

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902022509A1

Publication Date

20130814

Applicant

SINTAL S.R.L.

Title

MATRICE MINERALE PER FORME SOLIDE DI PREPARAZIONI PER LA
SOMMINISTRAZIONE DI SOSTANZE NUTRITIVE E/O FARMACOLOGICHE,
USO DI TALE MATRICE MINERALE E PROCEDIMENTO PER REALIZZARLA

MATRICE MINERALE PER FORME SOLIDE DI PREPARAZIONI
PER LA SOMMINISTRAZIONE DI SOSTANZE NUTRITIVE E/O
FARMACOLOGICHE, USO DI TALE MATRICE MINERALE E
PROCEDIMENTO PER REALIZZARLA

DESCRIZIONE

Il presente trovato ha per oggetto una matrice minerale per forme solide di preparazioni per la somministrazione di sostanze nutritive e/o farmacologiche, l'uso di tale matrice minerale ed il procedimento per realizzarla.

Questa matrice minerale e le preparazioni che da essa derivano sono destinate all'uso umano e animale.

Spesso anche gli animali necessitano della somministrazione di particolari sostanze, medicinali o integratori dell'alimentazione.

In generale, quella di integrare la dieta con concentrati alimentari che apportano all'organismo sostanze di cui l'organismo stesso è in deficienza, è una pratica molto diffusa ai giorni d'oggi.

Gli animali ruminanti adulti, ad esempio, grazie all'azione della microflora batterica ruminale riescono a sintetizzare le vitamine idrosolubili del gruppo B e la vitamina K, ma con difficoltà le vitamine liposolubili A, D ed E, che devono essere



introdotte appositamente con la dieta. Nel caso particolare delle vacche da latte, gli elevati livelli produttivi comportano un aumento sensibile del fabbisogno di vitamine, anche di quelle idrosolubili, che pertanto devono anch'esse essere inserite nella dieta.

Il microbiota ruminale è anche in grado di utilizzare azoto inorganico per sintetizzare proteine, in particolare l'urea viene idrolizzata, dall'attività ureasica dei microorganismi ruminali, in anidride carbonica e ammoniaca; quest'ultima viene assorbita dai microorganismi ruminali e trasformata in proteina batterica. Tuttavia, le pareti del rumine sono permeabili all'ammoniaca, la quale se presente in eccesso può provocare un'intossicazione anche grave dell'animale; per questo motivo l'urea alimentare scompare rapidamente dal rumine dopo l'ingestione e in tal modo viene a mancare la sincronizzazione tra i processi di fermentazione dei carboidrati e delle fibre e la disponibilità di azoto inorganico da utilizzare per la sintesi proteica dei microorganismi ruminali.

Altri additivi nutrizionali da mettere a disposizione dell'organismo del ruminante possono



essere, oltre alle vitamine, amminoacidi, oligoelementi, additivi zootecnici classificati promotori della digestione, stabilizzatori della flora batterica intestinale, ecc.

In generale, le sostanze additive e/o farmacologiche sono facilmente reperibili in polvere da mescolare agli alimenti ma soprattutto quando gli animali vivono al pascolo, come i bovini e gli ovini, esse risultano difficili da somministrare, ancor più se la somministrazione dev'essere ripetuta periodicamente nel tempo.

In alternativa, per risolvere tale inconveniente esse possono essere fatte assumere mediante barre da far leccare all'animale oppure con l'ingestione di boli nei quali gli additivi alimentari e/o altre sostanze farmacologicamente attive, idrosolubili e/o liposolubili, vengono incorporati e da essi rilasciati gradualmente in tempi prolungati.

Infatti, tali boli sono dei composti costituiti in generale da una matrice in cui vengono dispersi gli additivi alimentari e le sostanze biologicamente attive per i quali sia richiesto un controllo della solubilità nel tempo.

Per ottenere una modulazione della cinetica di solubilità dei suddetti elementi, a costituire la



matrice ad oggi sono comunemente usati polimeri di varia natura, ad esempio la resina vegetale rosina (o colofonia), come riportato nel brevetto con numero di pubblicazione GB233452, oppure alcuni grassi idrogenati, che vengono tipicamente utilizzati per veicolare, ad esempio, l'amminoacido metionina e la vitamina B4 Colina, evitandone la degradazione ruminale, o ancora vengono impiegate alcune proteine quali la zeina, come da brevetto con numero di pubblicazione US4066754.

Quindi le matrici ad oggi comunemente impiegate per la realizzazione di forme solide di preparazioni (quali boli per animali ruminanti, ma anche pellet, pastiglie, compresse e granulati) a rilascio modificato, per la somministrazione di principi attivi alimentari e farmacologici, sono di tipo non minerale.

Tipicamente tali forme solide di preparazioni non apportano all'organismo altre sostanze nutritive se non quelle appositamente incorporate nella matrice, come spesso accade ad esempio con i boli per animali ruminanti.

Il compito del presente trovato è quello di realizzare una matrice di tipo minerale da usare per forme solide di preparazioni, che risulti in



grado di rilasciare sostanze nutritive ed ulteriori sostanze additive e/o farmacologiche aggiunte, modulandone la cinetica di solubilità e quindi il tasso di rilascio.

Nell'ambito di tale compito uno scopo del trovato è quello di somministrare agli animali, in modo controllato e costante, sostanze farmacologiche e nutritive per sopperire a carenze o per coprire fabbisogni nutrizionali, ad esempio mediante boli.

Un altro scopo del trovato è quello di proporre una matrice minerale che sia impiegabile per realizzare sia boli per animali ruminanti sia pellet, pastiglie, compresse e granulati.

Un ulteriore scopo del trovato è quello di proporre una matrice minerale realizzabile con componenti facilmente reperibili e con costi più bassi rispetto a quelle oggi in uso.

Questo compito, nonché questi ed altri scopi che meglio appariranno in seguito, sono raggiunti da una matrice minerale per forme solide di preparazioni per la somministrazione di sostanze nutritive e/o farmacologiche, caratterizzata dal fatto di comprendere in peso:

- acqua in percentuale compresa tra l'1% ed il 50%,
- cloruro di magnesio in percentuale compresa tra



il 5% ed il 90%,

- ossido di magnesio in percentuale compresa tra il 5% e l'80%.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi del trovato risulteranno maggiormente dalla descrizione di tre varianti realizzative preferite, ma non esclusive, della matrice minerale secondo il trovato e di quattro boli, realizzati con la matrice minerale secondo il trovato, di cui è illustrato negli uniti disegni, a titolo indicativo e non limitativo, l'andamento del rilascio di sostanze in essi contenute:

- la figura 1 illustra il grafico del rilascio di urea nel tempo, ottenuto con una prima composizione di bolo;

- la figura 2 illustra i grafici del rilascio di urea nel tempo, ottenuto con altre due composizioni di bolo;

- la figura 3 illustra il grafico del rilascio di urea nel tempo ottenuto con una quarta composizione di bolo.

Preferibilmente, il cloruro di magnesio utilizzato per questi preparati è sale esaidrato e l'ossido di magnesio viene ottenuto dalla calcinazione del carbonato di magnesio.



Più precisamente, secondo una prima possibile variante la matrice minerale convenientemente comprende in peso: acqua al 20%, cloruro di magnesio al 50% e ossido di magnesio al 30%.

In una seconda variante la matrice minerale comprende in peso acqua al 30%, cloruro di magnesio al 10% e ossido di magnesio al 60%.

In una terza variante la matrice minerale comprende in peso acqua all'8%, cloruro di magnesio all'84% e ossido di magnesio all'8%.

Vantaggiosamente, la matrice minerale è arricchita con sostanze additive e/o con sostanze farmacologicamente attive.

In particolare, tali sostanze additive sono scelte da gruppi di additivi organolettici, che vengono impiegati per modificare l'aroma o l'appetibilità di un preparato, quali possono essere ad esempio sostanze aromatizzanti come aromi naturali, sostanze sintetiche chimicamente definite o prodotti naturali botanicamente definiti; oppure sono scelte da gruppi di additivi nutrizionali, che vengono impiegati per sopperire alla carenza di particolari sostanze o per coprire i fabbisogni nutrizionali degli animali, quali ad esempio vitamine e provitamine, sostanze chimiche i cui



effetti sono simili a quelli delle vitamine, oligoelementi, amminoacidi e loro sali, urea e suoi derivati; o ancora possono essere scelti da gruppi di additivi zootecnici come ad esempio promotori della digestione e stabilizzatori della flora intestinale; oppure tra additivi tecnologici come conservanti e antiossidanti.

Più in particolare, gli esempi più sotto riportati con relativi risultati e diagrammi delle prove condotte, mostrano il rilascio di urea da alcuni boli realizzati con la prima variante di matrice minerale, a cui è stata aggiunta urea come additivo nutrizionale.

La matrice minerale, in alcuni degli esempi di bolo, è arricchita con coadiuvanti della solubilizzazione, scelti, in funzione della necessità, ad esempio tra le seguenti categorie: zuccheri; ossidi ed idrossidi di sodio, potassio, calcio e magnesio; sali di sodio, potassio, calcio e magnesio degli acidi cloridrico, fosforico, solforico, carbonico; silicati; emulsionanti; grassi ed oli.

Le sostanze additive di cui sopra, come anche i coadiuvanti o altre sostanze aggiunte alla matrice, si presentano opportunamente in forma granulare,



e/o in microcapsule e/o in forma liquida e/o nebulizzata.

Inoltre la matrice minerale impiegata per realizzare i boli per animali ruminanti è opportunamente rivestita con uno strato lipidico, preferibilmente costituito da olio di palma idrogenato o da altri oli vegetali idrogenati oppure da cere.

Lo stesso strato lipidico può incorporare composti minerali oppure, come riportato negli esempi di bolo, può incorporare emulsionanti.

Forma oggetto di brevetto anche l'uso della matrice minerale.

Essa, infatti può essere impiegata per realizzare boli per animali ruminanti, di cui sono riportati gli esempi realizzativi.

Vantaggiosamente la stessa matrice minerale può essere anche impiegata per realizzare pellet, pastiglie, compresse e granulati, anche destinati agli uomini e ad altri animali.

Ulteriormente forma oggetto di brevetto un procedimento che comprende le seguenti fasi per realizzare la matrice di cui sopra:

- una fase di mescolamento dell'acqua con il cloruro di magnesio e con l'ossido di magnesio a



formare una miscela,

- una fase di presa, durante la quale avviene l'indurimento della miscela.

La miscela dei tre componenti origina un impasto che può essere più o meno fluido. Se l'impasto è fluido esso può essere colato in stampi per la formazione di un bolo, altrimenti può essere pressato (o anche trafilato quando si vogliono realizzare pellet); inoltre la fluidità della miscela può essere modificata dall'aggiunta di altri ingredienti.

Nel caso in cui la matrice sia arricchita con le sostanze additive e/o sostanze farmacologicamente attive e/o coadiuvanti, il procedimento comprende un'ulteriore fase, che segue la fase di mescolamento e precede quella di presa, che è di inglobamento e di mescolamento di tali sostanze con la miscela.

Sono qui ora riportati alcuni possibili esempi di bolo realizzati usando la matrice minerale secondo il trovato ed i relativi risultati di prove sperimentali di solubilizzazione per verificarne la cinetica.

In una prima composizione il bolo presenta uno strato lipidico di olio di palma idrogenato in peso



pari al 3% dell'intero bolo e, sempre in peso, è composto al 25% dalla matrice minerale secondo il trovato nella sua prima variante e al 72% da urea in forma granulare.

Questo è stato testato in una soluzione di tampone fosfato di pH 6.1 a 38°C in cui si è dimostrato in grado di rendere disponibile l'urea per circa 6 giorni, (come illustrato nel grafico di figura 1) con un tasso medio pari a circa 0.5 grammi l'ora.

In una seconda composizione il bolo è costituito al 23% del suo peso dalla stessa matrice minerale, al 72% da urea in forma granulare e per il rimanente 2% da caolino.

Inoltre lo strato lipidico di olio di palma idrogenato, anche in questo caso di peso pari al 3%, incorpora un emulsionante, preferibilmente ricinoleato di glicerina polietilenglicole.

Secondo una terza composizione il bolo differisce dalla precedente per la presenza di calcio solfato emiidrato in sostituzione del caolino.

Questi due sono stati testati in condizioni analoghe alla precedente, in cui hanno dimostrato un tasso medio di rilascio dell'urea pari rispettivamente a 2 grammi l'ora e ad 1 grammo l'ora. I risultati sono riportati nel grafico di



figura 2, con una linea continua per la seconda composizione e con una tratteggiata per la terza.

Infine secondo una quarta composizione il bolo è costituito al 50% del suo peso dalla medesima matrice minerale usata per i precedenti boli, al 20% da urea in forma granulare e al 26% da microcapsule di urea, ed è rivestito, con un peso pari al 4%, dallo strato lipidico di olio di palma idrogenato senza l'aggiunta di emulsionanti.

Questo è stato testato in una soluzione di tampone fosfato di pH 6.1, ancora a 38°C, e come si evince dal grafico illustrato in figura 3 il rilascio di urea avviene nell'arco di circa 20 giorni, con un tasso medio pari a circa 68.8 mg/ora.

Le microcapsule di urea, che hanno peso pari al 26% del bolo, corrispondono al 13% di urea in forma pura, e collaborano ad allungare il tempo di rilascio, essendo caratterizzate da una velocità di solubilizzazione minore rispetto all'urea granulare.

È da notare che la velocità di solubilizzazione è anche influenzata dalla percentuale di matrice minerale nel bolo: in generale un aumento della percentuale di matrice minerale determina un allungamento dei tempi di rilascio dell'urea.



Inoltre, i risultati delle prove condotte sono stati riportati per boli realizzati con la prima versione di matrice minerale ottenuta secondo le percentuali di composizione sopra descritte, ma anche queste percentuali possono essere variate in funzione della cinetica di solubilizzazione ricercata.

È anche da notare che la matrice minerale residua risulta essere molto fragile nelle zone in cui l'urea si scioglie, pertanto il bolo si sgretola facilmente ed i costituenti della matrice entrano nel normale ciclo alimentare del ruminante, apportando all'animale ulteriori sostanze nutritive, il magnesio in particolare.

Inoltre il rivestimento facilita l'introduzione del bolo nel cavo orale dell'animale e la sua composizione può influire sulla cinetica di solubilizzazione dell'urea: come si vede dal confronto tra le prime due figure con l'aggiunta dell'emulsionante il bolo si discioglie più rapidamente nelle prime 24 ore, mentre successivamente l'inclinazione delle curve in figura 2 tende ad avvicinarsi a quella ottenuta per il primo bolo.

Si è in pratica constatato come il trovato



raggiunga il compito e gli scopi preposti realizzando una matrice minerale da usare per forme solide di preparazioni, che risulta in grado di apportare all'organismo sostanze nutritive minerali e di controllare la velocità di solubilizzazione di sostanze additive aggiunte, come accade per l'urea negli esempi di boli descritti.

Un altro vantaggio della matrice minerale secondo il trovato dipende dal fatto che permette di veicolare, oltre agli additivi alimentari, anche sostanze farmacologicamente attive.

Inoltre, gli additivi e le sostanze farmacologicamente attive possono essere inglobati alla matrice minerale in diverse forme (ad esempio liquide, granulari o granulari con rivestimento), venendo sottoposti preventivamente a trattamenti tecnologici che ne modificano la cinetica di solubilizzazione, come ad esempio lo spray cooling.

Un ulteriore vantaggio della matrice minerale secondo il trovato è che essa può essere impiegata per la realizzazione di un bolo destinato ad un ruminante adulto di grossa taglia, come ad esempio una vacca da latte, ma può anche essere impiegata in peso inferiore per la realizzazione di pellet, di compresse, di pastiglie e di granulati, anche



per il consumo umano, con opportune modifiche delle sostanze aggiunte e l'impiego di coadiuvanti diversi in funzione del tempo di rilascio.

Inoltre, i componenti impiegati per la matrice minerale sono facilmente reperibili e di costi relativamente bassi, pertanto l'impiego di questa matrice favorisce la produzione di boli, pellet, pastiglie, compresse e granulati a costi più contenuti rispetto ad equivalenti già noti.

Il trovato, così concepito, è suscettibile di numerose modifiche e varianti, tutte rientranti nell'ambito del concetto inventivo; inoltre, tutti i componenti potranno essere sostituiti da altri equivalenti, a seconda delle esigenze e dello stato della tecnica.



RIVENDICAZIONI

1) Matrice minerale per forme solide di preparazioni per la somministrazione di sostanze nutritive e/o farmacologiche, caratterizzata dal fatto di comprendere in peso:

- acqua in percentuale compresa tra l'1% ed il 50%,
- cloruro di magnesio in percentuale compresa tra il 5% ed il 90%,
- ossido di magnesio in percentuale compresa tra il 5% e l'80%.

2) Matrice minerale, secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere in peso:

- acqua al 20%,
- cloruro di magnesio al 50%,
- ossido di magnesio al 30%.

3) Matrice minerale, secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere in peso:

- acqua al 30%,
- cloruro di magnesio al 10%,
- ossido di magnesio al 60%.

4) Matrice minerale, secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere in peso:

- acqua all'8%,
- cloruro di magnesio all'84%,
- ossido di magnesio all'8%.



5) Matrice minerale, secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto di essere arricchita con sostanze additive e/o con sostanze farmacologicamente attive.

6) Matrice minerale, secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che dette sostanze additive e/o sostanze farmacologicamente attive o altre sostanze aggiunte a detta matrice minerale sono in forma granulare e/o in microcapsule e/o in forma liquida e/o nebulizzata.

7) Matrice minerale, secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che dette sostanze additive sono scelte da gruppi di additivi organolettici, additivi nutrizionali, additivi zootecnici.

8) Matrice minerale, secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detti additivi nutrizionali comprendono urea.

9) Matrice minerale, secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto di essere arricchita con coadiuvanti della solubilizzazione.

10) Matrice minerale, secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto



di essere rivestita da uno strato lipidico.

11) Uso della matrice minerale di cui alle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto che detta matrice minerale è impiegata per la realizzazione di boli per animali ruminanti.

12) Uso della matrice minerale di cui alle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto che detta matrice minerale è impiegata per la realizzazione di pellet.

13) Uso della matrice minerale di cui alle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto che detta matrice minerale è impiegata per la realizzazione di pastiglie.

14) Uso della matrice minerale di cui alle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto che detta matrice minerale è impiegata per la realizzazione di compresse.

15) Uso della matrice minerale di cui alle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto che detta matrice minerale è impiegata per la realizzazione di granulati.

16) Procedimento per realizzare la matrice minerale di cui alle rivendicazioni da 1 a 10, caratterizzato dal fatto di comprendere:

- una fase di mescolamento di detta acqua con detto

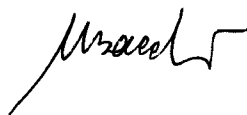


cloruro di magnesio e con detto ossido di magnesio a formare una miscela,

- una fase di presa, durante la quale avviene l'indurimento di detta miscela.

17) Procedimento, secondo una o più delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che detta fase di mescolamento è seguita da una fase di inglobamento e mescolamento di dette sostanze additive e/o di dette sostanze farmacologicamente attive e/o di detti coadiuvanti della solubilizzazione con detta miscela, detta fase di inglobamento e mescolamento precedendo detta fase di presa.

Dr. Ing. A. ...
Dott. ...
in ...
— No. 43 —



CLAIMS

1. A mineral matrix for solid forms of preparations for the administration of nutritional and/or pharmaceutical substances, characterized in that it comprises by weight:

- water in a percentage comprised between 1% and 50%,

- magnesium chloride in a percentage comprised between 5% and 90%,

- magnesium oxide in a percentage comprised between 5% and 80%.

2. The mineral matrix according to claim 1, characterized in that it comprises by weight:

- 20% water,
- 50% magnesium chloride,
- 30% magnesium oxide.

3. The mineral matrix according to claim 1, characterized in that it comprises by weight:

- 30% water,
- 10% magnesium chloride,
- 60% magnesium oxide.

4. The mineral matrix according to claim 1, characterized in that it comprises by weight:

- 8% water,

- 84% magnesium chloride,
- 8% magnesium oxide.

5. The mineral matrix according to one or more of the preceding claims, characterized in that it is enriched with additives and/or pharmaceutically active substances.

6. The mineral matrix according to one or more of the preceding claims, characterized in that said additives and/or pharmaceutically active substances or other substances added to said mineral matrix are in granular form and/or in microcapsules and/or in liquid form and/or in atomized form.

7. The mineral matrix according to one or more of the preceding claims, characterized in that said additives are selected from the groups of organoleptic additives, nutritional additives, zootechnical additives.

8. The mineral matrix according to one or more of the preceding claims, characterized in that said nutritional additives comprise urea.

9. The mineral matrix according to one or more of the preceding claims, characterized in that it is enriched with solubilization adjuvants.

10. The mineral matrix according to one or more of the preceding claims, characterized in that it is coated with a lipid layer.

11. Use of the mineral matrix according to claims 1 to 10, characterized in that said mineral matrix is used to manufacture boluses for ruminants.

12. Use of the mineral matrix according to claims 1 to 10, characterized in that said mineral matrix is used to manufacture pellets.

13. Use of the mineral matrix according to claims 1 to 10, characterized in that said mineral matrix is used to manufacture pills.

14. Use of the mineral matrix according to claims 1 to 10, characterized in that said mineral matrix is used to manufacture tablets.

15. Use of the mineral matrix according to claims 1 to 10, characterized in that said mineral matrix is used to manufacture granulates.

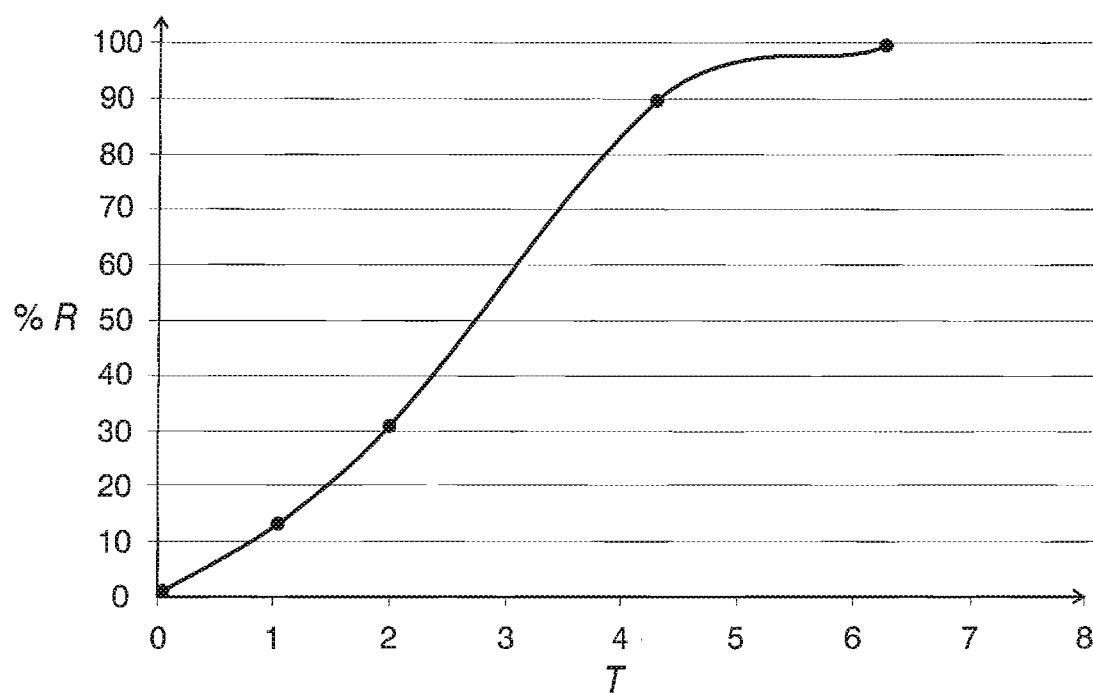
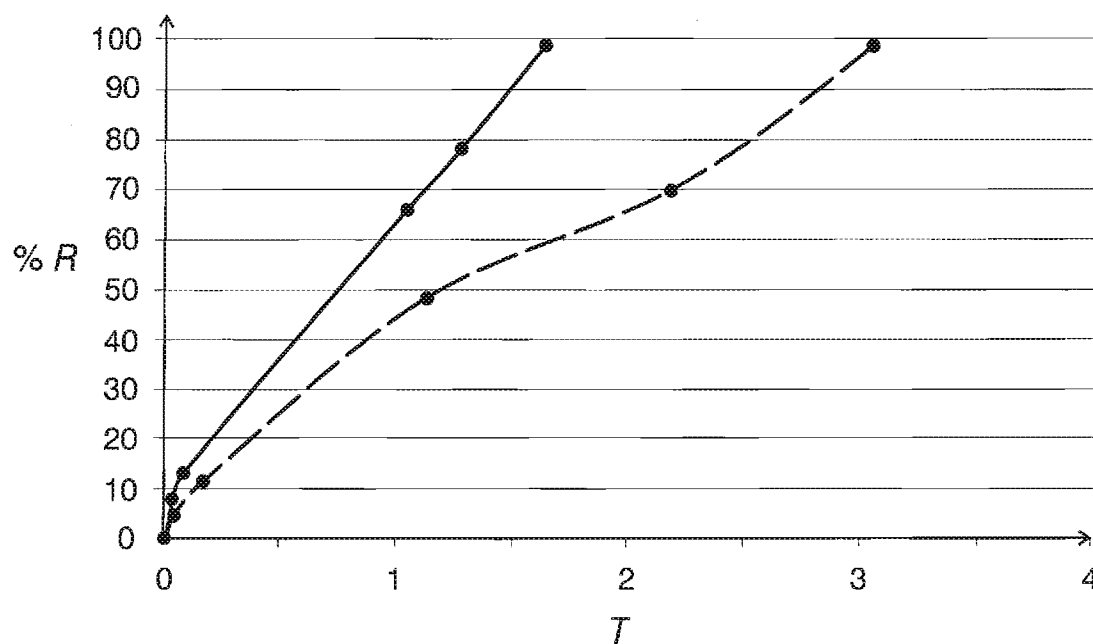
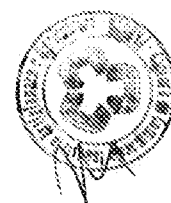
16. A method for manufacturing the mineral matrix according to claims 1 to 10, characterized in that it comprises:

- a step of mixing said water with said magnesium chloride and with said magnesium oxide

so as to form a mixture,

- a setting step, during which said mix hardens.

17. The method according to one or more of the preceding claims, characterized in that said step of mixing is followed by a step of embedding and mixing said additives and/or said pharmaceutically active substances and/or said solubilization adjuvants with said mixture, said step of embedding and mixing preceding said step of setting.

*Fig. 1**Fig. 2*

Dr. Ing. *Alberto Sacchin*
Ordine Nazionale dei Consulenti
in Proprietà Industriale
— No. 43 —

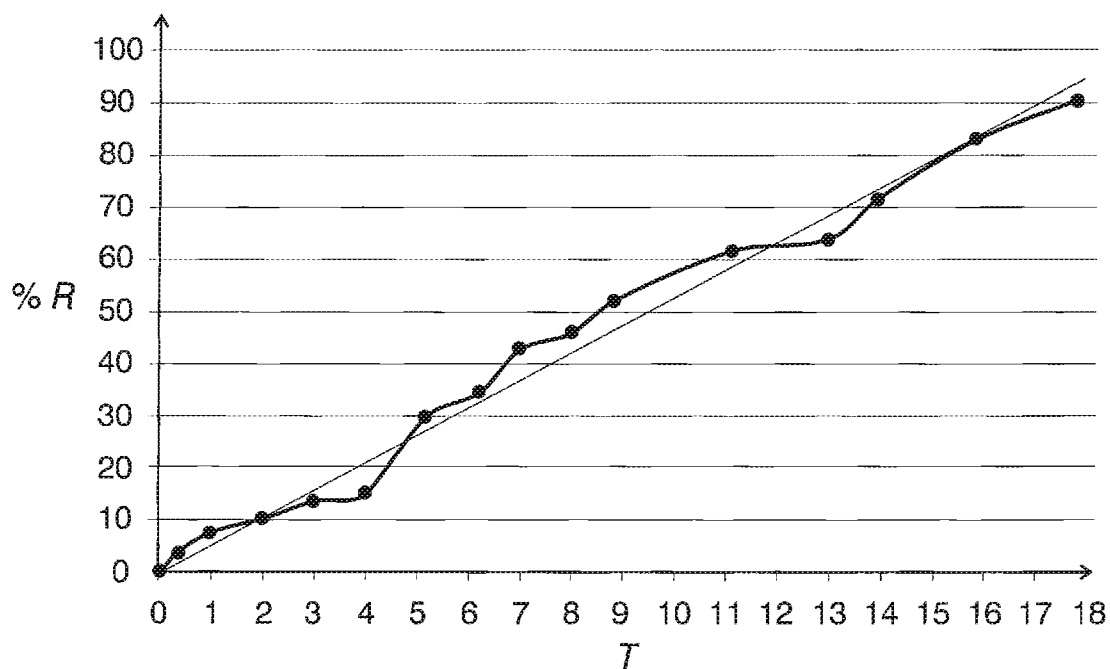
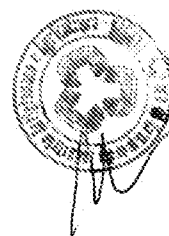


Fig. 3



Dr. Ing. *Alberto Bacchin*
Ordine Ingegnieri del Canton
in Progettazione Industriale
— No. 43 —