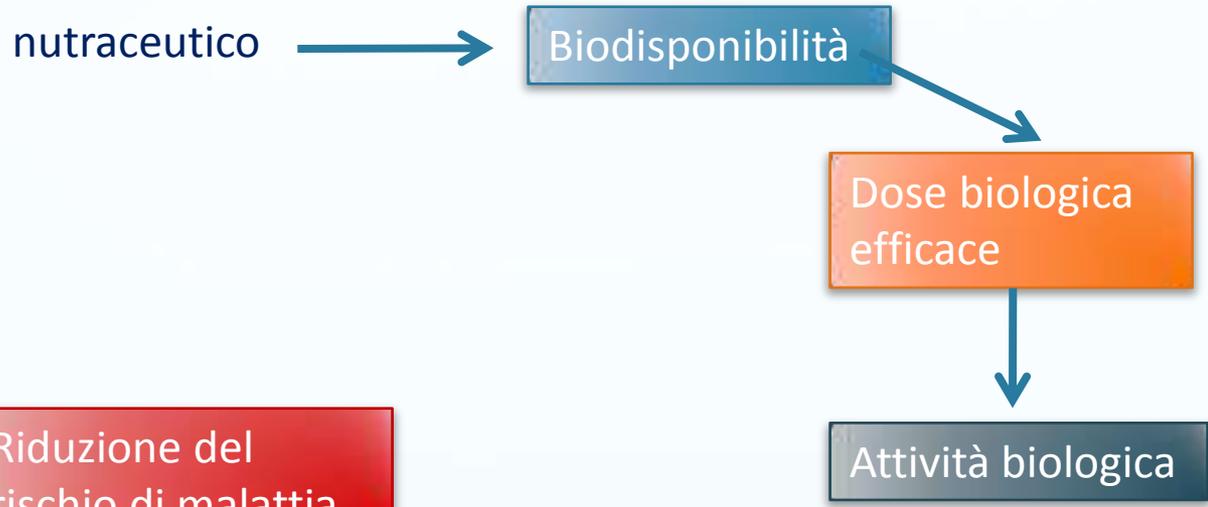
Pertinent studies for substantiation

- studies have appropriate **design and quality**?
- studies carried out with the **food/constituent** for claim?
- conditions for human studies vs **conditions of use** for claim (e.g. food/constituent quantity)?
- appropriate **outcome measure(s)** of the claimed effect?
 - what is generally accepted by experts in the field?
- study group **representative** of the target group? **Extrapolation** to the target population?
 - Case by case

Molti dei micro-macro nutrienti sono già presenti nell'alimentazione e quindi nel nostro organismo. Questo non é sempre vero negli animali da esperimento

La quantità somministrata é sufficiente ad aumentare significativamente i livelli nei tessuti? É nella stessa forma?

Quale é l'impatto di una sostanza a cui non si é mai venuto a contatto? Differenze nella metabolizzazione



Riduzione del rischio di malattia

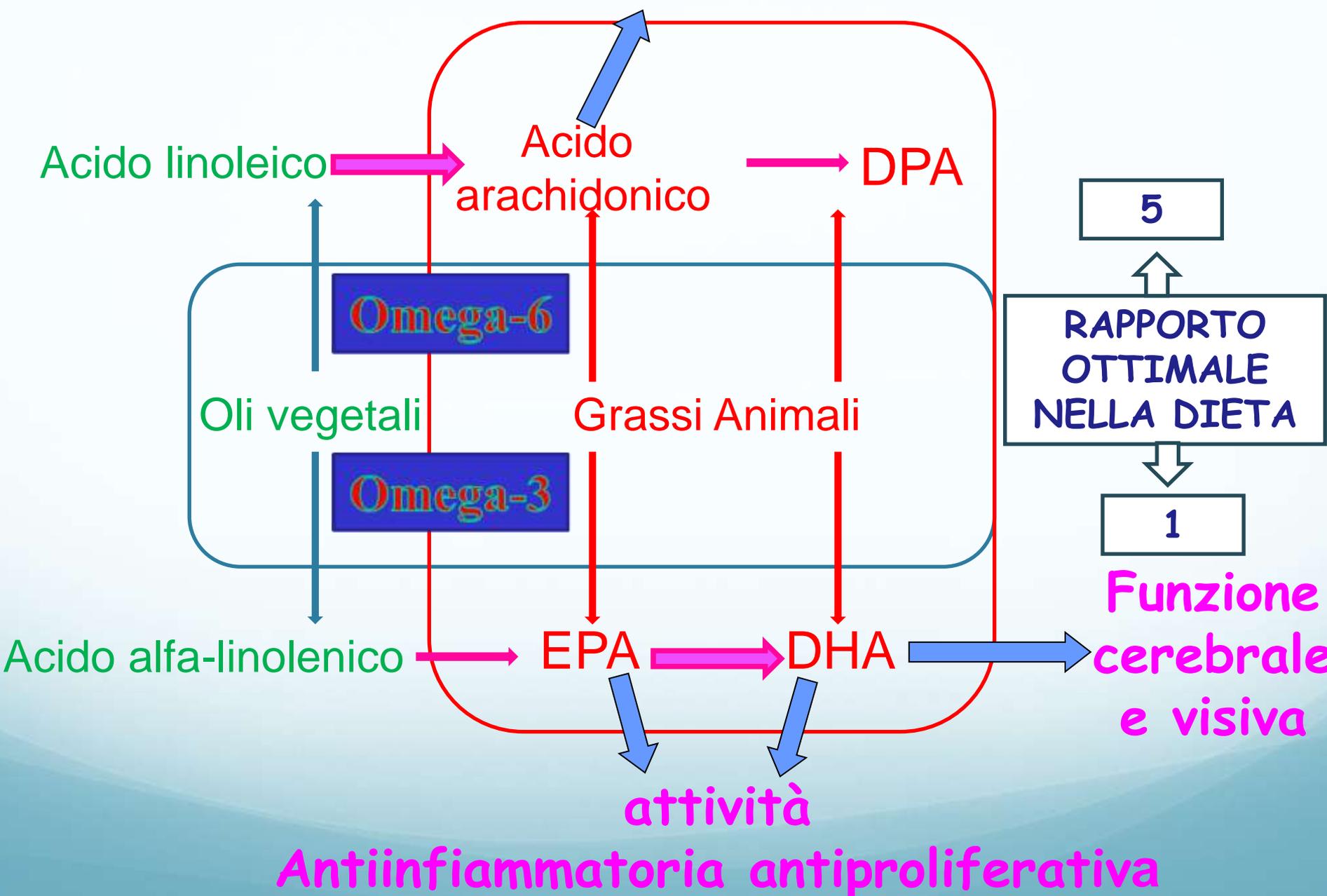
Struttura e/o funzione alterata

Esistono altri nutrienti in competizione?
Competizione dose dipendente?
Traslare dose risposta nell'uomo non facilmente predibile

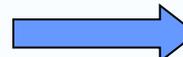
Fortemente influenzato dal modello sperimentale

**Un classico modello di nutraceutico:
Gli acidi grassi omega-3**

MOLECOLE COINVOLTE NELL'INFIAMMAZIONE E NELLA PROLIFERAZIONE



endocannabinoidi



Aumento
Della Fame
Riduzione del
metabolismo
energetico

5



RAPPORTO
OTTIMALE
NELLA DIETA



1

Funzione
cerebrale
e visiva

Acido linoleico



Acido
arachidonico



DPA

Omega-6

Oli vegetali

Omega-3

Grassi Animali

Acido alfa-linolenico



EPA



DHA



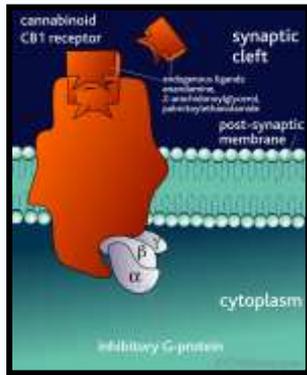
attività

Antiinfiammatoria antiproliferativa

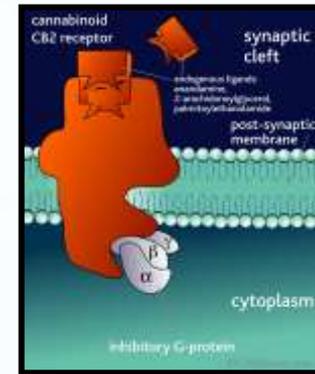
Sistema endocannabinoide

Gli endocannabinoidi sono lipidi bioattivi, derivati dall'acido arachidonico in membrana

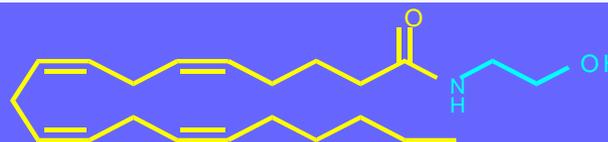
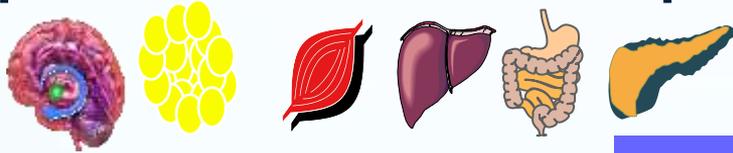
CB₁



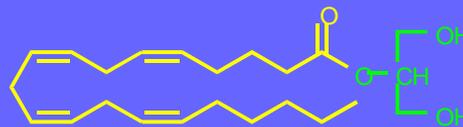
CB₂



Sistema immune



Anandamide (AEA)



Arachidonoil glicerolo (2-AG)

Il sistema endocannabinoide modula:

- **Bilancio energetico**
- **Comportamento alimentare**
- **Lipogenesi epatica**
- **Omeostasi glicemica**

Fosfolipidi

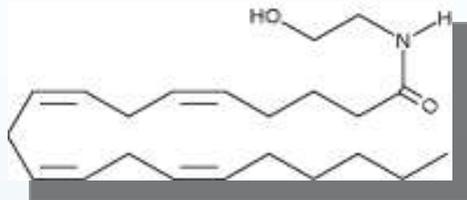
Sn -1

6%

20:4 acido arachidonico



anandamide



Sn -2

50%

20:4 acido arachidonico



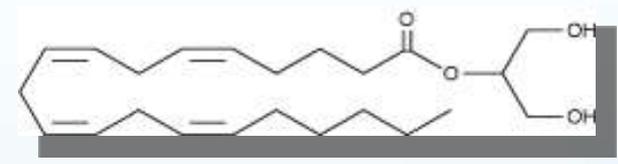
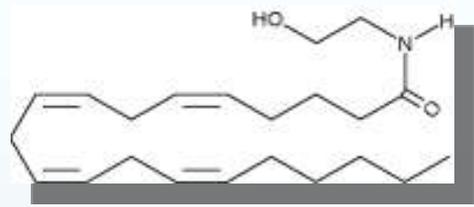
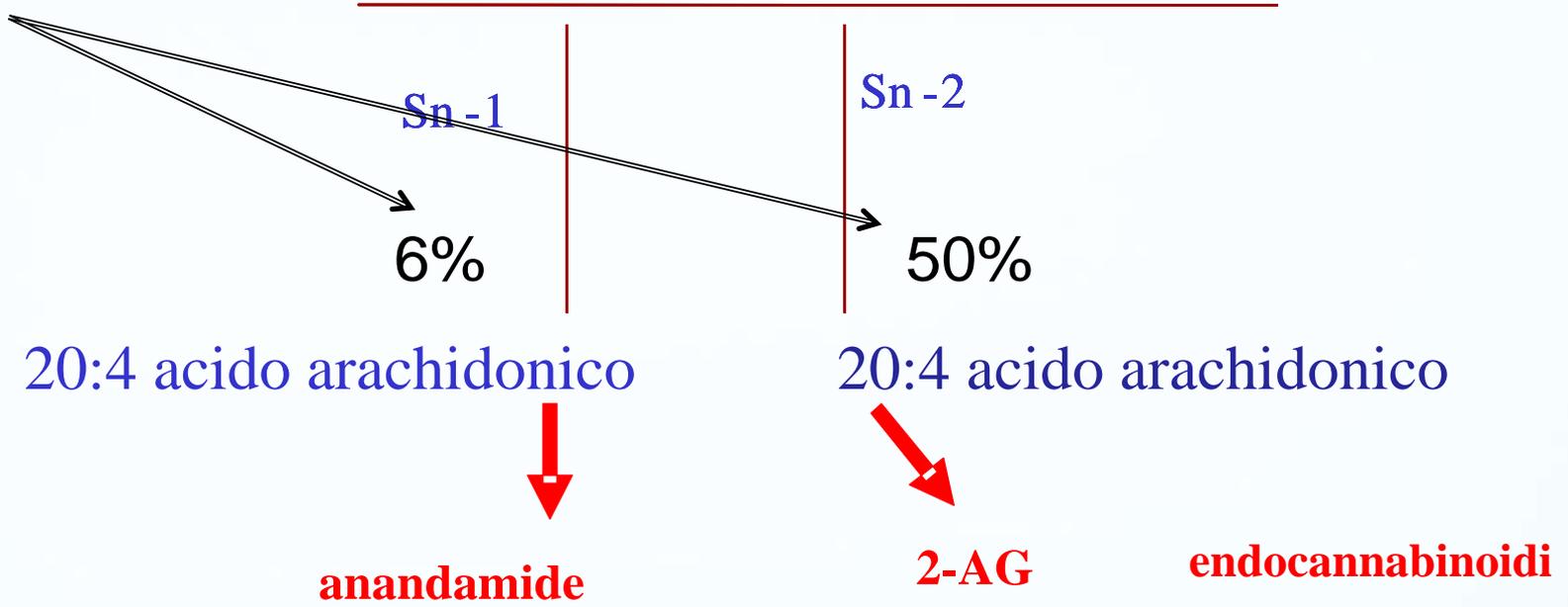
2-AG

endocannabinoids

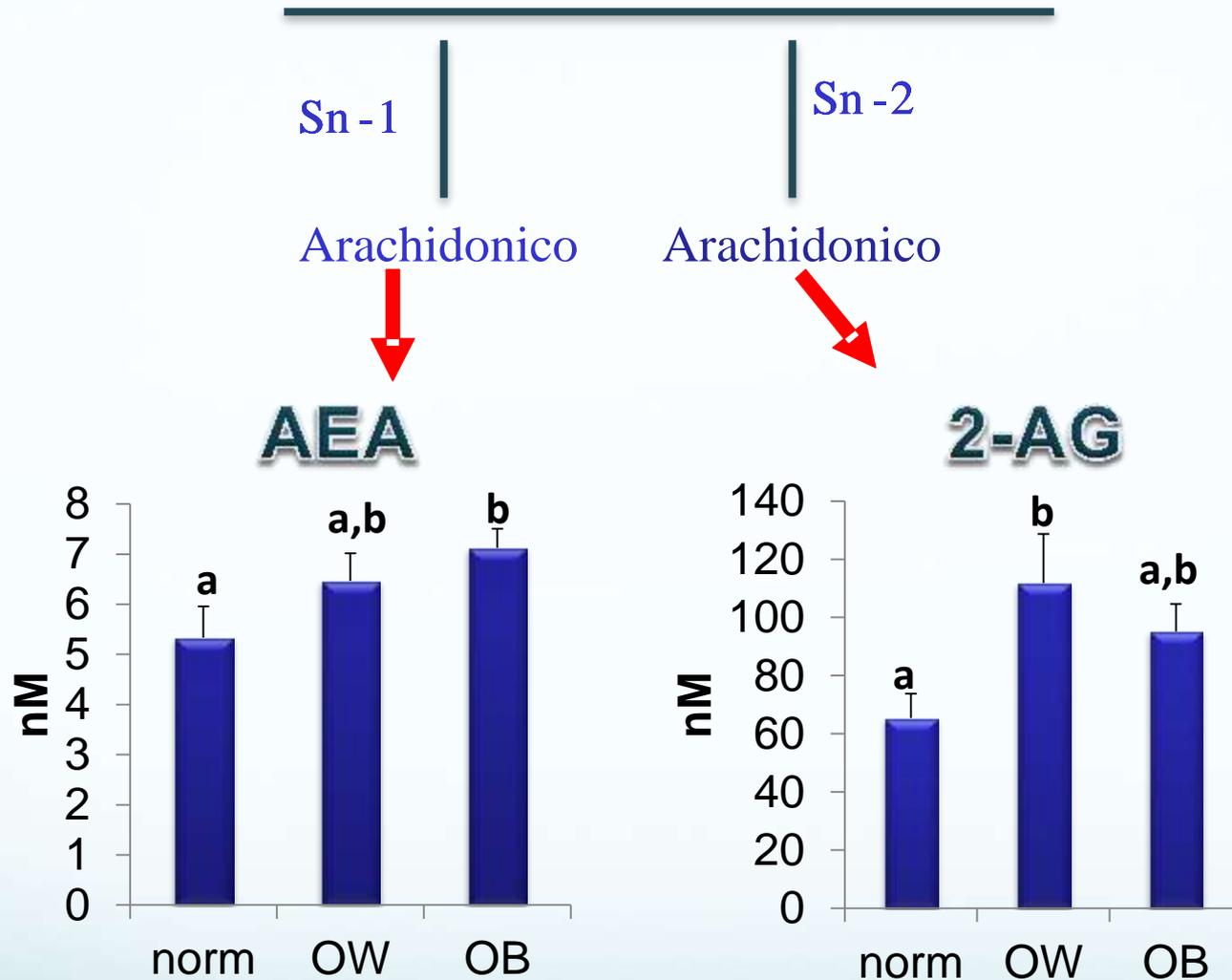


Influenzato dalla dieta

Fosfolipidi



Fosfolipidi



Livelli di endocannabinoidi in plasma (pmoli/ml plasma) di individui normopesi (n=15) sovrappeso(n=19) e obesi (n=29)

Omega-3

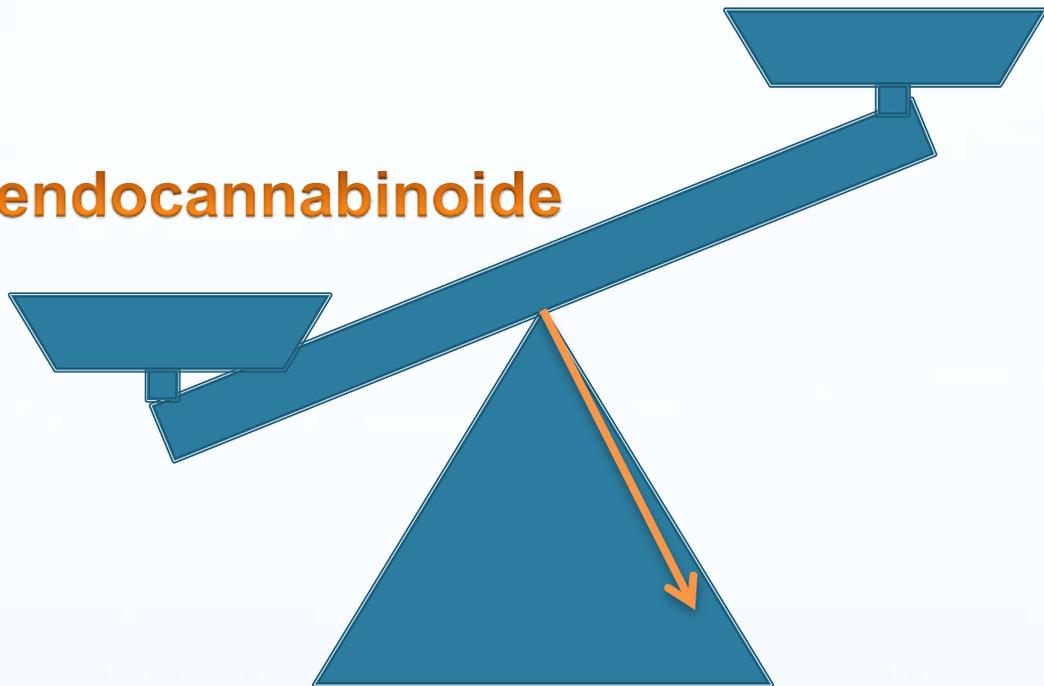
Alimentazione

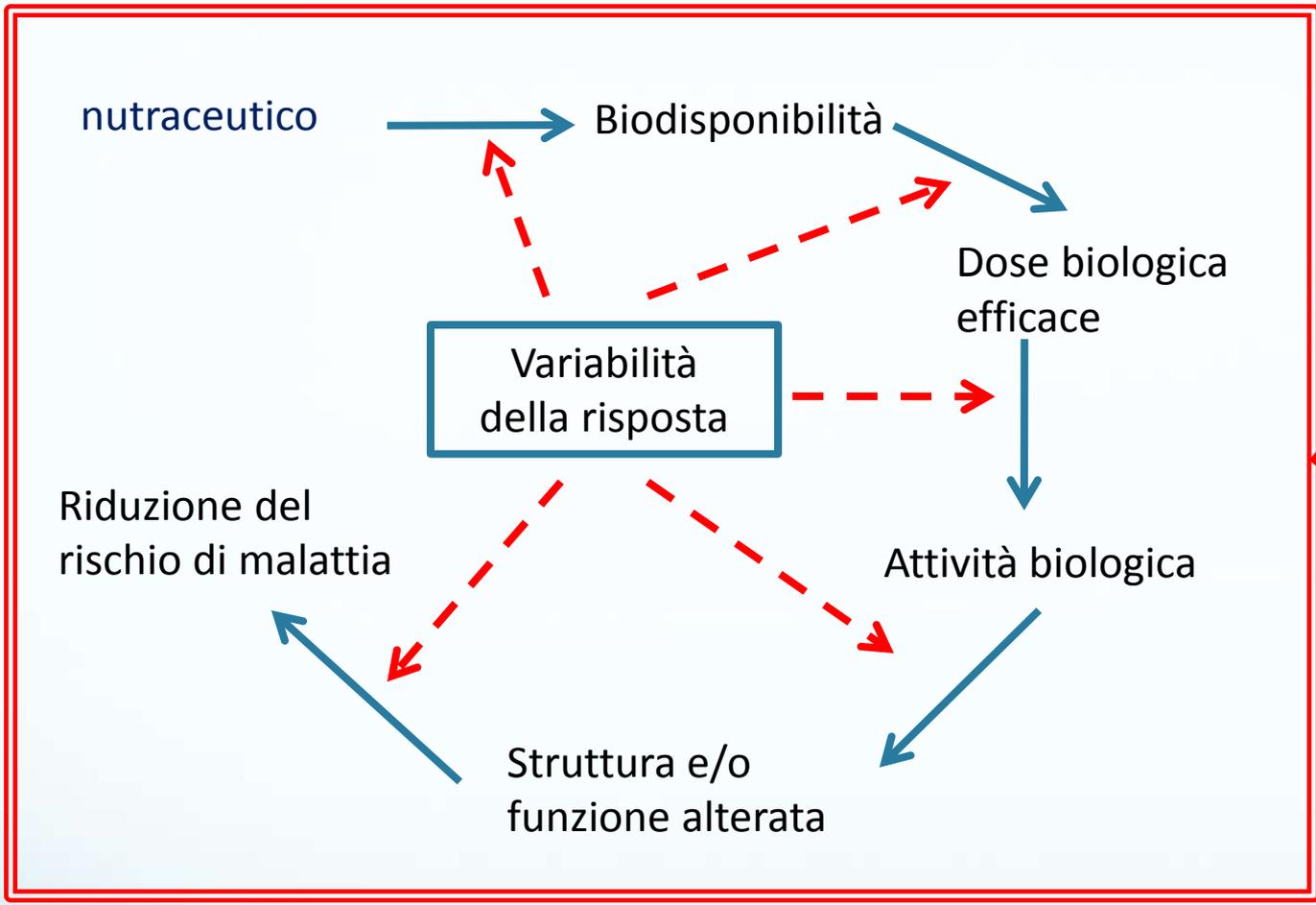
Sistema endocannabinoide

Stato
Patologico

Stato
Fisiologico

Stato
Patologico





Individuazione di una popolazione responsiva specifica

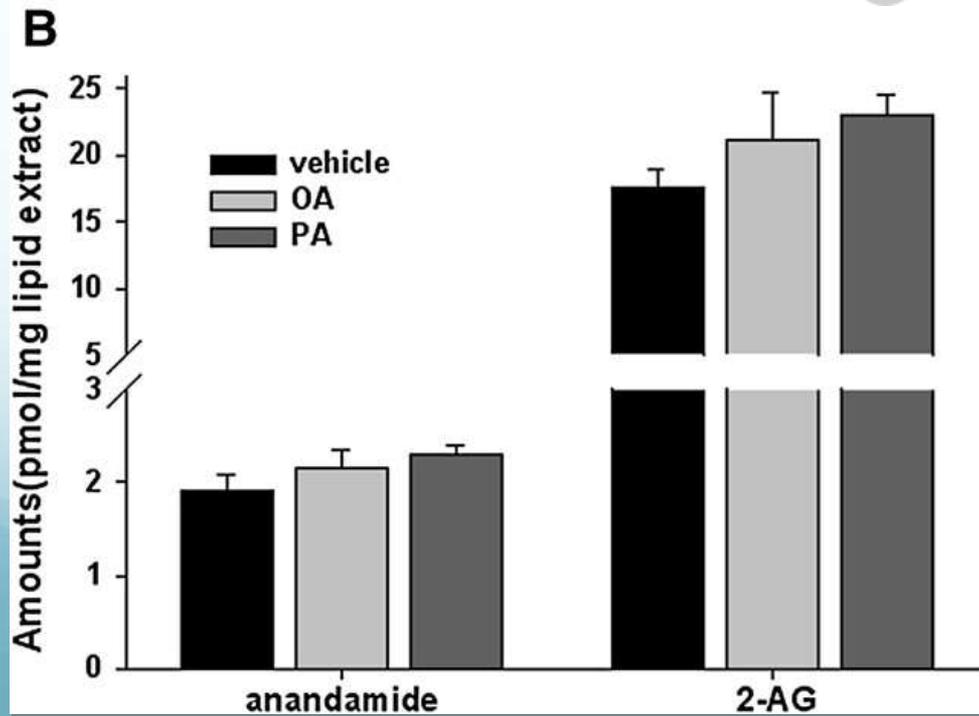
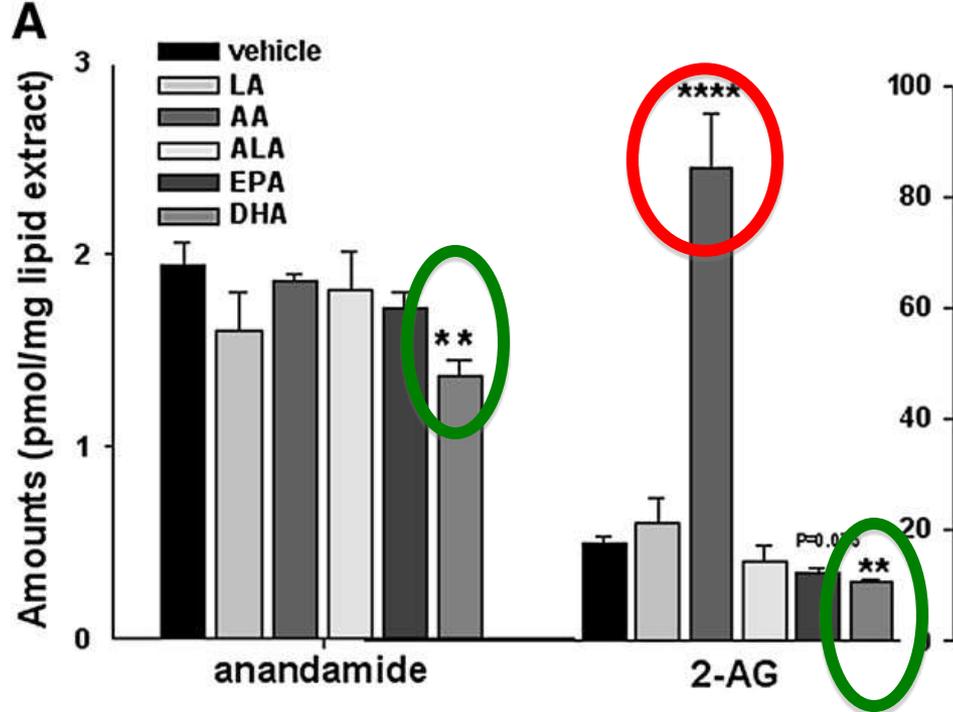
Caratterizzazione chimica

Sistema in vitro

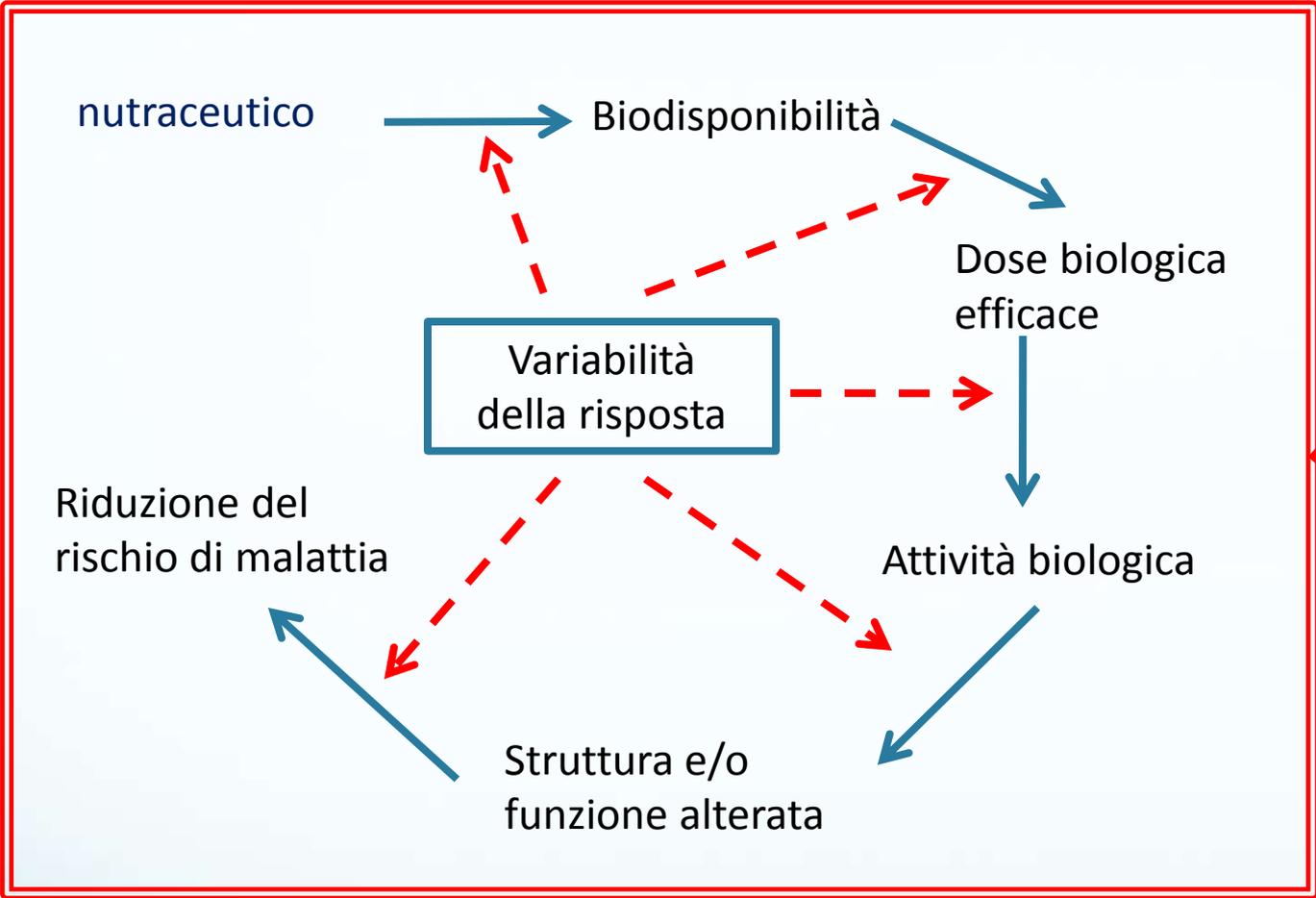
Sistema in vivo

Studio clinico





Adipociti di topo 3T3-F442A incubati per 72h con diversi acidi grassi (100 uM)



Individuazione di una popolazione responsiva specifica

Caratterizzazione chimica

Sistema in vitro

Sistema in vivo

Studio clinico

Esperimenti “*in vivo*”

Ratti Zucker : un modello di obesità viscerale



una mutazione nel recettore ipotalamico per la leptina, induce iperfagia e quindi obesità viscerale alla quarta settimana.

Esperimenti “*in vivo*”

Ratti Obesi Zucker : 250g, 4 settimane di trattamento con omega-3 (EPA+DHA 0.5% nella dieta, equivalente a 0.8 en% nella dieta dei ratti, corrispondente nell'uomo a 1.8 g/d su un apporto energetico giornaliero di 8.4 Mj) in due forme:



Fish Oil, GC Rieber Oils, AS, Kristiansand, Norway

Omega-3 come trigliceridi



Caratteristica formulazione degli integratori

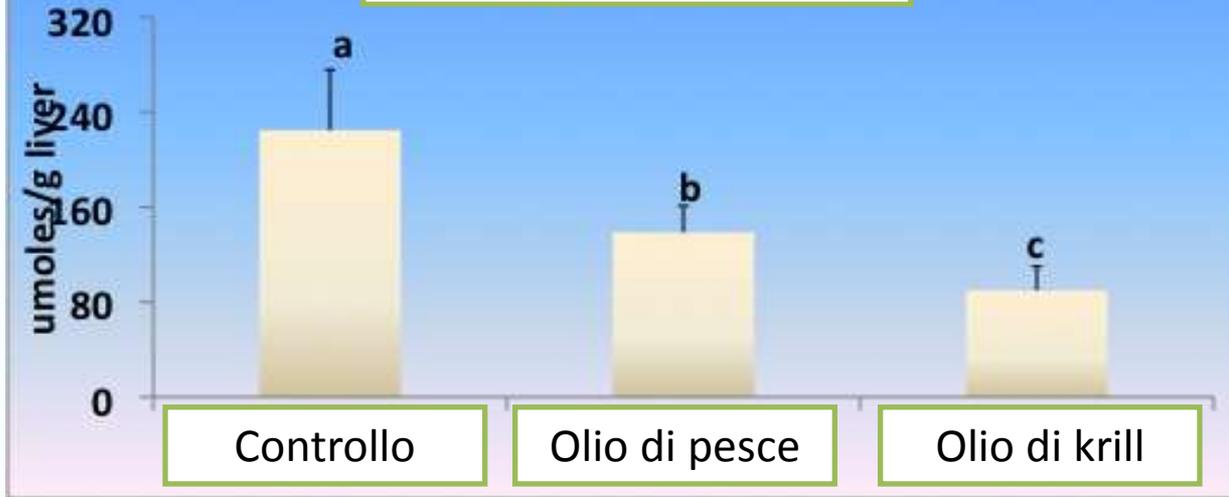


Krill Oil, Superba™, Aker BioMarine, Oslo, Norway

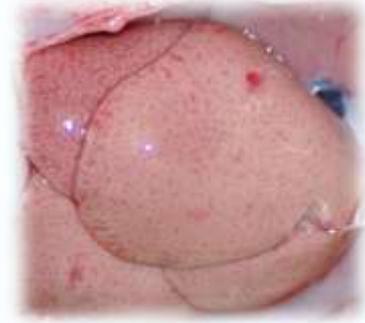
Alto contenuto di omega-3 come fosfolipidi (30-60%)

Tipica forma nei prodotti ittici

Grassi nel fegato

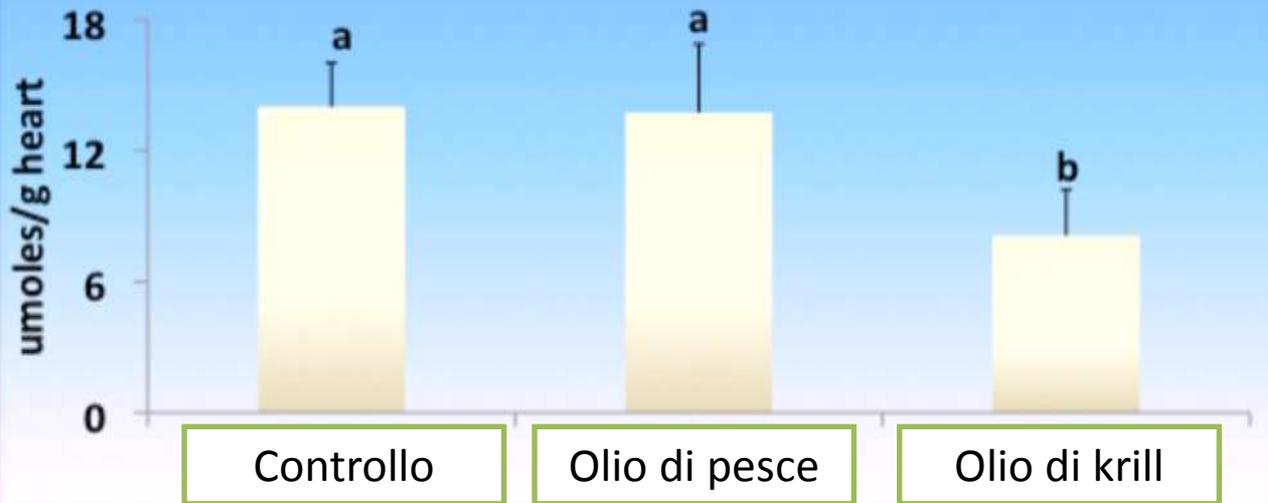


Fegato dieta Controllo

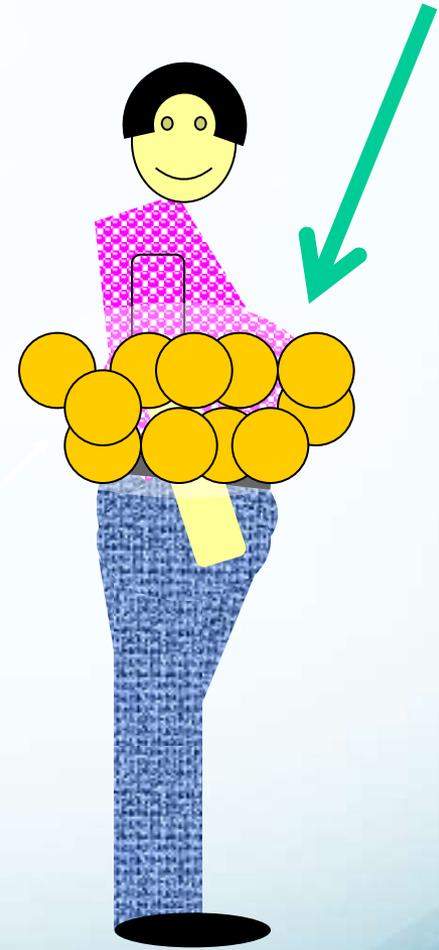
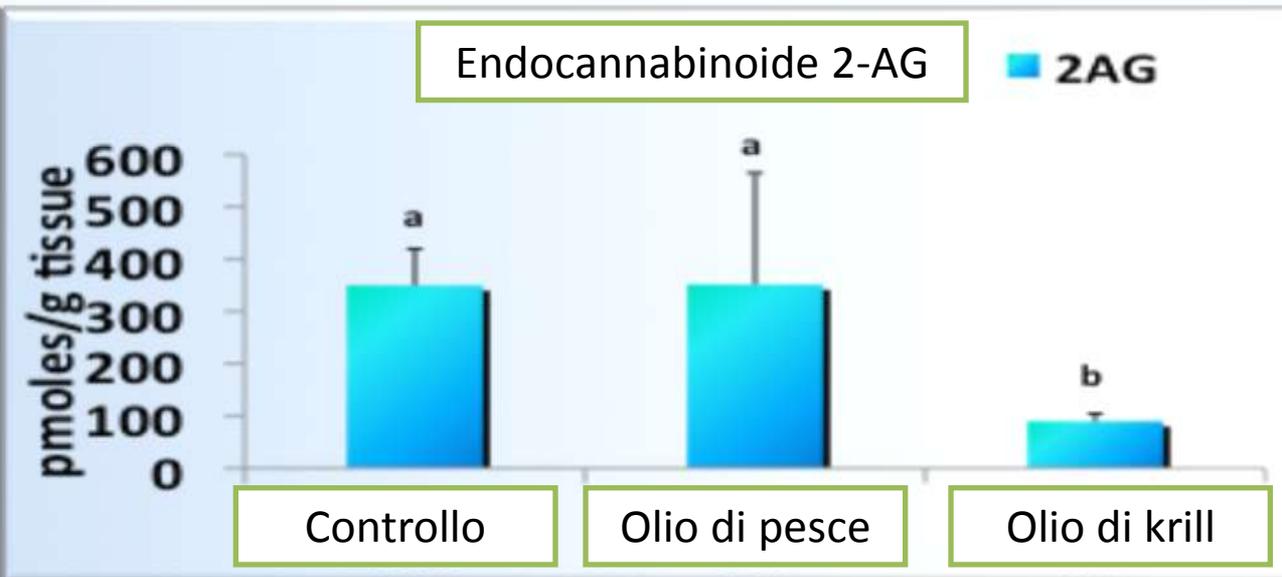
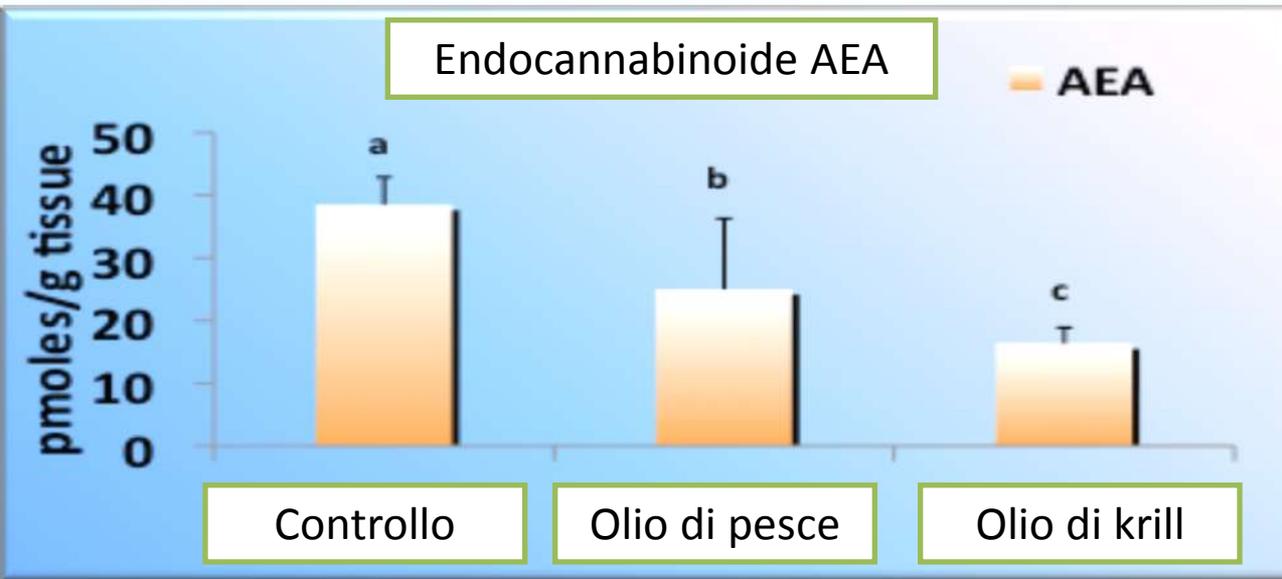


Fegato dieta omega-3

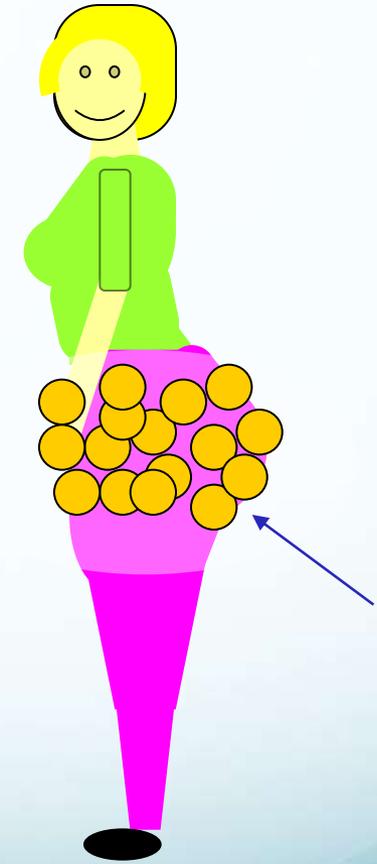
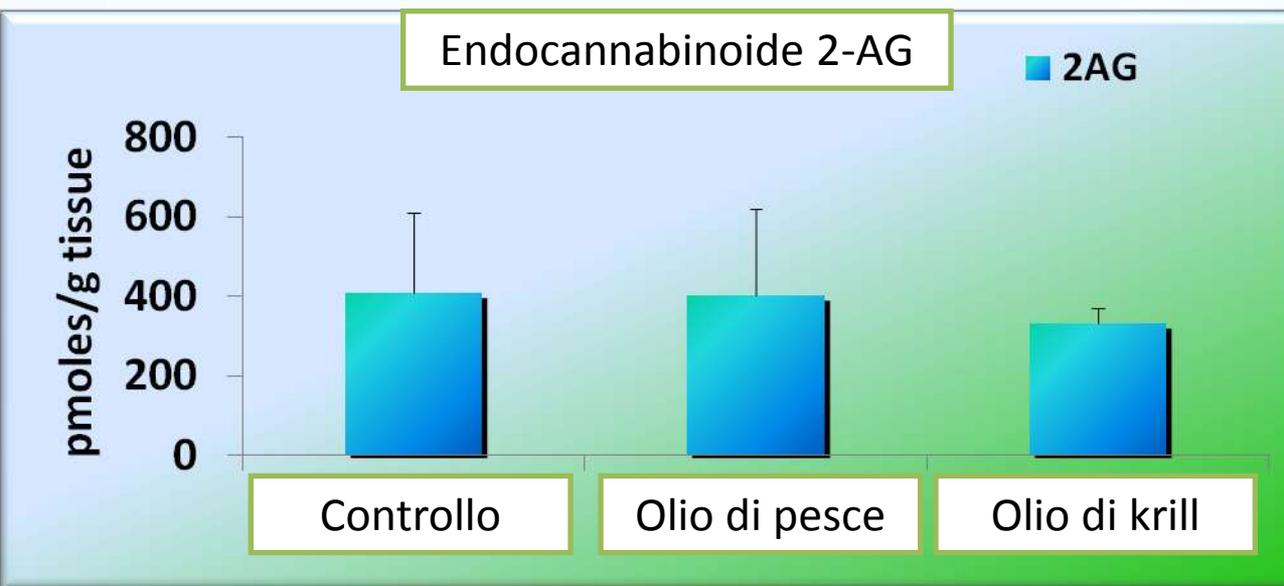
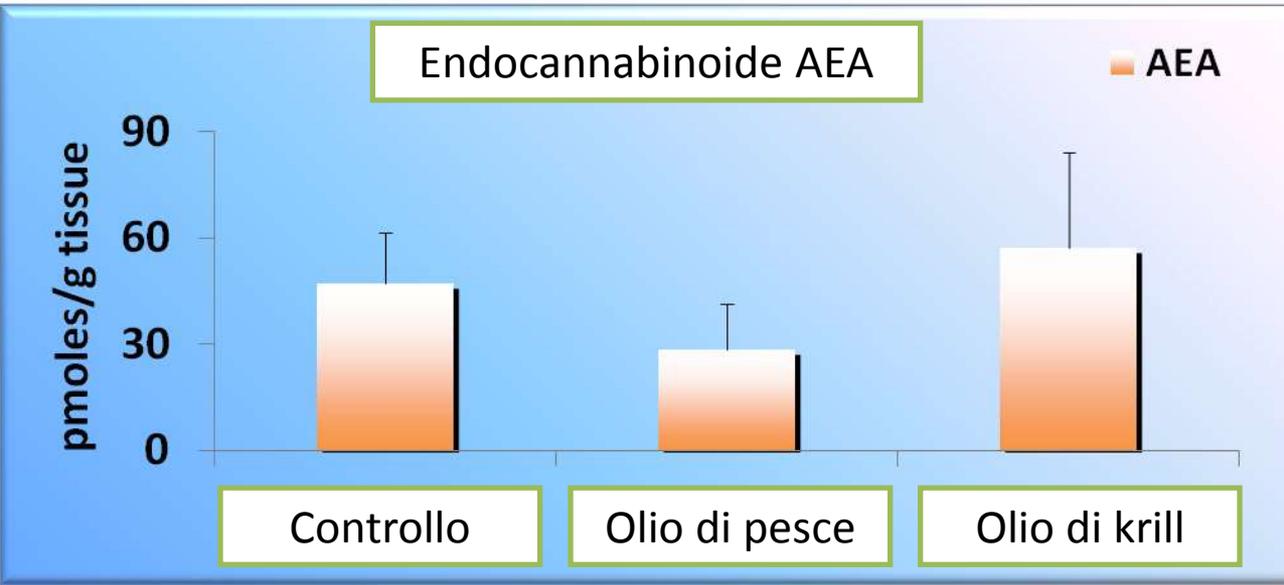
Grassi nel cuore



Tessuto Adiposo Viscerale

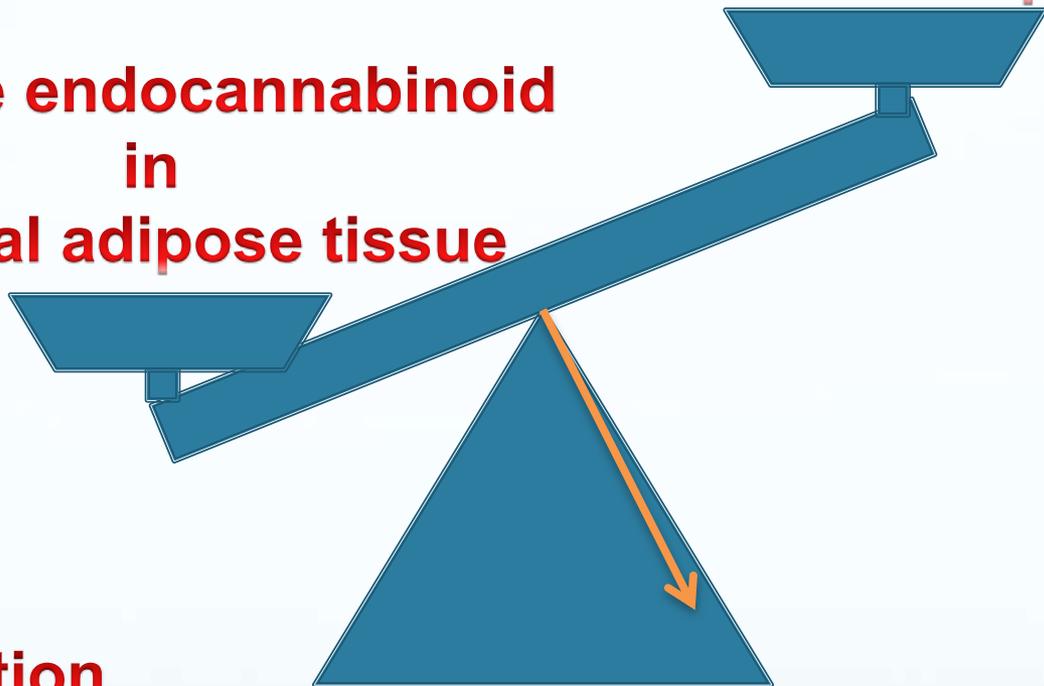


Tessuto Adiposo sottocutaneo



Subcutaneous adipose tissue

**Increase endocannabinoid
in
Visceral adipose tissue**



**Deposition
of ectopic fat**

**Physiological
state**

**Metabolic
syndrome**



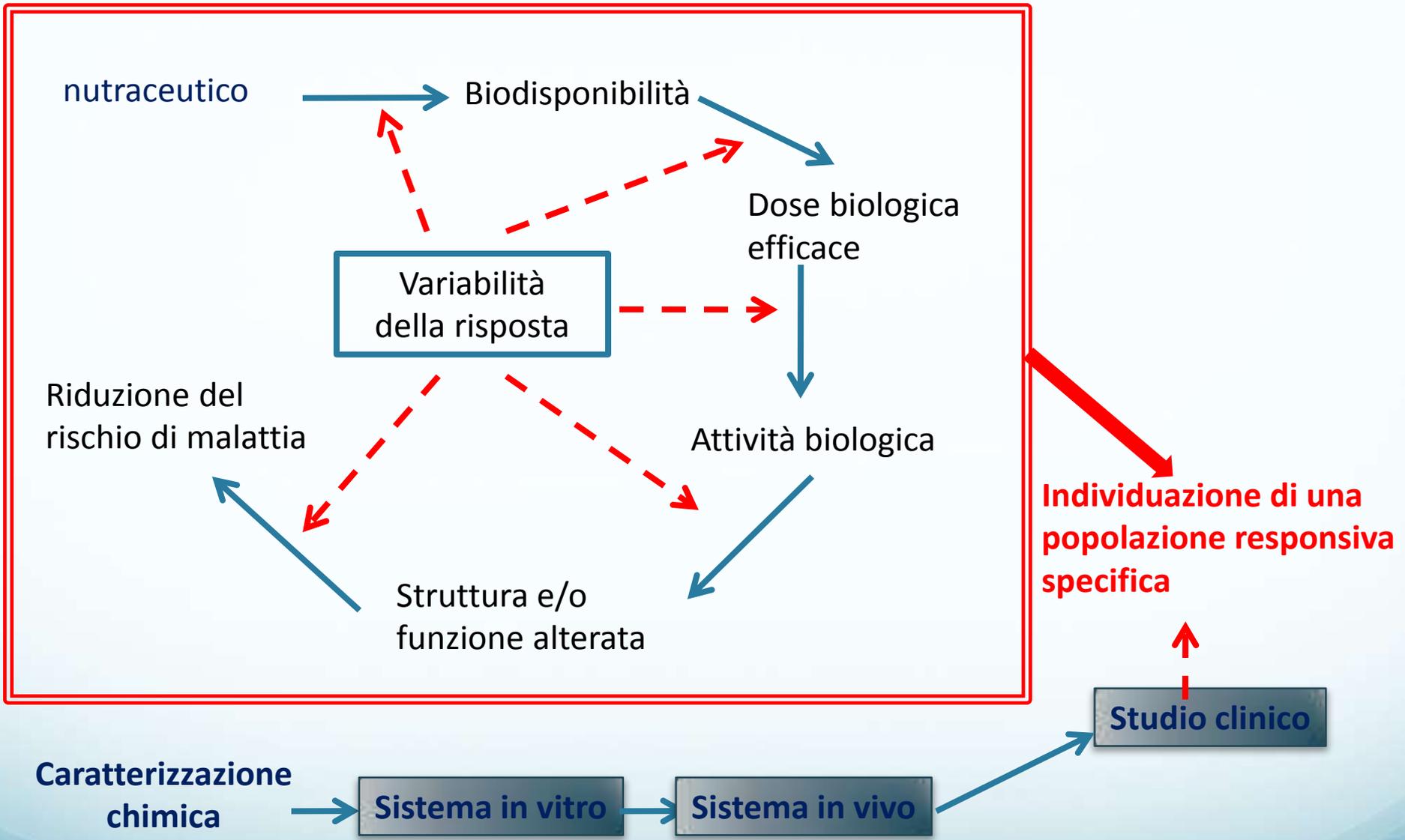
Acidi grassi omega-3 nell' Olio di Krill

Riequilibrio Fisiologico



NEFA=non esterified fatty acids
CETP=cholesterol ester transfer protein

Down-regulation
Sistema endocannabinoide
ed eicosanoidi



Studio clinico

**Studio randomizzato, in doppio cieco con 2 bracci paralleli individui in sovrappeso e obesi (n = 76)
Randomizzati a ricevere capsule in doppio cieco contenente 2 g/die di olio di krill, olio di pesce, o di controllo (d'oliva) olio per 4 settimane.**

I risultati hanno mostrato che il plasma e le concentrazioni di EPA DHA aumentavano significativamente ($P < .001$) negli individui che assumevano olio di krill o olio di pesce rispetto al gruppo di controllo

Fosfolipidi

Pre e post
trattamento
con 2g/d di
olio di Krill

Sn -1

Arachidonico



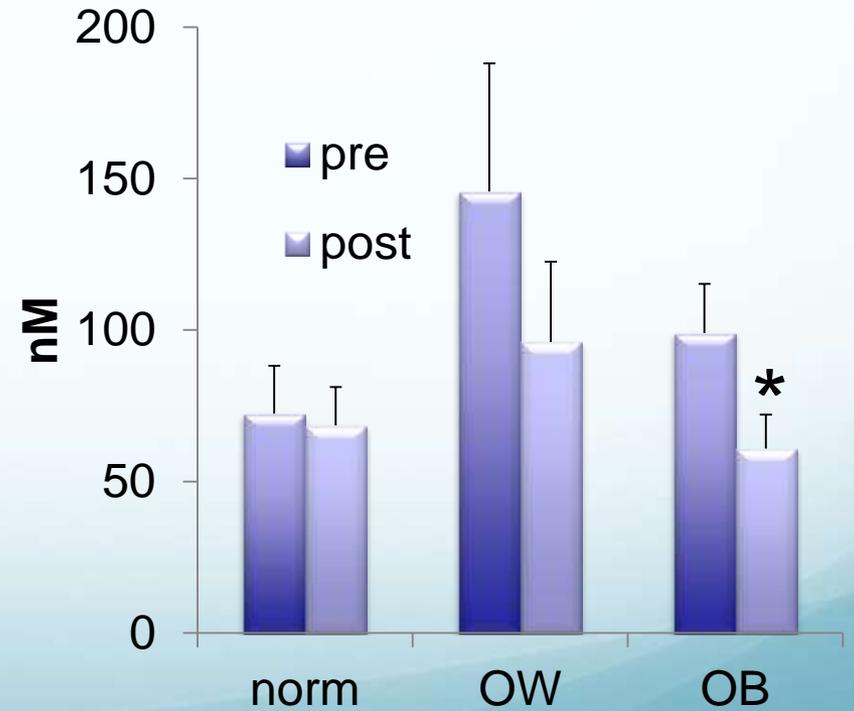
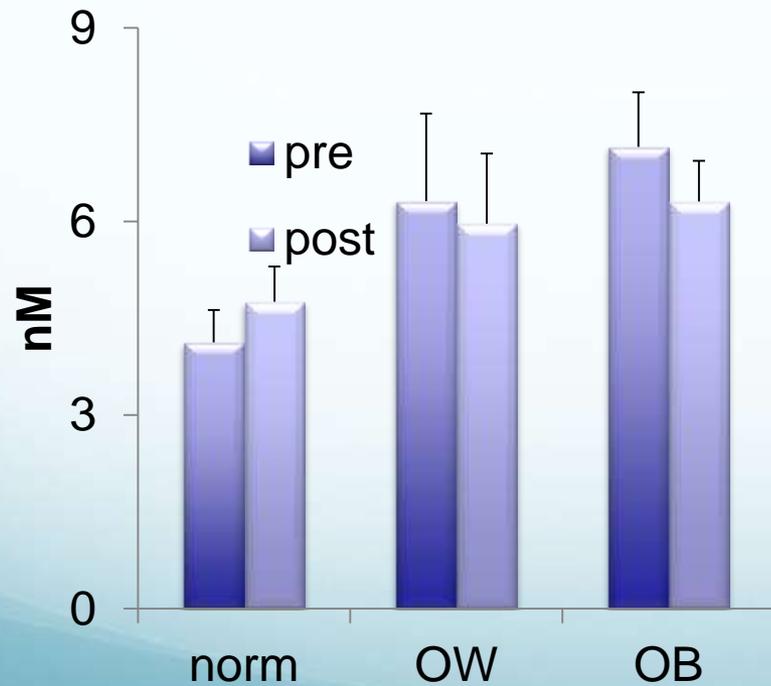
AEA

Sn -2

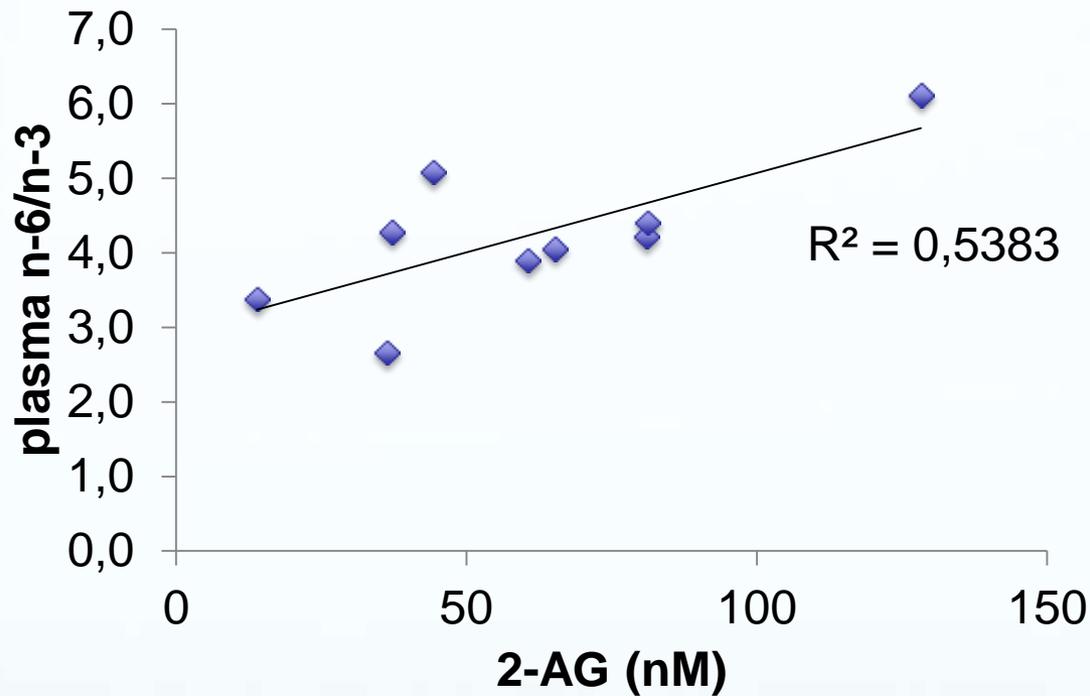
Arachidonico



2-AG



STUDIO CLINICO



correlazione tra il rapporto n-6/n-3 e 2-AG in individui obesi trattati con 2g/d di olio di Krill

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Pub. No.: WO/2010/136900 **International Application No.:** PCT/IB2010/001478
Publication Date: 02.12.2010 **International Filing Date:** 28.05.2010
IPC: A61K 35/56 (2006.01)

Applicants: AKER BIOMARINE ASA [NO/NO]; Fjordalleen 16 P.O. Box 1423, Vika N-0115 Oslo (NO) (*All Except US*).
 BRUHEIM, Inge [NO/NO]; (NO) (*US Only*).
 TILSETH, Snorre [NO/NO]; (NO) (*US Only*).
 COHN, Jeffrey [AU/AU]; (AU) (*US Only*).
 GRIINARI, Mikko [FI/FI]; (FI) (*US Only*).
 BANNI, Sebastiano [IT/IT]; (IT) (*US Only*).
 MANCINELLI, Daniele [IT/NO]; (NO) (*US Only*).
 HOEM, Nils [NO/NO]; (NO) (*US Only*).
 VIK, Hogne [NO/NO]; (NO) (*US Only*).

Inventors: BRUHEIM, Inge; (NO).
 TILSETH, Snorre; (NO).
 COHN, Jeffrey; (AU).
 GRIINARI, Mikko; (FI).
 BANNI, Sebastiano; (IT).
 MANCINELLI, Daniele; (NO).
 HOEM, Nils; (NO).
 VIK, Hogne; (NO).

Priority Data: 61/181,743 28.05.2009 US

Title: METHODS OF USING KRILL OIL TO TREAT RISK FACTORS FOR METABOLIC, CARDIOVASCULAR, AND INFLAMMATORY DISORDERS

Abstract: This invention discloses methods of using krill oil and compositions comprising krill oil to treat risk factors for metabolic, cardiovascular, and inflammatory disorders. The present invention also relates to methods of using compositions comprising krill oil to modulate biological processes selected from the group consisting of glucose metabolism, lipid biosynthesis, fatty acid metabolism, cholesterol biosynthesis, and the mitochondrial respiratory chain. The present invention further includes pharmaceutical and/or nutraceutical formulations made from krill oil, methods of making such formulations, and methods of administering them to treat risk factors for metabolic, cardiovascular, and inflammatory disorders.

Designated States: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)
 Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
 European Patent Office (EPO) (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR)
 African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publication Language: English (EN)
Filing Language: English (EN)

Nutraceutici

Alimenti a fini medici speciali

Sistemi omeostatici

Alimentazione



Stato Patologico

Stato Fisiologico

Stato Patologico

Farmaci



ALIMENTI A FINI MEDICI SPECIALE



**disciplinati a livello comunitario
da una norma specifica
nell'ambito dei prodotti dietetici**



direttiva 99/21/CE



**DPR 20 marzo
2002, n. 57**

ALIMENTI A FINI MEDICI SPECIALI



**non devono rispondere a finalità
nutraceutiche ma a finalità
“nutritive”,**

**come alternative di alimenti di uso corrente
adattate agli specifici fabbisogni nutrizionali di
soggetti affetti da una specifica malattia, un
disturbo o uno stato patologico**

ALIMENTI A FINI MEDICI SPECIALI



2. Alimenti completi da un punto di vista nutrizionale adattati ad una specifica malattia, un disturbo o uno stato patologico

Esempio: formula per lattanti priva di fenilalanina destinata ai fenilchetonurici

**ALIMENTI A FINI MEDICI
SPECIALI**



Etichettatura:

**da impiegare
sotto controllo medico**

Adrenoleucodistrofia

↓ ALDP

~~β-ossidazione perossisomiale~~

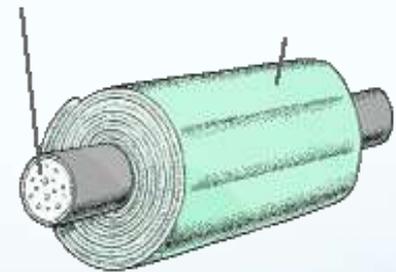
VLCFA **↑**

Inflammation
demyelination

ATP-binding transporter protein

Fibra nervosa (Assone)

Guaina mielinica



Guaina mielinica intatta



Guaina mielinica lesionata



Danni a livello cerebrale e ghiandole surrenali

Disfunzioni perossisomiali

Difetti di biogenesi dei perossisomi: difetti di geni coinvolti nella formazione dei perossisomi, per cui alcune o tutte le funzioni perossisomiali risultano alterate

Sindrome di Zellweger

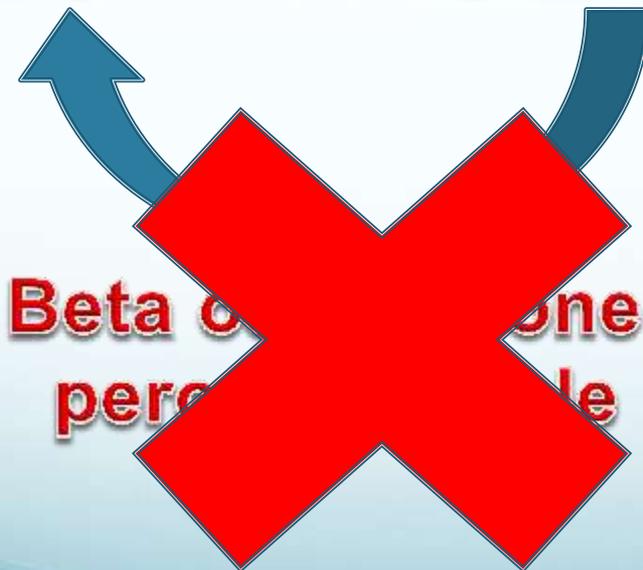
Adrenoleucodistrofia neonatale

Malattia di Refsum infantile

Difetti singoli: difetti di geni coinvolti in una singola funzione che risulta, quindi, alterata.

Malattia di Refsum dell'adulto

Adrenoleucodistrofia X-linked



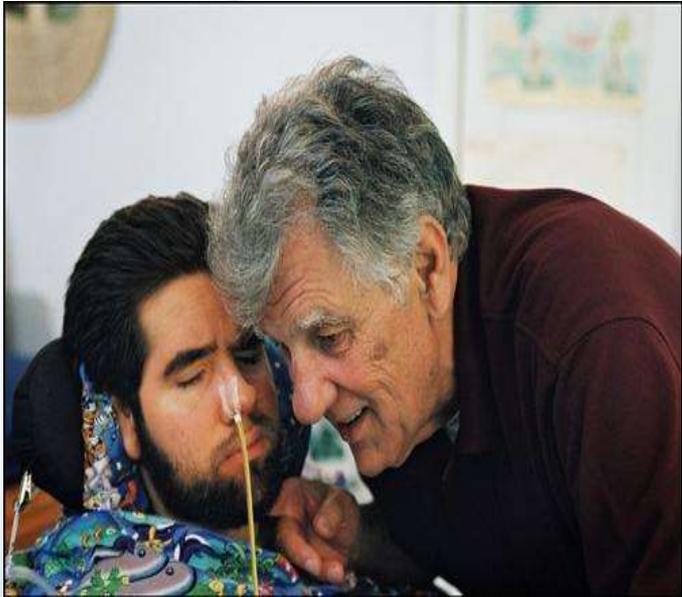
L' Olio di Lorenzo:

Nel 1984 Lorenzo, figlio di Augusto e Michaela Odone, è colpito dalla malattia.

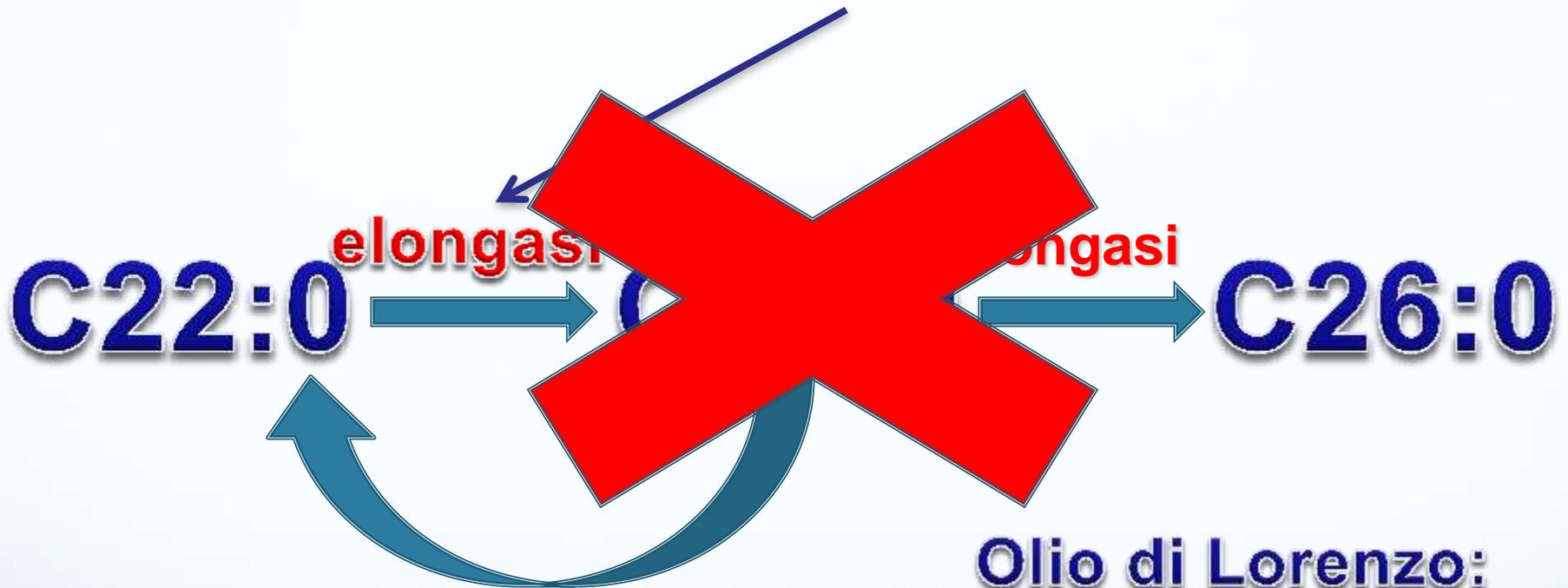
La mancanza assoluta di rimedi spinge i genitori, non medici ma economisti, ad approfondire le loro conoscenze ed a mettere a punto una terapia basata su:

1. Dieta priva di LCFA

2. Assunzione di un olio ad alto contenuto di ac. Oleico e ac. Erucico, prodotto a cui è stato dato il nome di OdL.



Acido erucico C22:1



**Beta ossidazione
perossisomiale**

**Olio di Lorenzo:
Acido oleico C18:1
Acido erucico C22:1**



Il prodotto vien fabbricato da CRODA e commercializzato da SHS, poi Nutricia, in tutto il mondo.

La fam. Odone crea la Fondazione Mielina e il Myelin Project allo scopo di finanziare la ricerca sui meccanismi di riparazione della mielina.

Nel '92 il film L'olio di Lorenzo, con Nolte e Sarandon, apporta alta visibilità alla Fondazione.

L'uso del preparato non è sufficiente a tenere in vita Lorenzo, il cui decesso, per polmonite da infiltrazione, avviene nel 2008.

<http://www.myelin.net>

Sistema Nervoso Centrale



BEE

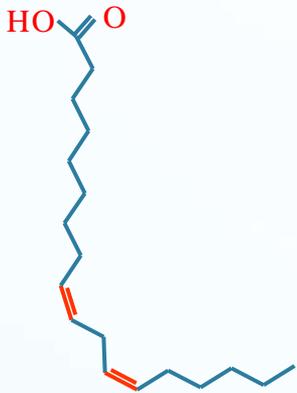
Sangue

cervello

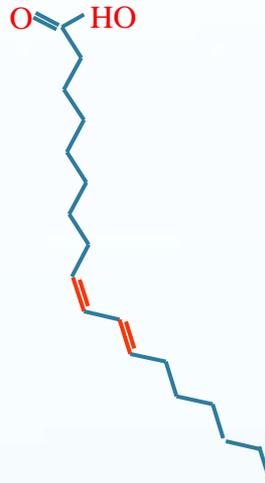
Acido erucico



Cos' è l'acido linoleico coniugato?

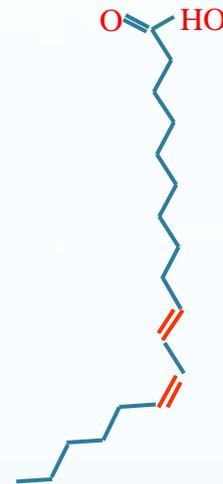


**Acido
linoleico**



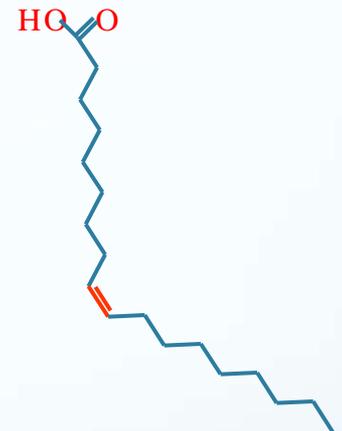
CLA

(cis9,trans11-18:2)



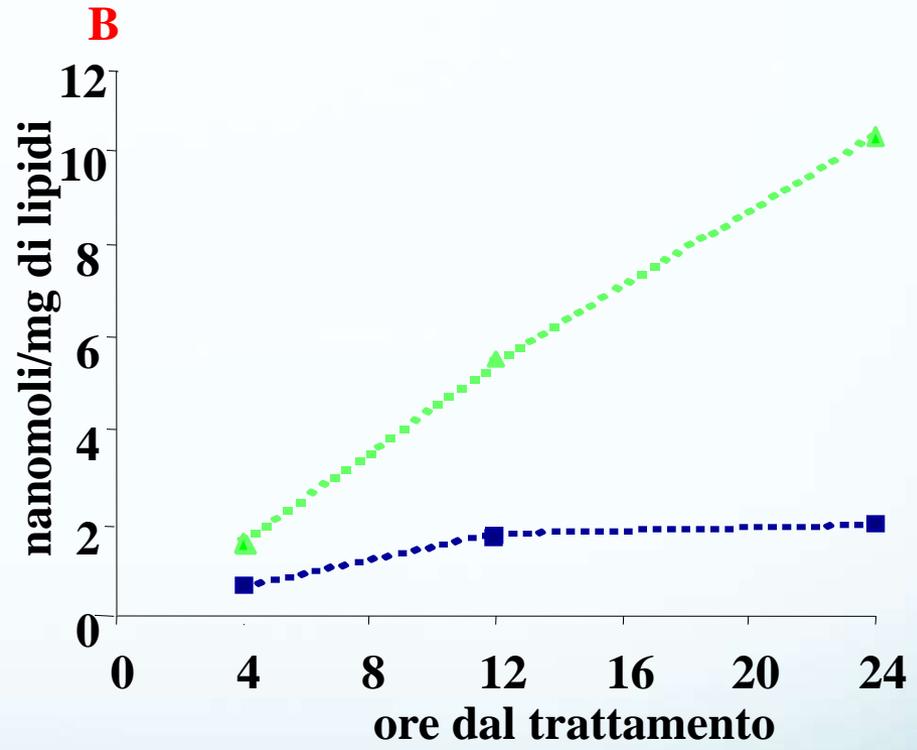
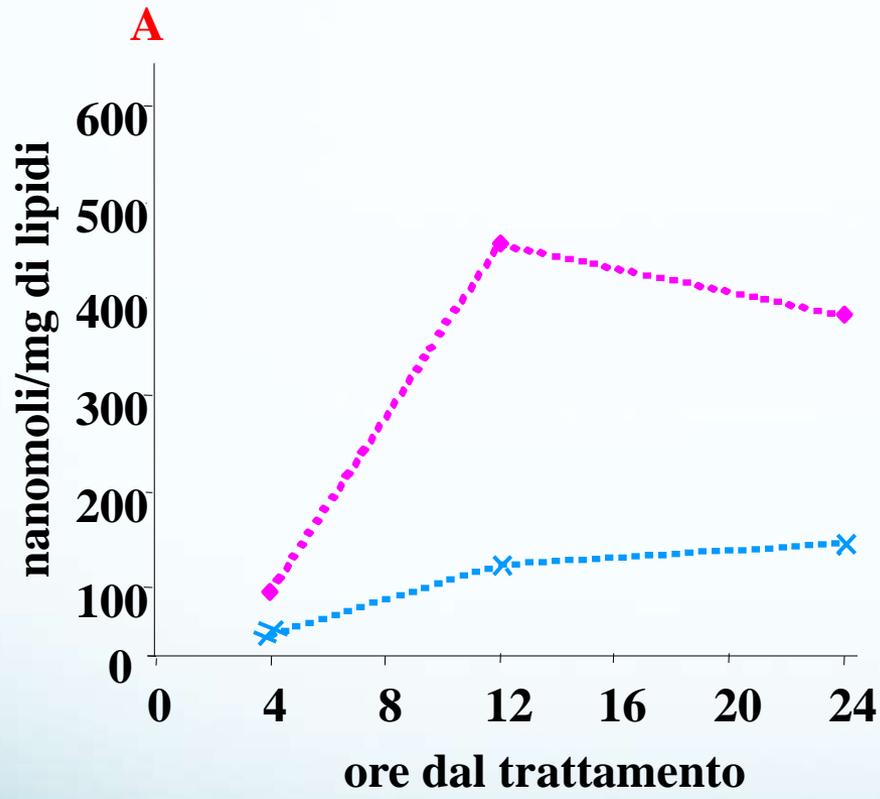
CLA

(trans10,cis12-18:2)



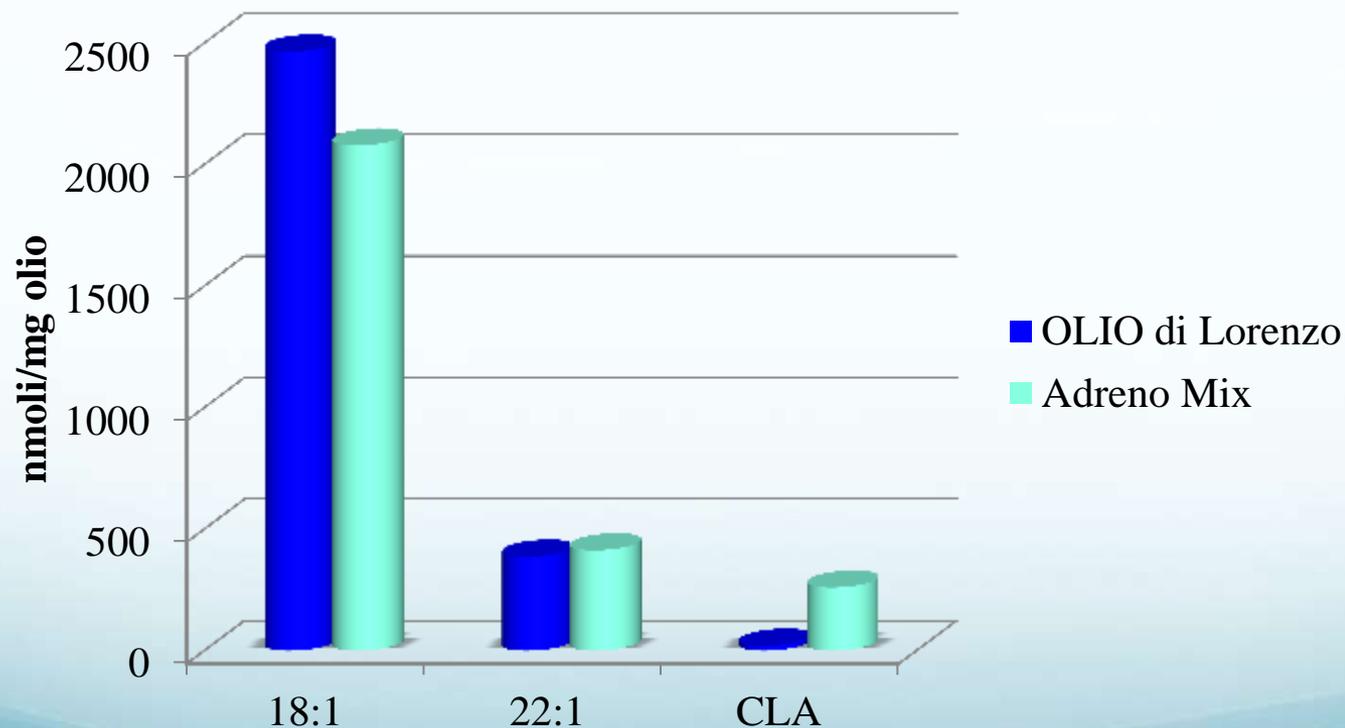
**Acido
oleico**

Accumulo del CLA nei tessuti di ratto



-----◆----- plasma -----×----- fegato -----■----- cervello -----▲----- Tess. Adiposo

Adreno MIX vs Olio di Lorenzo



In Press

J Inherit Metab Dis

DOI 10.1007/s10545-011-9432-3

ORIGINAL ARTICLE

A mixture of oleic, erucic and conjugated linoleic acids modulates cerebrospinal fluid inflammatory markers and improve somatosensorial evoked potential in X-linked adrenoleukodystrophy female carriers

**Marco Cappa • Carla Bizzarri • Anna Petroni •
Gianfranca Carta • Lina Cordeddu •
Massimiliano Valeriani • Catello Vollono •
Loredana De Pasquale • Milena Blasevich •
Sebastiano Banni**

ADRENO MIX

- Da 6/2009 è dietetico destinato a fini medici speciali (Medical Food)**
- Da 10/2009 è inserito nel Registro Nazionale**
- È quindi a totale carico del SSN per i pazienti affetti da ALD**

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Pub. No.: WO/2010/069915 **International Application No.:** PCT/EP2009/067070
Publication Date: 24.06.2010 **International Filing Date:** 14.12.2009

IPC: **A61K 31/20** (2006.01), **A61K 31/201** (2006.01), **A61P 25/28** (2006.01)

Applicants: **SOFEDUS S.R.L.** [IT/IT]; Via Volturmo 47 I-20124 Milano (IT) (*All Except US*).
PETRONI, Anna [IT/IT]; (IT) (*US Only*).
BANNI, Sebastiano [IT/IT]; (IT) (*US Only*).
CAPPA, Marco [IT/IT]; (IT) (*US Only*).

Inventors: **PETRONI, Anna**; (IT).
BANNI, Sebastiano; (IT).
CAPPA, Marco; (IT).

Agent: **PERANI, Aurelio**; Piazza San Babila 5 I-20122 Milano (IT) .

Priority Data: MI2008A002221 15.12.2008 IT

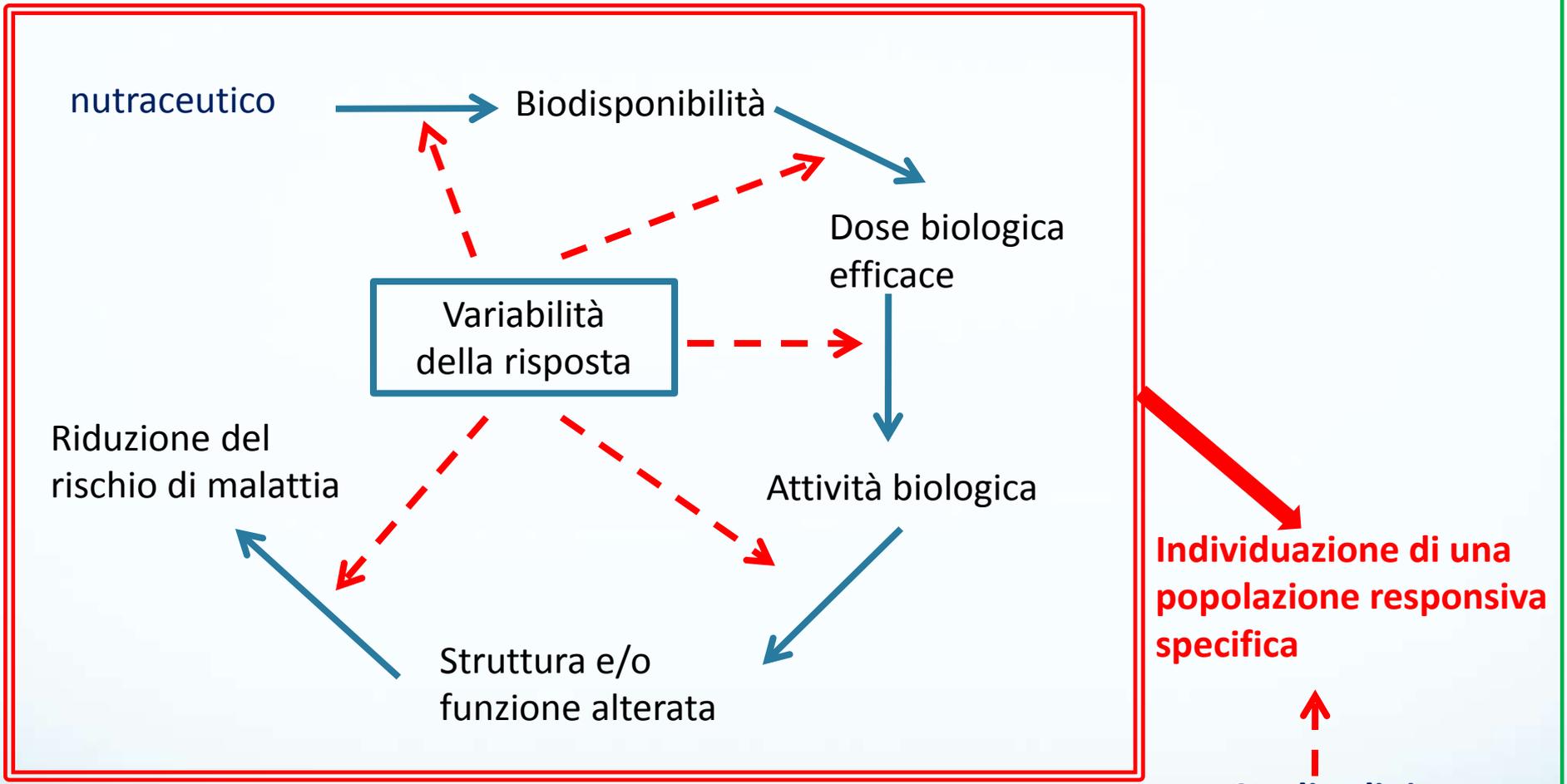
Title: **MEDICAL DIETARY COMPOSITION FOR TREATING NEURODEGENERATIVE DISEASES**

Abstract: Medical dietary composition for treating neurodegenerative diseases such as Alzheimer, Parkinson's disease, and more preferably adrenoleukodystrophy comprising a mixture of glyceryl trioleate (GTO), glyceryl trierucate (GTE) and at least one conjugated linoleic acid as active ingredient, in combination with suitable excipients and/or diluents.

Designated States: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)
Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
European Patent Office (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR)
African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publication Language: English (EN)

Filing Language: English (EN)



Nutrizione personalizzata