

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102009901788208A1

Publication Date

20110527

Applicant

PROFESSIONAL DIETETICS S.R.L.

Title

COMPOSIZIONI COMPRENDENTI AMMINOACIDI, PER IL TRATTAMENTO
DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

“Composizioni comprendenti amminoacidi, per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva”,

di: Professional Dietetics S.r.l., di nazionalità italiana, Via Ciro Menotti, 1/A – 20129 Milano.

Inventore designato: Franco CONTI

Depositata il: **27 novembre 2009**

TESTO DELLA DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda composizioni comprendenti amminoacidi, idonee per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva in un mammifero.

Sfondo tecnologico

La broncopneumopatia cronica ostruttiva o BPCO è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree, di entità variabile a seconda della gravità. La malattia (nota in inglese come COPD, da *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) è solitamente progressiva ed è associata a uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare. La conseguenza a lungo termine è un vero e proprio rimodellamento dei bronchi, che provoca una riduzione consistente della capacità respiratoria.

La BPCO causa spesso un cambiamento nella conformazione corporea, consistente in una riduzione di peso e di massa muscolare. La prevalenza del sottopeso è del 35-60% nella BPCO di tipo moderato-severo, mentre la prevalenza di riduzione della massa muscolare è di circa il 20% nelle forme clinicamente stabili. Le alterazioni della composizione corporea hanno un impatto negativo su organi e distretti corporei del paziente, riducendone, in ultima analisi, la funzione della muscolatura respiratoria e periferica, l'autonomia motoria, le capacità di difesa contro le infezioni, le funzioni cognitive, lo stato di salute e la sopravvivenza, indipendentemente dal grado di ostruzione delle vie aeree. A 10 anni dall'insorgenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva la sopravvivenza è del 40%.

Numerosi fattori concorrono alle alterazioni della composizione corporea, dall'inadeguatezza degli apporti calorici, specie nei periodi di esacerbazione acuta della

malattia, alle alterazioni del bilancio proteico a causa della prevalenza del catabolismo proteico sui processi di sintesi proteica.

Data l'importanza della riduzione di prognosi funzionale e di vita, numerosi studi hanno indagato, e sono tuttora in corso, al fine di documentare l'esistenza della migliore strategia che permetta di prevenire, correggere o limitare il calo di peso, soprattutto la riduzione della massa muscolare, indotta dalla BPCO. Fondamentalmente questi studi hanno utilizzato tre tipi di approcci: i) l'intervento nutrizionale; ii) l'intervento farmacologico; iii) l'intervento integrato nutrizione-riabilitazione.

Tutti e tre gli approcci hanno però dei seri limiti.

La supplementazione nutrizionale basata su un incrementato apporto proteico-calorico migliora il peso corporeo e la funzione della muscolatura respiratoria. Tuttavia, la pratica clinica evidenzia che ben difficilmente i pazienti con severa BPCO riescono ad introdurre col cibo, ogni giorno, 2300-2500 Kcal.

Gli interventi farmacologici hanno evidenziato risultati molto limitati. Ad esempio, l'uso del megestrolo, una molecola progestazionale con effetto di stimolare l'appetito, induce un aumento di peso per aumento della massa grassa, ma non di quella magra (muscolare). Gli steroidi anabolici (ormone della crescita, testosterone, stanazololo, oxandrolone) inducono piccoli aumenti della massa magra, ma nessun chiaro miglioramento dello stato funzionale e polmonare.

La supplementazione nutrizionale con circa 600 Kcal, quando inserita in un programma di riabilitazione respiratoria della durata di 8 settimane, è in grado di migliorare peso, massa muscolare, massima pressione respiratoria, forza muscolare, capacità di esercizio fisico in pazienti con BPCO e sottopeso. Tuttavia esiste il grosso limite che molti pazienti non hanno possibilità di accesso alla riabilitazione eseguita in regime di ricovero ospedaliero o non riescono ad eseguire un intenso training fisico.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione si prefigge lo scopo di indicare un approccio terapeutico alla malnutrizione nella BPCO che consenta di superare gli inconvenienti della tecnica anteriore. Tale scopo è raggiunto grazie all'impiego di composizioni a base di amminoacidi essenziali, intese per la somministrazione orale, aventi le caratteristiche richiamate nelle rivendicazioni che seguono.

Il razionale per l'utilizzo degli amminoacidi essenziali è basato su evidenze scientifiche da studi su animali e sull'uomo: gli amminoacidi regolano il turnover proteico agendo sia sul metabolismo proteico, sia sul metabolismo anaerobico finalizzato alla produzione di energia essenziale per la sintesi proteica, sia potenziando l'attività biologica degli ormoni anabolici come l'insulina e IGF-1.

Le composizioni secondo l'invenzione sono particolarmente utili per il trattamento di disordini determinati da condizioni di severa BPCO, e comprendono una miscela di amminoacidi in forma libera adatta ad un utilizzo protratto nel tempo.

Gli inventori hanno infatti trovato che la supplementazione di amminoacidi liberi, in particolare amminoacidi essenziali, è sorprendentemente efficace nel trattamento di pazienti con BPCO ambulatoriali e con severo quadro respiratorio ($FEV1 < 40\%$ del valore teorico, ipercapniemia, ipossiemia), inducendo significativi cambiamenti in termini di aumento di peso corporeo e composizione corporea, diminuzione del metabolismo anaerobico (evidenziato dalla riduzione di concentrazione ematica di acido lattico), aumento della tensione ematica di O_2 , aumento dell'autonomia motoria, riduzione dei disturbi cognitivi, miglioramento della percezione di salute.

Pertanto, la presente invenzione riguarda composizioni a base di amminoacidi per il trattamento di pazienti affetti da BPCO, aventi come principali ingredienti attivi, l'amminoacido ramificato leucina in abbinamento ad almeno uno tra, e preferibilmente entrambi, gli amminoacidi ramificati isoleucina e valina. In una particolare forma di attuazione, la presente invenzione concerne composizioni comprendenti quali principali ingredienti attivi gli amminoacidi ramificati leucina, isoleucina e valina in abbinamento ad almeno uno tra, e preferibilmente entrambi, treonina e lisina.

Le composizioni secondo l'invenzione sono preferibilmente previste per l'uso cronico o prolungato, ovvero sia con una somministrazione preferibilmente protratta per almeno 90 giorni / 3 mesi.

Un vantaggio legato all'uso delle composizioni qui descritte risiede nell'alta tollerabilità della composizione, che può essere somministrata cronicamente. Un altro vantaggio sostanziale delle composizioni oggetto dell'invenzione è rappresentato dalla semplicità d'impiego delle stesse per i pazienti trattati. Le composizioni sono di preferenza prodotte, con o senza eccipienti, secondo tecnica nota, in formulazioni idonee

alla somministrazione orale. In una forma preferita di attuazione, le composizioni qui descritte hanno un pH in soluzione acquosa compreso tra 6,5 e 8,5, con o senza eccipienti adatti per la preparazione di tavolette, capsule, polveri, eccetera, tramite cui si intende ottenere una presentazione farmacologica adatta all'utilizzo per uso orale.

Le composizioni di amminoacidi secondo l'invenzione risultano quindi molto utili a quei pazienti affetti da BPCO che non possono essere sottoposti a riabilitazione, ad esempio a causa di difficoltà di accesso a centri ospedalieri di riabilitazione, oppure non sono in grado di eseguire intense attività di allenamento fisico, ad esempio a causa di complicazioni, gravità delle condizioni cliniche, età avanzata.

Un altro vantaggio legato all'uso delle composizioni qui descritte risiede nel fatto che l'impiego di amminoacidi in forma libera consente di produrre tali composizioni ad un costo industriale comparativamente molto contenuto rispetto a farmaci di sintesi, tramite processi di per sé noti ed ampiamente impiegati nel settore della preparazione di composizioni a base di amminoacidi liberi. L'ambito di applicazione dell'invenzione può peraltro essere esteso ad amminoacidi ottenuti tramite ingegneria genetica o con qualsiasi altro metodo artificiale.

Breve descrizione dei disegni

L'invenzione sarà ora descritta in modo dettagliato, a puro titolo di esempio non limitativo, anche con riferimento alle figure annesse, nelle quali:

- le figure 1 e 2 sono tabelle relative alla composizione di una miscela di aminoacidi secondo l'invenzione, rispettivamente in grammi (TABELLA 1) ed in moli (TABELLA 2);

- la figura 3 è una tabella che pone a confronto una serie di variabili rilevate in un gruppo CA di controllo, trattato con placebo, ed un gruppo AA trattato con una miscela di amminoacidi secondo l'invenzione;

- le figure da 4 a 9 sono diagrammi che esprimono in forma grafica l'andamento nel tempo di alcune delle variabili di cui alla figura 3, per i due gruppi oggetto dello studio.

Descrizione dettagliata di forme di attuazione preferite dell'invenzione

Le composizioni secondo l'invenzione comprendono, quali principali ingredienti attivi, l'amminoacido ramificato leucina in abbinamento ad almeno uno tra, e

preferibilmente entrambi, gli amminoacidi ramificati isoleucina e valina. I rapporti molari preferiti di isoleucina e valina, rispetto ad una mole di leucina, sono i seguenti:

isoleucina: da 0,2 a 0,7, preferibilmente da 0,4 a 0,6;

valina: da 0,2 a 0,8, preferibilmente da 0,4 a 0,7.

Gli inventori hanno potuto verificare che l'attività delle miscele risulta accresciuta aggiungendo agli amminoacidi ramificati almeno uno tra, e preferibilmente entrambi, gli amminoacidi treonina e lisina. Più in dettaglio i rapporti molari preferiti di questi amminoacidi, rispetto ad una mole di leucina, sono i seguenti:

treonina: da 0,15 a 0,50, preferibilmente da 0,2 a 0,45;

lisina: da 0,15 a 0,60, preferibilmente da 0,3 a 0,55.

In particolare, allo stato attuale, gli studi effettuati dagli inventori hanno dimostrato come le composizioni maggiormente efficaci siano quelle in cui, fatta 1 la somma di leucina, isoleucina e valina, nei rapporti stechiometrici sopra identificati, la somma di treonina e lisina è compresa fra 0,10 ed 0,50, sempre su base del peso molare, preferibilmente fra 0,25 e 0,45.

Gli studi effettuati dagli inventori hanno ulteriormente dimostrato che tali composizioni risultano maggiormente attive in presenza di ulteriori uno o più amminoacidi essenziali selezionati tra istidina, fenilalanina, metionina e triptofano. Fatta 1 la somma di leucina, isoleucina, valina, treonina e lisina, la quantità complessiva degli ulteriori amminoacidi essenziali può variare fra 0,02 a 0,25, preferibilmente da 0,05 a 0,15, sempre intesa come rapporto molare.

La somma delle quantità di treonina e lisina, sempre sulla base del peso molecolare, è preferibilmente minore rispetto alla somma delle singole quantità degli amminoacidi ramificati impiegati, ma maggiore rispetto alla somma delle quantità degli ulteriori amminoacidi essenziali impiegati nelle miscele. Inoltre, sempre preferibilmente e su base di peso molecolare:

- la quantità di lisina è minore rispetto singole quantità degli amminoacidi ramificati, ma maggiore rispetto alle singole quantità di ciascuno degli ulteriori amminoacidi essenziali impiegati nelle miscele (e quindi anche maggiore della somma delle singole quantità di tali ulteriori amminoacidi essenziali, non considerando tra questi la treonina);

- la quantità di treonina è minore rispetto alle singole quantità di lisina e degli amminoacidi ramificati, ma maggiore rispetto alle singole quantità degli ulteriori amminoacidi essenziali impiegati nelle miscele, e molto più preferibilmente maggiore della somma delle singole quantità degli ulteriori amminoacidi essenziali.

Nel caso di impiego di metionina, l'attività delle miscele può essere ulteriormente migliorata prevedendo l'inserimento nella composizione anche dell'amminoacido non essenziale cistina (e/o cisteina), in una quantità in moli almeno pari a quella della metionina, e preferibilmente compresa fra il 150 ed il 350% della metionina.

Oltre agli amminoacidi sopra indicati le composizioni qui descritte possono comprendere anche l'amminoacido non essenziale tirosina, la cui quantità ottimale sarà compresa tra il 15 ed il 50%, preferibilmente fra il 20 ed il 35%, della quantità in moli di fenilalanina.

Sebbene le composizioni possano eventualmente comprendere altri amminoacidi rispetto a quelli sopra indicati, questi saranno in quantità complessiva non superiore al 20% del totale degli ingredienti attivi, e/o non superiore al 10% per ogni singolo altro amminoacido (sempre in peso molare). In particolare, inoltre, ai fini della preparazione delle composizioni secondo l'invenzione, gli amminoacidi serina, prolina, glicina, alanina, acido glutammico e arginina, sono di preferenza evitati, poiché possono risultare controproducenti o addirittura dannosi in alcuni casi.

Le quantità somministrate delle composizioni secondo l'invenzione sono preferibilmente comprese tra circa 4 e circa 12 g/die, molto preferibilmente circa 8-10 g/die.

Gli amminoacidi usati nella sperimentazione che ha portato all'identificazione dei rapporti indicati sono quelli di tipo levogiro, corrispondenti a quelli presenti in natura e che sono quindi da considerare la forma attiva preferita. Tuttavia gli inventori hanno verificato che anche la forma racema può esplicare la stessa attività, benché in misura proporzionalmente inferiore. Nell'ambito della presente invenzione sono da considerarsi naturalmente inclusi anche i derivati attivi degli amminoacidi indicati, in particolar modo i loro sali.

Ulteriori specificazioni, in termini di quantità e rapporti tra i vari amminoacidi

previsti dalle composizioni secondo l'invenzione sono contenute nelle rivendicazioni allegate, che costituiscono parte integrante dell'insegnamento tecnico qui fornito in relazione all'invenzione.

Sebbene espressi su base di peso molecolare (ossia in moli), i rapporti indicati sono applicabili, in termini generali, anche nel caso di calcolo sulla base del peso in grammi dei vari amminoacidi indicati (tenendo tuttavia presente che la quantità di lisina, espressa in grammi, potrà allora essere maggiore rispetto alle singole quantità di isoleucina e valina).

Provvederemo adesso a fornire, a mezzo di esempi non limitativi, dimostrazione degli effetti prodotti nei mammiferi dalla somministrazione cronica per via orale di una composizione di amminoacidi liberi realizzata secondo all'invenzione.

1. Materiali e metodi

32 pazienti (25 maschi) affetti da BPCO grave ($FEV1/FVC < 40\%$), età 75 ± 7 anni, sono stati randomizzati in due gruppi: un gruppo CA di controllo, trattato con placebo, ed un gruppo AA trattato con 8 gr/die di una miscela di amminoacidi ($n = 16$; gruppo CA 11 maschi e 5 femmine; gruppo AA 14 maschi e 2 femmine). All'avvio dello studio (T1), dopo un mese dall'avvio dello studio (T2) e dopo tre mesi dall'avvio dello studio (T3), sono state misurate variabili quali il peso corporeo, la massa magra (metodo BIA), la concentrazione di lattato plasma, la tensione ematica di O_2 e CO_2 , l'attività fisica, la funzione cognitiva, la percezione di salute.

Statistiche descrittive (media $\pm$ deviazione standard) sono state indicate per tutte le variabili analizzate. Le caratteristiche di base (tempo T1) del gruppo CA trattato con placebo rispetto al gruppo AA trattato con gli amminoacidi sono state comparate per mezzo del test t di Student (Student's t test) per dati non appaiati. Un metodo di analisi della varianza per misure ripetute con un fattore (Gruppo) è stato applicato per valutare gli andamenti nel tempo di tutte le variabili analizzate. La significatività statistica è stata espressa come il valore dell'interazione tempo*Gruppo, testando i differenti andamenti tra pazienti appartenenti al gruppo CA o al gruppo AA. Il test post-hoc di Bonferroni (Bonferroni post-hoc) è stato applicato per valutare successivamente differenze tra punti temporali entro e tra le curve.

A seguito di randomizzazione, i pazienti cachettici dei due gruppi CA e AA sono

risultati avere caratteristiche sostanzialmente simili in termini di funzione polmonare, peso e composizione corporea, metabolismo muscolare-scheletrico, tipo di attività fisica, funzione cognitiva e percezione di salute.

I pazienti del gruppo AA sono stati supplementari con 8 gr/die di una miscela di amminoacidi realizzata in accordo ai principi precedentemente indicati. La composizione della miscela è riportata nella Tabella 1 di figura 1.

Nella Tabella 2 di figura 2 le quantità in grammi della composizione di cui alla Tabella 1 sono espresse su base di peso molecolare, ovverosia in moli.

Come si nota dalla Tabella 1, i rapporti in peso tra leucina, isoleucina e valina sono preferibilmente pari a 2 : 1 : 1. Dalla Tabella 1 e dalla Tabella 2 si nota inoltre come le singole quantità (peso in grammi o in moli) di istidina, fenilalanina, metionina e triptofano sono di preferenza decrescenti (ossia istidina è in quantità maggiore rispetto a fenilalanina, che è in quantità maggiore rispetto a metionina, che è in quantità maggiore rispetto a triptofano) e la quantità (in peso in grammi o in moli) di cistina (e/o cisteina) è preferibilmente maggiore rispetto a tirosina.

2. Risultati

Gli andamenti temporali delle variabili analizzate al termine dello studio dimostrano come i pazienti del gruppo AA, diversamente da quelli del gruppo CA, hanno migliorato progressivamente il loro stato nutrizionale, il metabolismo muscolare, pO_2 , l'attività fisica giornaliera, la capacità cognitiva e la percezione di salute. I valori delle variabili analizzate, per i due gruppi CA ed AA sono messi a confronto in forma tabellare in figura 3, dove:

- dati espressi come media $\pm$ deviazione standard;
- analisi statistica: test Anova;
- T1 = base; T2 = dopo un mese; T3 = dopo tre mesi;
- pCO_2 = pressione parziale di diossido di carbonio; pO_2 = pressione parziale di ossigeno; sO_2 = saturazione di ossigeno; FEV1 = volume espiratorio forzato in 1 secondo; FVC = capacità vitale forzata; FFM = massa magra; BW = peso corporeo; LBMI = indice di massa corporea magra; BMI = indice di massa corporea; MMSE = test “*Mini Mental State Examination*”; SGRQ = questionario respiratorio di St. George).

Gli andamenti temporali di alcune delle variabili analizzate per i due gruppi sono

inoltre messe a confronto in forma grafica nelle figure 4-9, dove:

- months = mesi;
- Time*Group Interaction = Interazione Tempo*Gruppo;
- curve in tratto continuo = gruppo CA; curve in tratteggio = gruppo AA;
- Albumin = Albumina; Plasma lactate = Lattato plasma; Weight = Peso

Dall'esame delle figure si nota, ad esempio, come al tempo T3 i pazienti del gruppo AA abbiano evidenziato un deciso aumento, rispetto ai valori di base, sia del peso corporeo (+6Kg, +11%), sia della massa magra (+3.6Kg; +8.9%), nonché livelli diminuiti di lattato plasma (da $1.6 \pm 0.7 \mu\text{mol/l}$ a $1.3 \pm 0.6 \mu\text{mol/l}$). Del tutto inaspettatamente, inoltre, al tempo T3 si è rilevato un deciso aumento, rispetto ai valori di base, della tensione ematica di ossigeno (+4.6mmHg; +75%). E' interessante notare come il miglioramento della $p\text{O}_2$ non è stato associato ad un concomitante aumento della $p\text{CO}_2$. Al tempo T3, alla supplementazione di amminoacidi è inoltre risultata associata una accresciuta autonomia fisica: la variabile relativa all'attività fisica giornaliera (numero di passi) è migliorata dell' 80% rispetto al valore di base. La sintesi proteica viscerale (albumina) è aumentata nei pazienti del gruppo AA dal valore di base di circa 32.7g/l a quello di 37g/l (+4.3g/l). Lo studio ha anche rivelato che nei pazienti del gruppo AA sia le disfunzioni cognitive che la percezione negativa dello stato di salute si sono ridotte in maniera significativa.

Lo studio dimostra pertanto che la supplementazione di amminoacidi in pazienti cachettici affetti da BPCO è associata ad un miglioramento del peso, della composizione corporea, del metabolismo anaerobico muscolare periferico, della $p\text{O}_2$, dell'attività fisica giornaliera, della funzione cognitiva e della percezione di salute. In particolare:

2.1 Composizione corporea

L'aumento di 3.6 Kg nella FFM a seguito della supplementazione con amminoacidi è sorprendente, se comparato col guadagno usualmente ottenibile dopo 8 settimane di riabilitazione polmonare di pazienti (mediamente 1,1 Kg in FFM). L'aumento del peso corporeo (+6Kg) è decisamente più alto di quello risultante da precedenti investigazioni basate sull'impiego di megestrolo (+3.2 Kg dopo 8 settimane di 800 mg/die di megestrolo). Tuttavia, il megestrolo aumenta principalmente la massa grassa e non il tessuto muscolare.

I meccanismi sottostanti gli effetti degli amminoacidi essenziali sono da ritenersi sia diretti che indiretti. Gli amminoacidi essenziali stimolano direttamente la sintesi proteica ed inibiscono la proteolisi in vari tessuti, tra i quali i muscoli scheletrici ed il fegato. L'attività degli amminoacidi essenziali in questi distretti spiega probabilmente il miglioramento sia della FFM che della sintesi di albumina. La sintesi proteica promossa dagli amminoacidi essenziali è indipendente dall'insulina, un aspetto rilevante per quei pazienti BPCO che dimostrano resistenza all'insulina. Aggiuntivamente, la stimolazione dell'anabolismo proteico dagli amminoacidi essenziali induce benefici nei pazienti cachettici con livelli di circolazione diminuiti di ormoni anabolici quali il testosterone, l'ormone della crescita e la somatomedina (insulin-like growth factor o IGF-1).

2.2 Metabolismo muscolare

Lo studio dimostra come la supplementazione di amminoacidi essenziali è associata ad una significativa riduzione del lattato plasma, mentre in pazienti trattati con placebo la concentrazione acida è peggiorata.

Il miglioramento nella formazione di lattato può essere un effetto degli amminoacidi essenziali sul metabolismo muscolare, poiché essi possono stimolare la produzione di energia per via aerobica, sia direttamente, entrando nel ciclo aerobico come substrato alternativo, sia indirettamente, spostando a destra la reazione lattato - piruvato. In questo modo, gli amminoacidi essenziali, riattivando il metabolismo aerobico, superano il blocco di ossidazione aerobica del glucosio causato dalle citochine pro-infiammatorie.

2.3 Attività fisica giornaliera

Lo studio dimostra il progressive miglioramento nell'attività fisica giornaliera dei pazienti supplementati con amminoacidi essenziali, sebbene l'autonomia fisica rimanga limitata. Il numero totale di passi compiuti giornalmente dai pazienti del gruppo AA è stato di circa 1140 dopo tre mesi di supplementazione (a confronto dei 638 di base al tempo T1).

Il miglioramento nell'attività motoria può essere ascritto a vari fattori, tra i quali il miglioramento dello stato nutrizionale, del metabolismo aerobico, dell'anabolismo corporeo (albumina). Questi fattori possono anche migliorare la motivazione del paziente all'attività fisica. Un importante fattore che migliora l'attività fisica è

l'aumento della forza muscolare indotto dagli amminoacidi essenziali.

2.4 Tensione ematica di ossigeno

Il progressivo miglioramento del pO_2 a seguito della supplementazione con amminoacidi è sorprendente. Una possibile spiegazione è che il miglioramento nella pO_2 è dovuto all'influenza degli amminoacidi sulla funzione cardiaca, con miglioramento del flusso/distribuzione sanguigna polmonare.

Una migliorata pO_2 può essere cruciale per l'evoluzione dei pazienti BPCO, in quanto essa riduce lo stimolo alla produzione di citochine e diminuisce il rilascio di interleuchina 1 e del fattore alfa di necrosi tumorale alfa (tumor-necrosis factor-alpha). La riduzione dell'ipossemia cronica contribuisce probabilmente anche all'aumento della FFM e del peso corporeo nei pazienti.

2.5 Capacità cognitive e percezione di salute

I miglioramenti nelle capacità cognitive associate all'uso degli amminoacidi essenziali può essere ascritto sia ad una migliore pO_2 che ad una aumentata disponibilità a livello cerebrale di aminoacidi precursori di neurotrasmettitori. L'aumento della tensione ematica di ossigeno aumenta la perfusione cerebrale che, al contrario, è ridotta dall'ipossia cronica. Gli amminoacidi essenziali usati nello studio contengono numerosi precursori dei neurotrasmettitori cerebrali che giocano un ruolo importante per le capacità cognitive, le funzioni motorie e l'umore. In particolare la norepineprina, la dopamina e l'epineprina derivano dalla tirosina, la serotonina dal triptofano, l'acetilcolina dalla metionina, l'istamina dall'istidina.

Il miglioramento nella percezione di salute dei pazienti è da ritenersi un effetto dell'aumentato peso corporeo e della FFM, dell'orientamento anabolico corporeo (sintesi di proteine totali ed albumina), della migliore pO_2 e della riduzione del deterioramento cognitivo.

Il miglioramento delle funzioni cognitive e della percezione di salute hanno importanti conseguenze cliniche, includenti il miglioramento dell'adesione dei pazienti al loro trattamento ed il mantenimento della loro indipendenza nel tempo.

3. Conclusioni

Il documentato miglioramento a vasto raggio indotto dagli amminoacidi essenziali ne evidenzia il loro effetto pluri-sistemico e la loro versatilità, rendendo le

composizioni secondo l'invenzione un valido strumento per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva, e particolarmente per il trattamento della malnutrizione derivante da tale patologia.

* * *

RIVENDICAZIONI

1. Composizione comprendente leucina, isoleucina, valina, treonina e lisina per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva in un soggetto, particolarmente ma non esclusivamente un soggetto anziano.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui la composizione è adatta ad una somministrazione per via orale.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la composizione è adatta ad una somministrazione di tipo cronico prolungata nel tempo.

4. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui

- il rapporto molare leucina:isoleucina è compreso nel campo 1:0,2-0,7, preferibilmente 1:0,4-0,6, e/o
- il rapporto molare leucina:valina è compreso nel campo 1:0,2-0,8, preferibilmente da 1:0,4-0,7.

5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui

- il rapporto molare leucina:treonina è compreso nel campo 1:0,15-0,50, preferibilmente 1:0,20-0,45, e/o
- il rapporto molare leucina:lisina è compreso nel campo 1:0,15-0,60, preferibilmente 1:0,30-0,55.

6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il rapporto in peso leucina:isoleucina:valina è sostanzialmente pari a 2:1:1.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui essendo leucina, isoleucina e valina presenti in una quantità complessiva pari ad una mole, treonina e lisina sono presenti in un rapporto molare complessivo rispetto a leucina, isoleucina e valina compreso tra 0,10 e 0,50 (1:0,10-0,50), preferibilmente tra 0,25 e 0,45 (1:0,25-0,45).

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione comprende inoltre almeno uno tra i seguenti amminoacidi: istidina, fenilalanina, metionina, triptofano, tirosina, cisteina, cistina.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8, in cui essendo leucina, isoleucina, valina, treonina e lisina presenti in una quantità complessiva pari ad una mole, istidina,

fenilalanina, metionina e triptofano sono presenti in un rapporto molare complessivo rispetto a leucina, isoleucina, valina, treonina e lisina compreso tra 0,02 e 0,25 (1:0,02-0,25), preferibilmente tra 0,05 e 0,15 (1:0,05-0,15).

10. Composizione secondo la rivendicazione 8, in cui la composizione comprende sia metionina che cistina e/o cisteina, il rapporto molare metionina:cistina e/o cisteina essendo compreso nel campo 1:1-3,5.

11. Composizione secondo la rivendicazione 8, in cui la composizione comprende sia fenilalanina che tirosina, il rapporto molare fenilalanina:tirosina essendo compreso nel campo 1:0,15-0,5, preferibilmente 1:0,2-0,35.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione è libera da arginina, serina, prolina, glicina, alanina, acido glutammico.

13. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la composizione è idonea alla somministrazione in una quantità compresa tra circa 4 e circa 12 g/die, preferibilmente una quantità compresa tra circa 8 e circa 10 g/die.

14. Composizione per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva in un soggetto, particolarmente ma non esclusivamente un soggetto anziano, la composizione comprendendo come principali ingredienti attivi:

- l'amminoacido ramificato leucina in abbinamento ad almeno uno tra, preferibilmente entrambi, gli amminoacidi ramificati isoleucina e valina, e
- almeno uno tra, preferibilmente entrambi, gli amminoacidi essenziali treonina e lisina.

* * *

CLAIMS

1. Composition comprising leucine, isoleucine, valine, threonine and lysine for treating chronic obstructive pulmonary disease in a subject, particularly but not exclusively an elderly subject.

2. Composition according to claim 1, wherein the composition is suitable for oral administration.

3. Composition according to claim 1 or 2, wherein the composition is suitable for chronic administration over a long period of time.

4. Composition according to any one of the preceding claims, wherein

- the leucine:isoleucine molar ratio is comprised in the range of 1:0.2-0.7, preferably between 1:0.4-0.6, and/or

- the leucine:valine molar ratio is comprised in the range of 1:0.2-0.8, preferably between 1:0.4-0.7.

5. Composition according to any one of the preceding claims, wherein

- the leucine:threonine molar ratio is comprised in the range of 1:0.15-0.50, preferably between 1:0.20-0.45, and/or

- the leucine:lysine molar ratio is comprised in the range of 1:0.15-0.60, preferably between 1:0.30-0.55.

6. Composition according to any one of the preceding claims, wherein the leucine:isoleucine:valine weight ratio is substantially equivalent to 2:1:1.

7. Composition according to any one of the preceding claims, wherein for an overall amount of leucine, isoleucine and valine equivalent to a mole, then threonine and lysine are in an overall molar ratio with respect to leucine, isoleucine and valine comprised between 0.10 and 0.50 (1:0.10-0.50), preferably between 0.25 and 0.45 (1:0.25-0.45).

8. Composition according to any one of the preceding claims, wherein said composition further comprises at least one of the following amino acids: histidine, phenylalanine, methionine, tryptophan, tyrosine, cysteine, cystine.

9. Composition according to claim 8, wherein for an overall amount of leucine, isoleucine, valine, threonine and lysine equivalent to a mole, then histidine,

phenylalanine, methionine and tryptophan are in an overall molar ratio with respect to leucine, isoleucine, valine, threonine and lysine comprised between 0.02 and 0.25 (1:0.02-0.25), preferably between 0.05 and 0.15 (1:0.05-0.15).

10. Composition according to claim 8, wherein said composition comprises methionine and cystine and/or cysteine, the methionine:cystine and/or cysteine molar ratio being comprised in the range 1:1-3.5.

11. Composition according to claim 8, wherein said composition comprises phenylalanine and tyrosine, the phenylalanine:tyrosine molar ratio being comprised in the range 1:0.15-0.5, preferably 1:0.2-0.35.

12. Composition according to any one of the preceding claims, wherein said composition is free of arginine, serine, proline, glycine, alanine, glutamic acid.

13. Composition according to any one of the preceding claims, wherein the composition is suitable for administration in an amount comprised between about 4 and about 12 g/day, preferably an amount comprised between about 8 and about 10 g/day.

14. Composition for treating chronic obstructive pulmonary disease in a subject, particularly but not exclusively an elderly subject, the composition comprising the following main active ingredients:

- the branched amino acid leucine in combination with at least one of, preferably both, the branched chain amino acids isoleucine and valine, and
- at least one of, preferably both, the essential amino acids threonine and lysine.

Fig. 1

TABELLA 1

Amminoacido	Peso Molec.*	g/100g	% su Tot.	% su gruppo
L- Leucina	131,17	31,2500	31,25%	50,00%
L-Isoleucina	131,17	15,6250	15,63%	25,00%
L-Valina	117,15	15,6250	15,63%	25,00%
Ramificati		62,5000	62,50%	100,00%
L-Lisina	146,19	16,2500	16,25%	65,00%
L-Treonina	119,12	8,7500	8,75%	35,00%
lisina+treonina		25,0000	25,00%	100,00%
L-Istidina	155,16	3,7500	3,75%	46,88%
L-Fenilalanina	165,19	2,5000	2,50%	31,25%
L-Metionina	149,21	1,2500	1,25%	15,63%
L-Triptofano	204,23	0,5000	0,50%	6,25%
ulteriori essenziali		8,0000	8,00%	100,00%
L-Tirosina	181,19	0,7500	0,75%	
L-Cistina	240,30	3,7500	3,75%	
Totale composizione		100,0000	100,00%	

* da "Amino Acid, Nucleic Acids & Related Compounds - Specification/General Tests",
8th Edition, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

Fig. 2

TABELLA 2

Amminoacido	Peso Molec.	Mol	% su Tot.	% su gruppo
L- Leucina	131,17	0,23824	31,97%	48,55%
L-Isoleucina	131,17	0,11912	15,98%	24,27%
L-Valina	117,15	0,13338	17,90%	27,18%
Ramificati		0,49074	65,85%	100,00%
L-Lisina	146,19	0,11116	14,92%	60,21%
L-Treonina	119,12	0,07346	9,86%	39,79%
lisina + treonina		0,18461	24,77%	100,00%
L-Istidina	155,16	0,02417	3,24%	48,21%
L-Fenilalanina	165,19	0,01513	2,03%	30,19%
L-Metionina	149,21	0,00838	1,12%	16,71%
L-Triptofano	204,23	0,00245	0,33%	4,88%
ulteriori essenziali		0,05013	6,73%	100,00%
L-Tirosina	181,19	0,00414	0,56%	
L-Cistina	240,30	0,01561	2,09%	
Totale composizione		0,74522	100,00%	

Fig. 3

Variabili	Gruppo Placebo				Gruppo AA				Interazione
		T2 vs T1	T3 vs T1		T2 vs T1	T3 vs T1			
pCO ₂ (mmHg)	T 1	46.28±7.6	ns	ns	T 1	45.32±6	ns	p=0.46	p=0.77
	T 2	46.21±3.88			T 2	46.32±5.22			
	T 3	45.47±4.87			T 3	46±3.74			
pO ₂ (mmHg)	T 1	60.15±4.88	ns	ns	T 1	61.56±8.5	ns	p=0.01	p=0.039
	T 2	58.12±4.58			T 2	62.20±6.28			
	T 3	57.14±4.14			T 3	66.31±5.89			
sO ₂ (%)	T 1	94.32±0.96	ns	ns	T 1	94.6±1.86	ns	p=0.75	p=0.04
	T 2	93.98±1.71			T 2	92.75±2.76			
	T 3	94±1.73			T 3	94±2.42			
FEV1 (l/sec)	T 1	0.84±0.15	ns	ns	T 1	0.90±0.22	ns	p=0.46	p=0.58
	T 2	0.78±0.16			T 2	0.90±0.22			
	T 3	0.75±0.15			T 3	0.86±0.16			
FEV1/FVC (%)	T 1	38±11.49	ns	ns	T 1	39.62±7.35	ns	p=0.7	p=0.89
	T 2	37.61±12.9			T 2	39.5±7.20			
	T 3	36.13±10.33			T 3	39.19±7.5			
Lattato plasma (μmol/l)	T 1	1.73±0.27	ns	ns	T 1	1.65±0.70	ns	p=0.023	p=0.07
	T 2	1.8±0.35			T 2	1.43±0.30			
	T 3	1.95±0.36			T 3	1.3±0.57			
FFM (Kg)	T 1	39.86±4.82	ns	ns	T 1	40.41±4	ns	p=0.05	p=0.05
	T 2	39.95±3			T 2	41.56±4.51			
	T 3	39.73±2.78			T 3	44±4.53			
BW (Kg)	T 1	54.38±6.95	ns	ns	T 1	53.47±6.53	ns	p=0.002	p=0.006
	T 2	54±6.82			T 2	55.4±8.44			
	T 3	53.31±5.77			T 3	59±10			
LBMI (Kg/m ²)	T 1	14.91±2	ns	ns	T 1	15.34±2	ns	p=0.07	p=0.09
	T 2	14.97±1.73			T 2	15.7±1.51			
	T 3	14.89±1.63			T 3	16.68±2			
BMI (Kg/m ²)	T 1	20.21±1.80	ns	ns	T 1	20.16±1.43	ns	p=0.002	p=0.006
	T 2	20±1.65			T 2	20.82±2.34			
	T 3	19.9±1.69			T 3	22.26±2.68			
Passi (n°)	T 1	609.81±454.72	ns	ns	T 1	638.8±661.8	ns	p=0.01	p=0.0027
	T 2	651.94±557.88			T 2	880.20±836.60			
	T 3	562.88±601.87			T 3	1140.53±524.39			
Siero proteine totale (g/l)	T 1	61.57±5.15	ns	ns	T 1	62.20±2.66	ns	p=0.041	p=0.12
	T 2	60.35±5.17			T 2	63.83±3.96			
	T 3	60.94±5.12			T 3	65±3.57			
Siero albumina (g/l)	T 1	33.16±2.71	ns	ns	T 1	32.94±3.67	p=0.001	p=0.001	p<.001
	T 2	32.49±3.43			T 2	35.14±3.51			
	T 3	33.28±4.39			T 3	37.22±2.86			
MMSE (punteggio)	T 1	20.19±3.52	ns	ns	T 1	19.13±4.6	ns	p=0.011	p=0.011
	T 2	19.62±3.59			T 2	19±3.9			
	T 3	19.44±3.68			T 3	20.75±3.92			
SGRQ (punteggio)	T 1	71.44±6.98	ns	ns	T 1	72.25±8.52	p=0.01	-	p<0.001
	T 2	72.81±7			T 2	69.56±9.41			
	T 3	-			T 3	-			

Fig. 4

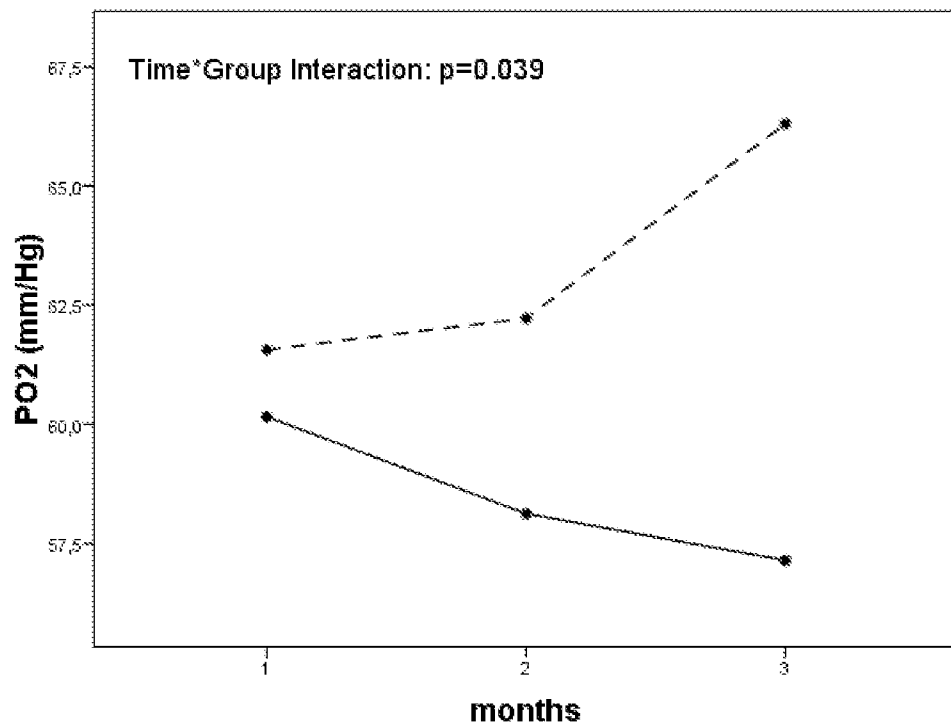


Fig. 5

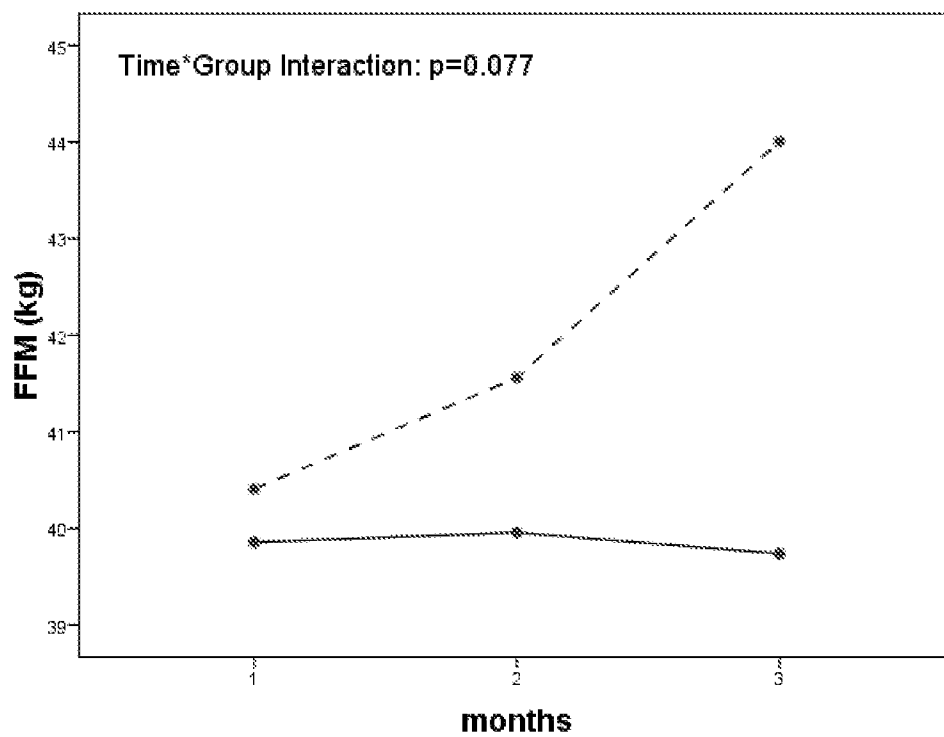


Fig. 6

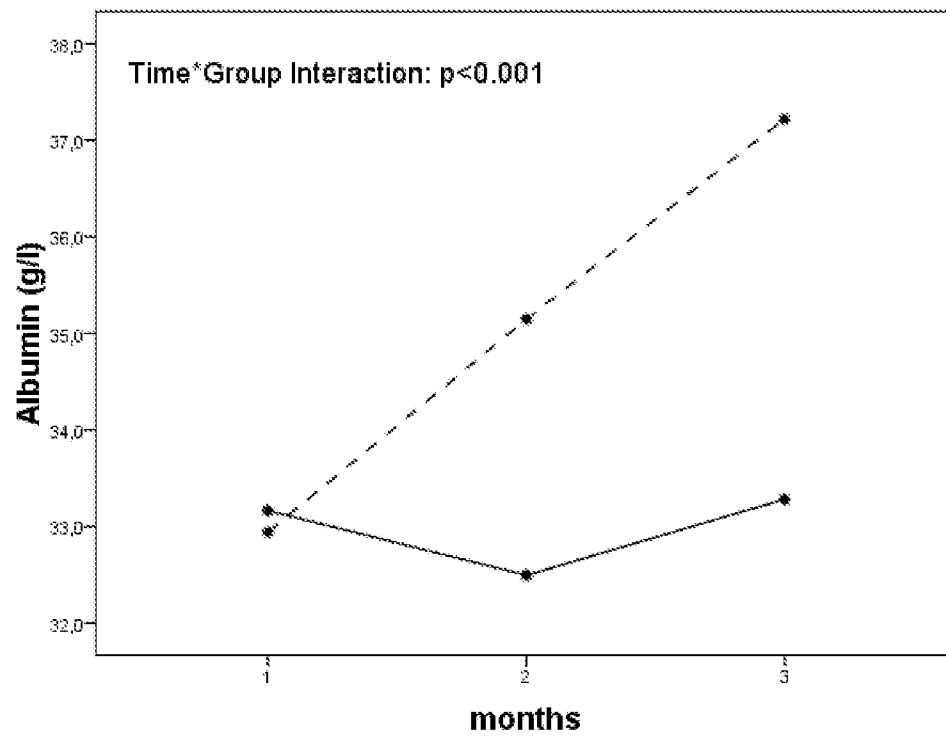


Fig. 7

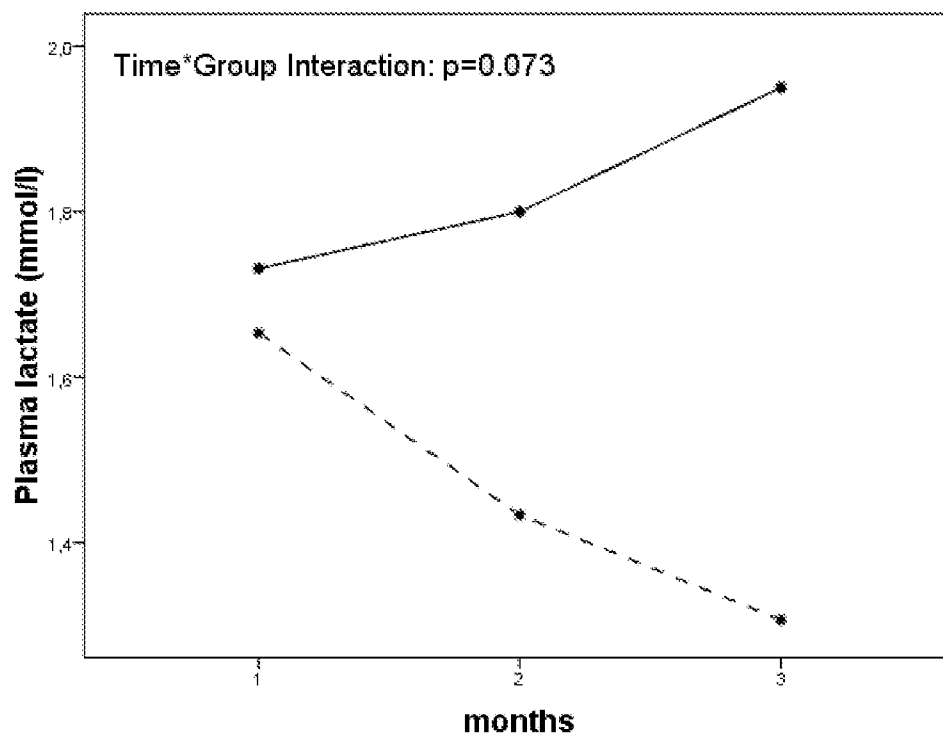


Fig. 8

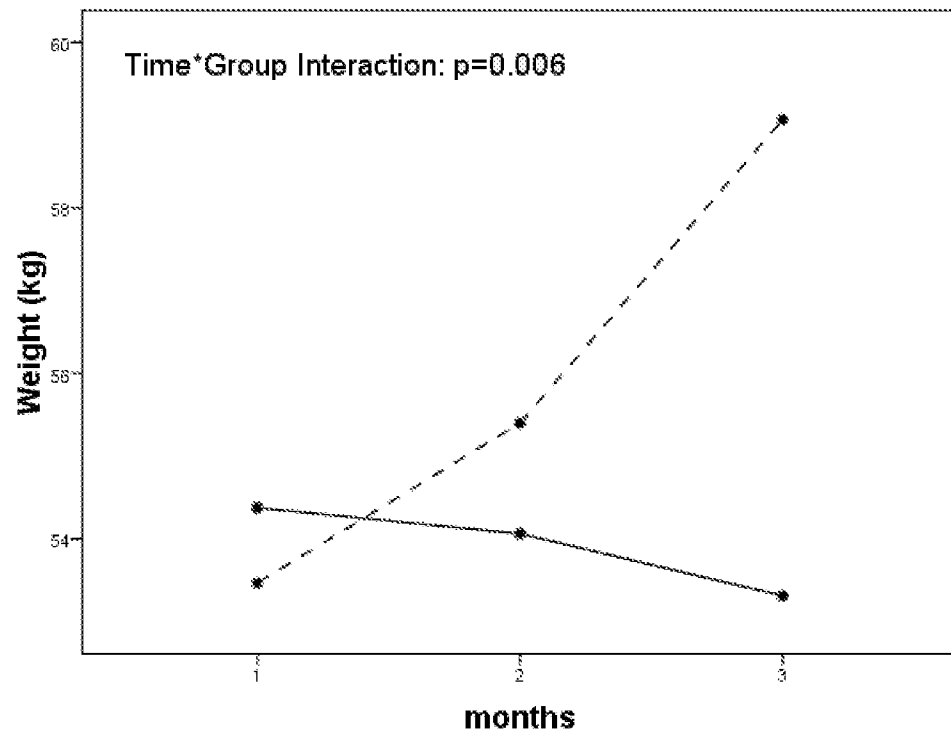


Fig. 9

